

# **Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce**

## **Nauki medyczne i nauki o zdrowiu**

Choroby – Część I



[www.mlodzinaukowcy.com](http://www.mlodzinaukowcy.com)

Poznań 2020

**Redakcja naukowa**

dr Jędrzej Nyckowiak

dr hab. Jacek Leśny, prof. UPWR

**Wydawca**

Młodzi Naukowcy

[www.mlodzinaukowcy.com](http://www.mlodzinaukowcy.com)

[wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com](mailto:wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com)

**ISBN (całość 978-83-66392-51-9)**

**ISBN (wydanie online 978-83-66392-77-9)**

**ISBN (wydanie drukowane 978-83-66392-78-6)**

Ilość znaków w książce: 424 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 10.6

Data wydania: czerwiec 2020

Niniejsza pozycja jest monografią naukową. Jej rozdziały zostały wydrukowane zgodnie z przesłanymi tekstami po ich zaakceptowaniu przez recenzentów. Odpowiedzialność za zgodne z prawem wykorzystanie użytych materiałów ponoszą autorzy poszczególnych rozdziałów.

## Spis treści

<b>1. Farmakoterapia ciężkich postaci schizofrenii</b>	<b>7</b>
<i>Banaszkiewicz Izabela, Biata Grażyna, Kruk-Słomka Marta</i>	
<b>2. Farmakoterapia choroby Alzheimera</b>	<b>13</b>
<i>Banaszkiewicz Izabela, Biata Grażyna, Kruk-Słomka Marta</i>	
<b>3. Wpływ wirusa Epsteina-Barr na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych</b>	<b>20</b>
<i>Krzysztof Gosik, Sebastian Mertowski, Izabela Morawska, Marta Gosik, Wojciech Załuska</i>	
<b>4. Wpływ TLR2 na rozwój przewlekłej białaczki limfatycznej</b>	<b>26</b>
<i>Krzysztof Gosik, Sebastian Mertowski, Izabela Morawska, Marta Gosik, Wojciech Załuska</i>	
<b>5. Opinia pacjentów onkologicznych na temat profilaktyki chorób nowotworowych w polskim systemie ochrony zdrowia</b>	<b>32</b>
<i>Grajek Mateusz, Działach Eliza, Kocot Agnieszka, Jędryszek Karolina, Sobczyk Karolina, Staśkiewicz Wiktoria</i>	
<b>6. Wpływ pyłów PM10 i PM2,5 na organizm człowieka</b>	<b>38</b>
<i>Grajek Mateusz, Jędryszek Karolina, Szałabska Dorota, Sobczyk Karolina, Działach Eliza, Staśkiewicz Wiktoria</i>	
<b>7. Patogeny górnych dróg oddechowych u dzieci – wybrane zagadnienia</b>	<b>44</b>
<i>Kiełbik Karolina, Stec Joanna, Łopatyńska-Mazurek Małgorzata, Dymek Aleksandra, Bielecka-Papież Gabriela, Korona-Główniak Izabela, Malm Anna</i>	
<b>8. Epidemiologia szczepów CPE w Polsce na tle pierwszych identyfikacji na świecie</b>	<b>51</b>
<i>Kiełbik Karolina, Stec Joanna, Łopatyńska-Mazurek Małgorzata, Dymek Aleksandra, Bielecka-Papież Gabriela, Korona-Główniak Izabela, Malm Anna</i>	
<b>9. Inflammasom NLRP3 jako cel terapeutyczny w leczeniu chorób zapalnych oraz nowotworowych</b>	<b>59</b>
<i>Sofiya Kokhanovska</i>	
<b>10. Pierwotne nefropatie jako główna przyczyna zespołu nerczycowego w kontekście nieswoistej odpowiedzi immunologicznej</b>	<b>66</b>
<i>Sebastian Mertowski, Krzysztof Gosik, Izabela Morawska, Julia Wojnicka, Wojciech Załuska</i>	
<b>11. Epidemiologia astmy i wybranych chorób alergicznych u dzieci w wieku 6-9 lat w Katowicach (Polska)</b>	<b>73</b>
<i>Bartłomiej Nowak, Maciej Nowak, Maksymilian Macherski, Piotr Nakiela, Aleksandra Gil, Agnieszka Jarosińska, Krzysztof Kocot, Justyna Gawlewicz, Joanna Lenart, Wojciech Mrowicki, Mateusz Jankowski</i>	
<b>12. Nadczynność tarczycy. Część I - Analiza czynników warunkujących związek między nadczynnością tarczycy a nowotworem tarczycy.</b>	<b>78</b>
<i>Monika Sępek, Zuzanna Sycz</i>	
<b>13. Zależność między nadczynnością tarczycy a ciążą</b>	<b>84</b>
<i>Monika Sępek, Zuzanna Sycz</i>	
<b>14. Zasady usprawniania ruchowego dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym wg NDT - Bobath</b>	<b>91</b>
<i>Joanna Siminska, Krystyna Nowacka, Wojciech Hagner</i>	

