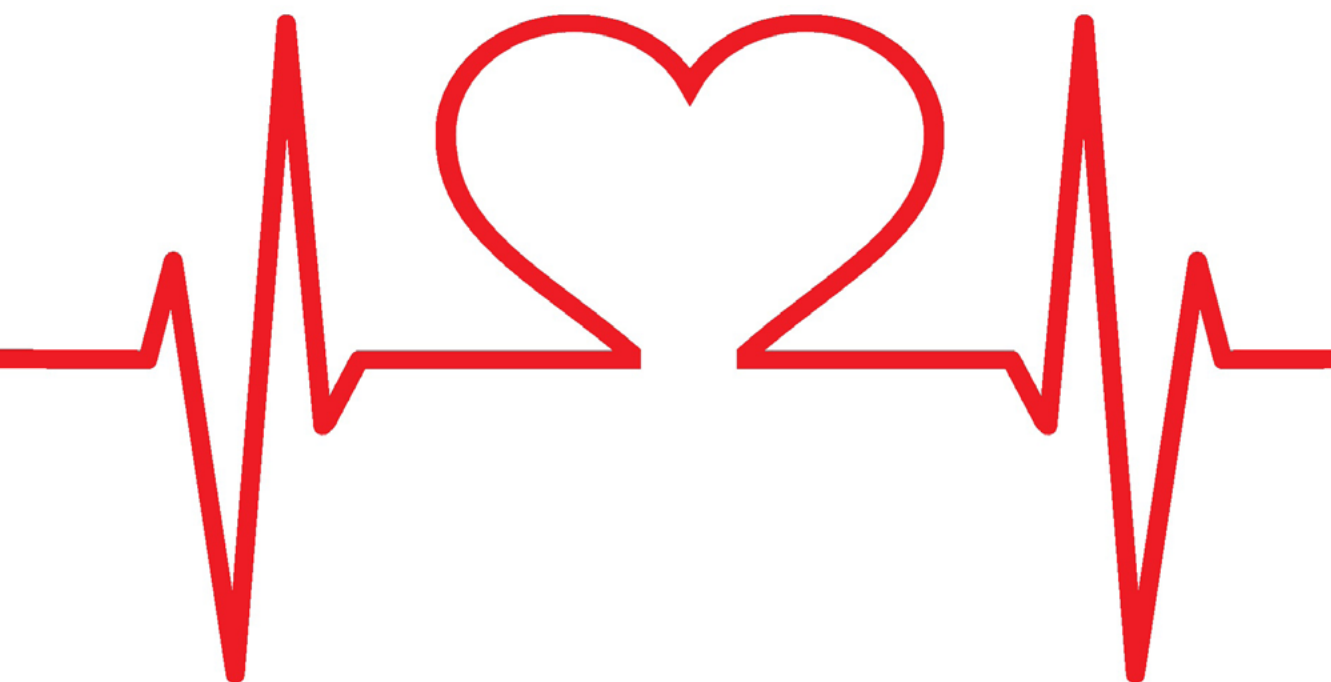


PROBLEMY NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU TOM 6

Praca zbiorowa pod redakcją
Klaudii Pujer



Recenzenci

dr hab. Edyta Barnaś, prof. UR
dr Klaudia Pujer

Redakcja

dr Klaudia Pujer

PROBLEMY NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU. TOM 6

exante.com.pl, wydawnictwoexante.pl, Wrocław 2018

Nie wszystkie prawa zastrzeżone: tekst niniejszej publikacji jest dostępny na licencji
Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0)

Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworów zależnych
4.0 Międzynarodowe

Zezwala się na wykorzystanie publikacji zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej
informacji licencyjnej oraz wskazania Wydawnictwa (jako licencjobiorcy praw
do korzystania z tekstów) i Autorów (jako właścicieli praw do tekstów).

Treść licencji jest dostępna na stronie:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/pl/legalcode.pl>

Źródło zdjęć na okładce: pixabay.com (InspiredImages) udostępnione na licencji
CC0 Creative Commons, Public Domain, treść licencji jest dostępna na stronie:

<https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/legalcode.pl>

Wersja elektroniczna publikacji jest wersją pierwotną

Wydawnictwo Exante

Exante Wydawnictwo Naukowe

dr Klaudia Pujer

ul. Buforowa 24 lok. 10, 52-131 WROCŁAW

tel. + 48 606 168 165

wydawnictwo@exante.com.pl

www.exante.com.pl

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść, formę i styl rozdziałów

Ark. wyd. 6

ISBN 978-83-66187-10-8 (PDF)

ISBN 978-83-66187-11-5 (oprawa miękka)

PROBLEMY NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU TOM 6

Praca zbiorowa pod redakcją
Klaudii Pujer

Exante
Wrocław 2018

Spis treści

WSTĘP	7
1. KLINICZNE ZNACZENIE NEGATYWNEGO WYNIKU BADANIA DNA HPV	11
Marek Sikorski	
WPROWADZENIE.....	11
ELIMINACJA ZAKAŻENIA HPV I JEGO PRZEWLEKANIE SIĘ	12
BADANIA DNA HPV W PROGRAMACH PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY	13
METODY WYKRYWANIA DNA HPV W KOMÓRKACH SZYJKI MACICY	13
HISTORIA INDYWIDUALNA ZAKAŻEŃ HPV W OBRĘBIE SZYJKI MACICY	15
<i>Pierwotnie pozytywny wynik badania DNA HPV.....</i>	<i>16</i>
<i>Dalsze losy pierwotnego zakażenia HPV i implikacje kliniczne.....</i>	<i>18</i>
PODSUMOWANIE	19
PIŚMIENNICTWO.....	19
 2. DOTYCHCZASOWE UDOKUMENTOWANE EFEKTY POPULACYJNE PROGRAMÓW PROFILAKTYCZNYCH SZCZEPIEŃ PRZECIW HPV	 21
Marek Sikorski	
WPROWADZENIE.....	21
WYBÓR TYPÓW HPV, PRZECIWKO KTÓRYM POŻĄDANE JEST UZYSKANIE ODPORNOŚCI	21
OCENA REALNEJ POPULACYJNEJ SKUTECZNOŚCI SZCZEPIEŃ W ODNIESIENIU DO BADAŃ KLINICZNYCH	23
WPŁYW SZCZEPIEŃ NA CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZAKAŻEŃ HPV W POPULACJI.....	24
ZAPOBIEGANIE RAKOWI SZYJKI MACICY I ZMIANOM PRZEDNOWOTWOROWYM	26
<i>Dane z badań klinicznych.....</i>	<i>26</i>
<i>Dane z populacyjnych obserwacji poszczepiennych</i>	<i>27</i>
ZAPOBIEGANIE ZMIANOM W OBRĘBIE ZEWNĘTRZNYCH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH	28
<i>Dane z badań klinicznych.....</i>	<i>28</i>
<i>Dane z obserwacji populacyjnych poszczepiennych</i>	<i>29</i>
PODSUMOWANIE	30
PIŚMIENNICTWO.....	30

3. KONTROWERSJE WOKÓŁ PROFILAKTYKI WTÓRNEJ RAKA SZYJKI MACICY W GRUPIE KOBIET W WIEKU ŚREDNIM (*MID-ADULT WOMEN*) 33

Marek Sikorski, Aleksandra Słopiecka

WPROWADZENIE.....	33
CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZAKAŻEŃ GENITALNYCH HPV W WIEKU ŚREDNIM.....	34
CZYNNIKI REAKTYWUJĄCE ZAKAŻENIE LATENTNE	36
NASTĘPSTWA REAKTYWACJI LATENTNYCH ZAKAŻEŃ HPV W WIEKU ŚREDNIM	37
PODSUMOWANIE	39
PIŚMIENICTWO.....	39

4. ZASTOSOWANIE PESSARÓW POCHWOWYCH W OBNIŻENIU I WYPADANIU NARZĄDU RODNEGO 43

Monika Stajniak, Marek Sikorski

WPROWADZENIE.....	43
RODZAJE PESSARÓW STOSOWANYCH PRZY ZABURZENIACH STATYKI NARZĄDU RODNEGO	45
POWIKŁANIA	48
PODSUMOWANIE	49
PIŚMIENICTWO.....	49

5. PORONIENIA SAMOISTNE – EPIDEMIOLOGIA, ETIOPATOGENEZA ORAZ POSTĘPOWANIE 51

Monika Pośłowska, Mateusz Pośłowski

WPROWADZENIE.....	51
EPIDEMIOLOGIA.....	52
ETIOPATOGENEZA	52
DIAGNOSTYKA.....	55
POWIKŁANIA PORONIENIA.....	56
LECZENIE	57
PODSUMOWANIE	57
PIŚMIENICTWO.....	58

6. WIEDZA STUDENTÓW PŁCI MĘSKIEJ W ZAKRESIE BUDOWY I FUNKCJONOWANIA UKŁADU ROZRODCZEGO – ELEMENT KSZTAŁTOWANIA ZACHOWAŃ PROZDROWOTNYCH W KONTEKŚCIE PROFILAKTYKI ZDROWIA..... 61

Dominika Kamińska, Tomasz Jurys, Bartłomiej Burzyński

WPROWADZENIE.....	61
MATERIAŁ I METODY	62
WYNIKI	62
DYSKUSJA.....	65
PODSUMOWANIE	67
PIŚMIENICTWO.....	68

7. WPŁYW LĘKU NA POWSTAWANIE BRUKSIZMU U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH – PRZEGLĄD LITERATURY Z LAT 2013-2018..... 71

Grzegorz Zieliński, Marta Suwała, Jacek Szkutnik

WPROWADZENIE.....	71
MATERIAŁ I METODY	73
WYNIKI	77
DYSKUSJA.....	77
PODSUMOWANIE	78
PIŚMIENICTWO.....	79

8. JAKOŚĆ ŻYCIA W OPINII PACJENTÓW PO STRUMEKTOMII..... 81

Renata de Pourbaix, Maciej Kielar, Jolanta Stępnik

WPROWADZENIE.....	81
MATERIAŁ I METODYKA	83
WYNIKI BADAŃ WŁASNYCH	84
DYSKUSJA.....	89
PODSUMOWANIE	91
PIŚMIENICTWO.....	91

9. MARSKOŚĆ WĄTROBY. CZĘŚĆ I. CZYNNIKI INDUKUJĄCE ORAZ PRZEBIEG CHOROBY 93

Jolanta Stępnik, Renata de Pourbaix, Konrad Stępnik

WPROWADZENIE.....	93
EPIDEMIOLOGIA.....	94
ETIOPATOGENEZA	94
PODZIAŁY MARSKOŚCI WĄTROBY	96
OBJAWY.....	96
POWIKŁANIA	98
PODSUMOWANIE	102
PIŚMIENICTWO.....	102

Wstęp

Oddajemy w ręce Czytelników kolejny – szósty – tom poświęcony wybranym problemom nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Publikacja ma charakter wielowątkowy i składa się z dziewięciu rozdziałów, z których większość poświęcono problemom z obszaru ginekologii. Niniejszy tom jest efektem współpracy badaczy przede wszystkim z Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach, ale również Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego czy Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Chełmie.

Przedstawiona tematyka w trzech pierwszych opracowaniach naukowych stanowi cenne źródło wiedzy na temat profilaktyki raka szyjki macicy w kontekście analizy wyników populacyjnych programów szczepień przeciw HPV, znaczenia i postępowania w sytuacji wykrycia negatywnego wyniku DNA HPV, w tym także w odniesieniu do kobiet w wieku średnim. Wszystkie opracowania tworzą spójną całość wpisując się w kontynuację rozważań na płaszczyźnie onkologii ginekologicznej.

Celem rozdziału pierwszego, pt. *Kliniczne znaczenie negatywnego wyniku badania DNA HPV*, autorstwa Marka Sikorskiego jest przedstawienie klinicznych zagrożeń związanych z modyfikacją działań profilaktycznych u kobiet z negatywnym (prawidłowym) wynikiem badania DNA HPV w obrębie szyjki macicy. Jego zastosowanie jest uznanym klinicznie postępowaniem zmierzającym do optymalizacji programów przesiewowych, co opiera się na wysokiej wartości predykcyjnej wyniku pozytywnego. Wynik negatywny tego badania u pacjentek po uprzednio stwierdzonym zakażeniu HPV stanowi jednak sytuację klinicznie problematyczną: może bowiem odzwierciedlać zarówno spontaniczną eradykację wirusa, jak i przejście zakażenia HPV w formę latentną, z dużym prawdopodobieństwem jej reaktywacji w stanach obniżonej sprawności układu immunologicznego i nie powinien zatem stanowić przesłanki do zaniechania dalszych, intensywnych badań profilaktycznych.

W rozdziale drugim, pt. *Dotychczasowe udokumentowane efekty populacyjne programów profilaktycznych szczepień przeciw HPV*, Marek Sikorski ocenia populacyjną skuteczności szczepień przeciw HPV w oparciu o dane z obserwacji epidemiologicznych pozyskanych w okresie kilku pierwszych

lat od wprowadzenia programów populacyjnej immunizacji przeciw tym zakażeniom. Okres obserwacji populacyjnej jest jeszcze krótki, ale dane pokazują istotne statystycznie obniżenie częstości występowania zakażeń HPV typami szczepionkowymi w populacji zaszczepionej, radykalne zmniejszenie w niej częstości występowania brodawek płciowych oraz pierwsze sygnały świadczące o spadku zapadalności na CIN2/3 związanych z HPV typami szczepionkowymi. Dane te potwierdzają słuszność prowadzenia populacyjnych programów szczepień przeciw HPV.

Rozdział trzeci, pt. *Kontrowersje wokół profilaktyki wtórnej raka szyjki macicy w grupie kobiet w wieku średnim (mid-adult women)*, opracowali Marek Sikorski i Aleksandra Słowiecka. Celem rozdziału jest wskazanie szczególnych cech przebiegu zakażeń genitalnych HPV u kobiet w wieku średnim, predestynujących je do uzyskiwania fałszywie uspokajających wyników badań profilaktycznych opartych na ocenie molekularnej DNA HPV. Zapadalność na zakażenia genitalne HPV w grupie kobiet w wieku 40-60 lat jest, pomimo zmniejszenia aktywności seksualnej, wysoka – z istotnym odsetkiem przypadków nawrotów zakażeń typami HPV, które wcześniej prawdopodobnie przeszły w stan utajenia. Mnogie czynniki ograniczające skuteczność reakcji immunologicznej na poziomie nabłonkowym mogą prowadzić do re-detekcji DNA HPV, jako następstwa reaktywacji zakażenia latentnego w tej grupie wiekowej.

Monika Stajniak i Marek Sikorski to autorzy rozdziału czwartego, pt. *Zastosowanie pessarów pochwowych w obniżeniu i wypadaniu narządu rodnego*. Ponieważ schorzenie to ma etiologię wieloczynnikową i może dotyczyć kobiet w różnym wieku, zasadnym wydaje się szerzenie wiedzy na temat sposobów zapobiegania i radzenia sobie z pojawiającymi się dolegliwościami. Zamysłem autorów opracowania jest pokazanie, jaką rolę obok tradycyjnych form leczenia operacyjnego, które też ma swoje ograniczenia i skuteczność, spełniają pessary pochwowe.

Rozdział piąty, pt. *Poronienia samoistne – epidemiologia, etiopatogeneza oraz postępowanie*, opracowali Monika Pośłowska i Mateusz Pośłowski. W pracy autorzy przedstawili tematykę wprowadzającą Czytelnika w epidemiologię i etiologię zjawiska, zasady diagnostyki, krótko omawiając postępowanie farmakologiczne i możliwe powikłania po poronieniu.

Rozdział szósty, pt. *Wiedza studentów płci męskiej w zakresie budowy i funkcjonowania układu rozrodczego – element kształtowania zachowań prozdrowotnych w kontekście profilaktyki zdrowia*, przygotowali Dominika Kamińska, Tomasz Jurys i Bartłomiej Burzyński. Celem pracy uczyniono zbadanie podstawowej wiedzy polskich studentów uczelni wyższych w zakresie budowy i funkcjonowania układu rozrodczego kobiet i mężczyzn. Rozdział ma charakter badawczy. Uzyskane wnioski z badań wskazują na znaczące braki w elementarnej wiedzy wśród przebadanych studentów

płci męskiej uczelni wyższych. Przyczynami braku tych podstawowych informacji u studentów jest ich przekonanie o oczywistości tej wiedzy, lekceważeniu problemu braku tej wiedzy oraz bagatelizowanie istoty edukacji seksualnej już na wczesnych etapach szkolnictwa.

Grzegorz Zieliński, Marta Suwała i Jacek Szkutnik to autorzy rozdziału siódmego, pt. *Wpływ lęku na powstawanie bruksizmu u pacjentów pediatrycznych –przegląd literatury z lat 2013-2018*. Materiał do badania stanowiły publikacje wyszukane przy wykorzystaniu baz publikacji: PubMed, ResearchGate i Google Scholar. W celu identyfikacji odpowiednich publikacji, wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu kombinacji słów kluczy: „bruxism”, „children”, „anxiety” (według Medical Subject Headings–MeSH). Z analizy zebranego materiału wynika, że lęk wpływa na powstawanie bruksizmu u pacjentów pediatrycznych.

Rozdział ósmy, pt. *Jakość życia w opinii pacjentów po strumektomii*, opracowali Renata de Pourbaix, Maciej Kielar i Jolanta Stępnik. Choroby tarczycy występują u kobiet kilka razy częściej niż u mężczyzn, a operacyjne usunięcie gruczołu często pozostaje jedyną skuteczną metodą leczenia. W Polsce wykonuje się około 25 000 strumektomii rocznie. Jakość życia chorych po operacji rzadko jest przedmiotem badań. Celem pracy jest ocena jakości życia pacjentów po operacyjnym usunięciu tarczycy, a także poznanie opinii chorych na temat ich aktywności bio-, psycho-, społecznej. Badania przeprowadzono metodą sondażu diagnostycznego, techniką ankietowania wśród 75 pacjentów miejskiej poradni endokrynologicznej. W badanej grupie 77,33% ankietowanych jest zadowolonych z obecnej jakości swojego życia, jakość życia jako negatywną ocenia 18,67% badanych, stosunek ambiwalentny wyraziło 8% grupy badawczej. Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 22,67 % chorych, porażenie nerwu krtaniowego wstecznego i niedoczynność przytarczyc stanowiły odpowiednio 47,06% i 41,18%. Najgorzej oceniali swoją jakość życia pacjenci po operacji z powodu raka – 100% niezadowolonych osób wśród respondentów z tą jednostką chorobową. 94,67% chorych po zabiegu resekcyjnym tarczycy przyjmowało substytuty hormonów tarczycy, mimo to u 14,67% doszło do odrostu tarczycy. Wszyscy respondenci byli pod opieką endokrynologa do czasu przeprowadzenia badania. W badanej grupie u 68% stwierdzono wysoki stopień akceptacji choroby i zmiany wyglądu po operacji. Większość ankietowanych po usunięciu tarczycy pozytywnie ocenia jakość swojego życia. Na jakość życia wpływa nie tylko choroba i wystąpienie powikłań, ale także wiek oraz zadowolenie z życia osobistego i rodzinnego. Nie udowodniono istotnego wpływu bólu pooperacyjnego na postrzeganie jakości życia, co świadczy o skuteczności pozabiegowego leczenia bólu.

Tom zamyka rozdział dziewiąty, pt. *Marskość wątroby. Część I. Czynniki indukujące oraz przebieg choroby*, który przygotowali Jolanta Stępnik, Re-

nata de Pourbaix i Konrad Stępnik. Marskość wątroby jest końcowym etapem procesów wywołanych przez wiele czynników etiologicznych. Na skutek przebudowy narządu i zaburzeń jego czynności dochodzi do powikłań, które w istotny sposób pogarszają jakość życia pacjentów. W Polsce umieralność z powodu marskości wątroby rośnie i choroba ta staje się ważnym problemem zdrowotnym. Celem pracy uczyniono analizę wybranych czynników mających wpływ na mechanizm powstawania oraz obraz kliniczny choroby. W pracy wykorzystano analizę piśmiennictwa dotyczącego zagadnień przyczyn, objawów i powikłań marskości wątroby. Z badań wynika, że spektrum kliniczne i rokownicze marskości jest bardzo rozległe. W rozdziale przybliżono mechanizm powstawania oraz zidentyfikowano najczęstsze przyczyny choroby. Przedstawiono również podział marskości wątroby, z uwzględnieniem etiologii i wielkości guzków regeneracyjnych. W publikacji omówiono typowe objawy fizykalne, pojawiające się w miarę postępu choroby, jej przebieg w okresie wydolności narządu oraz w fazie niewyrównanej. Przedstawiono najczęstsze powikłanie, którym jest nadciśnienie wrotne, jego następstwa oraz opisano zespół objawów encefalopatii, powstających na skutek wzrostu stężenia amoniaku we krwi. Objawy procesu marskości wątroby w istotny sposób obniżają jakość życia pacjentów z tą chorobą. Istnieje potrzeba oceny aspektów życia, na które ma wpływ dane schorzenie oraz identyfikacja czynników mogących poprawić jakość funkcjonowania chorych.

Intencją niniejszego wydania jest wyeksponowanie aktualnych problemów nauk medycznych oraz nauk o zdrowiu, głównie w obszarze ginekologii, w tym zwrócenie uwagi na najnowsze rozwiązania z pogranicza nauk, ale też obszary wymagające dalszych opracowań naukowych.

Klaudia Pujer i Zespół Autorski

1. KLINICZNE ZNACZENIE NEGATYWNEGO WYNIKU BADANIA DNA HPV

Marek Sikorski

Słowa kluczowe: DNA HPV, szyjka macicy, zakażenie latentne.

Wprowadzenie

Od kilkunastu lat ugruntowuje się pogląd na etiopatogenezę raka szyjki macicy, w której za czynnik niezbędny powszechnie uznawane są przewlekłe zakażenia tego narządu wysokoonkogennymi typami ludzkiego wirusa brodawczaka (HPV – *Human Papillomavirus*). Zakażenie w ponad 95% przenoszone jest drogą płciową, wykazując najwyższą częstość występowania i zapadalność pośród wszystkich nabywanych tą drogą zakażeń. Zakażeni mężczyźni stanowią zarówno rezerwuuar zakażenia, jak i wektor transmisji patogenu. Do klasycznych czynników ryzyka nabycia zakażenia HPV u kobiet zalicza się wczesną inicjację seksualną, liczbę partnerów seksualnych, zarówno życiowych, jak i w okresie ostatniego roku, nieobrzezanie partnera, niestosowanie barierowych środków antykoncepcyjnych. Najwyższą częstość występowania genitalnych zakażeń HPV stwierdza się w większości badań w grupach wiekowych 20-24 lata, co na ogół odpowiada okresowi 2-3 lat po pierwszym współżyciu i osiąga ona wówczas wartość 35-45%. W wyższych grupach wiekowych częstość występowania stopniowo zmniejsza się, uzyskując wartość plateau na poziomie 15-20%, by w wieku okołomenopauzalnym osiągnąć swój drugi „szczyt”, już nie tak wysoki, sięgający ok 25%. O łatwości nabywania zakażeń HPV w młodym wieku świadczy skumulowana zapadalność dla grupy kobiet współżyczących przez rok od inicjacji seksualnej z jednym partnerem, która w badaniach Winer i wsp. wyniosła 28,5%, zaś po 3 latach osiągnęła wartość 50% [1, ss. 279-282].

Eliminacja zakażenia HPV i jego przewlekanie się

Na skutek aktywacji mechanizmów odporności komórkowej u 90% sprawnych immunologicznie kobiet infekcja zostaje wyeliminowana na ogół nie później niż po 2 latach, przy znacznie szybszej eliminacji w młodszych grupach wiekowych. Mediana czasu trwania zakażenia typami wysokoonkogennymi wśród dziewcząt w wieku 14-17 lat wynosi 226 dni, zaś dla typów niskiego ryzyka jedynie 170 dni [2, ss. 182-192]. W populacji kobiet amerykańskich w wieku 14-59 lat z prawidłowymi wynikami badań cytologicznych najczęściej występującymi typami są niskoonkogenne typy 62, 84, 89 (odpowiednio 3,3%; 3,3% oraz 2,4%) zaś z typów wysokoonkogennych typ 53, 52, 59 i 66 (odpowiednio 2,8%, 2,3%, 1,9% i 1,6%) [3, ss. 813-819]. Częstość występowania typu 16 (1,5%) stawia go dopiero na miejscu 6 pośród typów wysokoonkogennych, zaś typu 18 (0,8%) – na miejscu 9.

Przewlekane zakażenie HPV stwarza warunki do produktywnej replikacji HPV, a co za tym idzie wysokiej zakaźności w relacjach seksualnych oraz pojawienia się w obrębie nabłonka szyjki macicy zmian śródplaskonabłonkowych niskiego stopnia – wykrywanych i opisywanych cytologicznie jako LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion*), histopatologicznie zaś jako CIN 1 (śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 1 – CIN – *cervical intraepithelial neoplasia*). Takie zmiany często ulegają spontanicznej regresji, jednak przedłużająca się retencja episomalnego wirusowego DNA i względna niestabilność chromosomalna komórek nabłonkowych sprzyja inkompleksji materiału genetycznego do DNA gospodarza, co wiedzie do nadekspresji onkogenów HPV (E6 i E7) i nadaktywności ich odpowiednich białkowych produktów. W epigenetycznych mechanizmach modulacji aktywności genów gospodarza (głównie hypermetylacji genów supresorowych guzów – *tumor suppressor genes*) onkoproteiny HPV wywołują niekontrolowaną proliferację komórek nabłonka szyjki macicy wraz z utratą ich zdolności do różnicowania się [4, ss. 50-55]. W ocenie cytologicznej taki stan komórkowy opisywany jest jako zmiana śródnabłonkowa wysokiego stopnia (HSIL) lub histopatologicznie jako CIN2-3 (śródplaskonabłonkowa neoplazja stopnia 2-3). CIN2 + uważany jest za bezpośredni stan przedrakowy i stanowi cel badań przesiewowych stosowanych w profilaktyce raka szyjki macicy. Pula hiperproliferujących komórek nabłonkowych stanowi rezerwuuar akumulacji nieskorygowanych defektów chromosomalnych i genowych, co wraz z upływem czasu prowadzi do uzyskania przez nie złośliwego fenotypu [5, s. 0133670; 6, ss. 371-375].

Badania DNA HPV w programach profilaktyki raka szyjki macicy

Biorąc pod uwagę niezbędność zakażenia HPV dla rozwoju raka szyjki macicy i uwzględniając jednocześnie, że nie jest ona warunkiem wystarczającym do jego powstania, kuszącym klinicznie stało się wykorzystanie wykrywania DNA HPV w materiale komórkowym pobranym z szyjki macicy. Znając relatywnie niską czułość klasycznej, cytologicznej metody skriningu prowadzonego w profilaktyce raka szyjki macicy – opartej na stosowanej od lat 50. XX wieku ocenie morfologii komórek nabłonkowych złuszczonej z tarczy szyjki macicy – nieprzekraczającą w większości badań 80%, zasadnym byłoby uznanie za bezpieczną onkologicznie sytuację, w której nie wykrywa się obecności DNA HPV, oraz przeciwnie – uznanie za wymagającą dalszej weryfikacji taką sytuację, w której wynik DNA HPV jest pozytywny. Skrining oparty wyłącznie na badaniu DNA HPV w grupach kobiet o niskim wieku (poniżej 30. roku życia), w których częstość występowania przemijających, klinicznie nieistotnych zakażeń HPV jest bardzo wysoka, przynosić może wiele wyników pozytywnych, które jednak w kontekście jego istotnego punktu końcowego (wykrycie zmiany nabłonkowej o potencjale onkogennym – CIN 2+) są wynikami fałszywie pozytywnymi. Pozytywna wartość predykcyjna oznaczeń DNA HPV zasadniczo wzrasta zaś w wyższych wiekowo grupach kobiet. O ile jednak wynik fałszywie pozytywny nie stanowi realnego zagrożenia dla badanej kobiety (naraża ją jedynie na weryfikację, najczęściej poprzez wykonanie badania kolposkopowego), to wynik fałszywie negatywny niesie ze sobą ryzyko utraty takiej kobiety z danej rundy badań przesiewowych i uniemożliwienie szybkiej detekcji stanu przednowotworowego/nowotworu.

Metody wykrywania DNA HPV w komórkach szyjki macicy

Wykrywanie obecności DNA HPV w materiale złuszczonym z szyjki macicy w trakcie wzięcia wazy lub, rzadziej pobranym przez badaną kobietę samodzielnie, może odbywać się z wykorzystaniem dwóch głównych technik: związaną z amplifikacją poszukiwanego (wirusowego) fragmentu DNA z zastosowaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR – *polymerase chain reaction*) lub też związaną z amplifikacją sygnału pochodzącego z natywnego DNA zawartego w próbce, bez jego laboratoryjnej replikacji.

W technikach wykorzystujących PCR to, jaki odcinek DNA ulegnie replikacji zawsze zależy od układu nukleotydów startera, flankujących początek

i koniec poszukiwanego odcinka, odpowiednio na sensownej i antysensownej nici DNA. W odniesieniu do detekcji DNA HPV ustalone startery kodują najbardziej konserwatywne regiony genomu HPV, przy czym szczególnie często replikowany jest odcinek zawarty w obrębie genu L1, o długości kilkuset par zasad i jego fragmenty wchodzi w skład tzw. starterów uzgodnionych (*consensus primers*) [7, ss. 43-51]. Najczęściej współcześnie stosowanymi starterami są SPF10 (długość amplikonu 65 par zasad), GP5+/6+ (150 par zasad), MY09/11 oraz PGMY (450 par zasad) [7, ss. 43-51]. W niektórych komercyjnych testach precyzyjna lokalizacja starterów jest niejawna (np. Amplicor HPV – *Roche Molecular Diagnostics*). Szybkość reakcji polimerazy jest na ogół tym wyższa, im krótszy odcinek jest replikowany. Produkty replikacji umożliwiają następowe określenie typu lub typów HPV obecnych w badanym materiale poprzez zastosowanie dodatkowych technik, takich jak ocena polimorfizmu długości miejsc restrykcyjnych, hybrydyzacja z sondami oligonukleotydowymi lub ze starterami znakowanymi biotyną, a także bezpośrednia analiza sekwencji amplimerów lub odwrócona hybrydyzacja z oligonukleotydami swoistymi dla badanych typów HPV, komercyjnie znana jako technika LiPA – *Linear immuno probe assay* (przegląd technik molekularnych [4, ss. 50-55]). Czułość analityczna testów opartych na technice PCR pozwala na wykrycie 1-10 kopii poszukiwanego DNA w próbce.

Obecnie stosowana jest praktycznie jedna tylko technika wykrywania DNA HPV bazująca na wzmocnieniu sygnału od poszukiwanego odcinka DNA bez jego replikacji – *Hybride Capture II* – HCII (wychwyt hybryd). Zastosowanie tej techniki pozwala na wykrycie obecności 13 typów HPV wysokiego ryzyka (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68), przy czym ze względu na to, że ma ona charakter „koktajlowy” (wynik pozytywny świadczy o obecności co najmniej jednego typu HPV z grupy, nie można jednak stwierdzić jakiego lub jakich), nie jest przydatna do śledzenia naturalnej historii zakażeń genitalnych. W technice tej po wstępnej denaturacji DNA badanego materiału przeprowadzana jest reakcja hybrydyzacji sond RNA swoistych dla poszczególnych typów HPV z poszukiwanymi fragmentami badanego DNA. W przypadku powstania hybryd (co jest równoznaczne z obecnością DNA HPV) zostają one wychwycone na podłożu reakcyjnym i związane z przeciwciałami przeciw hybrydom DNA-RNA. Po dołączeniu substratu chemiluminescyjnego pojawia się sygnał świetlny, którego natężenie jest proporcjonalne do liczby hybryd. Standardowa czułość analityczna technik hybrydyzacyjnych wynosi 1 pg badanego DNA/ml, co odpowiada liczbie 5000 genomów na 1 reakcję [8, ss. 54-62].

Zarówno dla technik opartych na analizie PCR, jak i dla technik hybrydyzacyjnych ustalono punkt odcięcia wartości wyniku, powyżej której uznawany jest on za wynik pozytywny. Problem zależności pomiędzy ła-

dunkiem wirusa (jego liczbą kopii) a zaawansowaniem procesu śródna-
błonkowego nie został jednak definitywnie wyjaśniony. Stosując PCR
w czasie rzeczywistym (*real-time* PCR), zaobserwowano w niektórych ba-
daniach linearny wzrost ładunku wirusa korespondujący ze wzrostem za-
awansowania zmiany śródna-
błonkowej jedynie w odniesieniu do
HPV 16 [9, ss. 477-484]. W przytaczanych badaniach ładunek HPV 18 – po
wybitnym wzroście w zmianach płaskonabłonkowych stopnia małego
– w zmianach stopnia wysokiego i rakach płaskonabłonkowych obniżał się
do poziomu bliskiego temu, jaki jest obserwowany u kobiet bez patologii
nabłonkowej. Jednocześnie zastosowanie technik hybrydyzacyjnych (HC2),
w których ilościowe oszacowanie liczby kopii HPV jest bardzo trudno, nie
wykazało zależności skumulowanego ładunku HPV ze stopniem zaawan-
sowania zmiany nabłonkowej. Prawdopodobnym wyjaśnieniem tej sytuacji
może być obserwacja, według której znacząco częściej infekcje mają cha-
rakter wielotypowy wśród kobiet bez zmian nabłonkowych lub ze zmia-
nami niskiego stopnia (odpowiednio 32% i 51%) względem tego rodzaju
infekcji w zmianach wysokiego stopnia i rakach (23%) [9, ss. 477-484].

Podane powyżej przykłady stanowią dodatkową przesłankę do analizy
sytuacji klinicznej, w której wynik badania DNA HPV jest negatywny, po-
mimo optymistycznych wyników badań populacyjnych nad zastosowaniem
badania molekularnego jako jedynego narzędzia skринingowego w popula-
cji [10, ss. 43-52].

Historia indywidualna zakażeń HPV w obrębie szyjki macicy

Populacyjny model zakażeń HPV jest powszechnie akceptowanym sche-
matem opartym m.in. na założeniu, że nowo wykryte zakażenie jest zaka-
żeniem nowo nabytym lub reinfekcją oraz, że negatywny wynik badania
DNA HPV jest tożsamy ze spontanicznym ustąpieniem zakażenia. Siłą rze-
czy uosabia on istotne ograniczenia dokładności wnioskowania, ważne
w analizie zakażeń w indywidualnych przypadkach. Poniżej przedstawione
zostaną prawdopodobne drogi, niewykluczające się wzajemnie, wiodące do
uzyskania pierwotnie pozytywnego wyniku badania DNA HPV oraz kierun-
ki, w których może następnie to zakażenie podążać.