<b>15. Patofizjologia zaburzeń rytmu serca</b>	<b>97</b>
<i>Straszak Dominik, Drózd Monika, Widelska Gabriela, Kasprzak Kamila, Mateusz Tabin</i>	
<b>16. Farmakoterapia zaburzeń rytmu serca</b>	<b>103</b>
<i>Straszak Dominik, Drózd Monika, Widelska Gabriela, Kasprzak Kamila, Tabin Mateusz</i>	
<b>17. Farmakoterapia ostrej choroby wysokogórskiej</b>	<b>109</b>
<i>Gabriela Widelska, Kamila Kasprzak, Dominik Straszak, Monika Drózd, Anna Oniszczyk</i>	
<b>18. Dieta – niedoceniany element w leczeniu endometriozy</b>	<b>114</b>
<i>Gabriela Widelska, Jarosław Widelski, Kamila Kasprzak, Dominik Straszak</i>	

## Przedmowa

Szanowni Państwo, wydawnictwo „Młodzi Naukowcy” oddaje do rąk czytelnika trzy monografie dotyczących nauk medycznych i nauk o zdrowiu. W prezentowanych monografiach poruszany jest bardzo szeroki przekrój zagadnień z tej dziedziny wiedzy. Każda z nich zawiera po kilkanaście rozdziałów, które dają bardzo dobry przegląd tematyki naukowej jaką zajmują się studenci studiów doktoranckich na uczelniach medycznych lub ich najmłodszy absolwenci, którzy uzyskali już stopień doktora. Medycyna to bardzo ważna sfera naszego życia, aby rósł jej poziom i skuteczność bardzo ważny jest ciągły rozwój w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. O tym, że tak się dzieje świadczy duża ilość prac naukowych z tej dziedziny publikowanych zarówno w obecnym cyklu wydawniczym „Młodych Naukowców” jak i w wydawnictwach wcześniejszych.

W pierwszej z monografii kilka rozdziałów poświęcono farmakoterapii. Analizowano terapie farmakologiczne w ciężkich postaciach schizofrenii, choroby Alzheimera oraz zaburzeń rytmu serca i ostrej choroby wysokogórskiej. Ta ostatnia z chorób dotyka relatywnie małej części społeczeństwa, gdyż niewiele jest osób, które chodzą po górach wyższych niż 2500 m.n.p.m., a po przekroczeniu tej wysokości choroba wysokogórska wystąpi z różnym nasileniem u 25% osób i u 75% osób powyżej 4500 m.n.p.m. Wg. autorów rozdziału najlepsza jest profilaktyka polegająca na aklimatyzacji, jednak możliwa jest też terapia lekowa, podaje się kilka rodzajów leków, z których najbardziej polecany jest acetazolamid. Innym z zagadnień jest omawiany w jednym z rozdziałów wpływ pyłów PM10 i PM2,5 na organizm człowieka, ten ostatni jest uznawany za najgroźniejszy dla człowieka, gdyż może przedostawać się z pęcherzyków płucnych do krwioobiegu i dalej do narządów wewnętrznych. Jego szkodliwość będzie zależała też od rodzaju substancji z jakich się składa, a mogą to być benzopireny, furany, dioksyny i inne niebezpieczne substancje.

W kolejnej monografii większość rozdziałów dotyczy nie bezpośrednio różnych rodzajów terapii, a bardzo szczegółowych analiz funkcjonowania organizmu człowieka. Ciągłe pogłębianie wiedzy o procesach zachodzących w naszych organizmach jest nie tylko ciekawe naukowo, ale i konieczne z uwagi na możliwości terapeutyczne. Pozwala to konstruować leki, których działanie może okazać się skuteczne tam gdzie dotychczasowy zasób znanych specyfików okazuje się nieskuteczny. Jeden z rozdziałów traktuje o istnieniu genu kodującego białko odpowiedzialne za modulację odpowiedzi na działanie stresu i wiedza ta może zostać wykorzystana przy leczeniu schorzeń takich jak depresja czy zespół stresu pourazowego.

Ostatnia monografia z wydawanego cyklu dotyczy raczej nauk o zdrowiu. Mamy tu rozdziały dotyczące wiedzy na temat profilaktyki chorób, wiedzy o szkodliwości e-papierosów, postawy wobec ruchów antyszczepionkowych. Z badań CEBOS wobec tego ostatniego zagadnienia wynika że tylko 2% rodziców miała sytuację, że zrezygnowała ze szczepienia swojego dziecka, przy czym podawaną przyczyną był zły stan zdrowia dziecka, a nie ogólny sprzeciw wobec szczepień. Można zatem odnieść wrażenie, że ruch antyszczepionkowy to tylko niewielka grupa osób, ale za to niezwykle aktywna medialnie. Podobnym zagadnieniem jest opinia społeczna na temat korzystania z pomocy psychiatrycznej lub psychologicznej, niestety z badań wynika że istnieje pewien irracjonalny lęk przed wizytą u tego typu specjalisty, pomimo tego że tylko 5,2% osób spotkała się z negatywnym odbiorem tego typu leczenia. Nie wydaje się to bardzo złym wynikiem, ale i tak 78% osób odczuwa lęk przed wizytą u specjalisty.