Pierwotnie pozytywny wynik badania DNA HPV

Skutek ostatniego współżycia seksualnego

Najbardziej oczywistym momentem skutkującym uzyskaniem pozytywnego wyniku DNA HPV u kobiety z dotychczas negatywnym wynikiem tego badania jest nabycie zakażenia po współżyciu z nowym partnerem seksualnym, co jest szczególnie częste u młodych kobiet rozpoczynających życie seksualne [3, ss. 813-819]. Niezbędnym w tym kontekście jest rozróżnienie pomiędzy zakażeniem, rozumianym jako inkorporacja wirusowego DNA do keratynocyta, a szyjkowo-pochwowym depozytem wirusowym po odbytych przed badaniem współżyciu. Ten drugi przypadek może co prawda skutkować pojawiającym się w późniejszej fazie zakażeniem, lecz w wielu okolicznościach tak się nie dzieje. Pomimo to jednak wynik badania molekularnego jest pozytywny. Niedawno opublikowane badania wydzieliny pochwowej w małej grupie kobiet samodzielnie pobierających wymazy do badania HPV wykazały obecność męskiego DNA we wszystkich próbkach pobranych w pierwszej dobie po współżyciu, w 91% próbek po 2 dniach i w 36% nawet po 3 dniach [11, ss. 101-103]. Wykrycie depozytu HPV, dające pozytywny wynik badania DNA, może mieć miejsce u kobiet immunizowanych przeciw HPV (zaszczepionych), jako że wirus może zostać zdeponowany poprzez złuszczone się z prącia komórki nabłonkowe lub ewentualnie poprzez nasienie, co nie świadczy o braku u tych kobiet odporności przeciw zakażeniu. Jak wielokrotnie wykazano, współżycie seksualne z nowym partnerem jest istotnym czynnikiem ryzyka zakażenia HPV, jednak częstość nowych kontaktów seksualnych zmniejsza się wraz z wiekiem [12, ss. 255-265; 13, ss. 1781-1794]. Taki trend behawioralny wpływa na niższą częstość wykrywania zakażeń po pierwotnej ekspozycji u kobiet starszych.

Skutek współżycia odbytego w dalszej przeszłości

1. Reaktywacja zakażenia

Prospektywne badania przeprowadzone na przestrzeni 6,4 lat w kohorcie 150 nastolatków w wieku 14-17 lat wykazały ponowny pozytywny wynik badania DNA HPV tego samego typu po jego spontanicznym ustąpieniu, w 22,9% przypadków [14, ss. 2122-2129]. Taka re-detekcja może świadczyć o re-infekcji, może jednak – co jest bardziej prawdopodobne – być wynikiem reaktywacji przewlekłego, latentnego zakażenia. Szeroko zakrojone obserwacje wykazują, że wykrycie tego samego typu HPV u kobiet po jego samorzutnej eradykacji zdarza się często, i odsetek nawrotów zakażeń

nia zawiera się – według różnych doniesień podsumowanych przez Gravitt – w zakresie 10-20% [15, ss. 198-2013]. Dowody na reaktywację – a przez to również na przyczynę re-detekcji DNA HPV – pochodzą z wielu źródeł. Przykładem jednego z nich jest obserwacja kobiet w wieku 22-53 lat, którym na przestrzeni 16 kolejnych tygodni wykonywano badania w kierunku DNA HPV z częstością co dwa tygodnie, a więc zasadniczo wyższą niż w przeważającej większości dotychczasowych obserwacji (zazwyczaj co 4-6 miesięcy) [16, ss. 200-208]. Wyjściowa częstość zakażeń dowolnym typem HPV oraz typami wysokoonkogennymi HPV wyniosła odpowiednio 60,6% i 24,2%, podczas gdy skumulowana częstość zakażeń na przestrzeni 16. tygodniowego okresu obserwacji wzrosła, odpowiednio, aż do 84,8% i 60,6%. W sumie zaobserwowano 319 przypadków pozytywnego wyniku badania DNA HPV oraz 313 przypadków wyniku negatywnego, po poprzedzającym go wyniku pozytywnym. Współżycie penetracyjne w okresie obserwacji oraz stosowanie prezerwatyw nie wiązało się z uzyskanym wynikiem nawrotu wykrywalnego DNA HPV ani z jego spontaniczną remisją. Ponieważ wstępne badanie molekularne zasadniczo zaniżało odsetek kobiet zakażonych HPV (o ponad 24%) to wnioskować można, że znaczący odsetek kobiet zakażonych HPV klasyfikowanych jest błędnie jako niezakażone na podstawie wyniku pojedynczego badania DNA HPV.

Inną grupę dowodów na reaktywację zakażenia latentnego stanowią obserwacje kobiet z odpornością upośledzoną w następstwie zakażenia HIV. W grupie kobiet zakażonych HIV i z jednocześnie przeżytym zakażeniem HPV, co ustalono na podstawie badań serologicznych, częstość reaktywacji zakażenia HPV była od 1,8 do 8,2 razy większa niż w kontrolnej grupie kobiet bez infekcji HIV [17, ss. 1150-1158]. Do czynników zwiększających ryzyko reaktywacji zakażenia HPV w cytowanych badaniach należał niski poziom limfocytów CD4+ (poniżej 200/mm), oraz wiek poniżej 35 lat. Wykazana wielokrotnie rola deficytu odporności komórkowej w reaktywacji zakażenia HPV stanowi silną przesłankę sugerującą, że odpowiednia aktywność limfocytów śród nabłonkowych jest niezbędna do utrzymania zakażenia HPV na poziomie utajonym, z niską liczbą replikujących się kopii DNA wirusowego, niewykrywalnych w klasycznych, czułych badaniach molekularnych [18, ss. 577-586]. Na obecnym etapie nie jest natomiast dowiedzione, że umożliwia całkowitą eliminację wirusa.

2. Autoinokulacja szyjkowa HPV z innych siedlisk

Możliwość przeniesienia zakażenia HPV występującego pierwotnie w kanale odbytu na szyjkę macicy/pochwę wydaje się być wysoce prawdopodobna, jeśli weźmie się pod uwagę częstość występowania zakażenia analnego, szacowaną na 38,6% i przekraczającą znacząco w badaniach Or-

tiza i wsp. częstość zakażeń pochwowych (29,4%) [19, ss. 89-96]. W przytaczanych badaniach jednoczesne występowanie zakażenia w obu siedliskach stwierdzono w ponad 17% przypadków, przy czym niezależnie od liczby partnerów seksualnych oraz stosunków analnych, pochwowo zakażenie HPV było silnie związane z zakażeniem analnym, przy zależności na poziomie ilorazu szans wynoszącym 3,0. Przeniesienie dopochwowe zakażenia z innych obszarów (jama ustna, palce rąk) jest mało prawdopodobne zważywszy względnie niską częstość występowania zakażeń tych okolic (odpowiednio 2,4% oraz 3,8%) przy jednocześnie niskiej zgodności typów w badanych siedliskach (wartość statystyki kappa dla tej zależności wyniosła 0,2) [20, ss. 677-685].

Dalsze losy pierwotnego zakażenia HPV i implikacje kliniczne

Suboptymalna reakcja immunologiczna skutkuje przewlekaniem się zakażenia HPV w obrębie szyjki macicy, co stanowi podłoże i warunek niezbędny do rozwoju opisywanych wcześniej zmian śródplaskonabłonkowych lub gruczołowych mogących ewoluować do raka szyjki macicy. Jednocześnie manifestacją takiego stanu jest uporczywie pozytywny wynik badania DNA HPV, zaś postępowanie kliniczne ujęte jest w dobrze opracowane algorytmy.

Obraz komplikuje się jednak zasadniczo wówczas, gdy po pierwotnym wyniku pozytywnym uzyskiwany jest negatywny wynik badania molekularnego. W najbardziej korzystnym scenariuszu może on odzwierciedlać całkowitą eliminację zakażenia oraz nabycie odporności humoralnej, co poprzez obecność swoistych dla danego typu HPV neutralizujących przeciwciał zapobiega reinfekcji tym typem w przyszłości. Powtórne zakażenia HPV są jednak możliwe, zważywszy brak odporności swoistej względem innych typów HPV oraz to, że skuteczna serokonwersja dokonuje się jedynie u ok 50% kobiet zakażonych HPV.

Negatywny wynik badania DNA HPV może także odzwierciedlać obecność infekcji latentnej, ze skrajnie niskim ładunkiem wirusowego DNA, niewykrywalnego zarówno ze względu na ograniczenia czułości metod detekcji, jak i ze względu na głębokie położenie w nabłonku warstwy zakażonej (warstwa podstawna). Latencja wirusa może utrzymywać się latami przy sprawnej supresji ze strony układu limfocytarnego, jednak zaburzenia homeostazy immunologicznej (np. infekcja HIV lub nieswoisty spadek odporności) skutkować może reaktywacją zakażenia i jego przejściem w fazę przewlekania się, onkologicznie niebezpieczną. Ze względu na to, że nie istnieją współcześnie wiarygodne metody pozwalające na zróżnicowanie pomiędzy całkowitą eliminacją HPV a jego przejściem w stan infekcji utajonej, te kobiety, u których uzyskano wynik negatywny badania DNA HPV

po poprzedzającym go wyniku pozytywnym powinny być objęte szczególnie uważną profilaktyką raka szyjki macicy i nie powinny opuszczać grupy dyspanseryjnej.

Podsumowanie

Nie są obecnie dostępne schematy mówiące jak miałyby wyglądać profilaktyka onkologiczna w szczególnej grupie kobiet, z konwersją pozytywnego wyniku badania DNA HPV na negatywny. Istotne zagrożenie reaktywacją latentnego zakażenia HPV nakazuje rozważyć utrzymanie zwiększonej częstości badań cytologicznych, optymalnie z jednoczasowym wykonywaniem kolejnych oznaczeń DNA HPV. Praktyczną przesłanką opisywanych zjawisk jest sugestia relatywnie niskiej skuteczności zapobiegawczych szczepień przeciw HPV u tych kobiet, u których kiedykolwiek w przeszłości uzyskano pozytywny wynik badania DNA HPV.

Piśmiennictwo

- [1] Winer L.R., Feng Q., Hughes P.J., O'Reilly S., Kiviat B.N., Koutsky A.L., *Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partners*, „The Journal of Infectious Diseases” 2008, no. 197(2), pp. 279-82.
- [2] Brown R.D., Shew L.M., Qadadri B., Neptune N., Vargas M., Tu W. et al., *A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women*, „The Journal of Infectious Diseases” 2005, no. 191(2), pp. 182-92.
- [3] Dunne F.E., Unger R.E., Sternberg M., McQuillan G., Swan C.D., Patel S.S. et al., *Prevalence of HPV infection among females in the United States*, „JAMA” 2007, no. 297(8), pp. 813-9.
- [4] Sikorski M., *Zakażenia HPV – współczesne poglądy i praktyka*, TERMEDIA, Poznań 2008, pp. 150-155.
- [5] Spaans M.V., Trietsch D.M., Peters A.A., Osse M., Ter Haar N., Fleuren J.G. et al., *Precise Classification of Cervical Carcinomas Combined with Somatic Mutation Profiling Contributes to Predicting Disease Outcome*, „PloS One” 2015, no. 10(7), p. 0133670.
- [6] Ojesina I.A., Lichtenstein L., Freeman S.S., Pedamallu C.S., Imaz-Rosshandler I., Pugh T.J. et al., *Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas*, „Nature” 2014, no. 506(7488), pp. 371-5.
- [7] Molijn A., Kleter B., Quint W., van Doorn J.L., *Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections*, „J Clin Virol” 2005, no. 32 Suppl 1, pp. S43-51.
- [8] Lorincz T.A., *HPV testing by Hybride Capture*, [in:] Monsonego J. (ed.), *Emerging Issues on HPV Infections: From Science to Practice*, Karger, Basel 2006, pp. 54-62.
- [9] Gravitt E.P., Burk D.R., Lorincz A., Herrero R., Hildesheim A., Sherman E.M. et al., *A comparison between real-time polymerase chain reaction and hybrid capture 2 for human papillomavirus DNA quantitation*, „Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention” 2003, no. 12(6), pp. 477-84.
- [10] Ogilvie S.G., van Niekerk D., Krajden M., Smith W.L., Cook D., Gondara L. et al., *Effect of*

Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial, „JAMA" 2018, no. 320(1), pp. 43-52.

- [11] Baay F.M., Francois K., Lardon F., van Royen P., Pauwels P., Vermorken B.J. et al., *The presence of Y chromosomal deoxyribonucleic acid in the female vaginal swab: possible implications for human papillomavirus testing*, „Cancer Epidemiol" 2011, no. 35(1), pp. 101-3.
- [12] Herbenick D., Reece M., Schick V., Sanders A.S., Dodge B., Fortenberry J.D., *Sexual behavior in the United States: results from a national probability sample of men and women ages 14-94*, „The Journal of Sexual Medicine" 2010, no. 7 Suppl 5, pp. 255-65.
- [13] Mercer H.C., Tanton C., Prah P., Erens B., Sonnenberg P., Clifton S. et al., *Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal)*, „Lancet" 2013, no. 382(9907), pp. 1781-94.
- [14] Shew L.M., Ermel C.A., Tong Y., Tu W., Qadadri B., Brown R.D., *Episodic detection of human papillomavirus within a longitudinal cohort of young women*, „Journal of Medical Virology" 2015, no. 87(12), pp. 2122-9.
- [15] Gravitt E.P., *Evidence and impact of human papillomavirus latency*, „Open Virol J" 2012, no. 6, pp. 198-203.
- [16] Liu H.S., Cummings A.D., Zenilman M.J., Gravitt E.P., Brotman M.R., *Characterizing the temporal dynamics of human papillomavirus DNA detectability using short-interval sampling*, „Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention" 2014, no. 23(1), pp. 200-8.
- [17] Theiler N.R., Farr L.S., Karon M.J., Paramsothy P., Viscidi R., Duerr A. et al., *High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical viral shedding*, „Obstetrics and Gynecology" 2010, no. 115(6), pp. 1150-8.
- [18] Strickler D.H., Burk D.R., Fazzari M., Anastos K., Minkoff H., Massad S.L. et al., *Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women*, „Journal of the National Cancer Institute" 2005, no. 97(8), pp. 577-86.
- [19] Ortiz P.A., Romaguera J., Perez M.C., Gonzalez D., Munoz C., Gonzalez L. et al., *Prevalence, genotyping, and correlates of anogenital HPV infection in a population-based sample of women in Puerto Rico*, „Papillomavirus Res" 2016, no. 2, pp. 89-96.
- [20] Fu C.T., Hughes P.J., Feng Q., Hulbert A., Hawes E.S., Xi F.L. et al., *Epidemiology of Human Papillomavirus Detected in the Oral Cavity and Fingernails of Mid-Adult Women*, „Sexually Transmitted Diseases" 2015, no. 42(12), pp. 677-85.

Autor

dr hab. n. med. Marek Sikorski, prof. UJK

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

Publikacja sfinansowana ze środków Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

2. DOTYCHCZASOWE UDOKUMENTOWANE EFEKTY POPULACYJNE PROGRAMÓW PROFILAKTYCZNYCH SZCZEPIEŃ PRZECIW HPV

Marek Sikorski

Słowa kluczowe: HPV, szczepienia profilaktyczne przeciw HPV, efekty populacyjne szczepień.

Wprowadzenie

Przewlekłe zakażenia wysokoonkogennymi typami HPV (*Human Papillomavirus*) w obrębie szyjki macicy są niezbędnym czynnikiem rozwoju raka tego narządu [1, ss. 12-19; 2, ss. 244-265]. Poza stosunkowo dobrze rozwiniętą profilaktyką wtórną raka szyjki macicy, opartą na programach przesiewowych wykorzystujących badania cytologiczne i/lub molekularne badania DNA HPV znajomość niezbędnego czynnika etiologicznego raka szyjki macicy umożliwiła rozwój profilaktyki pierwotnej, realizowanej poprzez profilaktyczne szczepienia przeciw zakażeniom HPV typami, które są najczęściej zaangażowane w kancerogenezę w obrębie tego narządu.

Wybór typów HPV, przeciwko którym pożądane jest uzyskanie odporności

Przeciwciała wytworzone w następstwie immunizacji są swoiste względem typu HPV, zaś uzyskiwana odporność krzyżowa (neutralizacja innego niż zawarty w szczepionce typu HPV) jest śladowa. Komponując zatem skład szczepionki profilaktycznej kluczowym zagadnieniem był wybór tych typów HPV, których częstość zaangażowania w rozwój zmian przed- i nowotworowych jest największa. Spośród ponad 15 wysokoonkogennych typów HPV zasiedlających okolicę anogenitalną brano pod uwagę odsetek zmian nowotworowych, w jakich je stwierdzano [3, ss. 518-527].

Globalne szacunki wykazują, że typ 16 i 18 zaangażowane są w rozwój około 70% przypadków raka szyjki macicy (odpowiednio: 53% i 17%),

z niewielkimi różnicami w częstości występowania w różnych regionach geograficznych – frakcja raków HPV16/18-zależnych jest nieco wyższa w krajach wysokorozwiniętych w porównaniu do krajów rozwijających się (odpowiednio: 77% i 65%) [4, ss. 26-34]. Według cytowanej metaanalizy Clifforda i wsp. oba typy HPV zaangażowane są także w rozwój znaczącego odsetka zmian śródnabłonkowych: CIN2-3 – do 67%, CIN1 do 32%, ASCUS – do 27%. Typy 16 i 18 HPV znalazły się więc w składzie antygenowym 2 pierwszych szczepionek, dwuwalentnej oraz czterowalentnej, która jako dodatkowe dwa typy zawiera niskoonkogenny typ 6 i 11. Typy te zaangażowane są w rozwój ok 90% brodawek płciowych (kłykcin kończystych, *condylomata accuminata*), łagodnych zmian proliferacyjnych okolicy anogenitalnej o wysokiej częstości występowania (ok 1% populacji kobiet i mężczyzn) i nawrotowym przebiegu. Planując skład antygenowy szczepionki 9-walentnej, poza utrzymaniem zawartości antygenów HPV typów 6/11/16/18 dodano także typy 31/33/45/52/58, biorąc pod uwagę ich zaangażowanie w rozwój zmian przed- i nowotworowych [5, ss. 1997-2008].

Tabela 1. Częstość występowania grupy typów HPV zawartych i niezawartych w szczepionce dziewięciowalentnej w zmianach morfologicznych szyjki macicy. CIN – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia*), AIS – rak gruczołowy *in situ* (*adenocarcinoma in situ*)

	Typy szczepionkowe 6/11/16/18/31/33/45/52/58	Typy pozaszczepionkowe 35/39/51/56/59
CIN1	43-55%	23-30%
CIN2	70-78%	7-14%
CIN3	85-91%	3-4%
AIS	100%	0%

Źródło: [5, s. 1999].

Zwraca uwagę fakt, że uwzględnienie dodatkowych typów HPV zasadniczo zwiększa odsetek zmian przednowotworowych (śródnabłonkowych), w których rozwój te typy są zaangażowane, w znacznie mniejszym stopniu zaś powiększając odsetek zmian nowotworowych związanych z ich obecnością. Spodziewać się więc można, że skuteczna implementacja populacyjna szczepionki 9-walentnej mogłaby zapobiec rozwojowi zdecydowanej większości zmian o charakterze jawnie przednowotworowym (CIN2-3, AIS), wymuszających we współczesnych algorytmach postępowania klinicznego relatywnie kosztowną diagnostykę i leczenie.

Ocena realnej populacyjnej skuteczności szczepień w odniesieniu do badań klinicznych

Określenie, jaki realny wpływ na zdrowie populacji miało zastosowanie szczepień p/HPV względem badań klinicznych nie jest łatwe z wielu powodów. Pierwsza rejestracja szczepionek przeprowadzona została w roku 2006, zaś pierwsze programy szczepień populacyjnych rozpoczęły się w wielu krajach wkrótce potem (2006-2007). Najdłuższy okres opublikowanych dotychczas obserwacji nie przekracza więc 10 lat, co jest czasem krótkim dla jednoznacznego wnioskowania o ilościowym wpływie na zdrowie populacji. Niejednorodne jest wykorzystanie szczepień – wg danych z USA 44% dziewcząt i jedynie 14% chłopców zostało zaszczepionych w programach populacyjnych [6, ss. 46-51], podczas gdy modelowania matematyczne efektów populacyjnych przewidywały wyszczepialność docelowych populacji najczęściej na poziomie 70%.

W badaniach klinicznych najczęściej formowano swoiste populacje poddawane obserwacjom. Populacją idealną – *per protocol* – jest zazwyczaj taka grupa kobiet lub mężczyzn, u których przed rozpoczęciem szczepień i do miesiąca od podania pierwszej z trzech dawek nie stwierdzono obecności DNA HPV ani obecności przeciwciał przeciw badanemu typowi HPV. Taką populację w naturalnych warunkach stanowiłyby dziewczynki w wieku 9-12 lat, co do których można mieć pewność, że nie rozpoczęły współżycia seksualnego (przed ekspozycją na zakażenie). Jest ona zarazem adresem szczepień populacyjnych. Za punkt końcowy analizy *per protocol* uznaje się wystąpienie zmiany morfologicznej związanej z HPV typów szczepionkowych lub/i przewlekłe zakażenie tymi typami.

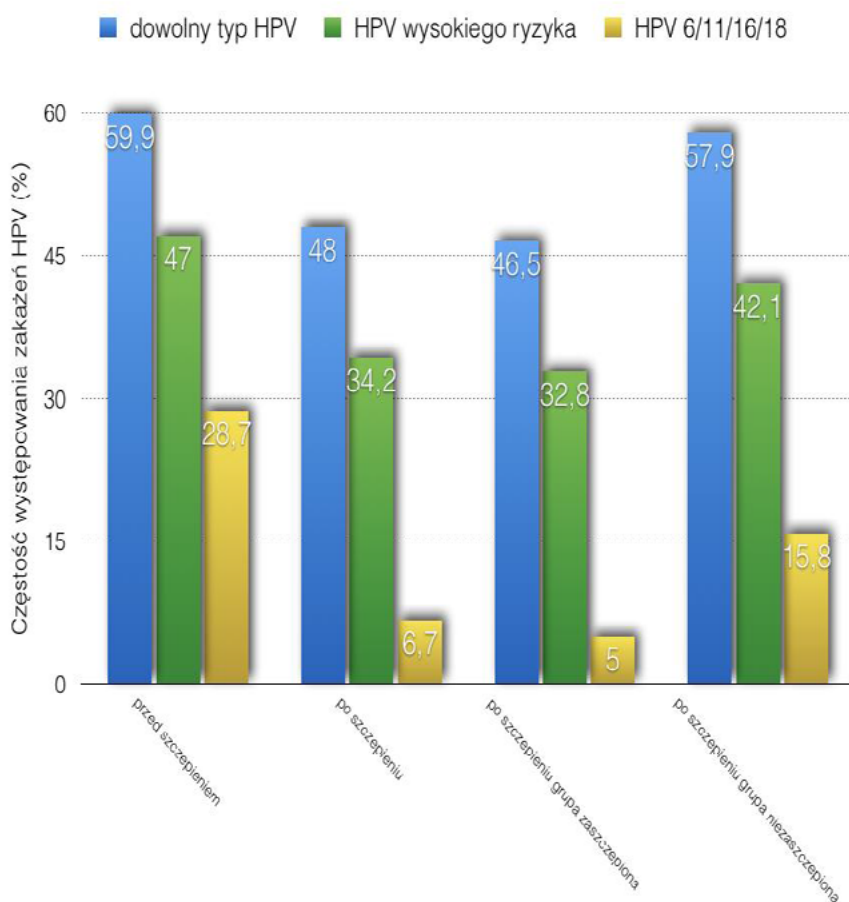
Zupełnie inna jest populacja określana w badaniach klinicznych jako *intention-to-treat*. W tej grupie kobiet (ewentualnie mężczyzn) znajdują się także osoby, u których w chwili zainicjowania szczepień obecne było zakażenie HPV lub/i zmiana morfologiczna z nim związana, punktem końcowym badania jest zaś zarówno zapobieganie rozwojowi zmian morfologicznych związanych z typami szczepionkowymi HPV, ale także związanych z innymi typami tego wirusa.

Analizę w niniejszym opracowaniu ograniczono do efektów związanych z zastosowaniem szczepionki czterowalentnej, co wynika ze znacznie wyższej dynamiki rozwoju brodawek płciowych, umożliwiającej wychwycenie wpływu szczepionki na ich częstość występowania. Szczepionka dwuwalentna – nie zawierając antygenów HPV 6 i 11 – pozbawiona jest wpływu na rozwój kłykcin kończystych

Wpływ szczepień na częstość występowania zakażeń HPV w populacji

Prerekwizytem uzyskania efektywności szczepień w zakresie redukcji zapadalności na raka szyjki macicy i stany przednowotworowe jest uzyskanie spadku częstości występowania przewlekłych zakażeń HPV typami wyskokonkogennymi. Badanie obecności DNA HPV przeprowadzone wśród kobiet w wieku 18-24 lat w 3 ośrodkach australijskich już po 4 latach od wprowadzenia populacyjnego programu szczepień silnie wskazuje na uzyskanie radykalnego zmniejszenia częstości występowania genitalnych zakażeń HPV głównie w grupie poddanej szczepieniom – rycina 1 [7, ss. 1645-1651]. W okresie poszczepiennym w grupie zaszczepionej obserwuje się istotny statystycznie spadek częstości występowania zakażeń HPV typami szczepionkowymi z 28 do 5%, wszystkimi typami wyskokonkogennymi z 47 do 33%, zaś dowolnymi typami z 60 do 46,5%. Nie stwierdzono istotnego zmniejszenia częstości występowania zakażeń HPV dowolnego typu w okresie poszczepiennym w grupie niezaszczepionej, jednak zarysowała się w niej tendencja do spadku częstości występowania zakażeń typami szczepionkowymi (z 28 do 15%). Zjawisko to może odzwierciedlać wytwarzającą się odporność populacyjną (*herd immunity*), jednak by je jednoznacznie wykazać, z pewnością potrzeba dłuższego czasu obserwacji i większej liczbie grupy.

Ważnym zastrzeżeniem do uzyskanych wyników jest bardzo wysoka wyszczepialność: w grupie dziewcząt w wieku 12-17 lat co najmniej jedną dawkę szczepionki otrzymało 83% z nich, zaś 70% z populacji docelowej otrzymało wszystkie 3 dawki [8, ss. 171-178]. W programie *catch-up* mającym na celu zaszczepienie kobiet w wieku 18-26 lat, co najmniej jedną dawkę przyjęło 55%, zaś wszystkie 3 dawki – 32% kobiet [9, ss. 197-201]. Dane dotyczące odsetka kobiet, które przyjęły szczepionkę spośród tych, które stanowią grupę docelową szczepień (wyszczepialność, *coverage*) różnią się bardzo w zależności nie tylko od kraju badania, ale nawet jego regionu. Według najnowszych danych ze Stanów Zjednoczonych spośród 378,484 dziewcząt i kobiet w wieku 9-26 lat, które rozpoczęły cykl szczepień, tylko 29,4% zakończyło go przyjęciem trzeciej dawki [10, ss. 1-8].



Rycina 1. Częstość występowania zakażeń HPV przed i po szczepieniach HPV w populacji zaszczepionych i niezaszczepionych szczepionką czterowalentną
 Źródło: [8, s. 175].

Informacje dotyczące częstości występowania zakażeń pochodzące z USA są mimo relatywnie gorszej wyszczepialności bardzo obiecujące: porównując dane dotyczące dziewcząt w wieku 14-19 lat pomiędzy okresem 2003-2006 oraz 2007-2010 stwierdzono 56% spadek częstości występowania szczepionkowych typów HPV (z 11,5% do 5,1%) [11, ss. 385-393]. Autorzy raportu obliczają, że skuteczność co najmniej jednej przyjętej dawki w odniesieniu do zapobiegania zakażeniom HPV wyniosła 82%, co bardzo zbliża ten wynik do rezultatów badania klinicznego nad skutecznością szczepionki. Nie można wszakże wykluczyć możliwości pojawienia się zjawiska zastępowania typów HPV eliminowanych z populacji poprzez immunizację czynną tymi typami, przeciwko którym szczepionka nie chroni. Wnioski z modelowania matematycznego przebiegu takich zjawisk bu-

dzą poważny niepokój [12, s. 542923].

Zapobieganie rakowi szyjki macicy i zmianom przednowotworowym

Dane z badań klinicznych

Badanie kliniczne szczepionki czterowalentnej w populacji dziewcząt i młodych kobiet (w wieku 15-26 lat) wykazało bardzo wysoką jej skuteczność w odniesieniu do punktu końcowego, za jaki uznano obecność CIN 2-3 lub AIS związanych z HPV 16 lub 18 w populacji *per-protocol*, wynoszącą 98% (jeden przypadek punktu końcowego na 5305 badanych kobiet w grupie szczepionej względem 42 przypadków na 5260 kobiet w grupie *placebo*) [13, ss. 1915-1927]). W grupie *intention-to treat* tego badania skuteczność szczepionki względem punktu końcowego wyniosła 44%, zaś dla zapobiegania wystąpienia CIN2/3 AIS niezależnie od typu HPV jedynie 17%.

Badanie kliniczne nad skutecznością szczepionki czterowalentnej w grupie kobiet w wyższym wieku (24-45) lat w populacji *per-protocol* wykazało jej skuteczność w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego (CIN2/3 AIS związany z HPV 6/11/16/18 lub przewlekłe zakażenie) na poziomie 90,5% – 4 przypadki punktu końcowego w grupie 1615 kobiet szczepionych względem 41 przypadków na 1607 w grupie kontrolnej [14, ss. 1915-1927]. W populacji *intention-to-treat* skuteczność w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego wyniosła 30,9%.

W rozwinięciu badania, w którym ustalono złożony punkt końcowy, na który składała się obecność przewlekłego zakażenia typami szczepionkowymi HPV oraz/lub obecność związanych z tymi typami CIN/AIS i/lub zmian na zewnętrznych narządach płciowych, skuteczność szczepionki w populacji *per-protocol* nieznacznie się obniżyła i wyniosła 88,7% [15, ss. 28-37]). Skuteczność szczepionki w grupie kobiet bez obecności zakażenia HPV w chwili podania pierwszej dawki lecz z obecnymi przeciwciałami p/HPV względem tego samego punktu końcowego wyniosła 66,9%. Co ważne, seropozytywność względem typów HPV 6/11/16 po 48 miesiącach od zakończenia szczepień stwierdzono u ponad 90% wszystkich zaszczepionych kobiet, ale już tylko u 48% kobiet względem typu 18 [15, ss. 28-37].

Skuteczność szczepień w wyższych grupach wiekowych – jak wykazuje porównanie przedstawionych badań klinicznych – jest nieco niższa niż w grupie dziewcząt i kobiet poniżej 23 roku życia, nawet w populacji *per-*

protocol. Może to wynikać zarówno ze słabszej lub krótszej odpowiedzi humoralnej u kobiet starszych, może także być wynikiem obecności utajonej infekcji HPV w chwili rekrutacji do badań przy jednocześnie nieobecnych przeciwciałach anty-HPV. W tej drugiej sytuacji nie można spodziewać się, by szczepionka zapobiegła reaktywacji wcześniej nabytego zakażenia.

Dane z populacyjnych obserwacji poszczepiennych

Biorąc pod uwagę historię naturalną wiodącą od przewlekłego zakażenia HPV do rozwoju klinicznie (cytologicznie) manifestujących się zmian morfologicznych, obejmującą na ogół wiele lat, nie dziwi, że dane dotyczące populacyjnego wpływu szczepień na częstość występowania tego typu następstw zakażeń HPV są jak dotąd skąpe. Baldur-Felskov i wsp. przeprowadzili kohortowe badanie dziewcząt duńskich urodzonych w latach 1989-1999 z podziałem na podgrupę poddaną szczepieniom oraz niezaszczepioną i skorelowali z danymi Narodowego Banku Patomorfologii, szacując wczesny wpływ szczepień na ryzyko obecności zmian o charakterze atypii oraz CIN2 lub 3 [16, s. 460]. Stwierdzili, że ryzyko obecności atypii komórkowej i CIN2/3 jest istotnie statystycznie mniejsze (około dwukrotnie) w podgrupie szczepionej względem nieszczepionej w tej części kohorty badanej, która urodziła się pomiędzy rokiem 1991 a 1994 (HR *hazard ratio* – współczynnik ryzyka dla grupy szczepionej względem nieszczepionej odpowiednio dla atypii i CN2/3 0,46 i 0,56), zaś dla kobiet jeszcze młodszych wartości HR wyniosły odpowiednio 0,4 i 0,27. Dla kobiet starszych (urodzonych w latach 1989-1990) i zaszczepionych wykazano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka występowania atypii, natomiast zmniejszenie ryzyka CIN2/3 nie uzyskało poziomu istotności statystycznej. Uderzające w przedstawionych badaniach jest to, że wyraźny populacyjny efekt szczepień widoczny jest już po 6 latach od ich wprowadzenia.

W badaniach australijskich ten korzystny wpływ udało się zobrazować już po 3 latach od wprowadzenia szczepień w odniesieniu do istotnego spadku zapadalności na zmiany śródnabłonkowe wysokiego stopnia (o 0,38%) wśród dziewcząt w wieku poniżej 18 lat [17, ss. 2085-2092], nie zaobserwowano jednak podobnego spadku w odniesieniu do zmian małego stopnia, ani w wyższych grupach wiekowych. Łącząc dane dotyczące szczepień z wynikami przesiewowych badań cytologicznych (australijski rejestr *Victorian Cervical Cytology Registry*) w dużej populacji badanej stwierdzono statystycznie istotnie mniejszą zapadalność na zmiany szyjkowe wysokiego stopnia zarówno rozpoznawane histopatologicznie, jak i podejrzewanę w badaniu cytologicznym w grupie kobiet, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki czterowalentnej (rozpoznanie histo-

patologiczne odpowiednio: 4,8/1000 osobołat względem 6,4/1000 osobołat oraz rozpoznanie cytologiczne odpowiednio: 11,9/1000 osobołat oraz 15,3/1000 osobołat) [18, s. 27].

Uwzględniając dotychczasowe wyniki szczepień uzyskane w populacji kobiet australijskich wraz z obowiązującym w tym kraju systemem badań profilaktycznych Smith i wsp. w modelu matematycznym przewidują w roku 2040 spadek zapadalności na AIS o 36-39%, zaś w grupie wiekowej kobiet poniżej 50 roku życia o 61% [19, ss. 134-141].

Odmienną metodologię badań zastosowali Powell i wsp. Badali oni przeszłość szczepionkową tych 1900 kobiet w wieku 18-31 lat, u których wykryto zmiany CIN2+ [20, ss. 109-113]. Stwierdzono, że u tych kobiet, które poddane zostały szczepieniu p/HPV co najmniej 24 miesiące przed rozpoznaniem CIN występuje znacząco niższy odsetek CIN 2+ związanych z zakażeniami HPV typu 16/18.

Optymalną populacją dziewcząt szczepionych przeciw HPV, są z oczywistych powodów dziewczęta przed ekspozycją na zakażenie, jednak w wielu krajach aktywne są także populacyjne programy szczepień kobiet w wyższych grupach wiekowych (*catch-up*, nawet do 26 roku życia), w których szczepienia podawane są niezależnie od bieżącej obecności zakażenia, seropozytywności czy też obecności morfologicznych zmian HPV-zależnych na szyjce. W przypadkach takich złożonych konfiguracji podanie szczepionki nie redukuje ryzyka progresji do wyższych zmian nabłonkowych, ani też tej progresji nie przyspiesza, jak wykazały wyniki uzyskane w populacji *intention-to treat* badania klinicznego nad efektywnością szczepionki czterowalentnej [21, ss. 2632-2642].

Zapobieganie zmianom w obrębie zewnętrznych narządów płciowych

Dane z badań klinicznych

Dane dotyczące szczepionki czterowalentnej w odniesieniu do zapobiegania powstawaniu zmian na zewnętrznych narządach płciowych (m.in. brodawkom płciowym) związanych z zakażeniem HPV typów 6/11/16/18, wykazują jej skuteczność na poziomie 100% (nie stwierdzono żadnego przypadku w grupie szczepionej) w populacji *per-protocol*. W populacji *intention-to-treat* zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania zmian na zewnętrznych narządach płciowych, niezależnie od tego z jakim typem HPV były związane o 34% w grupie szczepionej [22, ss. 1928-1943].

Dane z obserwacji populacyjnych poszczepiennych

Wykazanie wpływu szczepień populacyjnych na zmianę częstości występowania brodawek płciowych jest dużo łatwiejsze ze względu na ich znacznie większą dynamikę rozwoju niż zmian w obrębie szyjki macicy. Czynnikiem ograniczającym metodologicznie ocenę populacyjnego efekty szczepień w tym zakresie jest natomiast oczywisty brak rejestru zachorowań na kłykciny kończyste, w przeciwieństwie do systematycznie gromadzonych danych pochodzących z badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy, obrazujących dokładnie trendy zapadalności.

Pierwsze doniesienie wskazujące na zasadniczy spadek częstości wizyt związanych z obecnością kłykciny kończystych w poradniach chorób przenoszonych drogą płciową w Australii opublikowano już w roku 2009, a więc dwa lata po implementacji szczepień szczepionką czterowalentną w tym kraju [23, ss. 499-502]. Fairley i wsp. opisali 25% kwartalny spadek częstości rozpoznawania brodawek płciowych u kobiet poniżej 28 roku życia. Późniejsze obserwacje, także z Australii, prowadzone w odmiennym schemacie badań wykazały, że pomiędzy rokiem 2007 a 2011 wystąpił radykalny spadek odsetka pacjentek zgłaszających się z problemem brodawek płciowych, osiągający dla grupy wiekowej poniżej 21 roku życia 92,6% (z 11,5% do 0,85%) zaś dla kobiet w wieku 21-30 lat wynoszący 72,6% (z 11,3% do 3,1%) [24, s. 2032]. Nie zaobserwowano jednocześnie podobnego trendu dla kobiet powyżej 30 roku życia. U mężczyzn zaobserwowano podobne, wyraźnie spadkowe trendy (redukcja o 81,8% oraz o 50% odpowiednio u mężczyzn w wieku poniżej 21 roku życia i w wieku 21-30 lat).

Obserwacje duńskie pokazują, że od chwili wprowadzenia szczepień, które w tym kraju obejmują od 80 do 85% populacji docelowej, obecności brodawek płciowych u kobiet w wieku 16-17 praktycznie nie stwierdza się, zaś trend rocznej redukcji zapadalności w porównywanych okresach przed i po wprowadzeniu szczepień wyniósł ponad 40% [25, ss. 130-135].

W dokładnie monitorowanej ginekologicznie populacji kobiet-żołnierzy armii amerykańskiej w grupie wiekowej poddawanej szczepieniom szczepionką czterowalentną stwierdzono na przestrzeni 2007-2010 znaczące zmniejszenie częstości występowania brodawek płciowych [26, ss. 17-20]. Według danych amerykańskiego badania Bauer i wsp. na przestrzeni lat 2007-2010 częstość rozpoznania brodawek płciowych u kobiet poniżej 21 roku życia obniżyła się o 35% (z 0,94% do 0,61% spośród rozpoznanych w tej populacji) [27, ss. 833-835]. Podobne wyniki uzyskano w populacji dziewcząt szwedzkich (17-18 lat), w której na przestrzeni zaledwie czterech lat (2006-2010) częstość rozpoznawania brodawek płciowych obniżyła się o co najmniej 25% [28, ss. 860-866].

Podsumowanie

Badania kliniczne nad profilaktycznymi szczepionkami przeciw HPV, przynosząc wyniki świadczące o ich wybitnej skuteczności w odniesieniu do rozwoju morfologicznych zmian związanych z zakażeniami HPV typów szczepionkowych, stały się podstawą do wprowadzenia populacyjnych programów immunizacyjnych w wielu krajach. Nie jest możliwe bezpośrednio przełożenie wyników badań klinicznych na efekty populacyjne uzyskane w tych krajach, choćby ze względu na zróżnicowanie w wyszczepialności populacji docelowej czy też wyjściowego stanu wirusologicznego populacji szczepionej poekspozycyjnie.

Dotychczasowe dane wykazują jednak jednoznacznie, że nawet po krótkim okresie od wprowadzenia szczepień obserwuje się wyraźne statystycznie spadki częstości występowania zakażeń typami szczepionkowymi w populacjach zaszczepionych, podobnie jak jednoznacznie spada w nich zapadalność na brodawki płciowe. Dane dotyczące zmian przednowotworowych na szyjce macicy są mniej jednoznaczne, co po części wyjaśnić może długi przebieg historii ich naturalnego rozwoju.

Dalsze ścisłe monitorowanie wirusologiczne i cytologiczne populacji szczepionych pozwolić powinno na zaobserwowanie jednoznacznych trendów umożliwiających oszacowanie wpływu szczepień na zapadalność na raka szyjki macicy

Piśmiennictwo

- [1] Walboomers M.J., Jacobs V.M., Manos M.M., Bosch X.F., Kummer A.J., Shah V.K. et al., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*, „The Journal of Pathology” 1999 no. 189(1), pp. 12-9.
- [2] Bosch X.F., Lorincz A., Munoz N., Meijer J.C., Shah V.K., *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer*, „Journal of Clinical Pathology” 2002, no. 55(4), pp. 244-65.
- [3] Munoz N., Bosch X.F., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah V.K. et al., *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*, „The New England Journal of Medicine” 2003, no. 348(6), pp. 518-27.
- [4] Clifford G., Franceschi S., Diaz M., Munoz N., Villa L.L., *Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases*, „Vaccine” 2006, no. 24 Suppl 3, pp. S3/26-34.
- [5] Joura A.E., Ault A.K., Bosch X.F., Brown D., Cuzick J., Ferris D. et al., *Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease*, „Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention” 2014, no. 23(10), pp. 1997-2008.
- [6] Choi Y., Eworuke E., Segal R., *What explains the different rates of human papillomavirus vaccination among adolescent males and females in the United States?*, „Papillomavirus Res” 2016, no. 2, pp. 46-51.
- [7] Tabrizi N.S., Brotherton M.J., Kaldor M.J., Skinner R.S., Cummins E., Liu B. et al., *Fall in*

- human papillomavirus prevalence following a national vaccination program, „The Journal of Infectious Diseases” 2012, no. 206(11), pp. 1645-51.
- [8] Gertig M.D., Brotherton M.J., Saville M., *Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia*, „Sexual Health” 2011, no. 8(2), pp. 171-8.
 - [9] Brotherton J., Gertig D., Chappell G., Rowlands L., Saville M., *Catching up with the catch-up: HPV vaccination coverage data for Australian women aged 18-26 years from the National HPV Vaccination Program Register*, „Commun Dis Intell Q Rep” 2011, no. 35(2), pp. 197-201.
 - [10] Liu G., Kong L., Du P., *HPV vaccine completion and dose adherence among commercially insured females aged 9 through 26 years in the US*, „Papillomavirus Res.” 2016, no. 2, pp. 1-8.
 - [11] Markowitz E.L., Hariri S., Lin C., Dunne F.E., Steinau M., McQuillan G. et al., *Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2010*, „The Journal of Infectious Diseases” 2013, no. 208(3), pp. 385-93.
 - [12] Peralta R., Vargas-De-Leon C., Cabrera A., Miramontes P., *Dynamics of high-risk non-vaccine human papillomavirus types after actual vaccination scheme*, „Computational and Mathematical Methods in Medicine” 2014, no. 2014, p. 542923.
 - [13] Group S.I.F., *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions*, „The New England Journal of Medicine” 2007, no. 356(19), pp. 1915-27.
 - [14] Munoz N., Manalastas R., Jr., Pitisuttithum P., Tresukosol D., Monsonego J., Ault K. et al., *Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial*, „Lancet” 2009, no. 373(9679), pp. 1949-57.
 - [15] Castellsague X., Munoz N., Pitisuttithum P., Ferris D., Monsonego J., Ault K. et al., *End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age*, „British Journal of Cancer” 2011, no. 105(1), pp. 28-37.
 - [16] Baldur-Felskov B., Dehlendorff C., Munk C., Kjaer K.S., *Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia--nationwide follow-up of young Danish women*, „Journal of the National Cancer Institute” 2014, no. 106(3), p. 460.
 - [17] Brotherton M.J., Fridman M., May L.C., Chappell G., Saville M.A., Gertig M.D., *Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study*, „Lancet” 2011, no. 377(9783), pp. 2085-92.
 - [18] Gertig M.D., Brotherton M.J., Budd C.A., Drennan K., Chappell G., Saville M.A., *Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study*, „BMC Med” 2013, no. 11, p. 227.
 - [19] Smith A.M., Canfell K., *Projected impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical adenocarcinoma: Example from Australia*, „Papillomavirus Res” 2017, no. 3, pp. 134-41.
 - [20] Powell E.S., Hariri S., Steinau M., Bauer M.H., Bennett M.N., Bloch C.K. et al., *Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions*, „Vaccine” 2012, no. 31(1), pp. 109-13.
 - [21] Haupt M.R., Wheeler M.C., Brown R.D., Garland M.S., Ferris G.D., Paavonen A.J. et al., *Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection*, „International Journal of Cancer” 2011, no. 129(11), pp. 2632-42.
 - [22] Garland M.S., Hernandez-Avila M., Wheeler M.C., Perez G., Harper M.D., Leodolter S. et

- al., *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases*, „The New England Journal of Medicine” 2007, no. 356(19), pp. 1928-43.
- [23] Fairley K.C., Hocking S.J., Gurrin C.L., Chen Y.M., Donovan B., Bradshaw S.C., *Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women*, „Sexually Transmitted Infections” 2009, no. 85(7), pp. 499-502.
- [24] Ali H., Donovan B., Wand H., Read R.T., Regan G.D., Grulich E.A. et al., *Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data*, „BMJ” 2013, no. 346, p. f2032.
- [25] Baandrup L., Blomberg M., Dehlendorff C., Sand C., Andersen K.K., Kjaer K.S., *Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program*, „Sexually Transmitted Diseases” 2013, no. 40(2), pp. 130-5.
- [26] Nsouli-Maktabi H., Ludwig L.S., Yerubandi D.U., Gaydos C.J., *Incidence of genital warts among U.S. service members before and after the introduction of the quadrivalent human papillomavirus vaccine*, „MSMR” 2013, no. 20(2), pp. 17-20.
- [27] Bauer M.H., Wright G., Chow J., *Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010*, „Am J Public Health” 2012, no. 102(5), pp. 833-5.
- [28] Leval A., Herweijer E., Arnheim-Dahlstrom L., Walum H., Frans E., Sparen P. et al., *Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability*, „The Journal of Infectious Diseases” 2012, no. 206(6), pp. 860-6.

Autor

dr hab. n. med. Marek Sikorski, prof. UJK

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

Publikacja sfinansowana ze środków Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

3. KONTROWERSJE WOKÓŁ PROFILAKTYKI WTÓRNEJ RAKA SZYJKI MACICY W GRUPIE Kobiet w wieku średnim (MID-ADULT WOMEN)

Marek Sikorski, Aleksandra Słowiecka

Słowa kluczowe: zakażenia HPV, profilaktyka raka szyjki macicy, kobiety w wieku średnim.

Wprowadzenie

Populacja kobiet w wieku średnim (co jest określeniem raczej umownym niż precyzyjnie zdefiniowanym) to kobiety w wieku pomiędzy 40 a 60 rokiem życia. Z wielu fizjologicznych powodów wiek ten jest okresem szczególnym. Na ogół zakończona jest już realizacja prokreacji, w wielu wypadkach dominuje zaś potrzeba skutecznej antykoncepcji, a czas stosowania antykoncepcyjnych preparatów hormonalnych niejednokrotnie bywa już sumarycznie długi. Stabilizacji ulega życie intymne mając na ogół kierunek monogamiczny, ze znacznie zmniejszającą się liczbą incydentalnych partnerów seksualnych. Pojawiają się zmiany menopauzalne, w wielu wypadkach mające drastycznie ostry charakter zespołu objawów wypadowych, zanika miesiączkowanie. Częstokroć wdrażana jest w tych sytuacjach hormonalna terapia zastępcza z wieloma oddziaływaniami niekorzystnymi. Kumulują się objawy niedomogi narządowej w obszarach pozagenitalnych, nasila atrofizacja śluzówek pochwy oraz zmniejszają się podśluzówkowe depozyty kolagenu. W sferze psychoemocjonalnej z większą częstością występują wahania nastroju z tendencją do jego obniżania, zmniejsza się sprawność kognitywna.

Jest to jednocześnie wiek szczytu zapadalności na nowotwory narządów płciowych (szyjka macicy, jajnik, trzon macicy) oraz sutków, a prowadzenie skutecznej profilaktyki onkologicznej ma szczególne znaczenie. Kobiety w wieku średnim objęte są w Polsce (podobnie jak w większości krajów rozwiniętych gospodarczo) populacyjnym programem profilaktyki cytologicznej (na ogół konwencjonalnej), w którym częstość rund skriningowych ustalona jest na poziomie 1 badanie co 3 lata, począwszy od 25 roku życia

i kończąc w wieku 59 lat.

Kontrowersje w obszarze profilaktyki raka szyjki macicy w grupie kobiet w wieku średnim mają swoje źródło w swoistym dla tego okresu i nie do końca poznanym rytmie zakażeń genitalnych HPV (*Human Papilloma-virus* – ludzki wirus brodawczaka), z prawdopodobnie dominującą reaktywacją dużo wcześniej nabytych zakażeń latentnych, długością czasu trwania retencji wirusowego DNA oraz niejasnej ochronie immunologii.

Celem opracowania jest omówienie szczególnych cech przebiegu zakażeń genitalnych HPV u kobiet w wieku średnim predestynujących je do uzyskiwania fałszywie uspokajających wyników badań profilaktycznych opartych na ocenie molekularnej DNA HPV.

Częstość występowania zakażeń genitalnych HPV w wieku średnim

W populacyjnych badaniach epidemiologicznych jednoznacznie najwyższą częstość występowania zakażeń HPV w obrębie szyjki macicy powszechnie notuje się w grupie wiekowej 18-25 lat, co nie dziwi, biorąc pod uwagę intensywność życia seksualnego i podatność szyjki macicy na te zakażenia [1, ss. 813-819] (1). W minionych dziesięciu latach dobrze opisany został drugi, na ogół nieco niższy niż pierwszy, szczyt częstości występowania zakażeń, przypadający na wiek około i pomenopauzalny [2, ss. 2077-2087; 3, ss. 1796-1807; 4, ss. 5-25]. Dominują wówczas typy niskoonkogenne, mające większy tropizm do nabłonka pochwy niż do szyjki macicy, przez co wynik badania może być zafałszowany techniką pobrania materiału do badania (samodzielne pobranie materiału przez badaną vs pobranie z kanału szyjki) [5, ss. 849-855].

Wyjaśnienia przyczyn drugiego szczytu częstości występowania zakażeń nie są jednoznaczne. Sugerowana jest zwiększona aktywność seksualna kobiet lub ich niemonogamicznych partnerów, co może wiązać się ze zwiększoną zapadalnością na nowe zakażenia [6, ss. 412-420]. W świetle populacyjnych badań nad zachowaniami seksualnymi nie wydaje się to być wyjaśnieniem adekwatnym, wielokrotnie bowiem wykazano raczej odwrotną tendencję (do zmniejszania liczby kontaktów seksualnych wraz z postępującym wiekiem) [7, ss. 255-265; 8, ss. 1781-1794].

W aspekcie częstości występowania zakażeń pojawia się zasadniczy problem, polegający na trudności w rozróżnieniu czy pozytywny wynik DNA HPV oznacza nowe nabycie zakażenia, czy też jest re-detekcją zakażenia nabytego wcześniej. Fu i wsp. w 6. miesięcznej obserwacji małej kohorty kobiet dołączyli badanie serologiczne, przy jednoczesnym częstym (co-

miesięcznym) badaniu molekularnym [9, ss. 2201-2212]. Gdy wynik badania serologicznego był negatywny (analizowano przeciwciała swoiste dla poszczególnych typów HPV) aktywność seksualna w ostatnim okresie (powyżej 3 partnerów seksualnych) wiązała się z zasadniczo wyższym ryzykiem nabycia zakażenia HPV przy OR (*odds ratio* – iloraz szans) wynoszącym niemal 10, podczas gdy w grupie z pozytywnym wynikiem serologicznym takiej zależności nie wykazano w ogóle. W cytowanym badaniu 30% przypadków nowo wykrytych zakażeń uznano za re-detekcję wcześniej nabytej i utajonej infekcji (pozytywna serologia). Co więcej skumulowana częstość detekcji HPV była wyższa w podgrupie z pozytywnym wynikiem serologii.

Podobną zależność zaobserwowano w grupie kobiet stanowiących ramię *placebo* badania FUTURE (nad efektywnością szczepionki czterowalentnej), gdzie skumulowana zapadalność (detekcja) HPV typów 6,11,16,18 była wyższa w grupie kobiet seropozytywnych w wieku 35-45 lat (odpowiednio 2,8 na 100 osobo-lat i 2,1 na 100 osobo-lat) [10, ss. 696-703]. Należy w tym miejscu poczynić ważne zastrzeżenie co do wartości badania serologicznego jako markera przebytego zakażenia – nie jest to marker idealny: ma ograniczoną czułość [11, ss. 305-313], przeciwciała nie wykrywa się we wszystkich przypadkach udokumentowanych zakażeń HPV [12, ss. 110-116], a wraz z upływającym czasem mogą zanikać. Wyniki dwóch kolejnych, niedawno opublikowanych badań kohortowych wskazują wyraźnie, że o ile nowi partnerzy seksualni są silnym czynnikiem ryzyka nabycia nowej infekcji HPV w młodym wieku, to prawdopodobieństwo tego, że nowo wykryta infekcja u kobiet w wieku średnim będzie re-detekcją obecnej już wcześniej i utajonej infekcji a nie nowo nabytej zasadniczo wzrasta [13, ss. 6183-6190; 14, ss. 665-675].

Związek z aktywnością seksualną u kobiet w wieku średnim (nowy partner na przestrzeni roku od powtórnego pozytywnego wyniku) pozostaje kontrowersyjna: wykazano ją w badaniach Insingi i wsp., lecz nie potwierdzono w badaniach Trottiera i wsp. oraz Rodrigueza i wsp. [15, ss. 1585-1594; 16, ss. 8569-8577; 17, ss. 1874-1881]. Prawdopodobnie ładunek wirusa (*viral load*) w ponownie wykrywanych zakażeniach jest mniejszy niż w zakażeniach pierwotnych, co sugerują niektóre doniesienia [17, ss. 1874-81].

Wśród innych niż behawioralne przyczyn wysokiej częstości występowania zakażeń HPV u kobiet w wieku średnim sugeruje się także zmiany w strukturze szyjki macicy, w obrębie której po menopauzie granica międzynabłonkowa przesunięta jest znacznie w głąb kanału, co powodować może nadreprezentatywność materiału komórkowego pobranego z pochwy, nie zaś ze strefy przekształceń, a w konsekwencji ujawniać częściej przewlekłe zakażenia pochwowe, a nie szyjkowe [18, ss. 3044-3054]. Po-

tencjalne autoinokulacje wirusowe z innych obszarów (jama ustna, płytki paznokciowe) jakkolwiek możliwe, stanowią margines zakażeń genitalnych u kobiet w wieku średnim, ze względu na bardzo niską częstość występowania HPV w tych lokalizacjach [19, ss. 677-685].

Porównując zakażenia HPV w grupie kobiet powyżej 55 roku życia z młodszymi grupami wiekowymi Syrjanen i wsp. stwierdzili kilka charakterystycznych cech tych zakażeń, niepotwierdzonych jednak w innych badaniach: wyższy ładunek wirusa w zakresie typów wysokoonkogennych, tendencję do zakażeń jednotypowych w miejsce wielotypowych, wyższą częstość zakażeń z DNA wirusowym zintegrowanym z DNA gospodarza (mniej form episomalnych) oraz niższą częstość spontanicznych remisji zakażeń [20, ss. 114-122].

Czynniki reaktywujące zakażenie latentne

Przyjmując model latentnego zakażenia HPV w obrębie komórek pnia (*stem cells*) warstwy podstawnej nabłonka płaskiego z okresowym pobudzeniem mitotycznym tych komórek i towarzyszącą temu produktywną replikacją wirionów zakłada się, że sprawne mechanizmy odporności komórkowej szybko i skutecznie ograniczają i/lub całkowicie eliminują następstwa tego pobudzenia. Stosując ten model można przyjąć, że infekcja nabłonkowa HPV raz nabyta utrzymuje się latentnie prawdopodobnie przez całe życie gospodarza. Do tego zaś, by ładunek DNA wirusowego wzrósł do poziomu wykrywalnego w klasycznych badaniach molekularnych potrzebna jest najprawdopodobniej dysfunkcja układu immunologicznego, pozwalająca na rozwój produktywnego zakażenia w różnicujących się terminalnie wyższych warstwach nabłonkowych.

Hipotezę takiej zależności potwierdzają obserwacje z jawną supresją układu limfocytarnego w przebiegu zakażenia HIV. W badaniu obejmującym 2058 kobiet HIV-seropozytywnych (kohorta pochodząca z badania WIHS – *Women's Interagency HIV Study*) oraz 568 kobiet HIV-seronegatywnych określono częstość występowania nowych zakażeń HPV w zależności od aktywności seksualnej i stopnia supresji immunologicznej wyrażanej jako liczba limfocytów CD4+/ul. W podgrupach kobiet deklarujących co najmniej 18 miesięczną abstynencję seksualną nowe zakażenia HPV stwierdzano zarówno wśród kobiet HIV+, jak i HIV-, przy czym zapadalność zależała od stopnia immunosupresji i wśród kobiet o najniższej liczbie CD4+ (< 200/ul) była najwyższa i wynosiła 22% [21, ss. 577-586]. Jednocześnie zapadalność w grupie nieaktywnych seksualnie kobiet HIV – wyniosła aż 5%. W kilku badaniach wykazano, że gwałtowny wzrost częstości wykrywania DNA HPV u kobiet pojawia się w początkowym

okresie zakażenia HIV – na przestrzeni 90 dni od nabycia zakażenia HIV obserwowano 5. krotny wzrost częstości detekcji DNA HPV, w późniejszym okresie przyrost liczby przypadków HPV + był zaś znacznie wolniejszy [22, ss. 1182-1191; 23, ss. 479-486].

Uderzająca wydaje się być korelacja opisywanych zjawisk ze stwierdzanym już wcześniej gwałtownym spadkiem liczebności limfocytów T pamięci w następstwie rozwoju ostrej fazy zakażenia HIV (24, 25). W tym świetle przekonująca wydaje się hipoteza, w myśl której latentny stan zakażenia HPV z ultra-niskim ładunkiem kopii utrzymywany jest przez sprawny układ śluzówkowych limfocytów cytotoksycznych oraz, zwłaszcza, limfocytów T pamięci, zapobiegających reaktywacji zakażenia [26, ss. 4593-4599].

Rzadko mamy do czynienia z tak drastyczną formą obniżenia sprawności układu immunologicznego, jaką jest zakażenie HIV. W typowej populacji kobiet w wieku średnim można jednak podejrzewać, że nawet subtelniejsze dysfunkcje odpornościowe mogą skutkować ujawnieniem się zakażenia. Po analizie charakterystyki życia seksualnego oraz wybranych parametrów immunologicznych Gonzalez i wsp. w kohorcie ponad 10,000 kobiet w wieku powyżej 45 lat wnioskuje, że 21% wykrywanych w tej grupie zakażeń może być przypisana ostatnim zachowaniom seksualnym (np. nowy partner), kolejne 21% przypadków zakażeń wiąże się z zachowaniami seksualnymi w dalszej przeszłości, lecz 12% przypadków wiąże się przyczynowo z obniżoną odpowiedzią immunologiczną [18, ss. 3044-3054]. Słabsza odpowiedź serologiczna na VLP-HPV 16 (*virus-like particles* – cząstki wirusopodobne HPV typu 16) wiązała się w tych badaniach z istotnym wzrostem ryzyka infekcji (OR 1,7), zaś dla kobiet nie wykazujących aktywności seksualnej w okresie bezpośrednio poprzedzającym uzyskanie u nich pozytywnego wyniku DNA HPV jedynym wykrytym determinantem zwiększonego ryzyka pojawienia się zakażenia była obniżona reakcja na fitohe-maglutyninę *in vitro*.

Następstwa reaktywacji latentnych zakażeń HPV w wieku średnim

Zakładając, że nowo uzyskany pozytywny wynik badania DNA HPV u kobiet w wieku średnim może być wynikiem reaktywacji nabytego wcześniej zakażenia, otwartym pozostaje pytanie, czy sytuacja długotrwałej utajonej retencji wirusa w głębokich warstwach nabłonkowych niesie za sobą zwiększone ryzyko rozwoju zmian przednowotworowych i raka. Częstość występowania zjawiska ponownego wykrycia tego samego typu HPV po

jego uprzedniej całkowitej remisji (dwa kolejne badania z wynikiem negatywnym) jest kontrowersyjna a wyniki rozbieżne i zależne od badanej populacji zawierają się w przedziale od 3,3% w kohorcie Ludwig-McGill do 8% w badaniach Insingi i wsp. [15, ss. 1585-1594; 27, ss. 1436-1447]. W rozwinięciu cytowanych badań zaobserwowano, że ponowne pojawienie się danego typu HPV występuje niemal sześciokrotnie rzadziej niż pierwotnie wykrywana infekcja oraz że sekwencja remisja/nawrót występuje zdecydowanie częściej w grupie kobiet w wieku średnim [16, ss. 8569-8577].

W populacji z Guanacaste (Costa Rica) po rekrutacji niemal 3 tysięcy kobiet obserwowanych na przestrzeni ok 7 lat w dowolnym punkcie czasu trwania badania stwierdzono obecność HPV w 37,5% przypadków [17, ss. 1874-1881]. Zjawisko remisji zakażenia wraz z jego następowym ponownym pojawieniem się obserwowano rzadko, jedynie u 3,7% badanych kobiet, z czego w 5,1% przypadków zakażenie po ponownym wykryciu przeszło w formę przewlekłą, z powstaniem zmian nabłonkowych CIN 2 (*cervical intraepithelial neoplasia* – środnabłonkowa neoplazja szyjki macicy). Zaobserwowano, że zjawisko remisji/wznowy zakażenia występowało istotnie częściej w grupie kobiet starszych. Pomimo niskiej mocy statystycznej wynikającej z niewielkiej liczebności przypadków CIN 2, autorzy nie znaleźli istotnych różnic w zakresie ryzyka rozwoju tych zmian pomiędzy grupą z remisją/wznową a grupą bez remisji zakażenia. Ryzyko rozwoju CIN 2 w całej grupie badanej oszacowano na 3,3%. Ważnym metodologicznie zastrzeżeniem przy interpretacji tego badania jest to, że częstość oznaczeń DNA HPV była mała i względnie niestabilna (co 6 do 12 miesięcy), co przy potencjalnie dużej dynamice stanów remisja/wznowa może nie pozwalać na wychwycenie wielu z takich przypadków. Opierając się na niedawno opublikowanych danych jednego z dużych badań populacyjnych, w którym w programie przesiewowym stosowano jednocześnie badanie cytologiczne i DNA HPV można stwierdzić, że ryzyko rozwoju zmian CIN 3+ nie różni się zasadniczo w przypadkach nowej detekcji HPV pomiędzy grupami wiekowymi, co pośrednio pozwala wnioskować, że różnice w ryzyku rozwoju tego stanu pomiędzy grupą kobiet z nowo nabytym HPV i ponownie wykrytym po okresie utajenia nie są istotne [28, ss. 1665-1671].

Dużo mniej uspokajające są wyniki opublikowane na podstawie danych dużego holenderskiego programu wtórnej profilaktyki raka szyjki macicy (o akronimie POBASCAM) opartego na jednoczesnym badaniu obecności DNA HPV i cytologii szyjkowej. Analiza przeprowadzona ostatnio miała na celu określenie 5. letniego ryzyka obecności zakażenia HPV oraz rozwoju zmian CIN3+ w odniesieniu do kobiet, u których wyniki badania cytologicznego były prawidłowe, lecz u których wyniki dwóch następujących po sobie badań DNA HPV różniły się w ten sposób, że pierwsze było pozytyw-

ne, drugie zaś negatywne [29, ss. 1557-1561]. Wyniki odniesiono do ryzyka szacowanego dla tych kobiet, u których przy negatywnym wyniku badania cytologicznego oba wyniki badania DNA HPV były negatywne. Ryzyko ponownie wykrytej infekcji HPV było istotnie wyższe w grupie z pierwszym wynikiem DNA HPV pozytywnym, drugim negatywnym w porównaniu do grupy z oboma wynikami negatywnymi (odpowiednio 20,4% i 3,2%). Podobna zależność, o wysokiej istotności statystycznej pojawiła się w odniesieniu do ryzyka rozwoju CIIN3+, gdzie odpowiednie wartości ryzyka wyniosły 2,0% i 0,2%. Autorzy konkludują, że nawet w sytuacji uzyskania negatywnego wyniku powtórnego badania DNA HPV po poprzedzającym go wyniku pozytywnym istnieje istotnie zwiększone ryzyko onkologiczne, a przez to potrzeba zmiany algorytmu postępowania klinicznego. W kontekście zakażeń HPV u kobiet w wieku średnim stanowi to pośrednie potwierdzenie możliwości nawrotu zakażenia z ogniska latentnego.

Podsumowanie

U kobiet w wieku średnim, podobnie jak w innych grupach wiekowych, zmiany przednowotworowe CIN 2 + rozwijają się najczęściej w przypadkach jawnych przewlekłych zakażeń HPV. Dlatego też wydłużone rundy badań przesiewowych u kobiet w wieku 40-60 lat z pierwotnym negatywnym wynikiem badania DNA HPV nie zwiększają ryzyka pominięcia istotnych zmian morfologicznych. Specjalnej uwagi wymagają jednak te przypadki kobiet w wieku średnim, u których po pierwotnie pozytywnym wyniku badania DNA HPV kolejne wyniki są negatywne. Sytuacja taka może odzwierciedlać przejście zakażenia w formę latentną, z relatywnie wysokim ryzykiem reaktywacji i rozwoju przednowotworowych zmian morfologicznych w obrębie szyjki macicy.

Piśmiennictwo

- [1] Dunne F.E., Unger R.E., Sternberg M., McQuillan G., Swan C.D., Patel S.S. et al., *Prevalence of HPV infection among females in the United States*, „JAMA” 2007, no. 297(8), pp. 813-9.
- [2] Munoz N., Mendez F., Posso H., Molano M., van den Brule J.A., Ronderos M. et al., *Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results*, „The Journal of Infectious Diseases” 2004, no. 190(12), pp. 2077-87.
- [3] Herrero R., Castle P.E., Schiffman M., Bratti M.C., Hildesheim A., Morales J. et al., *Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica*, „The Journal of Infectious Diseases” 2005, no.

191(11), pp. 1796-807.

- [4] Smith S.J., Melendy A., Rana K.R., Pimenta M.J., *Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review*, „The Journal of Adolescent Health” 2008, no. 43(4 Suppl), pp. S5-25, S e1-41.
- [5] Castle E.P., Rodriguez C.A., Porras C., Herrero R., Schiffman M., Gonzalez P. et al., *A comparison of cervical and vaginal human papillomavirus*, „Sexually Transmitted Diseases” 2007, no. 34(11), pp. 849-55.
- [6] Lazcano-Ponce E., Herrero R., Munoz N., Cruz A., Shah V.K., Alonso P. et al., *Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology*, „International Journal of Cancer” 2001, no. 91(3), pp. 412-20.
- [7] Herbenick D., Reece M., Schick V., Sanders A.S., Dodge B., Fortenberry D.J., *Sexual behavior in the United States: results from a national probability sample of men and women ages 14-94*, „The Journal of Sexual Medicine” 2010, no. 7 Suppl 5, pp. 255-65.
- [8] Mercer H.C., Tanton C., Prah P., Erens B., Sonnenberg P., Clifton S. et al., *Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal)*, „Lancet” 2013, no. 82(9907), pp. 1781-94.
- [9] Fu C.T., Carter J.J., Hughes P.J., Feng Q., Hawes E.S., Schwartz M.S. et al., *Re-detection vs. new acquisition of high-risk human papillomavirus in mid-adult women*, „International Journal of Cancer” 2016, no. 139(10), pp. 2201-12.
- [10] Velicer C., Zhu X., Vuocolo S., Liaw K.L., Saah A., *Prevalence and incidence of HPV genital infection in women*, „Sexually Transmitted Diseases” 2009, no. 36(11), pp. 696-703.
- [11] Strickler D.H., Schiffman H.M., Shah V.K., Rabkin S.C., Schiller T.J., Wacholder S. et al., *A survey of human papillomavirus 16 antibodies in patients with epithelial cancers*, „Eur J Cancer Prev” 1998, no. 7(4), pp. 305-13.
- [12] Ho Y.G., Studentsov Y.Y., Bierman R., Burk R.D., *Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women*, „Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention” 2004, no. 13(1), pp. 110-6.
- [13] Rositch F.A., Burke E.A., Viscidi P.R., Silver I.M., Chang K., Gravitt E.P., *Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women*, „Cancer Research” 2012, no. 72(23), pp. 6183-90.
- [14] Winer L.R., Hughes P.J., Feng Q., Stern E.J., Xi F.L., Koutsky A.L., *Incident Detection of High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Cohort of High-Risk Women Aged 25-65 Years*, „The Journal of Infectious Diseases” 2016, no. 214(5), pp. 665-75.
- [15] Insinga P.R., Perez G., Wheeler M.C., Koutsky A.L., Garland M.S., Leodolter S. et al., *Incidence, duration, and reappearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in young women*, „Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention” 2010, no. 19(6), pp. 1585-94.
- [16] Trottier H., Ferreira S., Thomann P., Costa C.M., Sobrinho S.J., Prado C.J. et al., *Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity*, „Cancer Research” 2010, no. 70(21), pp. 8569-77.
- [17] Rodriguez C.A., Schiffman M., Herrero R., Hildesheim A., Bratti C., Sherman E.M. et al., *Low risk of type-specific carcinogenic HPV re-appearance with subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3*, „International Journal of Cancer” 2012, no. 131(8), pp. 1874-81.
- [18] Gonzalez P., Hildesheim A., Rodriguez C.A., Schiffman M., Porras C., Wacholder S. et al., *Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years*, „Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention” 2010, no. 19(12), pp. 3044-54.