W niniejszej przedmowie przedstawiłem tylko wybrane zagadnienia poruszane w trzech wydawanych monografiach z zakresu nauk medycznych. Polecam lekturę wszystkich części, a czytelnikom życzę wielu przemyśleń związanych z tematyką zaprezentowanych prac badawczych. Ja uważam, że doktoranci i młodzi badacze z pasją i bardzo profesjonalnie podchodzą do swojej pracy, a doświadczenie jakie nabierają publikując prace w monografiach wydawnictwa Młodzi Naukowcy, pozwala im udoskonalać swój warsztat pracy.

dr hab. Jacek Leśny  
prof. UPWR



## **1. Farmakoterapia ciężkich postaci schizofrenii**

Pharmacological treatment for severe form of schizophrenia

Banaszkiewicz Izabela, Biała Grażyna, Kruk-Słomka Marta

Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Opiekun naukowy: dr hab. Marta Kruk-Słomka

Banaszkiewicz Izabela: izabella.banaszkiewicz@gmail.com

Słowa kluczowe: schizofrenia lekooporna, leczenie, psychoza

### **Streszczenie**

Schizofrenia jest ciężką chorobą o przewlekłym przebiegu, dotykającą około 1 % populacji. U podstaw farmakoterapii znajdują się dwie generacje leków przeciwpsychotycznych, które pozwalają na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie lub częściową poprawę u około 70% pacjentów. Pozostałe 30% nie reaguje na dostępne leki przeciwpsychotyczne, stanowiąc grupę pacjentów cierpiących na tzw. schizofrenię lekooporną. Szczególnie trudne do kontroli farmakologicznej są objawy negatywne i kognitywne schizofrenii. Ponadto na efektywność farmakoterapii w znaczącym stopniu wpływa współpraca pacjenta z lekarzem i dostosowywanie się do zaordynowanego schematu dawkowania, które u ponad połowy chorujących nie są przestrzegane. W niniejszej pracy dokonano przeglądu aktualnych strategii farmakoterapii trudnych do złagodzenia objawów i ciężkich postaci schizofrenii.

### **1. Wstęp**

Schizofrenia jest ciężką chorobą o przewlekłym przebiegu, dotykającą około 1 % populacji. U podstaw farmakoterapii znajdują się leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki), które podzielone są na dwie generacje, pierwszą, stanowią starsze (klasyczne) leki przeciwpsychotyczne i drugą generację- neuroleptyki nowsze, atypowe. Objawy schizofrenii podzielone są na trzy duże grupy: objawy pozytywne (wytwórczo-urojeniowe), objawy negatywne (spłycony afekt, anhedonia, alogia, awolucja, wycofanie społeczne) oraz objawy kognitywne (upośledzenie pamięci operacyjnej, planowania, podejmowania decyzji, uczenia się) (Mucci i in. 2017).

Dostępna terapia farmakologiczna pozwala na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie u 40-50% pacjentów, częściową poprawę obserwuje się u kolejnych 30-40%, natomiast pozostałe 10-30% pacjentów nie reaguje na dostępne leki przeciwpsychotyczne. Stosowane neuroleptyki umożliwiają w dużym stopniu kontrolę objawów pozytywnych, natomiast efektywność łagodzenia objawów negatywnych jest w znacznym stopniu ograniczona, a w przypadku objawów kognitywnych znikoma (Barry i in. 2012). Co więcej, ponad połowa pacjentów samowolnie przerywa leczenie po miesiącu od wyjścia ze szpitala lub zmniejsza przepisane przez lekarza dawki leków zwiększając tym samym ryzyko nawrotu epizodu psychotycznego (Yang i Tsai 2017).

### **2. Przegląd literatury**

#### **2.1 Farmakoterapia schizofrenii lekoopornej**

Jak już wspomniano, dostępna terapia farmakologiczna pozwala na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie u 40-50% pacjentów, częściową poprawę obserwuje się u kolejnych 30-40%, natomiast pozostałe 10-30% chorych nie reaguje na stosowane leki przeciwpsychotyczne (Suzuki i in. 2012).

Według IPAP (International Psychopharmacology Algorithm Project), schizofrenię lekooporną (TRS, *treatment resistant schizophrenia*) stwierdza się po spełnieniu następujących kryteriów:

1) brak okresu dobrego funkcjonowania w ciągu ostatnich pięciu lat,

2) nieskuteczne leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwpsychotycznymi, z dwóch różnych klas chemicznych, stosowanymi przez co najmniej cztery-sześć tygodni w dawkach odpowiadających  $\geq 400$  mg chlorpromazyny lub 5 mg risperidonu,

3) umiarkowane do ciężkiego nasilenie objawów psychopatologicznych:

- objawy pozytywne, negatywne, poznawcze,
- zaburzenia nastroju,
- zachowania lub myśli suicydalne,
- zachowania agresywne

Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia lekoopornej postaci schizofrenii należą: płeć męska i wczesny początek choroby (<20 roku życia), duża liczba epizodów psychotycznych i hospitalizacji, dłuższe okresy nieleczonej psychozy, zażywanie substancji psychoaktywnych, silne objawy negatywne i kognitywne, zachowania agresywne, powikłania okołoporodowe, wczesne pojawienie się polekowych zaburzeń ruchowych, duże zaniki korowe, poszerzenie komór mózgu (bocznych i trzeciej).