- [19] Fu C.T., Hughes P.J., Feng Q., Hulbert A., Hawes E.S., Xi F.L. et al., *Epidemiology of Human Papillomavirus Detected in the Oral Cavity and Fingernails of Mid-Adult Women*, „Sexually Transmitted Diseases” 2015, no. 42(12), pp. 677-85.
- [20] Syrjanen K., Kulmala M.S., Shabalova I., Petrovichev N., Kozachenko V., Zakharova T. et al., *Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women*, „European Journal of Gynaecological Oncology” 2008, no. 29(2), pp. 114-22.
- [21] Strickler D.H., Burk D.R., Fazzari M., Anastos K., Minkoff H., Massad S.L. et al., *Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women*, „Journal of the National Cancer Institute” 2005, no. 97(8), pp. 577-86.
- [22] Nowak G.R., Gravitt E.P., Morrison S.C., Gange J.S., Kwok C., Oliver E.A. et al., *Increases in human papillomavirus detection during early HIV infection among women in Zimbabwe*, „The Journal of Infectious Diseases” 2011, no. 203(8), pp. 1182-91.
- [23] Wang C., Wright C.T., Denny L., Kuhn L., *Rapid rise in detection of human papillomavirus (HPV) infection soon after incident HIV infection among South African women*, „The Journal of Infectious Diseases” 2011, no. 203(4), pp. 479-86.
- [24] Veazey R., Lackner A., *The mucosal immune system and HIV-1 infection*, „AIDS Rev” 2003, no. 5(4), pp. 245-52.
- [25] Mattapallil J.J., Douek C.D., Hill B., Nishimura Y., Martin M., Roederer M., *Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute HIV infection*, „Nature” 2005, no. 434(7037), pp. 1093-7.
- [26] Gravitt E.P., *The known unknowns of HPV natural history*, „The Journal of clinical investigation” 2011, no. 121(12), pp. 4593-9.
- [27] Trottier H., Mahmud S., Prado C.J., Sobrinho S.J., Costa C.M., Rohan E.T. et al., *Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination*, „The Journal of Infectious Diseases” 2008, no. 197(10), pp. 1436-47.
- [28] Gage C.J., Katki A.H., Schiffman M., Fetterman B., Poitras E.N., Lorey T. et al., *Age-stratified 5-year risks of cervical precancer among women with enrollment and newly detected HPV infection*, „International Journal of Cancer” 2015, no. 136(7), pp. 1665-71.
- [29] Polman J.N., Veldhuijzen J.N., Heideman M.A.D., Snijders F.J.P., Meijer C., Berkhof J., *HPV-positive women with normal cytology remain at increased risk of CIN3 after a negative repeat HPV test*, „British Journal of Cancer” 2017, no. 117(10), pp. 1557-61.

Autorzy

dr hab. n. med. Marek Sikorski, prof. UJK

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

dr n. med. Aleksandra Słowiecka

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

Publikacja sfinansowana ze środków Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

4. ZASTOSOWANIE PESSARÓW POCHWOWYCH W OBNIŻENIU I WYPADANIU NARZĄDU RODNEGO

Monika Stajniak, Marek Sikorski

Słowa kluczowe: statyka narządu rodnego, leczenie, pessaroterapia.

Wprowadzenie

Zaburzenia statyki narządu rodnego (ang. *pelvic organ prolapse, POP*) definiowane jest jako obniżenie narządów miednicy poniżej ich prawidłowego usytuowania, co w konsekwencji powoduje oprócz uczucia dyskomfortu, wystąpienie objawów, takich jak: wysuwanie się macicy lub ścian pochwy przed szparę sromową, uczucie ucisku w obrębie miednicy mniejszej czy ból w okolicy krzyżowej [2, s. 30].

Etiologia wystąpienia zaburzeń statyki narządu rodnego jest wieloczynnikowa. Najczęstszą przyczyną powodującą nieprawidłowości anatomiczne są uszkodzenia struktur powięziowo-mięśniowych miednicy mniejszej, które wynikają z uszkodzeń mechanicznych (porody, porody zabiegowe, zabiegi operacyjne w obrębie dna miednicy) oraz z szeroko pojętego starzenia się organizmu z jego genetycznymi i epigenetycznymi uwarunkowaniami [3, p. 7826].

Doniesienia wskazują, że zaburzenia statyki narządu rodnego mogą występować rodzinnie, co sugeruje istnienie czynników genetycznych. Genami mogącymi odgrywać rolę w etiopatogenezie zarówno wysiłkowego nieprzytrzymania moczu, jak i zaburzeń statyki narządu rodnego są geny kodujące białka kolagenowe oraz metaloproteinazy będące enzymami odpowiedzialnymi za degradację i remodelowanie macierzy zewnątrzkomórkowej [1, s. 595].

Bump i Norton wyróżnili czynniki prowadzące do klinicznej manifestacji zaburzeń statyki narządu rodnego i podzielili je na czynniki predysponujące (rasa, anatomia), inicjujące (porody drogą pochwową, zabiegi chirurgiczne w obrębie dna miednicy), promujące (otyłość, przewlekły kaszel) oraz dekompensujące (wiek, proces starzenia się) [4, p. 1153].

Na obiektywną ocenę stopnia zaawansowania wypadania narządu rodnego pozwala skala POP-Q (ang. *pelvic organ prolapse quantification*, ocena

wypadania narządów miednicy). Wynik badania ocenia obniżenie i/lub wypadanie narządu rodno podczas największego wysunięcia narządu stwierdzanego przez pacjentkę podczas codziennej aktywności. Znaczne obniżenie lub wypadanie narządów miednicy mniejszej objawia się wysuwaniem ścian pochwy lub/i szyjki macicy poniżej płaszczyzny błony dziewiczej, która w klasyfikacji POP-Q pełni funkcję tak zwanego stałego anatomicznego punktu odniesienia (tabela 1) [5, s. 30; 6, s. 823].

Tabela 1. Stopnie wypadania narządów rodnych według klasyfikacji POP-Q

Stopień 0	Statyka narządów rodnych prawidłowa
Stopień I	Punkt maksymalnego obniżenia znajduje się w odległości > 1 cm od rąbka błony dziewiczej
Stopień II	Punkt maksymalnego obniżenia znajduje się w odległości będącej w zakresie 1 cm proksymalnie lub dystalnie od rąbka błony dziewiczej
Stopień III	Punkt maksymalnego obniżenia znajduje się w odległości > 1 cm w stosunku do rąbka błony dziewiczej
Stopień IV	Kompletna ewersja pochwy i macicy, z reguły punktem prowadzącym jest szyjka macicy lub szczyt kikutu pochwy u pacjentek po histerektomii

Źródło: [5].

Epidemiologia statyki narządu rodno nie jest dokładnie znana, jednak dostępne dane wskazują, że nawet u 50% wieloródek występuje obniżenie narządów miednicy mniejszej, jednak tylko około 10% wymaga interwencji chirurgicznej z tego powodu. Istnieją bardzo duże różnice w ocenie częstości występowania zaburzeń statyki narządu rodno w zależności od zastosowanej metodyki badań. W przypadku badań opartych na kwestionariuszach (subiektywna ocena pacjenta) częstość obniżenia lub/i wypadania narządu rodno waha się od 2,9% do 11,4%, natomiast w ocenie obiektywnej w oparciu o skalę POP-Q wartości wzrastają do 31,8%, a nawet 97,7% w zależności od analizowanej populacji kobiet [7, p. 503; 8, pp. 12-16].

Z danych szacunkowych wynika, że w ciągu całego życia kobiety ryzyko poddania się operacji z powodu wypadania narządu rodno lub/i nietrzymania moczu wynosi 11%, co pozwala na zobrazowanie skali problemu w aspekcie zdrowotnym, jak i ekonomicznym. Ponadto prawdopodobieństwo konieczności wykonania zabiegu operacyjnego z powodu zaburzeń statyki dna miednicy zwiększa się proporcjonalnie do wieku. U kobiet 20-29 lat wynosi ono 4 na 100 tys., zaś w wieku 70 lat wzrasta do około 340 na 100 tys. [7, p. 505].

Pessary ginekologiczne używane są do celu zmniejszenia lub całkowitego zniwelowania objawów obniżenia narządu rodno i/lub nietrzymania moczu. Leczenie za pomocą pessaroterapii wiąże się z niskimi kosztami

oraz skuteczną terapią nieoperacyjną. Pessaroterapia wykorzystywana jest także w przedoperacyjnej ocenie kobiet z obniżeniem i/lub wypadaniem narządu rodowego, umożliwiając ujawnienie ukrytego wysiłkowego nietrzymania moczu. Wszelkie nieprawidłowości mogą się ujawniać w czasie używania przyrządu lub podczas badań urodynamicznych przeprowadzonych z założonym krążkiem lub bez niego [8, p. 157; 9, p. 580].

Celem opracowania jest przedstawienie zastosowania pessarów ginekologicznych w zaburzeniach statyki narządu rodowego.

Rodzaje pessarów stosowanych przy zaburzeniach statyki narządu rodowego

Wśród metod leczenia obniżenia narządów miednicy mniejszej można wyróżnić: ćwiczenia mięśnia dna miednicy, stosowanie pessarów pochwowych oraz leczenie operacyjne. W tej części opracowania przedstawiono opis pessarów pochwowych Herbicha, stosowanych w zaburzeniach statyki dna miednicy oraz wskazówki dotyczące ich użycia i pielęgnacji [11, p. 271].

Pessar ginekologiczny jest przyrządem umieszczanym w pochwie w celu podtrzymania wypadających ścian narządu lub utrzymania moczu, wykonany jest z elastycznego silikonu medycznego, przez to może być łatwo ściskany i bezboleśnie zakładany. Zaletą jego używania jest minimalna inwazyjność i natychmiastowe wyeliminowanie objawów. Istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, aby wywoływały reakcje uczuleniowe. Pessary zdobywają coraz większą popularność a ich stosowanie stanowi jedną z metod leczenia w przypadku obniżenia narządu rodowego i nietrzymania moczu u kobiet w każdej grupie wiekowej [12].

W przypadku wypadania i/lub obniżenia narządu rodowego wykorzystuje się pessary podtrzymujące (talerzowy i grzybkowy cienki) oraz pessar wypełniający (pierścieniowy gruby). Pessary podtrzymujące umieszcza się je w tylnym sklepieniu pochwy, powyżej poziomu kości łonowej lub dna macicy natomiast pessar wypełniający ma za zadanie wypełnić przestrzeń większą niż wejście do pochwy. Pessar grzybkowy pełni funkcję zarówno podtrzymującą, jak i wypełniającą [13, pp. 711-714].

Pessar talerzowy stosowany jest przy lekkich obniżeniach macicy i pochwy lub przy silnym obniżeniu macicy i pochwy z wypadaniem po uprzednim operacyjnym zmniejszeniu wejścia do pochwy. Szerokie rozłożenie w dnie miednicy wzmacnia trzymanie pessara, a więc wymagane jest, aby dno miednicy posiadało odpowiednią wytrzymałość. Pessar talerzowy służy także, jako test przedoperacyjny przed operacjami przeprowadza-

nymi w związku z nietrzymaniem moczu, aby wykluczyć mechanizm zaciśkowy. Wielkość pessara dopasowuje się indywidualnie do potrzeb pacjentki (minimalnie 55 mm, maksymalnie 90 mm), jednak należy zakładać pessar o najmniejszym rozmiarze spośród tych, które zadziałają. Przy obciążeniu (np. kaszel, nacisk) przyrząd powinien być przetestowany przez lekarza zakładającego, czy spełnia swoje zadanie oraz czy znajduje się w odpowiednim miejscu. Przy wprowadzeniu pessara do pochwy pokrywa się go warstwą kremu co ułatwia jego wprowadzenie. Powinno się stosować naprzemiennie kremy zawierające estrogeny i kremy z kwasem hialuronowym. Pessar zakłada się przez wprowadzenie do tylnej ściany pochwy, a następnie należy przesunąć go do przodu popychając jednocześnie go góry. Pessar wyciąga się pociągając za otwór palcem wskazującym [12; 14, p. 111; 15, p. 499e3].

Pessar pierścieniowy gruby stosowany jest przy znacznym obniżeniu pochwy lub/i macicy. Pessar pierścieniowy twardy stosowany jest przy dużych wejściach do pochwy, miękki natomiast przy wejściach wąskich. Zakładany jest także przy niezbyt nasilonych objawach wysiłkowego nietrzymania moczu. Produkowany jest w rozmiarach od 50 mm do 100 mm. Pessar zakłada się poprzez ściśnięcie i wprowadzenie do tylnej części pochwy, następnie należy przyrząd przesunąć do przodu popychając jednocześnie do góry. Należy przetestować pessar czy spełnia swoje zadanie przy obciążeniu (kaszel, nacisk). Pessar wyciąga się pociągając pierścień palcem wskazującym w kierunku wyjścia pochwy [12; 16, p. 393].

Stosowanie pessara talerzowego oraz pierścieniowego grubego w połączeniu z ćwiczeniami mięśnia dna miednicy i miejscową terapią estrogenową ma na celu leczenie lub zmniejszenie dolegliwości związanych z obniżeniem dna macicy [12].

Pessar grzybkowy cienki służy do leczenia pacjentek z wypadaniem pochwy i/lub macicy, u których inne pessary nie są w stanie utrzymać naciśku. Przed założeniem pessara należy przeprowadzić repozycję wypadłych organów. Należy zwrócić uwagę na zawartość worka przepuklinowego, ponieważ jeżeli poza macicą znajdują się w worku także inne trzewia, należy przy pomocy obu rąk wprowadzić je ostrożnie z powrotem do jamy brzusznej. Pessar grzybkowy zakłada się częścią płaską ku macicy, natomiast trzon pessara (część wystająca) powinien znajdować się w przedścionku pochwy. W celu sprawdzenia czy przyrząd trzyma się odpowiednio, pacjentka w pozycji leżącej powinna zakasać lub przeć. Dobrany pessar nie może pasować idealnie ani być za duży, ponieważ w wyniku niewypadającej macicy dochodzi do wzmocnienia i zmniejszenia się przepony moczowo-płciowej, na skutek czego pessar stanie się względnie za duży i wywoła ucisk na tkanki, powodując odleżyny i stany zapalne. Wprowadzając pessar należy stosować naprzemiennie kremy estrogenowe z kremami

z kwasem hialuronowym co ułatwia jego wprowadzenie. Przy trudnościach z wyjęciem pessara, w związku z wytworzeniem podciśnienia, należy wprowadzić palec wskazujący za podstawę pessara (kapelusz) i równolegle chwycić za trzon przyrządu, następnie delikatnym ruchem przekręcić w jedną stronę i wyciągnąć go. Pessar może być wyjmowany codziennie lub raz w tygodniu przez pacjentkę lub co 4 tygodnie przez lekarza. Jeżeli wyjmowany jest co 4 tygodnie, należy raz w tygodniu wprowadzić do pochwy krem estrogenowy lub globulki estrogenowe. Jeżeli pessar założony jest przez dłuższy okres czasu może dojść do dolegliwości wywołanych naciskiem pessara na błonę śluzową pochwy. W wyniku tego może rozpocząć się w dolnej części pochwy proces zaniku błony [12; 16, p. 393; 17, pp. 511-512].

Pessar można skutecznie dobrać w 71-90% przypadków obniżenia narządów miednicy mniejszej. Wysuwanie się macicy lub ścian pochwy przed szparę sromową można wyeliminować u 70-90% kobiet, a uczucie ucisku w obrębie miednicy mniejszej u 29-49% kobiet. Prawidłowy dobór odpowiedniego modelu pessara może zniwelować lub całkowicie zlikwidować dolegliwości statyki narządu rodnego, natomiast źle dobrany może spowodować różnego rodzaju skutki uboczne, na przykład: odleżyny, zastój moczu/ucisk na pęcherz moczowy, ucisk na kość ogonową, infekcje, krwawienia, owrzodzenia. Wszelkie dolegliwości występujące ze stosowania pessara wynikają zazwyczaj z powodu niewłaściwego doboru rozmiaru i/lub modelu. [2, p. 32; 13, p. 393].

Czynniki predysponujące do niemożności dobrania odpowiedniego pessara to: krótka pochwa (< 6 cm), szerokie wejście do pochwy (> 4 palce szerokości), obecność uchyłka odbytnicy, współistniejące wysiłkowe nietrzymanie moczu oraz przebyte operacje w obrębie pochwy. Do czynników, które wskazują na możliwość zaniechania stosowania przyrządu, można zaliczyć: obniżenie tylnej ściany pochwy, nietrzymanie moczu, młodszy wiek (< 65 lat) oraz uczucie dyskomfortu [18, p. 1916; 19, p. 94].

Prawidłowe dopasowanie pessara wiąże się z jego skutecznością oraz właściwym poinstruowaniem pacjentki o prawidłowej pielęgnacji przyrządu. Przed założeniem pessara należy przeprowadzić pełne badanie fizykalne, oceniając stan błony śluzowej pochwy, stopień obniżenia narządu rodnego, lokalizację obniżonych narządów, a także ocenę rozwoju płciowego i długości pochwy [20, p. 1105].

Przybliżoną wielkość pessara określa się na podstawie szerokości pochwy poprzez rozszerzenie dwóch badających palców w sklepieniu pochwy w płaszczyźnie strzałkowej i określenie odległości między nimi. Po udanym dopasowaniu przyrządu pacjentka powinna przyjść na wizytę po około 2-4 tygodniach, aby sprawdzić czy nie ma konieczności doboru innego rozmiaru bądź typu przyrządu. Kobiętę należy poinstruować na temat

usuwania oraz pielęgnacji pessara. Zaleca się usuwanie przyrządu codziennie lub raz na tydzień albo co 4 tygodnie przez lekarza w połączeniu z miejscową terapią estrogenową, płukaniem pochwy oraz myciem pessara. Dzięki temu zapobiega się komplikacjom, takim jak: infekcje, krwawienia czy owrzodzenia [21, p. 184].

Powikłania

Ucisk pessara może spowodować miejscowe niedokrwienie i otarcie błony śluzowej macicy. Objawami otarcia błony śluzowej może być krwawienie z dróg rodnych a także nieprzyjemny zapach lub wzmożona wydzielina pochwowa. Intensywny nieprzyjemny zapach odczuwalny po wyjęciu pessara należy skonsultować z lekarzem ginekologiem, gdyż w takiej sytuacji możliwe jest zakażenie drożdżakami lub bakteryjną waginozą. Alnaif i Drutz wykazali, że bakteryjna waginoza występowała u 32% kobiet stosujących pessary w stosunku do 10% kobiet, które ich nie stosowały. Często dolegliwością zgłaszaną przez kobiety stosujące pessary są upławy pochwowe, jest to reakcja organizmu na obecność ciała obcego. Można temu zapobiec stosując kremy poprawiające krążenie w tkankach pochwy i zapewniające odnowę flory bakteryjnej, w wielu przypadkach wystarczy także częstsze wyjmowanie pessara [8, pp. 155-156; 22, pp. 220-221].

Według Hanson i wsp. u 88,5% spośród 1216 kobiet nie wystąpiły żadne komplikacje związane z pessaroterapią. Udowodniono jedynie, że u 8,9% kobiet występowały otarcia błony śluzowej a u 2,5% zakażenia pochwy. Natomiast według Bai i wsp. u 73% badanych wystąpiły nieprawidłowości, takie jak: krwawienie, otarcia błony śluzowej oraz nieprzyjemny zapach z pochwy. Pomimo dużego odsetka powikłań, ponad 70% kobiet wyrażała chęć jego stosowania [8, pp. 156-158; 21, pp. 183-185].

Podczas stosowania pessarów położniczych komplikacje występują znacznie rzadziej. Prawdopodobnie jest to wynik krótkiego okresu stosowania oraz częstych wizyt ciężarnych mających założony krążek szyjkowy. Jedyne efekty uboczne zastosowania pessara kołnierзовego szyjki macicy dotyczyły niewielkiego dyskomfortu w pochwie i zwiększonej ilości wydzieliny pochwowej [23, s. 56-57].

Podsumowanie

Pessary ginekologiczne stosowane ze względu na zaburzenia statyki dna miednicy są zdecydowanie alternatywą dla operacji, szczególnie biorąc pod uwagę bezbolesność zabiegu, małą inwazyjność, niski koszt, niski odsetek powikłań oraz natychmiastowy efekt. Zabieg założenia oraz usunięcia pessara jest łatwy do przeprowadzenia, co pozwala pacjentkom na samopielęgnację. Skutecznie dopasowany krążek wykazuje wśród kobiet stosujących pessar wysoki poziom zadowolenia i poprawę jakości życia.

Piśmiennictwo

- [1] Skorupski P., Miotła P., Jankiewicz K., Rechberger T., *Polimorfizm genów kodujących MMP-1 oraz MMP-3 a ryzyko wystąpienia wysiłkowego nietrzymania moczu i zaburzeń statyki dna miednicy mniejszej*, „Ginekologia Polska” 2010, nr 81, ss. 594-599.
- [2] Magali R., Schultz J.A., Harvey M.A., *Stosowanie pessarów pochwowych*, „Ginekologia i Położnictwo” 2014, nr 2(90), ss. 29-37.
- [3] Zhu Y., Spitz M., Lei L. et al., *A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter enhances lung cancer susceptibility*, „Cancer Research” 2001, no. 61, pp. 7825-7829.
- [4] Zhu C., Odeberg J., Hamsten A., et al., *Allele-specific MMP-3 transcription under in vivo conditions*, „Biochemical and Biophysical Research Communication” 2006, no. 348, pp. 1150-1156.
- [5] Maciejczyk-Pencuła M., Bednarek W., Kotarski J., *Wypadanie narządów płciowych miednicy – wybrane materiały i techniki obecnie stosowane*, „Ginekologia po Dyplomie” 2014, t. 16, nr 3(91), ss. 30-36.
- [6] Rechberger T., Miotła P., Futyma K. et al., *Czynniki ryzyka defektów dna miednicy u kobiet zakwalifikowanych do operacji rekonstrukcyjnych – polskie badanie wielośrodkowe*, „Ginekologia Polska” 2010, nr 81, ss. 821-827.
- [7] Olsen A., Smith V., Bergstrom J. et al., *Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence*, „Obstetrics and Gynecologist” 1997, no. 89, pp. 501-506.
- [8] Hanson L.A., Schultz J.A., Flood C.G., Cooley B., Tam F., *Vaginal pessaries in managing women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence: patient characteristics and factors contributing to success*, „International Urogynecology Journal Pelvic Floor Dysfunction” 2006, no. 17(2), pp. 155-159.
- [9] Komesu Y.M., Rogers R.G., Rode M.A., Craig E.C. et al. *Patient-selected goal attainment for pessary wearers: what is the clinical relevance?*, „American Journal of Obstetrics & Gynecology” 2008, no. 198(5), pp. 577-585.
- [10] Bump R., Mattiasson A., Bo K. et al., *The standarization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction*, „American of Journal of Obstetrics and Gynecology” 1996, no. 175, pp. 10-17.
- [11] Schultz J.A., Kwon E., *Pelvic organ prolapse: pessary treatment* [in:] Baessler K., Schussler B. et al. *Pelvic floor reeducation: principles and practice*, Springer-Verlag London Limited, 2009, pp. 271-277.
- [12] <http://www.herbich.pl/site/pessars> (online: 17.09.2018).

- [13] Trowbridge E.R., Fenner D.E., *Practicalities and pitfalls of pessaries in older women*, „Clinical Obstetrics and Gynecology” 2007, no. 50(3), pp. 709-719.
- [14] Liapis A., Bakas P., Georgantopoulou C., Creatsas G., *The use of the pessary test in pre-operative assessment of women with severe genital prolapse*, „European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology” 2011, no. 155(1), pp. 110-113.
- [15] Patel M., Mellen C. et al. *Impact of pessary use on prolapse symptoms, quality of life, and body image*, „American Journal of Obstetrics & Gynecology” 2010, no. 202(5), pp. 499e1-499e4.
- [16] Manchana T., *Ring pessary for all pelvic organ prolapse*, „Archives of Gynecology and Obstetrics” 2011, no. 284(2), pp. 391-395.
- [17] Hullfish K.L., Trowbridge E.R., Stukenborg G.J., *Treatment strategies for pelvic organ prolapse: a cost-effectiveness analysis*, „International Urogynecology Journal Pelvic Floor Dysfunction” 2011, no. 22(5), pp. 507-515.
- [18] Kuhn A., Bapst D., Stadlmayr W., Vits K., Mueller M.D., *Sexual and organ function in patients with symptomatic prolapse: are pessaries helpful?*, „Fertility and Sterility” 2009, no. 91(5), pp. 1914-1918.
- [19] Fernando R.J., Thakar R., Sultan A.H., Shah S.M., Jones P.W., *Effect of vaginal pessaries on symptoms associated with pelvic organ prolapse*, „Obstetrics & Gynecology” 2006, no. 108(1), pp. 93-99.
- [20] Ramsay S., Bouchard F., Tu L.M., *Long term outcomes of pessary use in women with pelvic organ prolapse*, „Neurourology and Urodynamics” 2011, no. 30(6), pp. 1105-1106.
- [21] Bai S.W., Yoon B.S., Kwon J.Y., Shin J.S., Kim S.K. et al. *Survey of the characteristic and satisfaction degree of the patients using a pessary*, „International Urogynecology Journal Pelvic Floor Dysfunction” 2005, no. 16(3), pp. 182-186.
- [22] Alnaif B., Drutz H.P., *Bacterial vaginosis increases in pessary users*, „International Urogynecology Journal Pelvic Floor Dysfunction” 2000, no. 11(4), pp. 219-222.
- [23] Patro-Małyśza J., Leszczyńska-Gorzelak B., Marciniak B. et al., *Zastosowanie pessarów w leczeniu niewydolności cięśniowo-szyjkowej*, „Ginekologia Polska” 2009, no. 80, ss. 54-58.

Autorzy

mgr Monika Stajniak

Świętokrzyskie Centrum Matki i Noworodka
Szpital Specjalistyczny w Kielcach
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

dr hab. n. med. Marek Sikorski, prof. UJK

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

Publikacja sfinansowana ze środków Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

5. PORONIENIA SAMOISTNE – EPIDEMIOLOGIA, ETIOPATOGENEZA ORAZ POSTĘPOWANIE

Monika Pośłowska, Mateusz Pośłowski

Słowa kluczowe: poronienie samoistne, poronienie nawracające, postępowanie.

Wprowadzenie

Najbardziej popularna definicja poronienia ustalona została przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) w 1972 roku, która jako kryterium poronienia uznaje masę płodu poniżej 500 g lub nieukończone 22 tygodnie ciąży [1, s. 1].

ESHRE (ang. *The European Society of Human Reproduction and Embryology*) opublikowało propozycję zmian w terminologii dotyczącej strat wczesnej ciąży. Według ESHRE obecna terminologia poronień pochodzi jeszcze sprzed czasów używania ultrasonografii a istotnym jest, aby nowe nazewnictwo było oparte na pojęciach używanych aktualnie w ultrasonografii [1, s. 1; 2, p. 7].

Poronienia nawracające stanowią od lat problem kliniczny, któremu towarzyszą liczne kontrowersje. Definiuje się je jako utratę co najmniej trzech kolejnych ciąż przed upływem 22 tygodnia ciąży. W niektórych przypadkach możliwa jest diagnostyka i leczenie przyczynowe, lecz mniej więcej połowy poronień nawracających nie udaje się wyjaśnić [3, s. 111; 4, s. 63].

Celem niniejszego opracowania jest metaanaliza aktualnej literatury z zakresu epidemiologii, etiopatogenezy oraz postępowania w przypadku poronień samoistnych.

Powszechnie używany jest podział:

- poronienie zagrażające,
- poronienie rozpoczynające się,
- poronienie w toku,
- poronienie niezupełne/resztki po poronieniu [3, s. 111].

Epidemiologia

Poronienie jest najczęstszym powikłaniem ciąży, jedna na pięć ciężarnych kobiet w I trymestrze ciąży ma objawy zagrożenia ciąży. Ogólne ryzyko straty ciąży wynosi 12-15%, a około 25% wszystkich kobiet, które zaszły w ciążę, straciło jedną lub więcej ciąż. Poronienie samoistne koreluje z wiekiem ciążowym. Po 8 tygodniu ciąży ryzyko poronienia maleje do 10%, a po 13 tygodniu wynosi 1-2% [3, s. 111; 5, p. 996].

Jeżeli weźmie się pod uwagę wszystkie subklinicznie przebiegające poronienia niezdiagnozowane klinicznie, to częstość występowania poronień jest prawdopodobnie jeszcze wyższa. Rozwój technik wspomaganego rozrodu wskazuje, że mniej niż połowa zapłodnionych komórek jajowych ulega implantacji [6, p. 181].

Dwóch kolejnych poronień doświadcza średnio 5% kobiet, zaś kolejnych trzech (lub większej liczby) – 1-2%. Ryzyko kolejnych poronień wzrasta z wiekiem kobiety i liczbą utraconych ciąż. Według Charda, w okresie między implantacją a kliniczną manifestacją ciąży odsetek poronień może dochodzić nawet do 60% [4, s. 63].

Etiopatogeneza

Mechanizm poronienia nie jest nadal do końca poznany, istnieje bowiem wiele czynników etiologicznych powodujących straty wczesnych ciąż. Najogólniej dzieli się je na płodowe, maciczne, ojcowskie oraz środowiskowe. Do najważniejszych zalicza się:

- czynniki genetyczne,
- wady anatomiczne macicy,
- dysfunkcje hormonalne,
- nieprawidłowości trofoblastu,
- czynniki infekcyjne,
- zaburzenia immunologiczne [1, s. 2].

Przyczyny przypadkowego, pojedynczego poronienia są liczne, a czynniki odpowiedzialne za jego wywołanie mogą być przyczynami kolejnych poronień. Badania genetyczne, anatomiczne, hormonalne i immunologiczne mogą wytłumaczyć przyczynę poronień.

Nieprawidłowości genetyczne płodu uznaje się za najczęstszy powód poronienia. Wynikiem anomalii chromosomalnych są poronienia samoistne, które występują w 40-60%. Większość trisomii jest wynikiem nieprawidłowego pierwszego podziału mejotycznego i stanowi ok. 50% wszystkich aberracji chromosomalnych. Jednak nie wszystkie trisomie są letalne

dla płodu. Częsta trisomia 21 pary chromosomów, czyli zespół Downa, skutkuje poronieniem w 50% ciąż. Lecz trisomie 13 lub 14 pary prowadzą do poronienia w 99% przypadków. Około 20-25% poronień występuje przez monosomię chromosomu X. Tripodia jest przyczyną 16% poronień a tetrapodia 8% [7, s. 192].

Częstość występowania wrodzonych wad macicy wynosi 1-2%, lecz u kobiet diagnozowanych z powodu poronień wady macicy stwierdzone są u 13% kobiet. Do czynników anatomicznych, które mogą prowadzić do poronienia, można zaliczyć: wrodzone wady macicy (macica jednorożna, dwurożna), zrosty wewnątrzmaciczne, niewydolność szyjki macicy, mięśniaki macicy. Za przyczynę strat ciąż w wyniku wad macicy uznaje się zaburzenie procesu zagnieżdżenia zarodka lub przepływu krwi w miejscu implantacji [8, p. 28].

W przypadku macicy jednorożnej szansa na donoszenie ciąży wynosi ok. 40%, dwurożnej – 57%. W przypadku poronień późnych, czynnikiem etiologicznym jest niewydolność cieśniowo-szyjkowa – około 13% kobiet z niewydolnością cieśniowo-szyjkową doświadcza poronienia samoistnego. Częstość występowania niewydolności szacuje się na 0,1-2%. Częstym objawem poronienia są zaburzenia przepływu przez naczynia maciczo-łożyskowe. Patologie naczyniowe stwierdza się u ok. 30% poronionych jaj płodowych [9, p. 172].

Istnieje teoria, że mięśniaki macicy zwiększają ryzyko poronień przez upośledzenie implantacji i metabolizmu wapnia w miocytach miometrium, przez co dochodzi do patologicznych skurczów macicy. Mięśniaki macicy, zwłaszcza śródściennne i umiejscowione bezpośrednio pod błoną śluzową macicy współistnieją z 1-4% ciąż i są przyczyną 40% strat ciąż w I trymestrze i około 17% w II trymestrze. Wczesne straty ciąży mogą być także wynikiem pourazowych zrostów wewnątrzmacicznych, tj. zespół Ashermana [10, pp. 76-78].

Wynikiem utraty ciąży może być niewydolność ciała żółtego i mała produkcja progesteronu. Progesteron odpowiedzialny jest za przygotowanie endometrium do zagnieżdżenia zarodka i jego wczesny rozwój. Niedomoga lutealna jest przyczyną 3,5-20% poronień i występuje najczęściej między 5 a 7 tygodniem ciąży [9, p. 172].

Niewyrównana cukrzyca może być wynikiem czterokrotnie wyższego ryzyka poronienia w porównaniu z metabolicznie wyrównaną cukrzycą [1, s. 3].

Wpływ na wystąpienie poronienia ma także nadczynność, jak i niedoczynność gruczołu tarczowego [1, s. 3].

Istotna we wczesnej ciąży jest czynność serca płodu. Bradykardia płodu poniżej 90 uderzeń na minutę w 6-8 tygodniu ciąży związana jest z wysokim prawdopodobieństwem poronienia [11, p. 96].