Biorąc pod uwagę, że około połowa pacjentów ze schizofrenią przerywa terapię w pierwszym roku po hospitalizacji, a 75% w ciągu dwóch lat, stwierdzenie TRS obarczone jest dodatkowymi trudnościami diagnostycznymi, np. określeniem czy brak skuteczności wprowadzonej farmakoterapii wynika z faktu niestosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich. Ponadto, około 40% pacjentów nie przyjmuje leków regularnie, bądź zaniża dawki, co dodatkowo zmniejsza skuteczność farmakoterapii. Część pacjentów przyjmuje równocześnie inne leki, takie jak: leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenytoina) czy inhibitory pompy protonowej (omeprazol), które zwiększają metabolizm leków przeciwpsychotycznych, osłabiając ich działanie. Również stosowanie używek negatywnie wpływa na stosowanie się do zaleceń lekarza i tym samym na efektywność terapii schizofrenii (Yang i Tsai 2017). W TRS, lekiem pierwszego rzutu jest kłozapina. Skuteczna wobec objawów pozytywnych i w pewnym stopniu wobec objawów negatywnych (Łoza 2003). Czas leczenia kłozapiną wynosi od 8 tygodni do 6 miesięcy, w dawce 300-900 mg/dobę. Jeśli ta terapia jest nieskuteczna, należy rozważyć jedną ze strategii augmentacji kłozapiny:

- dodanie innego leku przeciwpsychotycznego (risperidon, olanzapina, sulpiryd, amisulpryd, zyprason, aripiprazol)
- elektrowstrząsy
- dodanie leku przeciwdepresyjnego (fluwoksamina, citalopram, mianseryna, mirtazapina, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna)
- dodanie leku stabilizującego nastrój/przeciwdrgawkowego (kwas walproinowy, lit)
- dodanie leku o działaniu glutaminianergicznym (d-cykloseryna, glicyna)
- inne leki (wareniklina, haloperidol + ondansetron) (Asenjo i in. 2010; Suzuki i in. 2012).

## 2.2 Brak współpracy pacjenta z lekarzem

Ponad połowa pacjentów samowolnie przerywa leczenie po okresie około jednego miesiąca po wyjściu ze szpitala lub zmniejsza zaordynowane przez lekarza dawki leków przeciwpsychotycznych, zwiększa się tym samym ryzyko nawrotu epizodu psychotycznego, zachowań agresywnych, samobójstw czy ogólnego gorszego funkcjonowania. Dlatego też, stosowanie leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym uwalnianiu pozwala na dawkowanie zgodne z zaleceniami lekarskimi oraz utrzymanie ciągłości leczenia, a efekcie końcowym prowadzi do poprawy funkcjonalnej pacjenta i utrzymania kompetencji społeczno-zawodowych. Spośród leków o przedłużonym działaniu preferowane są neuroleptyki atypowe, gdyż maksymalizują skuteczność i równocześnie minimalizują objawy niepożądane. Pierwszym neuroleptykiem atypowym długodziałającym podawanym w formie iniekcji był risperidon zamknięty w mikrosferach, kolejne preparaty to: paliperidon, olanzapina i aripiprazol. Dostępne formy leków podawane są w systemie, co 2-4 tygodniowym, bądź w przypadku paliperidonu dopuszczono preparat działający przez okres 3 miesięcy, co pozwala na zamknięcie rocznej terapii w 4 iniekcjach (Łoza i Murawiec 2015; Yang i Tsai 2017).

Stosowanie neuroleptyków atypowych długodziałających cechuje wyższa skuteczność, lepsza tolerancja, uzyskanie stabilizacji nastroju i zachowania oraz poprawę funkcji poznawczych.



Co więcej, całkowita, miesięczna dawka substancji leczniczej jest zazwyczaj niższa w preparatach długodziałających, niż tej samej substancji przyjmowanej codziennie w formie doustnej. Preparaty o przedłużonym uwalnianiu nie zwiększają ryzyka powstania ostrych objawów pozapiramidowych czy złośliwego zespołu neuroleptycznego, a niosą ze sobą wiele korzyści wynikających ze stabilnego poziomu leku. Leki długodziałające są skuteczne w przełamaniu lekooporności, zwłaszcza rzekomej, czyli wynikającej z błędów w sposobie przeprowadzania terapii.

Wskazania do stosowania atypowych neuroleptyków o przedłużonym uwalnianiu:

- Pogorszenie procesów kognitywnych, mimo ustąpienia objawów pozytywnych
- Nasilone objawy rezydualne
- Nietolerancja doustnego leczenia
- Hospitalizacja dłuższa niż 30 dni
- Ograniczenie aktywności zawodowej i społecznej, konflikty rodzinne
- Profilaktyka nawrotów (w przypadku ponownej hospitalizacji w okresie krótszym niż 12 miesięcy, przerwanie terapii doustnej na ponad 2 tygodnie)
- Współistnienie zaburzeń afektywnych
- Przyjmowanie substancji psychoaktywnych (Łoza i Murawiec 2015).