Infekcje uogólnione, jak i miejscowe odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie poronień. Patogeny o działaniu poronnym to: *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes* i *Mycoplasma hominis*. *Chlamydia* może prowadzić do 41% poronień samoistnych. Wykazano, że bakteria *Klebsiella pneumoniae* może również doprowadzić do utraty wczesnej ciąży. Poronienia samoistne są także związane z kolonizacją pochwy paciorkowcem z grupy B [8, p. 29].

Różyczka i opryszczka są najlepiej poznanymi czynnikami infekcyjnymi prowadzącymi do niepowodzeń ciąży. Wskaźnik poronień po zakażeniu wirusem różyczki w pierwszym miesiącu ciąży wzrasta dwukrotnie [8, p. 30].

Pośród poronnych infekcji wirusowych należy wymienić również odrę, półpasiec oraz ospę wietrzną [8, p. 30].

Immunologiczne przyczyny nawracających poronień rozpatrywane są w aspektach auto- i alloimmunologicznych. Do najważniejszych immunologicznych mechanizmów, które pozwalają na prawidłowy rozwój ciąży, zalicza się między innymi: słabą antygenowość trofoblastu, immunoregulacyjną rolę cytokin z przewagą odpowiedzi Th2 nad Th1 oraz immunoregulujące działanie progesteronu [1, s. 3].

Zespół antyfosfolipidowy jest dobrze poznanym czynnikiem ryzyka poronienia samoistnego a prawdopodobieństwo straty wczesnej ciąży ze zdiagnozowanym zespołem fosfolipidowym wynosi w I trymestrze ciąży 50-70% [7, s. 192].

Wpływ na ryzyko poronienia mają także szkodliwości środowiskowe, zawodowe oraz używki. Nikotyna zmniejsza wydzielania progesteronu przez ciało żółte oraz hamuje reakcje doczesnowe w obrębie endometrium. Palenie papierosów działa niekorzystnie ze względu na bezpośrednie oddziaływanie embriotoksyn zawartych w dymie tytoniowym. Wykazano, że ryzyko poronienia samoistnego zwiększa się o 11% podczas wypalenia 10 papierosów dziennie. Palenie bierne jest obarczone takim samym ryzykiem poronienia, co czynne narażenie na dym tytoniowy [12, s. 1075].

Spożywanie alkoholu w pierwszych 10 tygodniach ciąży zwiększa ryzyko poronienia. Zaleca się także, aby kobiety w ciąży nie przekraczały ilości 300 mg spożywanej kofeiny dziennie [13, p. 842].

Ryzyko poronienia zwiększa praca w zasięgu pola elektromagnetycznego oraz narażenie na dość powszechne ksenobiotyki, takie jak: rtęć, ołów, arsen, formaldehyd, benzen [1, s. 4].

Współczynnik poronień zwiększa się z 12% wśród kobiet w wieku 20-24 lat do 26% w grupie powyżej 40 lat. Wraz z wiekiem pojawia się spadek płodności, który powiązany jest ze starzeniem się komórek jajowych oraz zmianami w przebiegu cyklu miesięczkowego. Wiek ojca powyżej 40 lat zwiększa o 60% ryzyko poronienia samoistnego [14, p. 372].

W przypadku wystąpienia ciąży pomimo stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej notuje się wzrost ryzyka wystąpienia poronienia w I trymestrze ciąży. Brak jest dowodów na wpływ doustnej antykoncepcji stosowanej przed zajściem w ciążę na wystąpienie poronienia [15, p. 2116].

U kobiet z prawidłowym BMI (ang. *Body Mass Index*) znacznie rzadziej występuje ryzyko poronienia w porównaniu z kobietami z przedciążową niedowagą. Dieta uboga w warzywa, owoce czy produkty mleczne, a bogata w tłuszcze zwiększa ryzyko poronienia samoistnego [1, s. 4].

Mechanizm poronienia zależy od wielkości jaja płodowego. Do 8 tygodnia ciąży zasadniczą masę jaja płodowego stanowi rozrastająca się kosmówka. Poszczególne części jaja płodowego nie rozdzielają się od siebie, zostają wydalone w całości, a więc mają charakter jednofazowy. Powyżej 8 tygodnia ciąży płód staje się samodzielny, więc podczas poronienia zwykle zostaje wydany jako pierwszy. Łożyisko pozostaje dłużej w jamie macicy i prawie nigdy nie jest całkowicie wydalane. Poronienie po 8 tygodniu ciąży ma charakter dwufazowy [3, s. 118].

Diagnostyka

Klinicznie poronienia najczęściej obejmują dolegliwości bólowe podbrzusza oraz okolicy krzyżowej, występują również krwawienia i plamienia z macicy o różnym nasileniu [16, p. 6; 17, p. 152].

Często w niejasnych klinicznie przypadkach ma znaczenie biochemiczne oznaczenie beta-HCG oraz progesteronu. Hormon beta-HCG jest wykrywalny w surowicy krwi już na samym początku ciąży i podwaja swoje stężenie w ciągu kolejnych 48-72 godzin, aż do 10 tygodnia ciąży. W praktyce spodziewany jest minimalny wzrost beta-HCG o 66% w ciągu 48 godzin, a podwojenie wartości rokuje dobrze. Stężenie progesteronu powyżej 25 ng/ml w surowicy rokuje prawidłowym zakończeniem ciąży [3, ss. 6-7, 17, p. 152].

Diagnostyka różnicowa poronienia zagrażającego obejmuje: ciążową chorobę trofoblastyczną, ciążę pozamaciczną, powikłania po poronieniu sztucznym, rak szyjki macicy, polipy szyjkowe a także krwawienia kontaktowe [18, p. 265].

Obecnie w diagnostyce poronienia zagrażającego niezastąpione jest badanie USG. Może zdarzyć się, że obraz ultrasonografii jest niejednoznaczny, jednak są pewne wykładniki, które mogą sugerować poronienie zagrażające, na przykład pęcherzyk ciążowy nisko usadowiony o nieregularnych zarysach. W obrazie USG poronienia zatrzymanego zarodek znacznie odbiega wielkością (CRL) od zakresu normy dla danego czasokresu zatrzy-

mania miesiączki a akcja serca jest niewidoczna. W przypadku pustego jaja płodowego badanie ultrasonograficzne uwidacznia pęcherzyk ciążowy bez widocznego pęcherzyka żółtkowego i zarodka [1, s. 6; 19, s. 163].

Według rekomendacji PTG (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne), jedynie potwierdzenie w badaniu USG rozwijającego się prawidłowo zarodka lub płodu kwalifikuje do leczenia w przypadku poronienia zagrażającego [20, s. 10].

Mimo że o poronieniu nawracającym mówi się dopiero po 3 kolejno następujących po sobie stratach ciąż, obowiązujące rekomendacje PTG pozwalają na wszczęcie postępowania, w którym już po 2 poronieniach można rozpocząć bardziej zaawansowane poszukiwania powodu tych zdarzeń [20, s. 11].

Badanie ultrasonograficzne jest ważnym narzędziem diagnostyki także w przypadku poronień nawracających. Często u pacjentek tych występują wady macicy, dzięki ultrasonografii mogą być one sklasyfikowane do ewentualnej dalszej histerosalpingografii, czy później histeroskopii lub laparoskopii [21, p. 171].

Wśród badań genetycznych wykonuje się badanie kariotypu obojga rodziców lub badanie cytogenetyczne poronionego zarodka lub kosmówki. Konsultacja genetyczna pozwala na określenie rokowań, co do kolejnej ciąży [22, p. 859].

Do potwierdzenia laboratoryjnego zespołu antyfosfolipidowego konieczne są dwa pozytywne wyniki testów dla antykoagulanty tocznia lub przeciwciał antykardiolipinowych, które uzyskuje się w odstępie 6 tygodni. Za potwierdzające diagnozę uznaje się miana średnie i wysokie [23, p. 43].

Można proponować pacjentkom również poszerzenie diagnostyki o test limfocytotoksyczny czy ocenę antygenów HLA klasy I i II u obojga rodziców [11, p. 99].

Powikłania poronienia

Najgroźniejszym powikłaniem poronienia samoistnego jest śmierć matki, lecz sytuacja taka w krajach rozwiniętych ma miejsce bardzo rzadko. Kolejnym poważnym powikłaniem jest wstrząs hipowolemiczny. Mogą występować również powikłania poronienia związane z zabiegiem łyżeczkowania jamy macicy. Obejmują one perforację ściany macicy, krwotok oraz zakażenie. Występują u około 0,6-11% wszystkich poronień [1, s. 7].

U kobiet po przebytych poronieniu samoistnym, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia w późniejszym okresie życia endometriozy. Na to ryzyko narażone są kobiety, które poroniły przed 18 rokiem życia [24, p. 22].

Ważnym powikłaniem poronienia są następstwa pozasomatyczne. Oko-

ło 50% kobiet po poronieniu doświadcza dysfunkcji psychicznych. Najczęstszą reakcją jest żal, smutek, depresja i utrata nadziei na posiadanie potomstwa. Objawy te mogą się utrzymywać nawet do 3 lat po poronieniu [25, p. 253].

Leczenie

Powszechnym postępowaniem w leczeniu farmakologicznym jest stosowanie pochodnych progesteronu zarówno zapobiegawczo w poronieniach nawracających, jak też w przypadku poronienia zagrażającego. Innymi środkami stosowanymi są leki rozkurczające mięsień macicy, uspokajające oraz przeciwbólowe [26, s. 16].

Postępowanie w poronieniu w toku lub zagrażającym cechuje postawa wyczekująca lub działanie zabiegowe, które usprawiedliwione jest w przypadku stwierdzenia pustego jaja płodowego, poronienia zatrzymanego oraz dużego krwawienia [7, s. 193].

U pacjentek ze zdiagnozowanym zespołem fosfolipidowym powinno wdrożyć się leczenie małymi dawkami aspiryny i heparyny, zarówno w okresie przedkoncepcyjnym, jak i przez cały okres ciąży. Postępowanie takie redukuje straty ciąży o około 54% [27, p. 60].

Kobiety z poronieniami nawracającymi od chwili potwierdzenia ciąży powinny być skierowane na zwolnienie lekarskie, w celu uregulowania trybu życia oraz uniknięcia stresu.

Podsumowanie

Poronienia dotyczą około 15% ciąży, a w 40-50% przypadków poronień samoistnych nie udaje się ustalić jednoznacznej przyczyny straty ciąży. Przed implantacją zarodka poronienia dotyczą około 50% ciąży, natomiast w okresie poimplantacyjnym częstość poronień zmniejsza się do 12-24%.

Poronienie stanowi niezmiennie istotny problem w położnictwie. Pomimo objęcia kobiet specjalistyczną opieką nie zawsze udaje się utrzymać ciążę. Utrata ciąży, nawet na wczesnym etapie jest bardzo trudnym przeżyciem dla kobiety. Wiąże się z szeregiem negatywnych następstw psychologicznych, na które szczególnie narażone są kobiety o lękowej osobowości, preferujące styl radzenia sobie ze stresem skoncentrowany na emocjach. Istotnym jest, aby oboje rodzice po tak trudnym przeżyciu otrzymali profesjonalną pomoc psychologa.

Piśmiennictwo

- [1] Bręborowicz G.H. (red.), *Położnictwo. Medycyna matczyno-płodowa*, T. 2, PZWL, Warszawa, 2017, ss. 1-7.
- [2] Gill T.J., *Genetic factors in reproduction and their evolutionary significance*, „American Journal of Reproductive Immunology” 1997, no. 37, pp. 7-16.
- [3] Bręborowicz G.H. (red.), *Położnictwo i Ginekologia*, T. 2, PZWL, Warszawa 2010, ss. 111-119.
- [4] Wilczyński J., *Postępowanie w poronieniach nawracających*, „Ginekologia po Dyplomie” 2017, T. 19, nr 3(109), ss. 62-66.
- [5] Garcia C. et al., *Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first trimester pregnancies*, „Obstetrics & Gynecology” 2005, no. 106, pp. 993-1000.
- [6] Chard T., *Frequency of implantation and early pregnancy losses in natural cycles*, „American Journal of Obstetrics & Gynecology” 1991, no. 5, pp. 179-189.
- [7] Jakiel G., Robak-Chołubek D., *Poronienia samoistne*, „Przegląd Menopauzalny” 2006, nr 3, ss. 191-194.
- [8] Devi Wold A.S., Pham N., Arici A., *Anatomic factors in recurrent pregnancy loss*, Seminars in Reproductive Medicine 2006, no. 24, pp. 25-32.
- [9] Christiansen O.B., *A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects*, „Human Reproduction Update” 1996, no. 2, pp. 271-293.
- [10] Qublan H., *Habitual abortion: Causes, diagnosis, and treatment*, „Reviews in Gynaecology Practice 2003” no. 3(2), pp. 75-80.
- [11] Pandey M.K., Rani R., Agrawal S., *An update in recurrent spontaneous abortion*, „Archives of Gynecology and Obstetrics” 2005, no. 272, pp. 95-108.
- [12] Łagód L., Paszkowski T., Sikorski R., Rola R., *The antioxidant-prooxidant balance in pregnancy complicated by spontaneous abortion*, „Ginekologia Polska” 2001, nr 72, ss. 1073-1078.
- [13] Regan L., Raj R., *Epidemiology and the medical causes of miscarriage*, „Clinical Obstetrics and Gynecology” 2000, no. 5, pp. 839-845.
- [14] Kleinhaus K. et al., *Paternal age and spontaneous abortion*, „Obstetrics and Gynecology” 2006, no. 108, pp. 369-377.
- [15] Jauniaux E. et al., *Onset of maternal arterial blood and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure*, „American Journal of Pathology” 2006, no. 157, pp. 2111-2122.
- [16] Christiansen O.B., Nielsen H.S., Kolte A. et al., *Research methodology and epidemiology of relevance in recurrent pregnancy loss*, Seminars in Reproductive Medicine 2006, no. 24, pp. 5-16.
- [17] Sotiriadis A., Papatheodorou S., Makrydimas G., *Threatened miscarriage: evaluation and management*, „Clinical Review. BMJ” 2004, no. 329, pp. 152-155.
- [18] Tannirandorn Y. et al., *Fetal loss in threatened abortion after embryonic/fetal heart activity*, „International Journal of Gynecology & Obstetrics” 2003, no. 81, pp. 263-266.
- [19] Fleischer A.C., *Ultrasonografia w ginekologii i położnictwie*, Tłum. i red. nauk. wyd. polskiego Dubiel M. i Kocyłowski R., PZWL, Warszawa 2005, ss. 161-199.
- [20] *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie wybranych patologii wczesnej ciąży oraz postępowania w ciąży po zapłodnieniu in vitro*, „Przegląd Menopauzalny” 2004, nr 6, ss. 8-12.
- [21] Römer T., *Post-abortion-hysteroscopy – a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions*, „European Journal of Obstetrics & Gynecology Reproductive Biology” 1994, no. 57, pp. 171-173.

- [22] Goddijn M., Leschot N.J., *Genetic aspects of miscarriage*, „Bailliere's Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology” 2000, no. 14, pp. 855-865.
- [23] Serena W., Stephenson M.S., *Obstetrical antiphospholipid syndrome*, Seminars in Reproductive Medicine 2006, no. 24, pp. 40-53.
- [24] Holt L., Scholes K., *Spontaneous and induced abortion and endometriosis risk*, „European Journal of Obstetrics & Gynecology Reproductive Biology” 2005, no. 1, pp. 1-66.
- [25] Stirtzinger R.M. et al., *Parameters of grieving in spontaneous abortion*, „The International Journal of Psychiatry in Medicine” 2006, no. 29(2), pp. 247-287.
- [26] *Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie miejsca progesteronu we współczesnej ginekologii i położnictwie*, „Przegląd Menopauzalny” 2004, nr 6, ss. 15-17.
- [27] Kutteh W.H., Triplett D.A., *Thrombophilias and recurrent pregnancy loss*, Seminars in Reproductive Medicine 2006, no. 24, pp. 54-63.

Autorzy

mgr Monika Połowska

Świętokrzyskie Centrum Matki i Noworodka
Szpital Specjalistyczny w Kielcach
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

lek. Mateusz Połowski

Świętokrzyskie Centrum Matki i Noworodka
Szpital Specjalistyczny w Kielcach

6. WIEDZA STUDENTÓW PŁCI MĘSKIEJ W ZAKRESIE BUDOWY I FUNKCJONOWANIA UKŁADU ROZRODCZEGO – ELEMENT KSZTAŁTOWANIA ZACHOWAŃ PROZDROWOTNYCH W KONTEKŚCIE PROFILAKTYKI ZDROWIA

Dominika Kamińska, Tomasz Jurys, Bartłomiej Burzyński

Słowa kluczowe: seksualność, edukacja seksualna, ochrona zdrowia.

Wprowadzenie

Posiadanie podstawowej wiedzy w zakresie budowy i funkcjonowania układu rozrodczego kobiet i mężczyzn jest niezbędne do podejmowania świadomych decyzji związanych z kluczowymi aspektami zdrowego trybu życia, w tym życia seksualnego. Braki w tej elementarnej wiedzy mogą powodować wiele negatywnych konsekwencji w życiu każdego człowieka tj.: nieplanowana ciąża, zapadanie na choroby przenoszone drogą płciową, brak świadomości przebiegu naturalnych etapów życia człowieka i wynikających z tego zmian [1; 2, ss. 169-185]. Zachowania prozdrowotne są to wszelkie postawy i zachowania, które mają dobry wpływ na zdrowie. Wyodrębniamy sferę zdrowia fizycznego, którą jest dbałość o ciało i otoczenie, poziom aktywności fizycznej, racjonalne odżywienie, odpowiednie warunki pracy, a także dbałość o sen. Następną sferą jest zdrowie psychiczne i społeczne, do której zaliczamy utrzymywanie kontaktów społecznych i radzeniem sobie z permanentnym stresem. Ostatnią sferą, która zalicza się do zachowań prozdrowotnych to zachowania profilaktyczne, składające się z samokontroli zdrowia, poddawania się badaniom profilaktycznym oraz bezpiecznych zachowań w życiu codziennym [3, ss. 558-560].

Celem pracy uczyniono zbadanie podstawowej wiedzy polskich studentów uczelni wyższych w zakresie budowy i funkcjonowania układu rozrodczego kobiet i mężczyzn.

Materiał i metody

Badanie, które dotyczyło zweryfikowania stanu podstawowej wiedzy na temat budowy i fizjologii układu rozrodczego kobiet i mężczyzn, prowadzone było od listopada 2016 r. do marca 2017 r. i objęło 456 studentów płci męskiej uczelni wyższych na terenie Polski. Dane uzyskane z kwestionariuszy zostały wprowadzone do bazy utworzonej w arkuszu kalkulacyjnym EXCEL i poddane analizie statystycznej.

Dane do badania wiedzy dotyczącej anatomii i fizjologii układu rozrodczego kobiet i mężczyzn zebrano za pomocą autorskiego kwestionariusza, składającego się z dwóch części. Pierwszą część stanowiła metryka, która obejmowała pytania o wiek, miejsce zamieszkania, rodzaj i miejsce studiów, orientację seksualną, wcześniejsze doświadczenia seksualne oraz edukację seksualną na wcześniejszych etapach edukacji. W skład drugiej części narzędzia badawczego wszedł test wiedzy, składający się z 19 pytań z czterema wariantami odpowiedzi jednokrotnego wyboru. Ankietę przygotowano w formie papierowej oraz internetowej. Pytania opracowano na podstawie analizy podstaw programowych nauczania przyrody, biologii i wychowania do życia w rodzinie, zawartych w rozporządzeniach Ministra Edukacji Narodowej [4, 5, 6]. Pytania dotyczyły podstawowych pojęć związanych z budową układu rozrodczego, płodnością oraz okresem przekwitania. Ankietowanych pytano również o przebieg cyklu menstruacyjnego oraz ciąży. Ostatni aspekt, który poruszono w pytaniach wymagał od badanych wiedzy na temat aktu płciowego oraz metod zapobiegania ciąży i chorób przenoszonych drogą płciową.

Wyniki

Średnia wieku ankietowanych studentów wyniosła 21,93 lat. Jako miejsce zamieszkania największa grupa spośród badanych studentów zadeklarowała miasto powyżej 100 tys. mieszkańców (40,57%), kolejną najczęściej reprezentowaną grupą byli mieszkańcy wsi (24,78%). Deklarowane przez badanych rodzaje uczelni podzielono na dwie grupy: uczelnie medyczne (18,42%) oraz uczelnie niemedyczne (81,58%).

Najwięcej badanych mężczyzn było orientacji heteroseksualnej (90,35%), następnie biseksualnej (5,26%) i homoseksualnej (4,39%). Większość studentów (53,51%), w trakcie badania było w stałym związku, pozostałe osoby deklarowały, że aktualnie nie pozostają w stałym związku (46,49%). Badani zostali także poproszeni o wskazanie w ilu stałych związkach byli w ciągu całego swojego życia. Zdecydowana większość stu-

dentów zadeklarowała, że była w ciągu swojego życia w jednym stałym związku (37,72%), w dwóch związkach było 28,29% grupy; 9,65% grupy było w 3 związkach; 4,82% grupy deklaroowało liczbę związków większą niż trzy (największa deklarowana ilość związków to 15). Wśród badanych 19,52% studentów nie było w ciągu swojego życia w żadnym związku, który mogłyby nazwać stałym.

Inicjację seksualną zadeklarowało 384 mężczyzn (84,21%), 72 badanych studentów (15,79%) nie miało za sobą swojego pierwszego stosunku seksualnego. Badani rozpoczynali aktywność seksualną średnio w wieku 17,76 lat. Najwcześniejszy wiek inicjacji seksualnej wyniósł 13 lat, natomiast najpóźniejszy wiek rozpoczęcia aktywności seksualnej wyniósł 24 lata.

W teście wiedzy uzyskać można było maksymalnie 19 punktów, po jednym za każdą prawidłową odpowiedź. Średni wynik uzyskiwany przez badanych w teście wiedzy wynosił 13,87 punktów (72,99%), przy czym studenci uczelni medycznych zdobyli średnio 15,42 punktów (81,14%), natomiast badani z uczelni niemedycznych 13,52 punktów (71,15%). Wśród badanych 6,80% uzyskało wyniki niskie (od 0 do 9 punktów), 63,82% uzyskało wyniki średnie (od 10 do 15 punktów), a wyniki wysokie (od 16 do 19 punktów) uzyskało 29,38% badanych.

Po przeprowadzonym badaniu i analizie uzyskanych wyników podzielono pytania na cztery grupy, pod względem liczby poprawnych odpowiedzi udzielonych przez studentów płci męskiej. Pierwszą grupę pytań stanowiły te, w których ankietowani uzyskali mniej niż 50% poprawnych odpowiedzi: *W której części cyklu menstruacyjnego u zdrowej kobiety rozpoczyna się krwawienie?* (40,13%), *Jak długo żyje plemnik w środowisku spermy?* (41,67%). Druga grupa pytań obejmowała pytania, w których ankietowani uzyskali między 50% a 70% poprawnych odpowiedzi: *Czy w trakcie stosunku seksualnego w ciąży istnieje ryzyko uszkodzenia płodu przez penisa?* (54,82%), *W której części cyklu jest największe prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (tzw. dni płodne)?* (65,79%), *Czy istnieje prezerwatywa dla kobiet?* (68,86%), *Czym jest andropauza u mężczyzn?* (58,33%), *Czy mężczyzna ma wpływa na ilość spermy wydzielanej podczas wytrysku?* (55,26%). Przed ostatnią grupą pytań były pytania, w których ankietowani uzyskali między 70% a 90% poprawnych odpowiedzi: *Ile tygodni trwa prawidłowa ciąża?* (73,90%) *W jakim przedziale wiekowym zdrowa kobieta przechodzi menopauzę?* (76,97%), *Gdzie występuje wirus HIV?* (85,75%), *Jak długo zdrowy mężczyzna jest płodny?* (70,61%), *W jakim przedziale wiekowym u zdrowych kobiet rozpoczyna się regularne miesiączkowanie?* (76,97%), *Czy oddawanie moczu i poród dziecka odbywa się tym samym ujściem?* (77,19%), *Który chromosom płci warunkuje płęć męską?* (70,39%). Ostatnią grupą pytań stanowiły te, w których ankietowani uzyskali powy-

żej 90% poprawnych odpowiedzi: *Ile trwa przeciętnie cykl menstruacyjny u zdrowej kobiety?* (90,57%), *Czy prezerwatywa chroni przed chorobami przenoszonymi drogą płciową (np. AIDS, kiła, rzeżączka, opryszczka)?* (92,54%), *Co to jest antykoncepcja?* (98,68%), *Podaj synonim słowa „wzwód”.* (95,83%).

W grupie studentów uczelni medycznych średnia poprawność wszystkich odpowiedzi wyniosła 15,42 punktów (81,14%). Pytania, w których udzielono najmniejszej liczby poprawnych odpowiedzi to: *Czy męczyzna ma wpływa na ilość spermy wydzielanej podczas wytrysku?* (46,43%) oraz *W której części cyklu menstruacyjnego u zdrowej kobiety rozpoczyna się krwawienie?* (53,57%). Pytania, z którymi studenci uczelni medycznych poradzi sobie najlepiej to: *Ile trwa przeciętnie cykl menstruacyjny u zdrowej kobiety?* (97,61%), *Który chromosom płci warunkuje płęć męską?* (95,24%), a także *Czy oddawanie moczu i poród dziecka odbywa się tym samym ujściem?* (91,67%).

Z kolei grupa studentów uczelni niemedycznych jako średni wynik uzyskanych poprawnych odpowiedzi osiągnęła wynik 13,52 punktów (71,15%) na 19 punktów możliwych do zdobycia. Pytania, w których udzielono najmniejszej liczby poprawnych odpowiedzi to: *W której części cyklu menstruacyjnego u zdrowej kobiety rozpoczyna się krwawienie?* (37,10%) oraz *Jak długo żyje plemnik w środowisku spermy?* (36,83%). Pytania, na które studenci uczelni niemedycznych udzielili największej liczby poprawnych odpowiedzi to: *Czy prezerwatywa daje 100% zabezpieczenia przed zajściem w ciążę?* (91,94%), *Czy prezerwatywa chroni przed chorobami przenoszonymi drogą płciową (np. AIDS, kiła, rzeżączka, opryszczka)?* (92,20%), *Podaj synonim słowa „wzwód”.* (95,43%) oraz *Co to jest antykoncepcja?* (98,66%).

Pytania uwzględnione w kwestionariuszy ankiety podzielono na trzy grupy: pytania dotyczące funkcjonowania męskiego układu rozrodczego (6 pytań), pytania z zakresu funkcjonowania żeńskiego układu rozrodczego (8 pytań), a także na pytania dotyczące antykoncepcji i chorób przenoszonych drogą płciową (5 pytań). Dokonano analizy średnich uzyskiwanych przez badanych studentów w kontekście badanej całej grupy oraz w podziale na uczelnie medyczne i niemedyczne. Średni wynik poprawnych odpowiedzi dotyczących męskiego układu rozrodczego w całej grupie badanych wyniósł 3,92 punktów (65,35%) na 6 możliwych do zdobycia. Grupa studentów uczelni medycznych uzyskała w tym obszarze 4,40 punktów (73,40%), natomiast studenci uczelni niemedycznych 3,73 punktów (62,23%). Z kolei w zakresie pytań dotyczących budowy i funkcjonowania żeńskiego układu rozrodczego ogół ankietowanych uzyskał średnio 5,57 punktów (69,65%) na 8 możliwych do uzyskania. Badani uczelni medycznych odpowiadali poprawnie średnio na 6 pytań uzyskując 77,38% poprawnych odpowiedzi.

Ankietowani uczelni niemedycznych w obszarze wiedzy o żeńskim układzie rozrodczym zdobyli średnio 5,51 punktów (68,82%). Ostatnia grupa pytań dotyczyła antykoncepcji i chorób przenoszonych drogą płciową. Średnia ilość punktów uzyskanych przez wszystkich badanych wyniosła 4,38 punktów (87,50%) na 5 możliwych do uzyskania. Studenci uczelni medycznych wykazali się wiedzą na poziomie 3,60 punktów (71,90%), natomiast studenci uczelni niemedycznych osiągnęli wynik 4,35 punktów (86,99%).

Dyskusja

Istnieje niewiele badań naukowych, które przedstawiają wyniki badań ogólnego stanu wiedzy obejmującej budowę i funkcjonowanie układu rozrodczego człowieka. Zazwyczaj dotyczą one tylko wybranych jej fragmentów. Jednym z najczęstszych badanych elementów wiedzy o fizyczności i seksualności człowieka przez polskich badaczy jest problematyka chorób przenoszonych drogą płciową [7, ss. 37-42; 8, ss. 317-326], jak i zagadnienia związane ze znajomością metod oraz środków antykoncepcji [9, ss. 634-638]. Natomiast badaniem ogólnego stanu wiedzy mieszkańców Polski na temat anatomii i fizjologii układu rozrodczego zajmują się firmy, które prowadzą je na zlecenie np. Ministerstwa Edukacji Narodowej (np. Instytut Badań Edukacyjnych), a także firm związanych z szeroką gałęzią branży medycznej (np. SW Research). Uzyskane wyniki z badań własnych pokrywają się z wynikami uzyskiwanymi przez powyżej przytoczonych badaczy i firmy wskazując na braki w podstawowej wiedzy dotyczącej budowy i fizjologii układu rozrodczego kobiet i mężczyzn, a także w aspektach wiedzy o jego higienie i ochronie [7, ss. 37-42; 8, ss. 317-326; 9, ss. 634-638].

Analiza wyników badań własnych wymaga również zwrócenia uwagi na dobór treści poddanych badaniu, a także na specyfikę badanej grupy. Wszyscy badani byli studentami, co oznacza, że ukończyli szkołę ponadgimnazjalną i zdali egzamin dojrzałości. Autorskie pytania zostały ułożone na podstawie obowiązkowego programu nauczania obowiązującego dla szkół ponadgimnazjalnych w zakresie podstawowym. Zawierały więc one materiał opanowany na wcześniejszych niż studia etapach edukacji. Wyższe wyniki studentów uczelni medycznych świadczyć więc mogą o szerszym zakresie wiedzy, który jest związany najprawdopodobniej z realizowaniem programu rozszerzonego z biologii na etapie ponadgimnazjalnym, przygotowaniem związanym z egzaminem maturalnym, gdyż matura z biologii stanowi wymóg procesu rekrutacji na większość kierunków na uczelniach medycznych oraz z rozszerzaniem wiedzy już w trakcie studiów. Należy jednak zauważyć, że średnia punktów, którą uzyskali w teście wiedzy

studenci kierunków medycznych (13,87 na 19 możliwych do zdobycia punktów) nadal dotyczy wyłącznie wiedzy w zakresie podstawowym na poziomie liceum, czy technikum. Świadczy to o tym, że nawet młodzi dorośli studiujący na uczelniach medycznych nie wykazują pełni wiedzy na temat budowy i funkcjonowania układu rozrodczego kobiet i mężczyzn. Spośród całej przebadanej grupy tylko 1,55% studentów zdobyło maksymalną liczbę punktów w teście wiedzy.

Prawie 2/3 badanych studentów nie wykazało się wiedzą dotyczącą cyklu menstruacyjnego. Studenci niepoprawnie odpowiadali na pytanie o to, w której części cyklu menstruacyjnego kobiety rozpoczyna się krwawienie. Badani udzielający nieprawidłowej odpowiedzi najczęściej twierdzili, że krwawienie rozpoczyna się pod koniec cyklu menstruacyjnego. Mężczyźni, którzy nie znają przebiegu cyklu menstruacyjnego u kobiet, mogą mieć problemy ze zrozumieniem istotnych procesów dotyczących ich przyszłych partnerek.

Ankietowani studenci wykazywali się największą wiedzą w pytaniach dotyczących żeńskiego układu rozrodczego, znacznie gorzej odpowiadali na pytania dotyczące męskiego układu rozrodczego oraz na pytania z zakresu antykoncepcji i chorób przenoszonych drogą płciową. Wynik taki, uzyskany wśród dojrzałych mężczyzn, niepokoi szczególnie. Mężczyźni nie znające budowy i funkcjonowania własnego układu rozrodczego mogą mieć problemy w sytuacji nawiązywania kontaktów seksualnych, planowania rodziny oraz profilaktyki chorób przenoszonych drogą płciową.

Otrzymane w badaniu wyniki świadczą o licznych brakach w edukacji w zakresie budowy i fizjologii układu rozrodczego kobiet i mężczyzn. Pytania na poziomie podstawowym z zakresu liceum/technikum sprawiają problemy studentom, w tym także studentom uczelni medycznych. Wyniki zgadzają się z podejściem środowisk badawczych, które zwracają uwagę na liczne zaniedbania w obszarze edukacji seksualnej, która stanowi również domenę ochrony i promocji zdrowia [1; 2, ss. 169-185]. Polski system edukacji seksualnej zakłada, że nauka o seksualności człowieka traktowana jest jako element przedmiotu wychowanie do życia w rodzinie, który jest przedmiotem nieobowiązkowym, a sposób jego nauczania w naszym kraju wciąż wzbudza wiele kontrowersji, które dotyczą programu nauczania, podręczników, czy osób prowadzących ten przedmiot. Wśród przebadanych studentów większość zadeklarowała uczestnictwo w zajęciach z tego przedmiotu. Studenci w ramach edukacji zobowiązani byli do uczestnictwa w zajęciach szkolnych z biologii, jednakże suma wiedzy z obu tych przedmiotów dała możliwość uzyskania maksymalnej liczby punktów z testu wiedzy jedynie niewielkiemu odsetkowi przebadanych studentów (1,55%).

Część badaczy [1] wskazuje także, że oprócz szkoły, czy środowiska domowego również sektor ochrony zdrowia powinien przyczyniać się do po-

prawy obecnego poziomu wiedzy o fizjologii i budowie układu rozrodczego człowieka, deklarując edukację seksualną jako formę ochrony oraz promocji zdrowia. Otrzymane wyniki badań przedstawiają, że studenci uczelni medycznych, a więc w większości przyszli pracownicy sektora ochrony i promocji zdrowia, posiadają szerszą wiedzę na omawiany temat, w porównaniu do studentów innych rodzajów uczelni, mimo to należy jeszcze raz przytoczyć, iż badano tylko bardzo podstawowy zakres wiedzy. Wprowadzenie edukacji z zakresu seksualności w ogół działań realizowanych przez sektor ochrony zdrowia z całą pewnością poprawiłoby ogólny poziom wiedzy, jednakże wymaga to także większego nacisku na edukację, szczególnie studentów uczelni i kierunków medycznych.