### 2.3 Leczenie schizofrenii z objawami negatywnymi

U pacjentów, u których występują objawy negatywne, częściej występuje lekooporność oraz gorsze rokowanie w porównaniu z pozostałymi chorującymi na schizofrenię. Dodatkowo, pacjenci z tą postacią schizofrenii generują większe koszty bezpośrednie, w zakresie leczenia psychiatrycznego i niepsychiatrycznego. Występuje u nich większe ryzyko samobójstw, bezdomności oraz nadużywania substancji psychoaktywnych (Sicras-Mainar i in. 2014).

Aktualne badania potwierdzają wyższą skuteczność leków przeciwpyschotycznych II generacji wobec objawów negatywnych w porównaniu do leków I generacji, które dodatkowo wykazują niekorzystny profil działań niepożądanych oraz gorszą tolerancję. Leki atypowe nie tylko nie wywołują wtórnych objawów negatywnych, ale również łagodzą objawy pierwotne. Według najnowszych standardów (2019) wyznaczonych przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne do leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi należy stosować: amisulpryd, aripiprazol, kłozapinę, kariprazynę, kwetiapinę, lurazidon, olanzapinę, paliperidon, risperidon, sertindol (Szulc i in. 2019).

- Amisulpryd, neuroleptyk o cechach atypowych, stosowany w niskich dawkach 50-300 mg/dobę. Wyższe dawki obciążone są ryzykiem występowania działań niepożądanych z grupy pozapiramidowych i metabolicznych.
- Aripiprazol, 15-30 mg/dobę. U pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą preparatów doustnych, możliwe jest również stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu w formie iniekcji domięśniowych.
- Kariprazyna, 1,5-6 mg/dobę. Wykazuje przewagę nad placebo oraz risperidonom w kontroli objawów negatywnych. Lek o korzystnym profilu bezpieczeństwa. Podawana w przypadku występowania schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.
- Kłozapina, 300-900 mg/dobę. Redukuje objawy negatywne, wykazując większą skuteczność w porównaniu do leków I generacji oraz taką samą skuteczność jak pozostałe leki II generacji. Jej stosowanie zwiększa ryzyko wystąpienia agranulocytozy, co wymaga stałego monitorowania liczby białych krwinek podczas terapii.
- Kwetiapina, 300-450 mg/dobę. W kontroli objawów negatywnych, wykazuje działanie porównywalne bądź wyższe niż leki I generacji oraz zbliżone do innych leków II generacji. Wyższe dawki kwetiapiny zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych i sedacji, a tym samym wtórnych objawów negatywnych.
- Lurazidon, 37-148 mg/dobę. Wykazuje działanie na poziomie placebo bądź wyższe. Może zwiększać poziom prolaktyny, masę ciała, wywoływać sedację i równocześnie prowadzić do rozwoju wtórnych objawów negatywnych.
- Olanzapina, 5-20 mg/dobę. W łagodzeniu objawów negatywnych wykazuje większą skuteczność niż placebo i haloperidol. Nie wykazano różnic w porównaniu do kwetiapiny

i innych leków II generacji. Zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych i sedacji, a przez to rozwoju wtórnych objawów negatywnych. U pacjentów, u których doustne preparaty olanzapiny umożliwiły stabilizację choroby, można stosować preparaty o przedłużonym uwalnianiu w postaci iniekcji domięśniowych.

- Paliperidon, 3-12 mg/dobę. Wykazuje przewagę względem placebo oraz porównywalną skuteczność z innymi lekami II generacji. W przypadku dobrej odpowiedzi na preparaty doustne można rozważyć wprowadzenie iniekcji domięśniowych.
- Risperidon, 4-6 mg/dobę. Wyniki wskazują na przewagę risperidonu względem leków I generacji oraz brak różnicy w porównaniu do leków II generacji. Dawki wyższe wiążą się z występowaniem objawów pozapiramidowych, hiperprolaktynemii i wzrostem masy ciała. Występują również preparaty o przedłużonym uwalnianiu, w formie iniekcji domięśniowych, rekomendowane pacjentom niewspółpracującym.
- Sertindol 12-20 mg/dobę. Brak różnic w porównaniu do leków I i II generacji. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 4mg/dobę. Wyższe dawki lub szybkie ich zwiększanie może spowodować wydłużenie odcinka QT oraz hipotonię ortostatyczną. Podczas terapii należy monitorować EKG.
- Ziprazidon, 40-80 mg/2x na dobę. Wykazuje taką samą skuteczność w łagodzeniu objawów negatywnych schizofrenii jak leki II generacji, taką samą bądź niewielką przewagę w porównaniu z lekami I generacji. Stosowanie ziprazidonu niesie za sobą ryzyko wydłużenia odcinka QT (Szulc i in. 2019).