Podsumowanie

Przedstawione wyniki wykazują znaczące braki w elementarnej wiedzy wśród przebadanych studentów płci męskiej uczelni wyższych. Do przyczyny braków tych podstawowych informacji u studentów jest ich przekonanie o oczywistości tej wiedzy, lekceważeniu problemu braku tej wiedzy oraz bagatelizowanie istoty edukacji seksualnej już na wczesnych etapach szkolnictwa. Do możliwych konsekwencji braków tej wiedzy w życiu codziennym zalicza się brak świadomości o przebiegu naturalnych etapów życia człowieka i wynikających z tego zmian, zapadanie na choroby przenoszone drogą płciową, nieplanowana ciąża oraz konflikt w relacjach damsko-męskich.

Edukacja seksualna jest istotnym elementem wiedzy, który powinien być przekazywany dzieciom i młodzieży zgodnie z rzetelną i obiektywną wiedzą naukową, w oparciu o uznane przez Światową Organizację Zdrowia standardy, które zostały opracowane w celu prowadzenia takich zajęć. Brak edukacji ludzi w zakresie ich seksualności jest łamaniem ich prawa do edukacji, lecz również ograniczeniem ich kompetencji do podejmowania świadomych decyzji w obszarze własnego zdrowia, w tym zdrowia seksualnego. Bowiem świadomość własnego ciała i ciała płci przeciwnej kształtując seksualność człowieka, wpływa również na przyjmowanie właściwych postaw prozdrowotnych i propsychospołecznych [10].

Piśmiennictwo

- [1] Biskupska H., Niewiadomski T., *Wiedza na temat fizjologii płodności – obszar niezagospodarowany przez sektor edukacji i sektor ochrony zdrowia*, „Nowiny Lekarskie” 2011, 80(6), ss. 469-472.
- [2] Dec J., „Czym skorupka za młodu nasiąknie...”, czyli o stereotypach dotyczących seksualności w podręcznikach do „wychowania do życia w rodzinie” [w:] Lew-Starowicz Z., Waszyńska K. (red.), *Przemiany seksualności w społeczeństwie współczesnym. Teoria i rzeczywistość*, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Poznań 2014, ss. 169-185.
- [3] Gruszczyńska M., Bąk-Sosnowska M., Plinta R., *Zachowania zdrowotne jako istotny element aktywności życiowej człowieka. Stosunek Polaków do własnego zdrowia*, „Hygeia Public Health” 2015, 50(4), pp. 558-565.
- [4] Rozporządzenie Ministra Edukacji Narodowej z dnia 12 sierpnia 1999 r. w sprawie sposobu nauczania szkolnego oraz zakresu treści dotyczących wiedzy o życiu seksualnym człowieka, o zasadach świadomego i odpowiedzialnego rodzicielstwa, o wartości rodziny, życia w fazie prenatalnej oraz metodach i środkach świadomej prokreacji zawartych w podstawie programowej kształcenia ogólnego (Dz.U. 1999, Nr 67, poz. 756).
- [5] Rozporządzenie Ministra Edukacji Narodowej z dnia 27 sierpnia 2012 r. w sprawie podstawy programowej wychowania przedszkolnego oraz kształcenia ogólnego w poszczególnych typach szkół (Dz.U. 2012, Nr 0, poz. 977).
- [6] Rozporządzenie Ministra Edukacji Narodowej z dnia 14 lutego 2017 r. w sprawie podstawy programowej wychowania przedszkolnego oraz podstawy programowej kształcenia ogólnego dla szkoły podstawowej, w tym dla uczniów z niepełnosprawnością intelektualną w stopniu umiarkowanym lub znacznym, kształcenia ogólnego dla branżowej szkoły I stopnia, kształcenia ogólnego dla szkoły specjalnej przysposabiającej do pracy oraz kształcenia ogólnego dla szkoły policealnej (Dz.U. 2017, nr 0, poz. 356).
- [7] Zdrojewicz Z., Belowska-Bień K., Nocoń J., Rekosz E., Piotrowska D., Szutkowska M., *Badanie seksualności studentów wrocławskich uczelni*, „Seksuologia Polska” 2005, 3(2), ss. 37-42.
- [8] Olejniczak D., Wodzyńska K., Religioni U., *Wiedza uczniów klas maturalnych na temat chorób przenoszonych drogą płciową*, „Problemy Pielęgniarstwa” 2012, 20(3), ss. 317-326.
- [9] Klejewski A., Rozynek A., Urbaniak T., *Ocena wiedzy uczniów szkół średnich na temat metod i środków antykoncepcji oraz ich skuteczności*, „Przegląd Lekarski” 2014, 71(11), ss. 634-638
- [10] Sikorska-Jaroszyńska M., Balińska B., Pieszczyk E., Wiewióra E., *Standardy edukacji seksualnej w Europie. Podstawowe zalecenia dla decydentów oraz specjalistów zajmujących się edukacją i zdrowiem*, Wydawnictwo Czelej Sp. z o. o., Lublin 2010.

Autorzy

lic. Dominika Kamińska

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach
Katedra i Klinika Rehabilitacji

lic. Tomasz Jurys

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach
Katedra i Klinika Rehabilitacji

dr n. med. Bartłomiej Burzyński

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach
Katedra i Klinika Rehabilitacji

7. WPŁYW LĘKU NA POWSTAWANIE BRUKSIZMU U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH – PRZEGLĄD LITERATURY Z LAT 2013-2018

Grzegorz Zieliński, Marta Suwała, Jacek Szkutnik

Słowa kluczowe: bruksizm, lęk, dzieci.

Wprowadzenie

Bruksizm jest parafunkcją układu ruchowego narządu żucia, charakteryzującą się zgrzytaniem i zaciskaniem zębów. Termin parafunkcji został wprowadzony przez Drum, zdefiniował on ją jako: „nieświadome, nieprawidłowe, utrwalone czynności narządu żucia, odbiegające jakościowo i ilościowo od prawidłowych funkcji” [1, ss. 141-148].

Termin *la bruxomanie* został po raz pierwszy użyty przez Marie Pietkiewicz w 1907 r. Przyjęto go później jako „bruksizm” i opisano jako zgrzytanie i mielenie zębów, które występują bez celu funkcjonalnego [2, ss. 27-43]. Bruksizm może być pierwotny (idiopatyczny) lub wtórny. Pierwotny bruksizm dzieli się na dwa typy, które uważa się za niezwiązane klinicznie: występujący podczas snu i podczas czuwania [3, ss. 476-494; 4, s. 16].

Bruksizm w ciągu dnia jest zwykle pół-dobrowolnym zaciskającym działaniem i jest również znany jako „Przebudzony Bruksizm” (*Awake Bruxism*, AB) lub „Codzienny Bruksizm” (*Diurnal Bruxism*, DB). AB może wiązać się ze stresem życiowym spowodowanym rodzinną sytuacją lub presją pracy. Bruksizm podczas snu jest określany jako „bruksizm podczas snu” (*Sleep Bruxism*, SB). SB jest zachowaniem, które definiuje się jako stereotypowe zaburzenie ruchu występujące podczas snu i charakteryzujące się zgrzytaniem lub zaciskaniem zębów [5, ss. 67-69]. *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) sklasyfikowała bruksizm podczas snu jako zaburzenia snu. Bruksizm w czasie czuwania częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn, podczas gdy bruksizm senny nie wykazuje takiego podziału [1, ss. 141-148].

Wtórny bruksizm był obserwowany jako efekt uboczny stosowania leków oraz w niektórych zaburzeniach neurologicznych i rozwojowych.

W przyszłości możliwe będzie dalsze różnicowanie form bruksizmu w zależności od przyczyny i objawów klinicznych [6, ss. 216-219].

Bruksizm w czasie snu jest przedmiotem ciągłej dyskusji nie tylko wśród dentystów, ale także specjalistów z innych dziedzin ochrony zdrowia ze względu na potencjalne związki etiologiczne. Według badań u osób w wieku od 18 do 29 lat bruksizm występuje w populacji na poziomie 13%. Jego występowanie zmniejsza się do 3% u osób w wieku powyżej 60 lat. Jest niestety niewiele publikacji dotyczących tego zjawiska u pacjentów pediatrycznych. Według jednego z nowszych przeglądów literatury na temat epidemiologii, bruksizm w czasie snu u dzieci może dotyczyć od 5,9% do 49,6% pacjentów pediatrycznych [7, ss. 54-61].

Bruksizm może nieść ze sobą wiele konsekwencji: trwałe zaciskanie jest najbardziej szkodliwym działaniem na krążek stawowy w stawie skronio-wo-żuchwowym, powodując przeciążenie, które może prowadzić do poważnego uszkodzenia [8, ss. 116-123]. Według badań dorośli z bruksizmem w czasie snu są bardziej podatni na napięciowe pierwotne bóle głowy, np. migrenę [9, ss. 1460-1469]. Badania przeprowadzone na dzieciach wskazują, że bruksizm senny jest bardziej powszechny u dzieci z epizodyczną migreną [10, s. 298].

Etiologię bruksizmu można podzielić na trzy grupy: czynniki psychospołeczne, czynniki peryferyjne i czynniki patofizjologiczne [1, ss. 141-148].

Lęk jest normalną ludzką emocją i wiąże się z reakcjami behawioralnymi, afektywnymi i poznawczymi na postrzeganie niebezpieczeństwa. Uważa się, że jest on nadmierny lub patologiczny, gdy jest nieproporcjonalny w stosunku do wyzwania lub stresu bądź gdy powoduje znaczne cierpienie [11, ss. 210-218]. Jest on postrzegany jako normalna część dzieciństwa. Dzieci doświadczają strachu, zdenerwowania, nieśmiałości, unikają różnych miejsc. Stan ten utrzymuje się czasem pomimo starań opiekunów i nauczycieli. Stany lękowe należą do najczęstszych zaburzeń występujących u dzieci i młodzieży. Częstość występowania zaburzeń lękowych wynosi od 4% do 20% populacji [12, s. 92]. Typowe zaburzenia lękowe u dzieci to specyficzna fobia, fobia społeczna, uogólnione zaburzenie lękowe i zaburzenia lękowe separacyjne [13, ss. 75-76]. Trudności w radzeniu sobie z nauką, nadwaga, posiadanie mniejszej liczby przyjaciół, brak bliskości z rodzicami i bycie traktowanym odmiennie od rodzeństwa były czynnikami towarzyszącymi zaburzeniom lękowym [14, ss. 221-227].

Długotrwały lęk będzie negatywnie wpływał na funkcjonowanie człowieka niemal we wszystkich dziedzinach jego życia. U dziecka chodzącego do szkoły powoduje zniechęcenie do nauki, danej placówki oświaty i obowiązków szkolnych, obniża samoocenę i motywację, często prowadzi do wyuczonej bezradności [15, ss. 25-31].

Celem opracowania jest określenie wpływu lęku na powstawanie bru-

ksizmu u pacjentów pediatrycznych na podstawie przeglądu wybranego, najnowszego piśmiennictwa z lat 2013-2018.

Materiał i metody

Materiał do badania stanowiły publikacje wyszukane przez autorów niniejszego opracowania w bazach publikacji naukowych *PubMed*, *ResearchGate* i *Google Scholar*. W celu identyfikacji odpowiedniego materiału, wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu kombinacji słów kluczy: „bruxism”, „children”, „anxiety” (według *Medical Subject Headings* – MeSH).

Zastosowano następujące kryteria wyłączające: artykuły starsze niż 5 lat (konieczność oparcia analizy o wyniki najnowszych badań), studia przypadków, przeglądy literatury, streszczenia zjazdów pokonferencyjnych i brak dostępu do pełnej wersji artykułu.

Pierwszy etap polegał na recenzji znalezionych tytułów – na tej podstawie do kolejnego etapu zakwalifikowano 12 prac. Drugi etap polegał na przeglądzie abstraktów i ocena ich na podstawie wcześniej opisanych kryteriów wyłączających – odrzucono 8 prac. Ostatni etap recenzji polegał na ocenie tekstu głównego – odrzucono 1 pracę.

Do niniejszego przeglądu zakwalifikowano 3 prace, umieszczono je w tabeli 1. Wszystkie prace odrzucone po etapie drugim zawarto w tabeli 2.

Tabela 1. Publikacje zakwalifikowane do przeglądu

Autor, tytuł, rok	Cel, metody i materiały, skrócone wyniki, wnioski
M.T. Oliveira i wsp. <i>Sleep bruxism and anxiety level in children</i> 2015	<u>Cel:</u> Ocena związku między poziomem lęku u dzieci z bruksizmem snu i bez niego. <u>Metody i materiały:</u> 84 dzieci w wieku od 6 do 8 lat, podzielonych na dwie grupy: z bruksizmem i dzieci zdrowe. Zgodnie z kryteriami przyjętymi przez Amerykańską Akademię Medycyny Snu (AASM), weryfikacja następowała przez badanie kliniczne i wywiad z rodzicami dziecka. Ocena lęku na podstawie: The State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC). <u>Skrócone wyniki:</u> Analiza danych wykazała istotną statystycznie różnicę między grupami (test t-Studenta, $p = 0,0136$). <u>Wnioski:</u> Wyniki wskazują na bezpośredni związek między występowaniem zaburzeń lękowych a wystąpieniem bruksizmu u dzieci [16, ss. 723-732].

N.A. de Alencar i wsp. <i>Sleep Bruxism and Anxiety Impacts in Quality of Life Related to Oral Health of Brazilian Children and their Families</i> 2017	<u>Cel:</u> Celem tego badania była ocena wpływu zgłaszanych przez rodziców zaburzeń snu, cech lękowych i cech społeczno-ekonomicznych/społeczno-demograficznych na jakość życia związaną ze zdrowiem jamy ustnej (OHRQoL) dzieci i ich rodzin. <u>Metody i materiały:</u> 66 dzieci w wieku 3-7 lat, podzielono na dwie grupy z i bez brukizmu. Do oceny niepokoju i stanu jamy ustnej zastosowano skale The Early Childhood Oral Health Scale (B-ECOHIS) and Trait-anxiety Scale (TAS). Cechy socjodemograficzne/socjoekonomiczne oceniano na podstawie wywiadu z rodzicami. <u>Skrócone wyniki:</u> Lęk jako cecha była zmienną odpowiedzialną za wpływ na OHRQoL dzieci ($p = 0,012$, $OR = 1,05$). <u>Wnioski:</u> Niepokój był głównym czynnikiem, który ingerował w jakość życia związaną ze zdrowiem jamy ustnej u dzieci z bruksizmem snu [17, ss. 179-185].
S. Türkoğlu i wsp. <i>Psychiatric disorders and symptoms in children and adolescents with sleep bruxism</i> 2014	<u>Cel:</u> W badaniu tym oceniano stan lęku-cechy, wrażliwość na lęk (AS), poziomy objawów depresyjnych oraz zaburzenia psychiczne u dzieci i młodzieży z bruksizmem snu. <u>Metody i materiały:</u> W badaniu wzięło udział 70 dzieci w wieku 8-17 lat, które podzielono na dwie grupy. Wszyscy uczestnicy byli oceniani pod kątem zaburzeń psychicznych za pomocą ustrukturyzowanego wywiadu klinicznego i wypełniali ankiety. <u>Skrócone wnioski:</u> Lęk i stany lękowe, wrażliwość na lęk i nasilenie objawów depresyjnych były wyższe w grupie SB ($p < 0,05$). <u>Wniosek:</u> Badanie to sugeruje, że bruksizm w czasie snu jest związane z wrażliwością na lęk, niezależnie od nasilenia objawów lękowych lub depresyjnych [18, ss. 529-536].

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 2. Publikacje odrzucone z przeglądu po drugim etapie oceny

Pierwszy autor publikacji	Tytuł	Powód wykluczenia z przeglądu
C.C. Restrepo i wsp.	<i>Personality traits and temporomandibular disorders in a group of children with bruxing behaviour</i> [19, ss. 585-593]	Rok publikacji 2008
C.C. Restrepo i wsp.	<i>Effects of psychological techniques on bruxism in children with primary teeth</i> [20, ss. 354-360]	Rok publikacji 2001
A. Monaco i wsp.	<i>The anxiety in bruxerchild. A case-control study</i> [21, ss. 247-250]	Rok publikacji 2002
A.T. Cheifetz i wsp.	<i>Prevalence of Bruxism and Associated Correlates in Children as Reported by Parents</i> [22, ss. 67-73].	Rok publikacji 2005
A. do Vale Ferreira-Bacci i wsp.	<i>Behavioral problems and emotional stress in children with bruxism</i> [23, ss. 246-251]	Rok publikacji 2012
A. Gonçalves Antonio i wsp.	<i>Bruxism in Children: A Warning Sign for Psychological Problems</i> [24, ss. 155-160]	Rok publikacji 2002
C.C. Restrepo i wsp.	<i>Effect of Occlusal Splints on the Temporomandibular Disorders, Dental Wear and Anxiety of Bruxist Children</i> [25, ss. 441-450]	Rok publikacji 2011
A.C. Renner i wsp.	<i>A mental health problems and depression associated with bruxism in children</i> [26, ss. 277-287]	Rok publikacji 2011
M. Firmani i wsp.	<i>Sleepbruxism in children and adolescents</i> [27, ss. 373-379]	Tekst główny w języku hiszpańskim

Źródło: opracowanie własne.

Przeprowadzone przez poszczególnych autorów badania oceniono zgodnie z pytaniami przedstawionymi w tabeli 3. Pytania wykorzystane do punktowania opracowań oparto na „The quality assessment tool for diagnostic accuracy studies (QUADAS)” zalecanej przez Cochrane Collaboration [28, ss. 529-536; 29, s. 28]. Każdy artykuł oceniano w skali 0-2 punkty, brano pod uwagę metodykę i materiały użyte w badaniu, jak również ewentualną możliwość konfliktu interesów według wytycznych International Committee Of Medical Journal Editors [30]. Wyniki oceny publikacji zestawiono w tabeli 4.

Tabela 3. Pytania i punktacja użyta do oceny wybranych opracowań

Pytania i punkty		
1	Wielkość/reprezentatywność badanej grupy	0-9 –0 pkt. 10-99 –1 pkt > 100 –2 pkt
2	Obecność grupy kontrolnej	Brak – 0 pkt Obecność – 2 pkt
3	Ocena bruksizmu	Użycie autorskiego kwestionariusza bądź brak informacji – 0 pkt Badanie kliniczne lub użycie kwestionariusza klinicznego – 1 pkt Badanie kliniczne wraz z klinicznym kwestionariuszem – 2 pkt
4	Ocena poziomu lęku	Użycie autorskiego kwestionariusza bądź brak informacji – 0 pkt Badanie kwestionariuszem klinicznym – 2 pkt
5	Zgoda lokalnej komisji bioetycznej.	Brak informacji – 0 pkt Obecna – 2 pkt
6	Obecność konfliktu interesów	obecny – 0 pkt brak informacji – 1 pkt brak – 2 pkt
Punktacja: 0-6 – niska wartość dowodowa publikacji, 7-9 – umiarkowana wartość dowodowa publikacji, 10-12 – duża wartość dowodowa publikacji.		

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 4. Ocena publikacji

Autor	Tytuł	Punkty						Wynik
		1	2	3	4	5	6	
M.T. Oliveira i wsp.	<i>Sleep bruxism and anxiety level in children</i>	1	2	2	2	2	1	10
N.A. de Alencar i wsp.	<i>Sleep Bruxism and Anxiety Impacts in Quality of Life Related to Oral Health of Brazilian Children and their Families</i>	1	2	1	2	2	1	9
S. Türkoğlu i wsp.	<i>Psychiatric disorders and symptoms in children and adolescents with sleep bruxism</i>	1	1	2	2	2	1	9

Źródło: opracowanie własne.

Wyniki

Według kryteriów oceny przyjętych w niniejszym przeglądzie, badanie M.T. Oliveira i wsp. [16, ss. 723-732] oceniono jako te, które prezentuje wysoką wartość dowodową, pracę N.A. de Alencar i wsp. [17, ss. 179-185] oraz S. Türkoğlu i wsp. [18, ss. 649-654] oceniono jako tę, które prezentują umiarkowaną wartość dowodową – tabela 4. Wszystkie prace jednoznacznie stwierdzają korelacje między bruksizmem a poziomem lęku u dzieci. Jednocześnie wyraźnie należy podkreślić, że liczba prac dotyczących wpływu lęku na powstawanie bruksizmu u dzieci jest niewielka. Biorąc pod uwagę wartość dowodów (umiarkowaną i dużą), wielkość grup badanych (Oliveira i wsp. $n = 84$, N.A. de Alencar i wsp. $n = 66$, S. Türkoğlu i wsp. $n = 70$), jak również spójność wyników można stwierdzić, że istnieje duże prawdopodobieństwo, że poziom lęku jest związany z bruksizmem w czasie snu u pacjentów pediatrycznych.

Dyskusja

Wyniki uzyskane przez M.T. Oliveira i wsp. [16, ss. 723-732], N.A. de Alencar i wsp. [17, ss. 179-185] oraz S. Türkoğlu i wsp. [18, ss. 649-654] są zgodne z pracą A.R. Sutin i wsp., którzy w swoich badaniach zauważają, że istnieją dowody na związek między neurotycznością a bruksizmem i innymi objawami zdrowotnymi związanymi ze stresem. Do badania zakwalifikowano 470 osób w wieku 55 lat [31, ss. 402-405]. Do podobnych wniosków dochodzą J. Ahlberg i wsp., którzy przebadali 874 osób i zaobserwowali u nich korelacje między występowaniem bruksizmu i lęku ($p < 0,001$). W badaniu również uczestniczyły tylko osoby dorosłe w średnim wieku, powyżej 40 roku życia [32, ss. 7-11].

Kolejnym badaniem, które potwierdza spostrzeżenia M.T. Oliveira i wsp. [16, ss. 723-732], N.A. de Alencar i wsp. [17, ss. 179-185] oraz S. Türkoğlu i wsp. [18, ss. 649-654] jest praca A.C. Alves i wsp., w której celem było określenie możliwego związku między bruksizmem i lękiem, podkreślającym podstawowe dolegliwości związane z funkcjonowaniem układu ruchowego narządu żucia. W ich badaniu zauważono istotne różnice statystyczne na poziomie $p < 0,04$. W badaniu uczestniczyło 80 osób dorosłych [33, ss. 488-493].

Prace omówione w dyskusji (A.R. Sutin i wsp., J. Ahlberg i wsp. oraz A.C. Alves i wsp.) nie dotyczyły dzieci, lecz osób dorosłych. Wszystkie prace poddane ocenie (M.T. Oliveira i wsp., N.A. de Alencar i wsp. oraz S. Türkoğlu i wsp.) i omówione w dyskusji (A.R. Sutin i wsp., J. Ahlberg i wsp. oraz A.C.

Alves i wsp.) były zgodne, co do powiązania lęku z zaburzeniami bruksizmu.

Biorąc pod uwagę: niewielką dostępność literatury dotyczącej wpływu lęku na powstawanie bruksizmu u dzieci, wartość dowodową przeanalizowanych opracowań naukowych, grupy badawcze o relatywnie dużej liczebności i spójność wyników w recenzowanych publikacjach, należy stwierdzić, że istnieją liczne dowody potwierdzające, że lęk wpływa na powstawanie bruksizmu u pacjentów pediatrycznych.

Podsumowanie

Bruksizm jest parafunkcją układu ruchowego narządu żucia, charakteryzującą się zgrzytaniem i zaciskaniem zębów. Dotyczy ona zarówno osób dorosłych jak również dzieci. Według badań epidemiologicznych bruksizm może dotyczyć aż 49,6% pacjentów pediatrycznych, co stanowi największy odsetek w stosunku do osób dorosłych. Mimo znacznego rozwoju medycyny i badań w tym zakresie, nadal jest niewiele publikacji skupiających się na zjawisku bruksizmu u najmłodszych pacjentów.

W przedstawionym przeglądzie omówiono zaledwie trzy prace. Ich wartość dowodową oceniono na umiarkowaną i dużą. Wszystkie przeanalizowane wyniki badań były zgodne i potwierdzają one wpływ lęku na powstawanie bruksizmu u dzieci.

Z analizy przeprowadzonego materiału wynika, że lęk wpływa na powstawanie bruksizmu u pacjentów pediatrycznych. Niewątpliwie ma to znaczenie kliniczne w leczeniu tak trudnego schorzenia, jakim jest bruksizm. W grupie specjalistów zajmujących się pacjentami pediatrycznymi chorymi na bruksizm oprócz specjalistów stomatologii, powinni znaleźć się psychologowie i psychiatry. Skriningowe testy powinny zawierać kwestionariusze psychologiczne, ponieważ szybsza diagnoza zaburzeń lękowych może prowadzić do efektywniejszej profilaktyki zjawiska bruksizmu, jak i leczenia jego następstw, takich jak: napięciowe bóle głowy, zaburzenia czynnościowe układu ruchowego narządu żucia, nadwrażliwości zębów na zmiany temperatury i inne.

Omówione w tekście zagadnienie jest w literaturze wąsko eksploatowane i wymaga dalszych badań na poziomie teorii i praktyki. Badania te pomogą rozwiązać wszystkie możliwe niepewności i przyczynią się do szybszej oraz skuteczniejszej diagnostyki, a w konsekwencji terapii pacjentów pediatrycznych.

Piśmiennictwo

- [1] Shetty S., Pitti V., Satish Babu C.L. et al., *Bruxism: A Literature Review*, „J Indian Prosthodont Soc” 2010, no. 10, pp. 141-148.
- [2] Bader G., Lavigne G., *Sleep bruxism; an overview of an oromandibular sleep movement disorder*, „REVIEW ARTICLE. Sleep Med Rev” 2000, no. 4, pp. 27-43.
- [3] Lavigne G.J., Khoury S., Abe S. et al., *Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians*, „J Oral Rehabil” 2008, no. 35, pp. 476-494.
- [4] De la Hoz-Aizpurua J-L., Díaz-Alonso E., LaTouche-Arbizu R. et al., *Sleep bruxism. Conceptual review and update*, „Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal” 2011, no. 16, pp. e231-238.
- [5] De Laat A., Macaluso G.M., *Sleep bruxism as a motor disorder*, „Mov Disord Off J Mov Disord Soc” 2002, no. 17, pp. S67-69.
- [6] Behr M., Hahnel S., Faltermeier A. et al., *The two main theories on dental bruxism*, „Ann Anat Anat Anz Off Organ Anat Ges” 2012, no. 194, pp. 216-219.
- [7] Machado E., Dal-Fabbro C., Cunali P.A. et al., *Prevalence of sleep bruxism in children: A systematic review*, „Dent Press J Orthod” 2014, no. 19, pp. 54-61.
- [8] Comissio M.S., Martínez-Reina J., Mayo J., *A study of the temporomandibular joint during bruxism*, „Int J Oral Sci” 2014, no. 6, pp. 116-123.
- [9] De Luca Canto G., Singh V., Bigal M.E et al. *Association between tension-type headache and migraine with sleep bruxism: a systematic review*, „Headache” 2014, no. 54, pp. 1460-1469.
- [10] Masuko A.H., Villa T.R., Pradella-Hallinan M. et al., *Prevalence of bruxism in children with episodic migraine – a case-control study with polysomnography*, „BMC Res Notes” 2014, no. 7, p. 298.
- [11] Trivedi J.K., Gupta P.K., *An overview of Indian research in anxiety disorders*, „Indian J Psychiatry” 2010, no. 52, pp. S210-218.
- [12] Karande S., Gogtay N.J., Bala N. et al., *Anxiety symptoms in regular school students in Mumbai City, India*, „J Postgrad Med.” 2018, no. 64, p. 92.
- [13] Bhatia M., Goyal A., *Anxiety disorders in children and adolescents: Need for early detection*, „J Postgrad Med.” 2018, no. 64, pp. 75-76.
- [14] Mehtalia K., Vankar G.K., *Social Anxiety in Adolescents*, „Indian J Psychiatry” 2004, no. 46, pp. 221-227.
- [15] Szczepaniak A., *Lęk i zaburzenia lękowe u dzieci i młodzieży*, „Inf Ośw” 2013, nr 1, pp. 25-31.
- [16] Oliveira L.B., Lopes T.S., Soares C. et al., *Transcranial direct current stimulation and exercises for treatment of chronic temporomandibular disorders: a blind randomised-controlled trial*, „J Oral Rehabil” 2015, no. 42, pp. 723-732.
- [17] De Alencar N.A., Leão C.S., Leão A.T.T. et al., *Sleep Bruxism and Anxiety Impacts in Quality of Life Related to Oral Health of Brazilian Children and their Families*, „J Clin Pediatr Dent” 2017, no. 41, pp. 179-185.
- [18] Türkoğlu S., Akça Ö.F., Türkoğlu G., et al., *Psychiatric disorders and symptoms in children and adolescents with sleep bruxism*, „Sleep Breath Schlaf Atm” 2014, no. 18, pp. 649-654.
- [19] Restrepo C.C., Vásquez L.M., Alvarez M. et al., *Personality traits and temporomandibular disorders in a group of children with bruxing behaviour*, „J Oral Rehabil” 2008, no. 35, pp. 585-593.
- [20] Restrepo C.C., Alvarez E., Jaramillo C. et al., *Effects of psychological techniques on bruxism in children with primary teeth*, „J Oral Rehabil” 2001, no. 28, pp. 354-360.

- [21] Monaco A., Ciammella N.M., Marci M.C. et al., *The anxiety in bruxer child. A case-control study*, „Minerva Stomatol” 2002, no. 51, pp. 247-250.
- [22] Cheifetz A.T., Osganian S.K., Allred E.N. et al., *Prevalence of bruxism and associated correlates in children as reported by parents*, „J Dent Child Chic Ill” 2005, no. 72, pp. 67-73.
- [23] Ferreira-Bacci Ado V., Cardoso C.L.C., Díaz-Serrano K.V., *Behavioral problems and emotional stress in children with bruxism*, „Braz Dent J” 2012, no. 23, pp. 246-251.
- [24] Antonio A.G., Pierro V.S. da S., Maia L.C., *Bruxism in children: a warning sign for psychological problems*, „J Can Dent Assoc” 2006, no. 72, pp. 155-160.
- [25] Restrepo C.C., Medina I., Patiño I., *Effect of Occlusal Splints on the Temporomandibular Disorders, Dental Wear and Anxiety of Bruxist Children*, „Eur J Dent” 2011, no. 5, pp. 441-450.
- [26] Renner A.C., da Silva A.A.M., Rodriguez J.D.M. et al., *Are mental health problems and depression associated with bruxism in children?*, „Community Dent Oral Epidemiol” 2012, no. 40, pp. 277-287.
- [27] Firmani M., Reyes M., Becerra N. et al., *Sleep bruxism in children and adolescents*, „Rev Chil Pediatr” 2015, no. 86, pp. 373-379.
- [28] Whiting P.F., Rutjes A.W.S., Westwood M.E. et al., *QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies*, „Ann Intern Med.” 2011, no 155, pp. 529-536.
- [29] Moore T., *Table of Contents. 2009*, no. 28.
- [30] ICMJE Recommendations, *Author Responsibilities – Conflicts of Interest*, <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/author-responsibilities--conflicts-of-interest.html> (online: 8.11.2018)
- [31] Sutin A.R., Terracciano A., Ferrucci L. et al., *Teeth Grinding: Is Emotional Stability related to Bruxism?*, „J Res Personal” 2010, no. 44, pp. 402-405.
- [32] Ahlberg J., Lobbezoo F., Ahlberg K. et al., *Self-reported bruxism mirrors anxiety and stress in adults*, „Med Oral Patol Oral Cir Bucal” 2013, no 18, pp. e7–e11.
- [33] Alves B.M.F., Macedo C.R., Januzzi E. et al., *Mandibular manipulation for the treatment of temporomandibular disorder*, „J Craniofac Surg” 2013, no 24, pp. 488-493.

Autorzy

Grzegorz Zieliński

Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii

mgr Marta Suwała

Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii

dr n. med. Jacek Szkutnik

Uniwersytet Medyczny w Lublinie
I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym
Zakład Zaburzeń Czynnościowych Narządu Żucia

8. JAKOŚĆ ŻYCIA W OPINII PACJENTÓW PO STRUMEKTOMII

Renata de Pourbaix, Maciej Kielar, Jolanta Stępnik

Słowa kluczowe: strumektomia, jakość życia, subiektywna ocena.

Wprowadzenie

Jakość życia stanowi jeden z najistotniejszych problemów badawczych, ponieważ najważniejsze w życiu człowieka są szczęście, poczucie sensu życia i samorealizacji. Badanie jakości życia w sferze psychologicznej dotyczy głównie subiektywnych odczuć a także badań nad zadowoleniem z życia i oceną dobrostanu psychicznego [16]. W naukach medycznych pojęcie jakości życia rozumie się jako jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*). Jakość życia związaną ze zdrowiem definiuje się w dwóch aspektach: indywidualnym – ocena psychicznego i fizycznego zdrowia i związków między nimi. Obejmuje ona zasoby, praktyki i czynniki wpływające na postrzeganie zdrowia i stan funkcjonalny [16].

Zabiegi usunięcia tarczycy to najczęściej wykonywane operacje w zakresie chirurgii endokrynologicznej w Polsce, przeprowadza się około 25 000 zabiegów w ciągu roku, pomimo tego życie pacjentów po wypisie ze szpitala rzadko jest przedmiotem badań [12].

Obecnie wzrasta zapadalność na choroby tarczycy, schorzenia te występują u kobiet kilka razy częściej niż u mężczyzn. Operacyjne usunięcie gruczołu często pozostaje jedyną skuteczną metodą leczenia [9].

W kwalifikacji do leczenia operacyjnego duże znaczenie ma badanie USG i scyntygrafia tarczycy, ale decydujący jest wynik badania cytologicznego BAC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) [9].

Do operacyjnego usunięcia tarczycy najczęściej kwalifikuje się ludzi młodych [14], ale choroby tarczycy występują również często u ludzi starszych. Stan kliniczny, metaboliczny i charakter zmiany w gruczole decyduje o wyborze metody leczenia. Według wielu badaczy strumektomia u starszych osób niesie ze sobą większe ryzyko, ale sam wiek nie jest przeciwwskazaniem do operacji [10].

Zabiegi chirurgiczne tarczycy wykonuje się z trzech zasadniczych wskazań: podejrzenie lub zdiagnozowanie nowotworu gruczołu tarczowego,

nadczynność tarczycy wywołana gruczolakiem oraz wole powodujące ucisk i utrudniające oddychanie, wole nawrotowe [2,9]. Natomiast do wskazań względnych zalicza się: niepowodzenie leczenia zachowawczego i brak zgody chorego lub przeciwwskazania do terapii jodem radioaktywnym [11].

Tarczycza umiejscowiona jest blisko ważnych narządów, do których należą głównie: tchawica, przytarczycy, nerwy krtaniowe oraz żyły i tętnice szyjne [4], dlatego operacja gruczołu tarczowego może być związana z wystąpieniem ciężkich powikłań [7]. Najczęściej występujące powikłania to niedoczynność przytarczyc I porażenie nerwu krtaniowego wstecznego (NKW) [1], ale może także wystąpić przełom tarczycowy i krwawienie pooperacyjne [7]. Zwiększeniu ryzyka powikłań sprzyjają: nowotwory złośliwe, zwiększony zakres operacji, powtórna operacja odrastającego wola, a także niewielkie doświadczenie chirurga [7].