W przypadku leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi dopuszczalne są również połączenia lekowe. Najczęściej stosowana politerapia to połączenie leku przeciwpsychotycznego i leku przeciwdepresyjnego (np. reboksetyna, bupropion, mirtazapina), połączenie klozapiny i innego leku przeciwpsychotycznego, dopuszczalne jest również połączenie leku przeciwpsychotycznego z lekiem stymulującym ośrodkowy układ nerwowy (np. lisdeksamfetamina, modafinil, armodafinil) lub leku przeciwpsychotycznego i leku przeciwzapalnego (celekoksyb, minocyklina) (Tiihonen i in. 2012).

#### 2.4 Farmakoterapia objawów kognitywnych schizofrenii

Schizofrenię cechuje wiele uporczywych deficytów poznawczych, pojawiających się od początku choroby, często poprzedzających pierwszy epizod psychotyczny. U pacjentów dochodzi do zaburzeń pamięci operacyjnej, werbalnej pamięci deklaratywnej, co związane jest ze zmianami w takich strukturach mózgu jak: kora przedczołowa i hipokamp. Objawy kognitywne, w większym stopniu niż objawy psychotyczne powodują upośledzenie jakości życia chorego. Obecnie nie ma efektywnych strategii farmakoterapii objawów kognitywnych schizofrenii. Ze względu na to, że monoterapia atypowym lekiem przeciwpsychotycznym nie przynosi zadowalającego efektu w kontroli objawów schizofrenii, zwłaszcza w przypadkach przetrwałych objawów pozytywnych, negatywnych oraz utrwalonych deficytów kognitywnych, często (w przypadku około 20% pacjentów) stosuje się politerapię, opartą na dwóch lub więcej preparatach (Lieberman 2012). Nowym kierunkiem w farmakoterapii zaburzeń poznawczych w schizofrenii wydaje się być terapia skojarzona. Badaniom podlegają związki o hipotetycznym działaniu prokognitywnym, działających na takie receptory jak: glutaminianergiczne NMDA, mGlu, nikotynowe receptory cholinergiczne oraz receptory dopaminergiczne D1 (Holka-Pokorska 2012; Lieberman 2012).

##### Leki cholinergiczne

U osób chorujących na schizofrenię stwierdzono mniejszą liczbę receptorów cholinergicznych w hipokampie, korze i prążkowiu (Breese i in. 2000). W celu zwiększenia aktywności cholinergicznej u pacjentów, stosowano terapię skojarzoną neuroleptyku atypowego i inhibitora cholinesterazy (donepezil, galantamina) lub agonisty receptora nikotynowego (wareniklina). Podanie galantaminy poprawiało pamięć werbalną oraz szybkość przetwarzania informacji (Buchanan i in. 2008). Donepezil i stabilna dawka neuroleptyku atypowego prowadziła do poprawy funkcji poznawczych (Keefe i in. 2008).

Modafinil jest lekiem o działaniu psychostymulującym, stosowanym w leczeniu narkolepsji. Działa poprzez aktywację struktur podwzgórza w obrębie neuronów oreksynowych i jąder guzkowo-suteczkowatych. Podanie modafinilu (200 mg) spowodowało poprawę uwagi i krótkoterminowej pamięci werbalnej u części pacjentów leczonych klozapiną (Turner i in. 2004).

Wareniklina, lek stosowany w terapii nikotynizmu, działa jako częściowy agonista receptora nikotynowego  $\alpha 4\beta 2$  oraz jako pełny agonista receptora  $\alpha 7$ . W badaniach przeprowadzonych u pacjentów ze stabilną postacią schizofrenii, leczonych neuroleptykami potencjalizacja warenikliną umożliwiła uzyskanie wyższych wyników w teście cyfr i teście Wisconsin oceniających pamięć operacyjną. Co ciekawe, nie dochodziło do nasilenia objawów pozytywnych czy negatywnych (Shim i in. 2012).

#### Związki modulujące układ glutaminianergiczny

Dysfunkcja układu glutaminianergicznego może prowadzić do objawów pozytywnych, negatywnych i kognitywnych schizofrenii, a receptor NMDA dla glutaminianu bierze udział w ich powstawaniu (McGuire 2008). Z kolei receptory metabotropowe dla glutaminianu, mGlu regulują poziom glutaminianu, dopaminy, serotoniny oraz kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) w szczelinie synaptycznej. Ponadto, wykazano obecność receptorów dopaminergicznych i glutaminianergicznych na komórkach mikrogleju, co sugeruje rolę tych neuroprzekazników w niezapalnej aktywacji mikrogleju oraz pośrednio w patomechanizmie objawów kognitywnych schizofrenii (Kamińska, 2012). W badaniach przedklinicznych i klinicznych z wykorzystaniem substancji ADX63365, będącej allosterycznym modulatorem receptorów mGluR5, wykazano korzystne działanie wobec objawów pozytywnych i kognitywnych. Receptory mGluR5 i NMDA są ze sobą skorelowane w zakresie przekazywania sygnałów w obszarze obwodów kory przedczołowej. Aktywacja receptorów metabotropowych mGluR5 zwiększa działanie receptorów NMDA w neuronach, natomiast stosowanie antagonistów mGluR5 powoduje potencjalizację efektu psychomimetycznego działania antagonistów NMDA. Allosteryczne modulatory receptorów mGluR5, takie jak ADX63365, nie aktywują bezpośrednio receptorów mGluR5, działają natomiast w miejscu allosterycznym, powodując wzmocnienie efektu działania glutaminianu. Dodatkowo, wzmacniają również plastyczność neuronalną i dlatego mogą poprawiać niektóre funkcje kognitywne (Ayala i in. 2009).

### 3. Podsumowanie i wnioski

Podsumowując, lekami z wyboru w ciężkich postaciach schizofrenii oraz trudnych do opanowania objawach negatywnych i kognitywnych, jak również w nieprawidłowej współpracy chorego z lekarzem są neuroleptyki atypowe. W schizofrenii lekoopornej zalecane jest stosowanie klozapiny, a w przypadku jej nieskuteczności sugeruje się rozszerzenie terapii o inne leki atypowe, czy leki o innych mechanizmach działania takie jak: leki przeciwdepresyjne, stabilizujące nastrój, przeciwdrgawkowe czy leki o działaniu glutaminianergicznym, ewentualnie elektrowstrząsy. Przy braku współpracy pacjenta z lekarzem należy rozważyć stosowanie postaci leków o przedłużonym uwalnianiu, co dodatkowo wykluczy możliwość występowania lekooporności rzekomej. Najtrudniejsze do opanowania wydają się być objawy kognitywne schizofrenii, ponieważ aktualnie dostępne leki przeciwpsychotyczne nie są wystarczające do ich kontroli. Z tego powodu, poszukuje się alternatywnych dróg farmakoterapii tych objawów, bazujących na terapii skojarzonej neuroleptyków atypowych oraz leków o innych mechanizmach działania. Umożliwi to tym samym rozszerzenie dominującej dopaminergicznej teorii schizofrenii o teorie glutaminianergiczną i cholinergiczną oraz oparcie nowych terapii nie tylko na antydopaminergicznym i serotonergicznym działaniu nowszych neuroleptyków, ale także na związkach modulujących czynność układu cholinergicznego lub glutaminianergicznego.

### 4. Literatura

Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C i in. (2010) Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. CD006633

- Ayala JE, Chen Y, Banko JL, i in. (2009) MGlur5 positive allosteric modulators facilitate both hippocampal LTP and LTD and enhance spatial learning. *Neuropsychopharmacology* 34: 2057-2071.
- Barry SJ, Gaughan TM, Hunter R. (2012) Schizophrenia. *BMJ Clin. Evid.* 2012: 1007.
- Breese CR, Lee MJ, Adams CE, i in. (2000) Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 23: 351-364.
- Buchanan RW, Conley RR, Dickinson D i in. (2008) Galantamine for the treatment of cognitive impairments in people with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165: 82-89.
- Holka-Pokorska J. (2012) Pro-cognitive strategies in the augmentation of antipsychotic therapy in schizophrenia. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 7, 3: 130–138.
- Kamińska B. Mikroglej w normie i patologii. (2012) Wykład –Zimowa Szkoła Farmakologii PAN. Kraków
- Keefe RS, Malhotra AK, Meltzer HY i in. (2008) Efficacy and safety of donepezil in patients with schizophrenia or schizo-affective disorder: significant placebo/practice effects in a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 33: 1217-1228.
- Lieberman JA, Dunbar G, Segreti AC i in. (2012) A randomized exploratory trial of an  $\alpha$ -7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2012 May;38(6):968-75.
- Łoza B, Murawiec S. (2015) Leki przeciwpsychotyczne w postaci długodziałających iniekcji w leczeniu schizofrenii — nowe standardy terapii. *Psychiatria*, 12, 3: 119–127.
- Łoza B, Kucharska-Pietura K, Kopacz G i in. (2003) Factor structure of paranoid schizophrenia: a prospective study. *Psychopathology* 36(3): 132-41.
- McGuire P, Howes OD, Stone J i in. (2008) Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosing and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci.* 29: 91-98.
- Mucci A, Merlotti E, Üçok A i in. (2017) Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr. Res.* 186:19-28.
- Shim JC, Jung DU, Jung SS I in. (2012) Adjunctive varenicline treatment with antipsychotic medications for cognitive impairments in people with schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 37: 660-668.
- Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E i in. (2014) Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: a population-based study. *BMC Psychiatry* 14:225.
- Suzuki T, Remington G, Mulsant BH i in. (2012) Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res.* 197: 1-6.
- Szulc A, Dudek D, Samochovec J i in. (2019) Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. *Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2 Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST* Nr 129: 1–16.
- Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, i in. (2012) Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 2012; 69(5): 476–483.
- Turner DC, Clark L, Pomarol-Clotet E i in. (2004) Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 29: 1363-1373.
- Yang AC, Tsai SJ. (2017) New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci.* Aug 3;18(8): E1689.