Niedoczynność przytarczyc jest skutkiem czasowego lub trwałego niedokrwienia przytarczyc lub przypadkowego wycięcia gruczołów [8], zwykle ma ona przemijający charakter i ustępuje w ciągu kilku dni do kilku tygodni [31]. Leczenie zachowawcze przewlekłej niedoczynności przytarczyc obejmuje uzupełnianie niedoborów wapnia oraz podawanie czynnych metabolitów witaminy D [6].

Uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego występuje najczęściej podczas operacji z powodu nowotworu tarczycy, wola zamostkowego, dużego wola nadczynnego i w czasie reoperacji [8]. Uszkodzenia NKW może prowadzić do porażenia fałdu głosowego, które występuje u ok. 4-10% pacjentów i może być przemijające lub utrwalone [12]. Według badaczy wystąpienie powikłań po zabiegu skutkuje pogorszeniem samopoczucia pacjenta oraz wpływa na jego życie zawodowe i osobiste [12].

Ważnym elementem leczenia chorych przed i po operacji tarczycy jest postępowanie fizjoterapeutyczne, które ma ogromne znaczenie w zapobieganiu i leczeniu powikłań zabiegu chirurgicznego i znieczulenia. Fizjoterapia pacjentów po strumektomii powinna być indywidualnie dostosowana do potrzeb chorego oraz charakteru i rodzaju wykonanej operacji [9].

Pobyt w szpitalu powinien także pozwolić choremu na skorzystanie z pomocy psychologicznej czy poradnictwa socjalnego. Wsparcie psychologa ukierunkowane na poprawę jakości życia chorego po operacji, w zgodzie z holistycznym ujęciem zdrowia człowieka, powinno stanowić nieodłączną część leczenia [9].

Celem pracy jest ocena jakości życia pacjentów po operacyjnym usunięciu tarczycy, a także poznanie opinii chorych na temat ich aktywności bio-, psycho-, społecznej.

Materiał i metodyka

Badania przeprowadzono na grupie 75 pacjentów po usunięciu tarczycy przebywających pod opieką Poradni Endokrynologicznej w Kielcach. Badania realizowano w okresie od 18 grudnia 2014 r. do 5 maja 2015 r. w Poradni Endokrynologicznej przy ul. Artwińskiego w Kielcach, po uzyskaniu zgody dyrekcji placówki. Grupę badawczą dobrano w sposób przypadkowy.

W badaniu uczestniczyły 74 kobiety i 1 mężczyzna w wieku 28-81 lat. Narzędziem badawczym był kwestionariusz ankiety, składający się z trzech części: metryczki – zawierającej pytania dotyczące cech socjo-demograficznych badanych, pytań na temat jednostki chorobowej i operacji oraz pytań dotyczących oceny jakości życia. Na podstawie ankiety badano następujące korelacje:

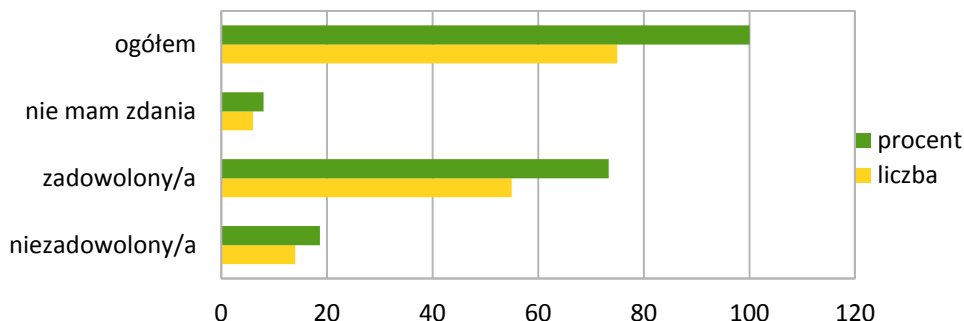
- zadowolenie z jakości życia zależnie od wieku, stanu cywilnego i miejsca zamieszkania;
- ocena jakości życia zależnie od przyczyny operacji;
- zakres operacji a ocena jakości życia;
- zakres operacji a ocena zdolności do pracy;
- zakres operacji a powikłania;
- powikłania a jakość życia;
- wystąpienie powikłań a akceptacja choroby;
- czas od operacji a zmiana jakości życia;
- długość leczenia a ilość biopsji.

Najbardziej liczną grupę stanowiły osoby w wieku 61-70 lat (40%, $n = 30$), w wieku 20-30 lat była tylko jedna osoba (1,33%). Większość badanych stanowiły osoby pozostające w związkach (60%), nieco ponad 30% to osoby owdowiałe (23 osoby). Najwięcej ankietowanych (36%) posiada wykształcenie średnie, a ponad 20% ma wykształcenie wyższe. Spośród uczestników badania większość pochodziła z miasta (41 osób). Uczestnicy badania to głównie osoby nieaktywne zawodowo (48 osób), natomiast spośród czynnych zawodowo najwięcej osób pracuje jako pracownik umysłowy (18,68%). Zdecydowana większość, bo aż 65 osób (86,66%) mieszka z rodziną, samotnie mieszka tylko 13,33%. Emerytura jest źródłem utrzymania 46 osób (61,33%), z pracy zarobkowej utrzymuje się 18 osób, tylko 4 osoby żyją z gospodarstwa rolnego. 60% (45 osób) respondentów leczyło się przed zabiegiem, w tym u ponad 90% wdrożono leczenie tyreostatykami. 36 osób spośród badanych deklaruje, że miało wykonaną tylko 1 biopsję, 2 biopsje wykonano u 8 osób. Wielokrotne badanie cytologiczne wykonano u 18% badanych. Resekcję gruczołu wykonano u 44% chorych. Niepokojące jest, że prawie 7% pacjentów nie ma orientacji na temat za-

kresu operacji.

Wyniki badań własnych

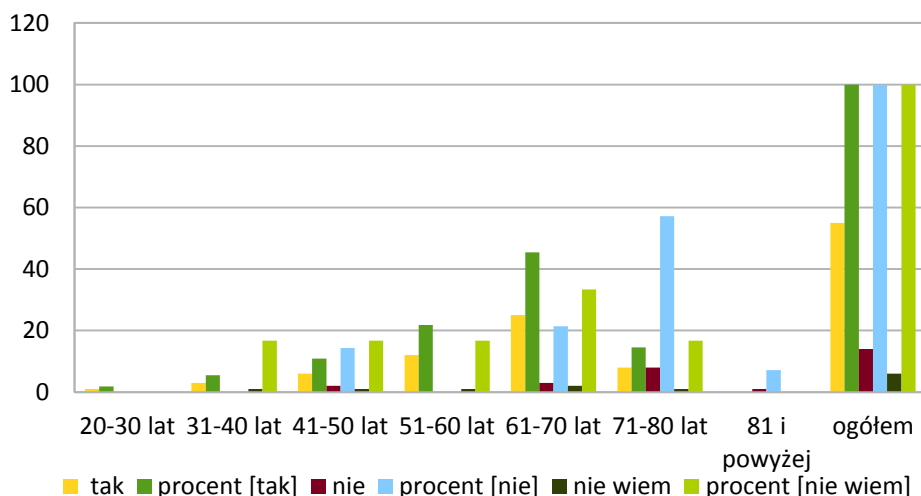
Z danych zestawionych na wykresie 1 wynika, że przeważająca większość ankietowanych (77,33%) jest zadowolona ze swojej obecnej jakości życia. Niecałe 20% ocenia swoją jakość życia negatywnie.



Wykres 1. Zadowolenie z jakości życia

Źródło: opracowanie własne.

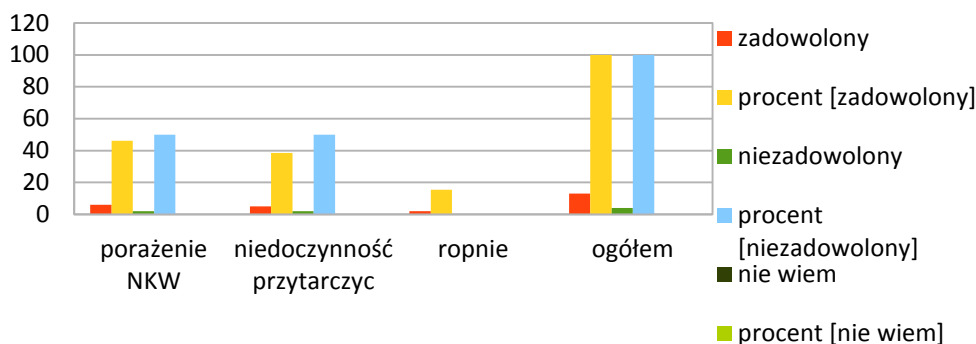
W badaniach wzięła udział tylko 1 osoba z przedziału wiekowego 20-30 lat, która odpowiedziała, że jest zadowolona z obecnej jakości życia. Spośród 30 badanych w przedziale wiekowym 61-70 lat satysfakcję z jakości życia odczuwa aż 25 osób, a tylko 3 osoby są niezadowolone. Wśród 17 pacjentów w wieku 71-80 lat zarówno pozytywne, jak i negatywne opinie na temat jakości życia równoważą się, natomiast w przedziale wiekowym powyżej 81 lat w ankiecie wzięła udział 1 kobieta, która nie jest zadowolona z jakości swojego życia. Na podstawie tej analizy można wysnuć wniosek, że wiek ma wpływ na postrzeganie jakości życia –zadowolenie z jakości życia maleje wraz z zaawansowanym wiekiem – wykres 2.



Wykres 2. Zadowolenie z jakości życia zależnie od wieku

Źródło: opracowanie własne.

U 17 ankietowanych wystąpiły powikłania pooperacyjne. Jednak mimo powikłań, aż 13 osób ocenia swoją obecną jakość życia pozytywnie. Więcej osób z porażeniem nerwu krtaniowego wstecznego deklaruje satysfakcję z życia (46,15% ogółu zadowolonych) niż z niedoczynnością przytarczyc (38,46%). Może to wynikać z faktu, iż z czasem suplementacja preparatów wapnia i witaminy D jest bardziej uciążliwa niż chrypka czy inne problemy z głosem – wykres 3.

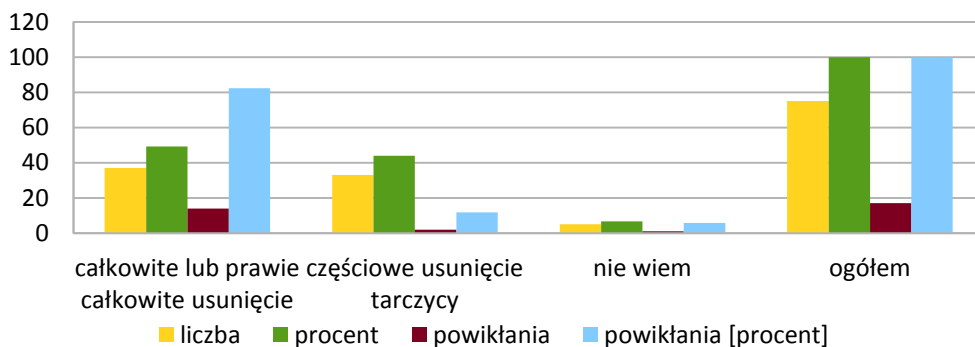


Wykres 3. Powikłania a jakość życia

Źródło: opracowanie własne.

Wykres 4 ilustruje zależność pomiędzy zakresem operacji a skalą powikłań po zabiegu. W grupie badawczej u 37 osób (49,33% badanych) wykonano całkowite lub prawie całkowite usunięcie tarczycy, które skutkowało

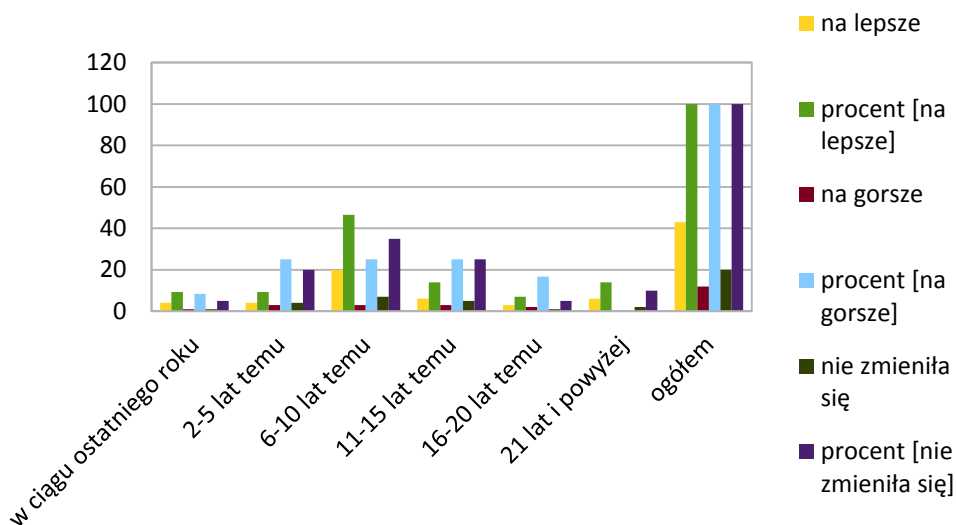
wystąpieniem powikłań u 14 osób, co stanowi ponad 82% wszystkich powikłań. Natomiast tylko 2 osoby na 33 przypadki częściowego usunięcia tarczycy ucierpiały z powodu powikłań. Jak można się było spodziewać, zakres operacji także w grupie badanych stanowi czynnik zwiększający ryzyko powikłań.



Wykres 4. Zakres operacji a wystąpienie powikłań

Źródło: opracowanie własne.

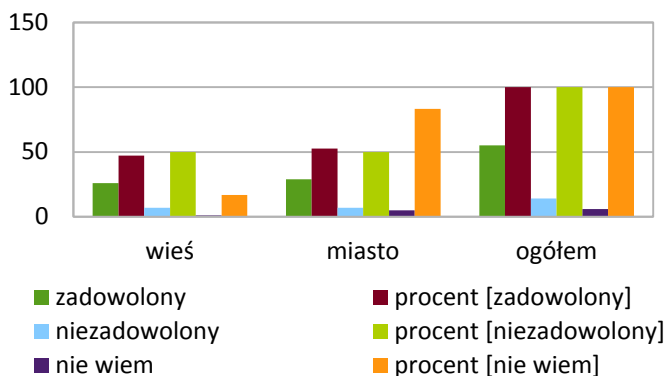
Dane zestawione na wykresie 5 prezentują korelację pomiędzy czasem od operacji a opinią na temat zmiany jakości życia ankietowanych. Z 6 osób, które miały wykonany zabieg w ostatnim roku aż 4 przyznają, że jakość życia po operacji zmieniła się na lepsze, tylko 1 osoba twierdzi, że na gorsze. Ponad 45% oceniających zmianę jakości życia na lepszą miała wykonany zabieg 6-10 lat temu, można z tego wywnioskować, że czas, który mija od operacji zmienia perspektywę postrzegania zmiany.



Wykres 5. Czas od operacji a zmiana jakości życia

Źródło: opracowanie własne.

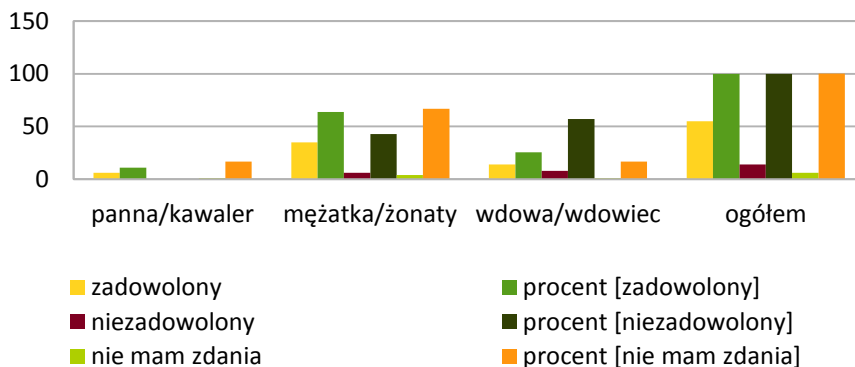
55 osób jest zadowolonych z jakości życia, wśród nich 47,27% zamieszkuje obszary wiejskie a 52,73% żyje w mieście. Zarówno 50% badanych mieszkańców wsi i miasta ocenia swoją jakość życia negatywnie. Wobec powyższego, należy orzec, że w badanej grupie nie ma istotnej zależności pomiędzy miejscem zamieszkania a oceną jakości życia, ponieważ ankietowani w podobnych proporcjach oceniają jakość swojego życia – wykres 6.



Wykres 6. Satysfakcja z życia a miejsce zamieszkania

Źródło: opracowanie własne.

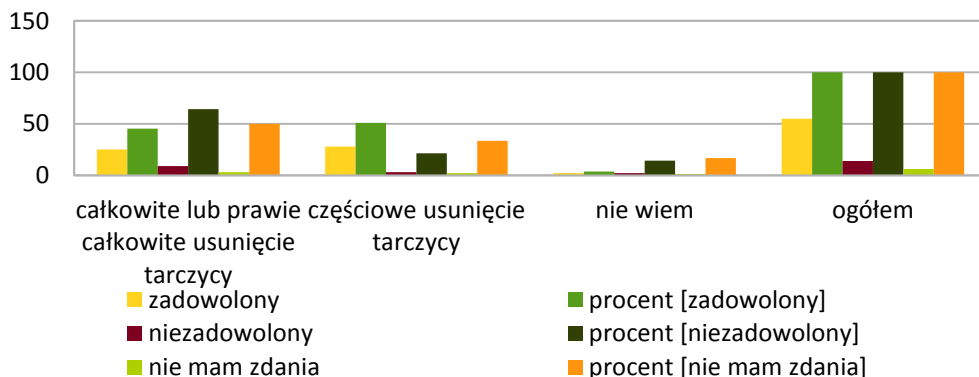
Prawie wszyscy ankietowani stanu wolnego są zadowoleni ze swojej jakości życia. 35 badanych pozostających w związkach małżeńskich deklaruje satysfakcję z życia, natomiast blisko 60% osób postrzegających negatywnie swoją jakość życia to osoby owdowiałe. Na podstawie tych danych można wywnioskować, że osoby wolne i zamężne lepiej oceniają swoją jakość życia, najtrudniej jest osobom owdowiałym – wykres 7.



Wykres 7. Stan cywilny a ocena jakości życia

Źródło: opracowanie własne.

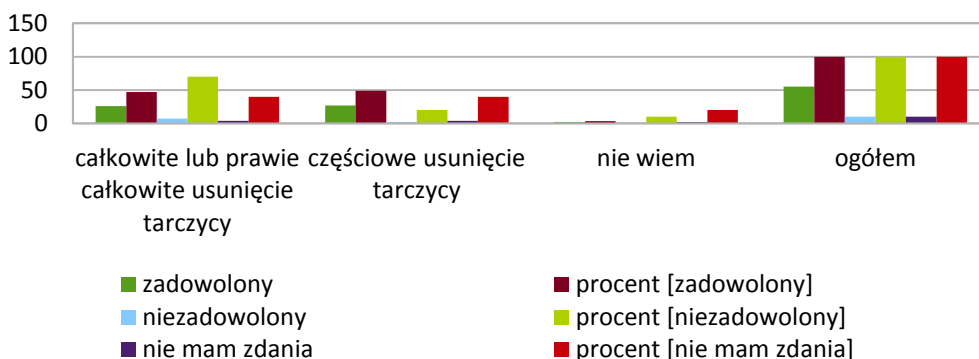
Po częściowym usunięciu tarczycy, w badanej grupie, dominują osoby pozytywnie postrzegające jakość swojego życia (50,91%) niż po całkowitym wycięciu gruczołu (45,45%). Odsetek osób niezadowolonych z jakości życia jest 3-krotnie większy po całkowitej resekcji tarczycy (64,21%) w porównaniu do częściowego zakresu operacji (21,43%). Zaistniały stan może być związany z tym, że większy zakres operacji obarczony jest wyższym ryzykiem powikłań, które mają szczególnie duży wpływ na postrzeganie jakości życia w okresie pooperacyjnym – wykres 8.



Wykres 8. Zakres operacji a ocena jakości życia

Źródło: opracowanie własne.

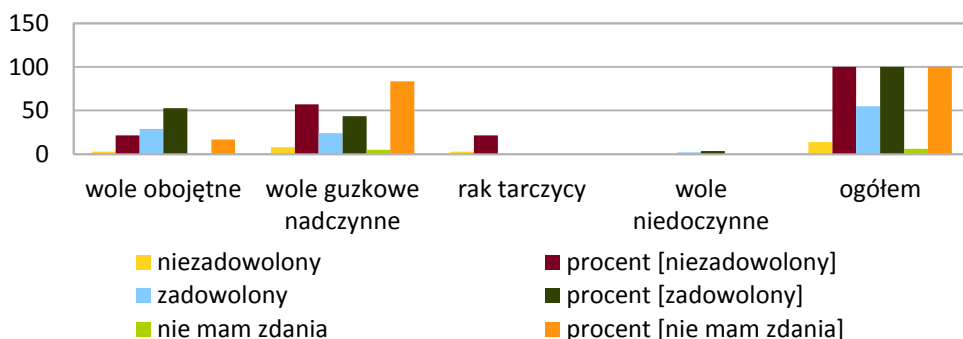
Liczba osób zadowolonych ze zdolności do pracy lub do prowadzenia domu rozkłada się niemal równomiernie – tak po całkowitym, jak i częściowym usunięciu tarczycy. 70% osób negatywnie oceniających zdolność do pracy to osoby po całkowitym lub prawie całkowitym usunięciu tarczycy. Z danych wynika, że zakres operacji ma wpływ na ocenę zdolności do pracy – wykres 9.



Wykres 9. Zakres operacji a ocena zdolności do pracy

Źródło: opracowanie własne.

Dane zestawione na wykresie 10 obrazują poziom satysfakcji z życia zależnie od przyczyny operacji. Tylko 3 osoby z wolem obojętnym mają negatywną opinię o jakości życia. Wśród badanych z wolem nadczynnym, 8 osób nie jest zadowolonych (stanowi to ponad 57% ogólnej liczby niezadowolonych pacjentów). 3 osoby, które miały usuniętą tarczycę z powodu raka oświadczyły, że są niezadowolone z jakości swojego życia – liczba ta stanowi 100% wśród ankietowanych z tą jednostką chorobową. Wobec tego należy stwierdzić, że istnieje istotna zależność pomiędzy przyczyną operacji a postrzeganiem jakości życia w badanej grupie.



Wykres 10. Satysfakcja z życia zależnie od choroby

Źródło: opracowanie własne.

Dyskusja

Wyniki badań własnych wskazują, że 77,33% ankietowanych jest zadowolonych z obecnej jakości swojego życia. Jakość swojego życia negatywnie ocenia 18,67% badanych, stosunek ambiwalentny wyraziło 8% grupy badawczej.

Według wielu autorów jakość życia można opisywać na różne sposoby, a jej interpretacja zależy od osoby, która jej dokonuje [13] – można ją zatem badać przy użyciu narzędzi subiektywnych i obiektywnych. Dla niniejszej pracy dużą wartość poznawczą mają subiektywne odczucia pacjentów po usunięciu tarczycy.

Inni badacze wskazują, że jakość życia jest zależna od wielu czynników: wieku, płci, miejsca zamieszkania, długości trwania choroby, metody leczenia [3, 14, 15]. W niniejszej pracy również wykazano podobną zależność. Z danych wynika, że wiek ma wpływ na postrzeganie jakości życia, ponieważ w grupie badawczej zadowolenie z jakości życia maleje wraz z zaawansowaniem wieku.

Z przedstawionych danych wynika ponadto, że blisko 60% osób po-

strzegających negatywnie swoją jakość życia to osoby owdowiałe. Na tej podstawie, można wywnioskować, że osoby wolne i zamężne lepiej oceniają swoją jakość życia, najtrudniej jest osobom owdowiałym.

Jeżeli chodzi o wpływ miejsca zamieszkania na ocenę jakości życia, nie ujawniono istotnej zależności pomiędzy badanymi aspektami, natomiast z badanych korelacji wyraźnie wynika, że z perspektywy czasu, jaki upłynął od operacji większość ankietowanych uważa, że jakość ich życia zmieniła się na lepsze.

W badaniach własnych wykazano zależność pomiędzy zakresem operacji, a oceną jakości życia i zdolnością do pracy. Osoby po całkowitym usunięciu tarczycy gorzej oceniają jakość swojego życia niż po usunięciu częściowym. Zaistniały stan może być związany z tym, że większy zakres operacji obciążony jest wyższym ryzykiem powikłań, które mają szczególnie duży wpływ na postrzeganie jakości życia w okresie pooperacyjnym. Zbadano również zależność pomiędzy zakresem operacji a wystąpieniem powikłań. W grupie badawczej u 37 osób (49,33% badanych) wykonano całkowite lub prawie całkowite usunięcie tarczycy, które skutkowało wystąpieniem powikłań u 14 osób, co stanowi ponad 82% wszystkich powikłań. Tylko 2 osoby na 33 przypadki częściowego usunięcia tarczycy ucierpiały z powodu powikłań. Zakres operacji, także w grupie badanych, stanowi czynnik zwiększający ryzyko powikłań.

W nielicznych publikacjach [12] dotyczących wpływu powikłań na życie zawodowe i osobiste chorych autorzy podkreślają, że powikłania w postaci pooperacyjnej niedoczynności tarczycy lub porażenia nerwu krtaniowego wstecznego pogarszają stan niezadowolenia z życia, negatywnie wpływają na życie osobiste i zawodowe, co jest trudne do zaakceptowania przez badanych.

Jak wynika z badań własnych więcej osób z porażeniem nerwu krtaniowego wstecznego deklaruje satysfakcję z życia (46,15% ogółu zadowolonych) niż z niedoczynnością przytarczyc (38,46%). Może to wynikać z tego, iż z czasem suplementacja preparatów wapnia i witaminy D jest bardziej uciążliwa niż chrypka czy inne problemy z głosem. Warto podkreślić przedstawiony w polskim piśmiennictwie [12] – zbieżny z wynikami niniejszych badań – wniosek, że deficyt unerwienia NKW nie skutkuje koniecznością długotrwałego leczenia co jest niezbędne w utrwalonej niedoczynności przytarczyc, a przez to pogarszające ocenę jakości życia.

W niniejszej pracy poddano analizie ocenę jakości życia zależnie od przyczyny operacji, jak wynika z badań im mniejsze nasilenie objawów chorobowych i lepszy stan fizyczny, tym ocena jakości życia lepsza. Najgorzej oceniali jakość swojego życia pacjenci po usunięciu tarczycy z powodu raka – 100% niezadowolonych osób wśród respondentów z tą jednostką chorobową. W dostępnych badaniach [5] autorzy podkreślają, że specy-

ficzne leczenie i rokowanie w rakach tarczycy może sprawiać problemy trwale wpływające na jakość życia pacjentów.

Powyższe wyniki wskazują na przydatność zastosowania subiektywnego sondażu jako prostego narzędzia w ocenie jakości życia pacjentów po strumektomii.

Podsumowanie

Główne wnioski wypływające z przeprowadzonej analizy, są następujące:

1. Większość ankietowanych po usunięciu tarczycy pozytywnie ocenia jakość swojego życia.
2. Na jakość życia wpływa nie tylko choroba i wystąpienie powikłań, ale także wiek oraz zadowolenie z życia osobistego i rodzinnego.
3. Nie udowodniono istotnego wpływu bólu pooperacyjnego na postrzeganie jakości życia, co świadczy o skuteczności pozabiegowego leczenia bólu.
4. Pomimo częstego występowania chorób tarczycy, niewiele jest publikacji dotyczących jakości życia pacjentów po usunięciu tarczycy. W związku z tym istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań w celu zwiększenia wartości poznawczej niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

- [1] Dralle H., Machens A., Sekulla C. et al., *Prospektywne badania wieloośrodkowe w analizie czynników ryzyka operacyjnego w leczeniu operacyjnym tarczycy*, „Polski Przegląd Chirurgiczny” 2010, t. 82, nr 6, ss. 583-589.
- [2] Gietka-Czernel M., Jastrzębska H., Dudek A. et al., *Strumektomia jako zabieg ratujący życie w ciężkiej nadczynności tarczycy. Opis przypadku*, „Endokrynologia Polska” 2007, t. 58, nr 1, ss. 52-56.
- [3] Jaeschke R., Guyatt G., Cook D. et al., *Określenie i mierzenie jakości życia związanej ze zdrowiem*, „Medycyna Praktyczna” 1999, nr 4, ss. 155-162.
- [4] Kozicki I., Durowicz S., *„Anatomiczne” całkowite usunięcie tarczycy w materiale własnym – ocena prospektywna powikłań po operacji raka i chorób nienowotworowych*, „Postępy Nauk Medycznych” 2009, t. XXII, nr 3, ss. 167-172.
- [5] Koziński M., Junik R., Dębska-Kozińska K. et al., *Ocena jakości życia u chorych ze zróżnicowanymi rakami tarczycy*, „Polska Medycyna Paliatywna” 2003, t. 2, nr 4, ss. 221-226.
- [6] Kuzdak K., Pomorski L., *Gruczoły przytarczyczne*, [w:] W. Noszczyk (red.), *Chirurgia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009.
- [7] Osmólski A., Frenkiel Z., Osmólski R., *Chirurgiczne leczenie chorób tarczycy – powikłania pooperacyjne*, „Otolaryngologia Polska” 2006, t. LX, nr 2, ss. 165-170.
- [8] Paluszkiewicz R., Krawczyk M., Frączek M. et al., *Wczesne powikłania leczenia chirur-*

- gicznego wola tarczycy*, „Chirurgia Polska” 2002, t. 4, nr 1, ss. 27-31.
- [9] Pasek J., Waler J., Waler N. et al., *Fizjoterapia szpitalna po zabiegu strumektomii*, „Fizjoterapia” 2010, t. 18, nr 4, ss. 69-76.
 - [10] Pragacz A., Grzesiuk W., Nawrot I., *Kryteria kwalifikacyjne do leczenia chirurgicznego chorób tarczycy u pacjentów w podeszłym wieku*, „Geriatrics” 2011, nr 5, ss. 181-186.
 - [11] Rudzki S., Matuszek M., Matras P. et al., *Analiza przyczyn wczesnych powikłań po strumektomii*, „Wiadomości Lekarskie” 2006, t. 59, nr 3-4, ss. 220-226.
 - [12] Sławeta N., Głuszek S., *Wpływ powikłanych zabiegów chirurgicznych tarczycy na życie osobiste i zawodowe chorych*, „Polski Przegląd Chirurgiczny” 2012, t. 84, nr 9, ss. 770-784.
 - [13] Socha B., Kutnohorska J., Zielińska M. et al., *Jakość życia uwarunkowana stanem chorego*, „Journal Of Public Health, Nursing and Medical Rescue” 2011, nr 2, ss. 6-8.
 - [14] Sokolnicka H., Mikula W., *Medycyna a pojęcie jakości życia*, „Med. Rodz.” 2003, nr 3-4, ss. 126-128.
 - [15] Sokolnicka H., Mikula W., *Metody oceny jakości życia mające zastosowanie w medycynie*, „Med. Rodz.” 2003, nr 3-4, ss. 129-131.
 - [16] Telka E., *Ocena jakości życia w wymiarze psychologicznym, zdrowotnym i społecznym*, „Nowa Medycyna” 2013, nr 4, ss. 184-186.

Autorzy

mgr Renata de Pourbaix

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

dr hab. Maciej Kielar

Warszawski Uniwersytet Medyczny
II Wydział Lekarski z Oddziałem Nauczania
w Języku Angielskim oraz Oddziałem Fizjoterapii
I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej

mgr Jolanta Stępnik

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

9. MARSKOŚĆ WĄTROBY. CZĘŚĆ I. CZYNNIKI INDUKUJĄCE ORAZ PRZEBIEG CHOROBY

Jolanta Stępnik, Renata de Pourbaix, Konrad Stępnik

Słowa kluczowe: marskość wątroby, przyczyny, przebieg, powikłania.

Wprowadzenie

W ostatnich latach marskość wątroby stała się jednym z poważniejszych problemów zdrowotnych o wciąż wzrastającej częstości występowania [1]. Zapadalność na tę chorobę jest zróżnicowana geograficznie, co w znacznej mierze zależy od ilości spożywanego alkoholu oraz występowania zakażeń wirusami hepatotropowymi [2]. Ponieważ choroba może przebiegać bezobjawowo, znaczna część przypadków w ogóle nie jest rozpoznawana. Jak wskazują dane epidemiologiczne w połowie pierwszej dekady XXI w. zachorowalność na marskość wątroby w Europie i USA wynosi około 200-300/100 000 osób na rok. W 2010 r. była 12 przyczyną zgonów na świecie [3, 4].

Marskość wątroby (*cirrhosis hepatis*) jest morfologicznym określeniem patologicznych zmian, które polegają na zmniejszeniu czynnego miąższu, czyli hepatocytów (komórek wątrobowych) w wyniku ich uszkodzenia i martwicy, rozrostu w ich miejsce włóknistej tkanki łącznej i powstawania guzków regeneracyjnych [5, 6]. Wynikiem tego jest dezorganizacja zrazikowej struktury wątroby oraz utrudnienie przepływu krwi w narządzie. Opisane zmiany mają charakter postępujący, doprowadzają do zaburzeń czynności wątroby i nadciśnienia wrotnego. Marskość wątroby jest końcowym stadium wielu różnych przewlekłych chorób wątroby i uważana jest powszechnie za zmianę nieodwracalną. W rzeczywistości jest to proces bardzo dynamiczny, w którym obok progresji zmian w narządzie występują także cechy regresji [7, 8].

Celem opracowania jest analiza wybranych czynników, mających wpływ na mechanizm powstawania oraz obraz kliniczny marskości wątroby.

Epidemiologia

Częstość występowania marskości wątroby i główne jej przyczyny mogą być odmienne w różnych regionach świata. Ponieważ choroba często przebiega bezobjawowo, znaczna część przypadków w ogóle nie jest rozpoznawana. Jak wskazują dane epidemiologiczne, w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej występuje kilka tysięcy chorych na marskość wątroby w przeliczeniu na milion mieszkańców [5]. Zapadalność jest zróżnicowana geograficznie, co w znacznej mierze zależy od ilości spożywanego alkoholu oraz występowania zakażeń wirusami hepatotropowymi [9, 10]. Choroba rozwija się w każdym wieku, jednak u mężczyzn dwa razy częściej niż u kobiet. Częstość występowania w Europie i USA: około 200-300/100 000 osób na rok. Umieralność wynosi 2% rocznie [3]. W Polsce odnotowano wzrost umieralności z powodu marskości wątroby z 5,14/100 tys. w 1980 r. do 7,6/100 tys. mieszkańców w 2010 r. [9, 11]. Ocenia się, że częstość występowania marskości stale się zwiększa.

Etiopatogeneza

Rozwój marskości wątroby jest procesem złożonym, a przyczyny i mechanizm powstawania choroby nie są do końca wyjaśnione. Wciąż trwają intensywne badania w celu dokładniejszego poznania procesów patogennych, które leżą u jej podstaw [12]. Przyczynami marskości wątroby są:

- nadmierne spożycie alkoholu – stanowi przyczynę ok. 50% wszystkich przypadków marskości. Częstość zachorowań wzrasta gwałtownie wraz ze wzrostem ilości codziennie wypijanego alkoholu. Rodzaj wypijanego alkoholu nie odgrywa istotnej roli w etiologii marskości. W krajach rozwiniętych, szczególnie znanych z produkcji win, przeważa marskość alkoholowa [13, 14];
- przewlekłe zapalenie wirusowe wątroby (typu B, C, D) – progresja wirusowego zapalenia wątroby typu B z postaci ostrej do przewlekłej występuje u ok. 10% pacjentów, a u ok. 2-3% rozwija się marskość wątroby. U osób zakażonych wirusem wątroby typu C, marskość wątroby rozwija się w 25-50% przypadków. Udowodniono korelację pomiędzy nadużywaniem alkoholu i zakażeniem HCV (ang. *Hepatitis C Virus*, wirus zapalenia wątroby typu C), a zwiększoną częstością występowania marskości wątroby [12]. Na WZW (ang. *viral hepatitis*, wirusowe zapalenie wątroby) typu A i B można się zaszczepić, natomiast nie ma szczepionki, która chroniłaby przed WZW typu C. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwo-

wego Zakładu Higieny, w Polsce zapadalność na WZW typu C w 2012 r. wynosiła 5,95/100 tys. mieszkańców, natomiast w 2011 r. 6,07/100 tys. osób. W Polsce zakażenia HCV najczęściej wykrywane są przypadkowo, w trakcie hospitalizacji [15, 16]. Zakażenia szerzą się drogą pozajelitową, poprzez przetaczanie krwi, zabiegi medyczne z naruszeniem ciągłości tkanek, podczas hemodializ a także wśród narkomanów dokonujących iniekcji dożylnych, rzadko do zakażenia może dojść przez stosunek seksualny [17];

- niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH – *nonalcoholic steatohepatitis*). Choroby wątroby, których cechą charakterystyczną jest akumulacja tłuszczu w postaci trójglicerydów oraz brak informacji o nadużywaniu alkoholu są nazywane niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD). U chorych z NAFLD zwykle diagnozuje się oporność insulinową (*insulin resistance* – IR), którą uważa się za przyczynę rozwoju NASH i towarzyszących zmian martwiczo-zapalnych [6];
- czynniki autoimmunologiczne – autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa, pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych, autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych [18];
- metaboliczne choroby wątroby: hemochromatoza (nadmierne gromadzenie żelaza), choroba Wilsona (nadmierne gromadzenie miedzi, głównie w wątrobie, ośrodkowym układzie nerwowym i rogówce oka), niedobór alfa-1-antytrypsyny, porfirie, mukowiscydoza, hiperwitaminoza A [19];
- toksyczne, polekowe uszkodzenia wątroby powodują np.: metotrekstat, amiodaron.

Marskość jest końcowym etapem procesów wywołanych przez wiele czynników etiologicznych, które są odpowiedzialne za przewlekłe choroby wątroby. Średni czas od pierwszych symptomów uszkodzenia wątroby do rozwoju marskości to 10-20 lat [15]. Czynniki etiopatogenetyczne prowadzą do zaburzeń czynności wątroby i przebudowy narządu, których końcowym etapem jest marskość [20, 21]. Owe czynniki to: zmniejszenie liczby hepatocytów (mniejsza liczba masy czynnego mięszu); upośledzenie wymiany produktów metabolicznych i substancji odżywczych między krwią i hepatocytami, spowodowane przez: kapilaryzację naczyń zatokowych, włóknienie przestrzeni okołozatokowych [21, 22] oraz wrotno-układowe przecieki krwi na poziomie wewnątrzwątrobowych przegród łącznotkankowych.

Podziały marskości wątroby

W zależności od kryterium stosowane są różne podziały marskości. Wy różnia się: podział ze względu na obraz histopatologiczny, podział pod kątem etiologicznym, oraz podział uwzględniający nasilenie objawów choroby. Z klinicznego punktu widzenia, najważniejszy jest podział ze względu na stopień zaawansowania, gdyż przejście marskości wyrównanej w formę niewyrównaną, objawia się występowaniem kolejnych symptomów niewydolności wątroby, co w znaczący sposób pogarsza rokowania.

Podział uwzględniający wielkość guzków regeneracyjnych:

- marskość drobnoguzkowa (*cirrhosis micronodularis*) – guzki o średnicy poniżej 3 mm, nazywana inaczej marskością zanikową, jest charakterystyczna w przebiegu alkoholowej choroby wątroby, z biegiem czasu może się przeistoczyć w marskość wielkoguzkową [15];
- marskość wielkoguzkowa (*cirrhosis macronodularis*) – guzki o średnicy powyżej 3mm, np.: marskość pomartwicza, kiedy martwica jest spowodowana zakażeniem HBV lub działaniem toksyn;
- marskość mieszana (*cirrhosis mixta*) – drobno- i wielkoguzkową, stwierdza się ją w przypadku występowania małych i dużych guzków regeneracyjnych [15, 18].

Podział uwzględniający etiologię, klasyfikuje marskość wątroby na:

- pomartwiczą (na skutek wirusowych zapaleń wątroby);
- wrotną (w obrazie klinicznym dominuje nadciśnienie wrotne, najczęściej na podłożu alkoholowym);
- dysmetaboliczną (wywołana chorobami przemiany materii np.: hemochromatoza, choroba Wilsona);
- żółciowa (spowodowana przewlekłym zastojem żółci w wątrobie). Żółciowa marskość wątroby może z kolei być: pierwotna – spowodowana procesami autoimmunologicznymi lub wtórna – w wyniku wieloletnich utrudnień w odpływie żółci (np. kamica dróg żółciowych) [23, 18, 24].

Z kolei podział kliniczny uwzględnia: marskość wyrównaną, w której objawy są niecharakterystyczne i mało nasilone – np. osłabienie, objawy dyspeptyczne oraz marskość niewyrównana ze znaczną dysfunkcją wątroby, w okresie niewydolności narządu [14].

Objawy

Typowe objawy fizykalne występujące u chorych z marskością wątroby po raz pierwszy zostały opisane w 1922 roku przez Chwostka [25].

Obraz kliniczny jest zależny od tego, czy chory znajduje się w okresie wydolności lub niewydolności wątroby. Objawy zależą od tego jak długo trwa choroba, ilości czynnych hepatocytów, zaburzeń w krążeniu wrotnym oraz zastosowanego leczenia [26]. Obraz kliniczny może być bardzo różnorodny, należy zwrócić uwagę, że u ok. 30% chorych przebieg jest bezobjawowy, wynika to ze znacznej rezerwy funkcjonalnej wątroby, co powoduje, że nawet przy rozległym uszkodzeniu narządu objawy mogą być nieznaczne. Bywa również i tak, że pierwszym objawem choroby jest jej powikłanie, np. krwotok z żylaków przełyku [13, 27].

Jednak jak wyżej wspomniano, klinicznie marskość wątroby może przebiegać w dwóch fazach:

- marskość w fazie wydolności narządu (marskość wyrównana) – chory może nie mieć żadnych objawów klinicznych. Często u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami prób wątrobowych (stwierdzonymi przypadkiem np. podczas badań okresowych) lub u pacjentów z nieswoistymi dolegliwościami (np. skaza krwotoczna, bóle brzucha) diagnozuje się zaawansowaną marskość wątroby [27,28];
- marskość w okresie niewydolności narządu (niewyrównana) – w tej fazie, oprócz objawów występujących w fazie wyrównanej marskości pojawiają się zagrażające życiu powikłania choroby, takie jak: nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, krwawienie z żylaków przełyku, encefalopatia, skaza krwotoczna. Rokowanie dotyczące długości życia w tej fazie bardzo się pogarsza: do kilku miesięcy lub lat [5].

Przejście marskości wyrównanej w niewyrównaną manifestuje się wystąpieniem poważnych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (masywne obrzęki, wodobrzusze) oraz cech klinicznych nadciśnienia wrotnego (żylaki przełyku) [23].

Marskość może manifestować się objawami skórnymi, do których należą:

- żółtaczka ze śladami drapania (przeczosa). Zażółcenie skóry jest widoczne gdy stężenie bilirubiny w surowicy wynosi 1,8-2,0 mg/dl, jest bardziej widoczne w górnej części ciała [18];
- sucha, szara skóra, przypominająca fakturę banknot, z obecnymi pajęczkami nacyniowymi (najczęściej na górnej połowie klatki piersiowej), świadczy o wysokim nadciśnieniu wrotnym [18];
- rumień dłoniowy i podeszwowy. Jest charakterystyczną cechą marskości wątroby, występuje u ok. 75% pacjentów. Jest związany ze zwiększonym stężeniem estrogenów we krwi rozszerzających naczynia obwodowe, co skutkuje czynnym przekrwieniem dłoni [25];
- kępkki żółte, zwane żółtakami pojawiają się u chorych ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy. Stwierdzane najczęściej w pierwotnej marskości żółciowej i w pierwotnym stwardniejącym

zapaleniu dróg żółciowych. Występują na powiekach oraz ścięgnach mięśniowych (np. Achillesa) [18];

- białe paznokcie w kształcie szkiełek od zegarka (po 10-20 latach od rozpoznania choroby, są konsekwencją zaburzeń metabolizmu kreatyny i upośledzonego ukrwienia), białe plamy po ochłodzeniu, palce pałeczkowate [1];
- przykurcze Dupuytrena (zgięciowy przykurcz palców spowodowany zwłóknieniem powięzi dłoniowej, głównie w poalkoholowej marskości wątroby);
- nadmierna pigmentacja skóry związana z retencją w skórze melaniny [18];
- język „malinowy”, wygładzony, „lakierowane wargi” (późny objaw choroby) [25].

Objawy ogólne marskości pojawiają się w miarę postępu choroby. Pacjenci zgłaszają m.in. następujące objawy podmiotowe: osłabienie i uczucie rozbicia; ograniczenie dotychczasowej sprawności (główny objaw podmiotowy przez długi czas) [11, 29]; brak apetytu, ubytek masy ciała, wzdęcia, nudności, wymioty, uporczywe zaparcia lub biegunki, uczucie pełności w nadbrzuszu; świąd skóry; stany podgorączkowe; objawy związane z zaburzeniami hormonalnymi (zaburzenia metabolizmu androgenów i estrogenów): u mężczyzn spadek popędu płciowego, impotencja, bolesna ginekomastia (rozrost sutków), u kobiet zaburzenia miesiączkowania; krwawienie z dziąseł i nosa [30, 31].

Do zaburzeń ogólnoustrojowych wynikających z marskości wątroby zalicza się m.in. obustronne powiększenie ślinianek (u niektórych chorych); charakterystyczną sylwetkę ciała (wygląd „kasztanowego ludzika”) – chude kończyny w wyniku zaniku mięśni (z powodu upośledzonego odżywienia) oraz zwiększony obwód brzucha; wodobrzusze, poszerzone żyły powierzchowne na brzuchu, co świadczy o nadciśnieniu wrotnym (tzw. głowa meduzy) [9, 32].

Powikłania

Powikłaniami marskości wątroby są: nadciśnienie wrotne i jego następstwa, encefalopatia wątrobowa oraz rak wątrobowo-komórkowy (HCC).

Nadciśnienie wrotne diagnozuje się, kiedy gradient ciśnień w żyłę głównej dolnej i w żyłę wrotnej przekracza 12 mm Hg. U chorych zamieszkujących Europę i Amerykę Północną w ok. 90% przyczyną nadciśnienia wrotnego jest marskość wątroby. Tradycyjna klasyfikacja nadciśnienia wrotnego opiera się na przypuszczalnej lokalizacji zwiększonego oporu dla krwi,

która przepływa przez łożysko wrotne. W związku z tym założeniem, wyróżnia się nadciśnienie wrotne: przedwątrobowe, wątrobowe i pozawątrobowe [9]. Rezultatem nadciśnienia wrotnego jest utworzenie krążenia obocznego, które łączy układ żyły wrotnej z układem żyły głównej dolnej:

- połączenia wrotno-żołądkowo-przełykowe (prowadzą do żylaków przełyku i dna żołądka);
- połączenia okołopępkowe: połączenia pomiędzy żyłą pępkową i naczyniami brzusznej (objawem w obrazie klinicznym jest głowa meduzy);
- połączenia między żyłami krezkowymi i żyłami odbytu (skutkują żylakami odbytu);
- połączenia żołądkowo-przeponowo-nadnerczowe i -nerkowe [11].

Do następstw nadciśnienia wrotnego należą takie objawy kliniczne, jak krwawienie z żylaków przełyku, wodobrzusze i jego powikłania, zespół wątrobowo-nerkowy, zespół wątrobowo-płucny.

Krwawienie z żylaków przełyku to najbardziej niebezpieczne powikłanie nadciśnienia wrotnego, które powoduje blisko 50% śmiertelność. Badania wykazały, że po pierwszym krwawieniu 1/3 pacjentów umiera w czasie hospitalizacji, u następnej 1/3 powtórne krwawienie nastąpi w ciągu 6 tygodni, a jedynie pozostała 1/3 przeżyje dłużej niż rok. Ryzyko wystąpienia powtórnego krwawienia jest zależne od stopnia niewydolności wątroby, spożywania alkoholu, niewydolności nerek, wielkości żylaków i obecności raka wątrobowokomórkowego [5, 33]. Najczęściej poszerzone są żylaki na odcinku kilku ostatnich centymetrów przełyku i one też zazwyczaj krwawią. W celu zatamowania aktywnego krwawienia z żylaków przełyku wykonuje się jak najszybciej badanie endoskopowe, podczas którego próbuje się zatamować krwawienie przez wstrzyknięcie środka powodującego obliterację żylaków lub założenie podwiązek, a w przypadku niepowodzenia tej metody stosuje się tamponadę balonową sondą Sengstakena-Blakemore'a lub Minnesota [34]. Operacyjne leczenie żylaków przełyku poprzez zespolenia żyłne, np. śledzionowo-nerkowe, jest rzadko przeprowadzane z powodu wysokiego ryzyka powikłań i śmiertelności [5]. Duże znaczenie ma profilaktyka pierwotna krwawienia, stosowana w chwili rozpoznania żylaków. Polega ona na powtarzanej gastrokopii z obliteracją żylaków przełyku oraz zastosowaniu leków, które zmniejszają ciśnienie w układzie wrotnym (beta-blokery np. propranolol) [35].

Wodobrzusze jest to patologiczne nagromadzenie płynu w jamie otrzewnowej, to najbardziej charakterystyczna oznaka dekompensacji funkcji wątroby. Szacuje się, że u ok. 50% pacjentów z marskością wątroby dojdzie do powstania wodobrzusza w ciągu 10 lat, a jego obecność powoduje 50% umieralność w czasie 2 lat [15]. Wodobrzusze rozwija się na skutek zwiększonego ciśnienia w kapilarach wątrobowych (ciśnienie hemodynamiczne), zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej z powodu zatrzy-

mania sodu (hiperaldosteronizm-ciśnienie osmotyczne) oraz upośledzonej syntezy albumin [36, 37]. Pacjenci z wodobrzuszem podają podczas wywiadu: powiększenie obwodu brzucha, zmniejszenie ilości wydalanego moczu, zwiększanie wagi ciała, a także wzdęcia i uczucie pełności po posiłkach. W badaniu fizykalnym stwierdza się: obraz żabiego brzucha (kiedy pacjent leży na wznak, wolny płyn rozlewa się po bokach jamy otrzewnej); chełbotanie; objaw kałuży (po spoczynku chory przyjmuje pozycję kolanowo-łokciową).

Aby rozwiązać wątpliwości, wykonuje się paracentezę czyli diagnostyczne nakłucie jamy otrzewnowej celem pobrania płynu puchlinowego oraz zbadania go pod kątem cytologicznym [37]. Leczenie wodobrzusza obejmuje ograniczenie podaży sodu i płynów, podawani leków moczopędnych (np. furosemidu), podawanie antagonistów aldosteronu (spironolacton), a także upuszczenie płynu z jamy otrzewnej oraz uzupełnienie albumin. Obowiązuje również ścisła kontrola wagi ciała, zawartości elektrolitów w surowicy oraz ich wydalania wraz z moczem [11, 25].

Spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej jest częstym powikłaniem wodobrzusza w przebiegu marskości wątroby, szczególnie u pacjentów, którzy mają niski poziom albumin w surowicy [10]. Rozpoznanie ustala się na podstawie nakłucia diagnostycznego jamy otrzewnej i stwierdzeniu w 1 mm sześciennym płynie puchlinowym powyżej 250 leukocytów wielojądrowych. Zapalenie najczęściej spowodowane jest przez bakterie Gram-ujemne, jako lek z wyboru zaleca się podanie leków z grupy cefalosporyn III generacji lub amoksycylinę z kwasem klawulanowym. Choroba wiąże się z wysoką śmiertelnością (do 90%), ok. 30-50% chorych przeżywa pierwszy, a zaledwie 25-30% drugi rok od rozpoznania. Powikłanie to jest jednym ze wskazań do transplantacji wątroby [10, 15].

Zespół wątrobowo-nerkowy jest czynnościową niewydolnością nerek występującą u chorych z marskością wątroby. Przyczyną choroby jest zmniejszenie przesączenia kłębkowego i nerkowego przepływu krwi. Zespół ten diagnozuje się w przypadku zmniejszenia diurezy poniżej 500 ml na dobę, ze zmniejszonym wydalaniem sodu, oraz wzrost zawartości kreatyniny powyżej 1,5 mg/dl. Rokowanie jest złe, pacjenci z zespołem kwalifikują się do przeszczepu wątroby [14].

Często skorelowany z marskością wątroby jest zespół wątrobowo-płucny, czyli niedotlenienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym. Jest skutkiem zaburzeń przepływu płucnego spowodowanym rozszerzeniem naczyń wewnątrz płuc i upośledzeniem stosunku wentylacji do przepływu płucnego (gdzie następuje przeciek prawo-lewy). Objawem klinicznym jest duszność (nasilająca się w pozycji pionowej) i sinica. Jedynym skutecznym sposobem leczenia jest przeszczep narządu [20, 37].

Encefalopatia wątrobowa

Encefalopatia wątrobowa to odwracalny zespół objawów neurologiczno-psychiatrycznych, którego istotą jest upośledzenie funkcji mózgu wskutek wzrostu stężenia amoniaku w surowicy krwi [34]. Znaczącą rolę w powstawaniu encefalopatii odgrywa upośledzenie czynności wątroby i marskość narządu z nadciśnieniem wrotnym, które prowadzi do powstania połączeń tętniczo-żylnych, co powoduje, że substancje toksyczne wchłonięte z jelit omijają wątrobę i nie są w niej odtruwane. Proces ten powoduje zaburzenia metaboliczne w ośrodkowym układzie nerwowym, wywołując obrzęk mózgu [30].

Ryzyko wystąpienia encefalopatii u chorych z marskością wątroby zwiększają: krwawienie do przewodu pokarmowego, nadmiar białka w diecie, stosowanie leków narkotycznych i uspokajających, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i gospodarki wodno-elektrolitowej, zaparcia oraz spontaniczne zapalenie otrzewnej [38, 39].

Encefalopatia wątrobowa może wystąpić w postaci utajonej (rozpoznaje się ją za pomocą testów psychometrycznych i elektroencefalografii (EEG)) lub jawnej klinicznie, która charakteryzuje się zmianami zachowania, osobowości, nastroju, zaburzeniami świadomości i aktywności nerwowo-mięśniowej. Jednym z typowych objawów jest drżenie grubofaliste, które dotyczy oprócz mięśni rąk, również całych ramion, stóp i głowy (drżenie to przebiega falami co 1-2 sek.). Często z objawami neurologicznymi współistnieje nieprzyjemny zapach z ust (*fetor hepaticus*) [13]. Zaburzenia psychiczne i neurologiczne dzieli się na cztery stopnie, z których najcięższy to śpiączka wątrobowa, gdzie chory jest nieprzytomny i nie reaguje na bodźce, również te bólowe [10].

W leczeniu podstawą jest staranna opieka medyczna, leczenie objawowe jak również zapobieganie powikłaniom. Stosuje się dietę z ograniczeniem białka, wysokowęglowodanową, podawanie leków wiążących amoniak w jelicie: laktuloza i neomycyna, jednak najskuteczniejszą metodą jest przeszczep wątroby [5].

Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

Pierwotny rak wątrobowokomórkowy to złośliwy guz nabłonkowy. Do czynników ryzyka jego rozwoju zalicza się: marskość wątroby (80% przypadków) a także przebyte wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. W diagnostyce, poza badaniami obrazowymi, duże znaczenie ma oznaczenie stężenia nieprawidłowego białka alfa-fetoproteiny (AFP), które jest uznanym markerem nowotworowym HCC [30].

Początkowo choroba przebiega bezobjawowo lub występują objawy

nieswoiste (ból w prawym podżebrzu, niechęć do jedzenia, wymioty), nagłe pojawienie się wodobrzusza, żółtaczki i szybkie pogarszanie się stanu ogólnego, nasuwa podejrzenie obecności guza [4]. Jedynym radykalnym działaniem jest usunięcie guza z marginesem zdrowych tkanek wątroby, kiedy stan jest zaawansowany postępowaniem z wyboru może być chemoembolizacja guza (stosuje się radiologię interwencyjną, miejscowo podaje się cytostatyki oraz embolizuje się naczynia zaopatrujące nowotwór). W przypadku nieoperacyjnych zmian paliatywnym działaniem mogą być metody endoskopowe, radiologiczne bądź chirurgiczne, które dają możliwość odpływu żółci z ominięciem guza. Rokowanie jest złe, średni czas życia od momentu postawienia diagnozy wynosi 6 miesięcy [5, 12].

Podsumowanie

Proces marskości wątroby upośledza w istotny sposób jakość życia pacjentów. Ogranicza uczestniczenie w życiu rodzinnym, zawodowym i społecznym, pomimo zastosowania optymalnego leczenia specjalistycznego. Problemy związane są głównie z występowaniem powikłań, koniecznością stosowania restrykcyjnej diety, częstymi hospitalizacjami. Objawy schorzenia nierzadko niosą ze sobą konsekwencje, które determinują jakość w różnych wymiarach życia chorego. Wybrane aspekty oraz wyniki badań własnych zawierających subiektywną ocenę jakości życia pacjentów, zostaną przedstawione w drugiej części opracowania pt. *Marskość wątroby. Wybrane aspekty jakości życia chorych*.

Istnieje duża potrzeba przeprowadzenia systematycznych badań nad jakością życia chorych z marskością wątroby. Analiza i ocena jakości życia pacjentów z chorobami przewlekłymi, szczególnie tymi, którym na co dzień towarzyszy ból i inne objawy chorobowe, pozwala nie tylko przedłużyć życie ludzkie, ale także poprawić jego jakość.

Piśmiennictwo

- [1] Dutkiewicz E., Kryczka W., Horecka-Lewitowicz A., *Pierwotna żółciowa marskość wątroby – najczęściej występująca choroba immunizacyjna wątroby*, „Studia Medyczne” 2008, nr 10, ss. 47-52.
- [2] Dutkiewicz E., *Sytuacja epidemiologiczna autoimmunologicznych chorób wątroby w województwie świętokrzyskim w latach 2000-2009*, „Studia Medyczne” 2011, nr 21, ss. 7-12.
- [3] Muir A.J., *Understanding the complexities of cirrhosis*. „Clinical Therapeutic” 2015, no. 8(37), pp. 1822-1836.
- [4] Wójcik K., Piekarska A., *Pacjent z marskością wątroby*, „Lekarz Rodzinny” 2005, nr 9,

ss. 928-940.

- [5] Bąk-Nafalska K., *Wskaźniki prognostyczne w marskości i kwalifikacji do przeszczepienia wątroby*, „Polski Merkurusz Lekarski” 2010, nr 28, ss. 411-415.
- [6] *Postępowanie u dorosłych chorych z wodobrzuszem w przebiegu marskości wątroby*. Wytyczne American Association for the Study of Liver Diseases, „Medycyna Praktyczna” 2011, nr 2, ss. 240-265.
- [7] Muszalik M., Kędziora-Kornatowska K., *Jakość życia przewlekle chorych pacjentów w starszym wieku*, „Gerontologia Polska” 2006, nr 14, ss. 185-189.
- [8] Krzyżanowska E., Jastrzębska I., Wolak A. et al., *Ocena stanu odżywienia i jakości życia u chorych z marskością alkoholową wątroby*, „Postępy Nauk Med.” 2010, nr 23, ss. 21-27.
- [9] Hartleb M., *Kiedy podejrzewać marskość wątroby?* „Medycyna po Dyplomie” 2017, nr 05.
- [10] Kanikowska A., Grzymisławski M., *Żywnienie pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby*, „Terapia” 2008, nr 6, ss. 75-77.
- [11] Raszeja-Wyszomirska J., Wunsch E., Koziarska D. et al., *Patogeneza zespołu przewlekłego zmęczenia w pierwotnej marskości żółciowej wątroby*, „Przegląd Gastroenterologiczny” 2012, nr 7, ss. 192-196.
- [12] Hartleb M. *Marskość wątroby*, [w:] Dąbrowski A. (red.), *Gastroenterologia*, „Medical Tribune Polska”, Warszawa 2009.
- [13] Bąk-Nafalska A., Piotrowska A., Wójcicki M. et al., *Wskaźniki prognostyczne w marskości i kwalifikacji do przeszczepu wątroby*, „Polski Merkurusz Lekarski” 2010, t. 28, no. 167, ss. 410-414.
- [14] Piekarska A., Matusiak K., *Ocena rokowania w marskości wątroby*, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2004, nr 11, t. 3: ss. 397-401.
- [15] Konturek S., *Choroby wątroby*, [w:] Konturek S. (red.), *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
- [16] Raciborski F., Gujski M., Kłak A., Gierczyński J., *Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. HCV w Polsce. Strategia rozwiązania problemu zdrowotnego oraz działania w perspektywie 2015-2016*, Warszawa 2015.
- [17] Okładowska Jedynak U., *Choroby wątroby*, [w:] Pączek L. (red.), *Choroby wewnętrzne*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
- [18] Kokot F., *Choroby wątroby i dróg żółciowych*, [w:] Kokot F. (red.), *Choroby wewnętrzne*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
- [19] Pawełas A., *Rodzinne występowanie pierwotnej żółciowej marskości wątroby w materiale jednego ośrodka referencyjnego*, „Postępy Nauk Medycznych” 2009, nr 22, t. 2, ss. 99-102.
- [20] Boryczka G., Musialik J., Rudzki K., *Częstość występowania płucnego przecieku krwi u chorych z marskością wątroby kwalifikowanych do leczenia transplantacyjnego*, „Wiad. Lek.” 2009, nr 4, ss. 211-218.
- [21] Habior A., *Choroby wątroby zagrożeniem Europy w XXI wieku*, „Postępy Nauk Medycznych” 2009, nr 22, t. 2, ss. 77-82.
- [22] Wiechowska-Kozłowska E., Białek A., Starzyńska T. et al., *Endosonografia w diagnostyce i leczeniu powikłań marskości wątroby*, „Polski Merk. Lek.” 2008, nr 24, ss. 134-138.
- [23] Bartoszek E., Piekarczyk M., Lachowska-Kotowska P. et al., *Zastosowanie leków przeciwrzepliwych u pacjentów z marskością wątroby – opis przypadku*, „Family Medicine & Primary Care Review”, 2012, nr 2, ss. 303-305.
- [24] Wirkowska A., Pączek L., *Włóknienie i marskość wątroby wybrane cytokiny, czynniki wzrostu i białka. Część II*, „Przegląd Lekarski” 2011, nr 4, ss. 228-230.

- [25] Gutkowski K., Hartley M., *Diagnostyka zwiększonej aktywności aminotransferaz*, „Medycyna po Dyplomie” 2013, nr 22, t. 7, ss. 68-74.
- [26] Siemieniako A., Pogorzelska J., Łapiński W., *Zaburzenia wydolności oddechowej u chorych na marskość wątroby*, „Pol. Merk. Lek.” 2011, nr 31, ss. 274-277.
- [27] Wirkowska A., Pączek L., *Włóknienie i marskość wątroby przyczyny indukujące. Część I*, „Przegląd Lekarski” 2011, t. 4, nr 68, ss. 222-227.
- [28] Paradowski L., *Objawy marskości*, [w:] M.H. Floch (red.), *Gastroenterologia Nettera*, Urban & Partner, Wrocław 2010, t. 2, nr 218, ss. 642-643.
- [29] Woźniak K., Wojnarowski M., Socha J., *Standard leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dzieci w Instytucie Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka*, „Hepatologia” 2009, nr 9, ss. 12-19.
- [30] Juszczak J., *Wirusowe zapalenia wątroby*, [w:] Dziubek Z. (red.), *Choroby zakaźne i pasożytnicze*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, ss. 313-342.
- [31] Cywka T., Adamczyk K., Psujek M. et al., *Zaburzenia w obrazie morfologicznym krwi obwodowej u pacjentów z poalkoholową marskością wątroby*, „Family Medicine & Primary Care Review” 2012, t. 14, nr 3, ss. 363-365.
- [32] Miętkiewski J., *Dynamika zmian patomorfologicznych w marskości wątroby*, „Przegląd Epidemiologiczny” 2005, nr 59, ss. 411-414.
- [33] Kalfos, M., Jaracz, K., *Radzenie sobie ze stresem i zachowania zdrowotne w kontekście pielęgnowania*, [w:] L. Wołowicka (red.), *Jakość życia w naukach medycznych. Quality of life in medical science*, Dział Wydawnictw Uczelnianych Akademii Medycznej, Poznań 2001, ss. 42-53.
- [34] Gutkowska D., Gutkowski K., *Encefalopatia wątrobowa, aktualne metody leczenia*, „Gastroenterologia Polska” 2005, nr 12, ss. 517-523.
- [35] Woynarowska B., *Edukacja zdrowotna*, PZWL, Warszawa 2007, ss. 17-75.
- [36] Czeczot H., Ścibiór D., Skrzycki M., *Aktywność enzymów antyoksydacyjnych u chorych z marskością wątroby*, „Wiadomości Lekarskie” 2006, nr 9, ss. 1-12.
- [37] Siemieniako A., Łapiński W., Flisiak R., *Zaburzenia wydolności oddechowej u chorych z marskością wątroby*, „Polski Merk. Lek.” 2010, t. 28, nr 166, ss. 319-322.
- [38] Coates P., *Badania czynności wątroby*, „Lekarz Rodzinny” 2011, nr 11, ss. 1088-109.
- [39] Habor A., Kraszewska E., Goś-Zajac A. et al., *Minimalna encefalopatia u chorych z marskością wątroby – ocena metod diagnostycznych i częstość występowania*, „Postępy Nauk Medycznych” 2008, t. 21, nr 11, ss. 769-777.

Autorzy

mgr Jolanta Stępnik

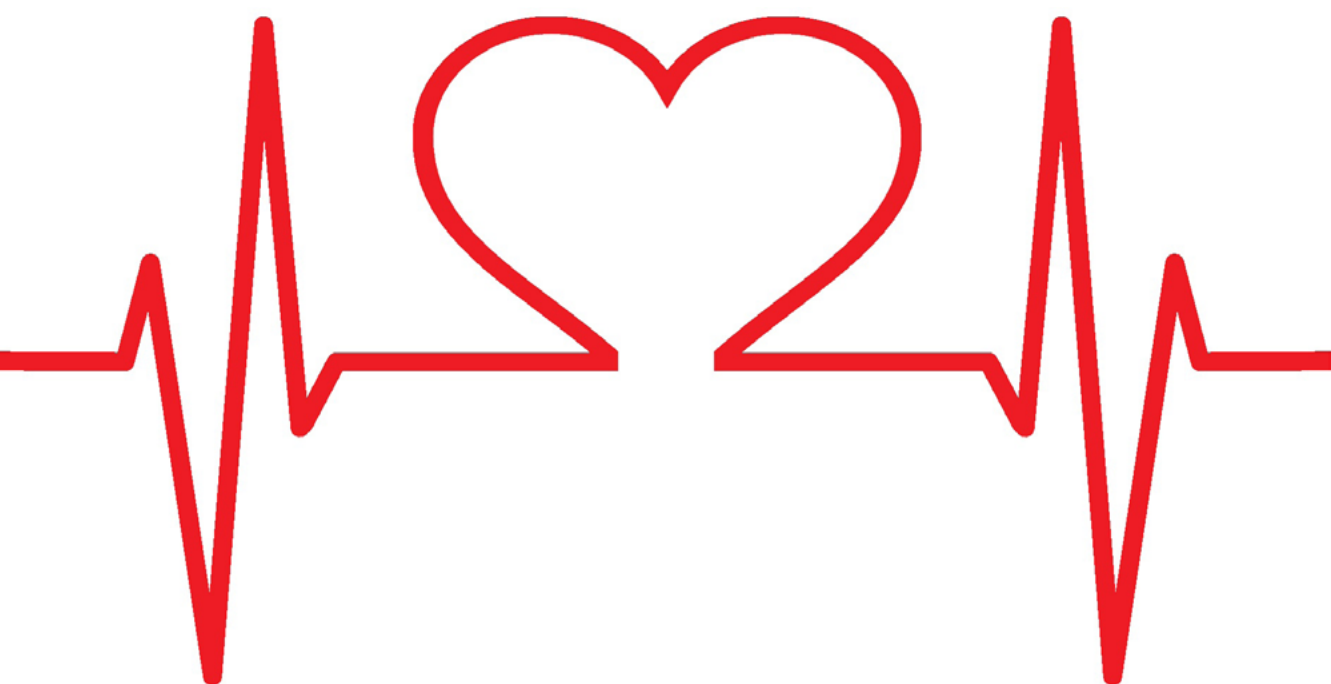
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

mgr Renata de Pourbaix

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

lic. Konrad Stępnik

Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Chełmie



ISBN 978-83-66187-10-8 (PDF)

ISBN 978-83-66187-11-5 (oprawa miękka)