## **2. Farmakoterapia choroby Alzheimera**

Pharmacotherapy for Alzheimer's disease

Banaszkiewicz Izabela, Biała Grażyna, Kruk-Słomka Marta

Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Izabela Banaszkiewicz: izabella.banaszkiewicz@gmail.com

Słowa kluczowe: zaburzenia pamięci, demencja, otępienie alzheimerowskie, blaszki starcze

### **Streszczenie**

Choroba Alzheimera (AD) jest to postępujące, neurodegeneracyjne schorzenie związane z ubytkami tkanki nerwowej w obszarach mózgu odpowiedzialnych za procesy zapamiętywania i uczenia się. Przyczyną wymierania komórek nerwowych, zwłaszcza w obrębie układu cholinergicznego, jest obecność dwóch patologicznych białek: beta-amyloidu ( $\beta$ A) i białka tau.

AD jest jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych, urastając do rangi chorób cywilizacyjnych, a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Ze względu na starzenie się społeczeństwa, jak i wydłużanie się długości życia, liczba chorych na AD z roku na rok sukcesywnie rośnie. Dlatego tak istotne jest zastosowanie jak najbardziej skutecznej farmakoterapii.

Dotychczas nie znaleziono leku całkowicie skutecznego na AD, tzn. cofającego lub zatrzymującego postęp choroby. Obecne leczenie farmakologiczne dotyczy jedynie leczenia objawowego, łagodząc przede wszystkim typowe dla AD zaburzenia poznawcze. Objawowe leczenie AD opiera się na dwóch strategiach: cholinergicznnej i glutaminianergicznnej, z których wiodącą jest strategia cholinergiczna. Ciekawych i obiecujących perspektyw dostarczają także badania, koncentrujące się na leczeniu przyczynowym AD. Leczenie przyczynowe AD skupia się między innymi na: zapobieganiu powstawania blaszek starczych, zwiększeniu ogólnej oporności neuronów na czynniki szkodliwe, czy modulacji przebiegu procesów neurodegeneracyjnych poprzez stosowanie leków z różnych grup terapeutycznych.

### **1. Wstęp**

#### **1.1 Patogeneza AD**

Choroba Alzheimera (ang. Alzheimer's disease, AD) znajduje się na pierwszym miejscu jeśli chodzi o częstość występowania chorób typu neurodegeneracyjnego. W Polsce zdiagnozowanych pacjentów z AD jest ok. 350 tys. osób, a liczba ta w 2050 roku może wzrosnąć nawet do miliona. Tak lawinowy wzrost liczby chorych jest bezpośrednio związany z tendencjami demograficznymi i silną korelacją pomiędzy ryzykiem zachorowania na AD a wiekiem pacjenta. Społeczeństwa, zwłaszcza w krajach uprzemysłowionych, starzeją się, a jednocześnie obserwujemy wydłużanie się średniej długości życia, co automatycznie przekłada się na wzrost liczby pacjentów z AD (Prince i in. 2015).

AD definiowana jest jako postępujące, przewlekłe schorzenie o podłożu zmian neurodegeneracyjnych, w przebiegu którego dochodzi do uszkodzenia komórek nerwowych. W AD obserwuje się uratę połączeń synaptycznych, głównie cholinergicznnych w różnych obszarach mózgu, szczególnie tych odpowiedzialnych za procesy kojarzenia i pamięci, głównie w hipokampie i korze mózgowej. Jednocześnie dochodzi do upośledzenia transmisji cholinergicznnej poprzez drastyczny spadek stężenia acetylocholino (ACh) w mózgu, kluczowego neuroprzekaźnika odpowiadającego za procesy formowania się szlaków pamięciowych.

Za przyczynę przyspieszonego wymierania neuronów cholinergicznnych, uznaje się obecność w mózgu chorego dwóch patologicznych struktur białkowych, odkładających się zarówno w samych komórkach nerwowych, jak i pomiędzy komórkami nerwowymi, a których pojawienie się w mózgu prowadzi do obumierania neuronów, na drodze zaprogramowanej śmierci komórkowej, tzw. apoptozy.

Do patologicznych zmian w mózgu AD, określanych jako neuropatyczne objawy AD, zalicza się:

- **$\beta$ -amyloid ( $\beta$ A)**, którego prekursorem jest tzw. białko prekursorowe (amyloid precursor protein, APP). APP występuje we wszystkich komórkach organizmu, i w warunkach fizjologicznych jest ono cięte przez enzym alfa-sekretazę ( $\alpha$ -sekretazę), co uniemożliwia jego uwalnianie, a tym samym tworzenie niebezpiecznych złogów amyloidowych i płytek starczych. W warunkach patologicznych jednak, cięcie zostaje wykonane przez kolejno beta- i gamma-sekretazę ( $\beta$ -sekretazę i  $\gamma$ -sekretazę), a konsekwencją tego jest powstanie już patologicznego amyloidu w mózgu, który tworzy nierozpuszczalne agregaty budujące płytkę starczą. Białzki starcze odkładają się w naczyniach włosowatych, zmniejszają ukrwienie mózgu, powodując jego niedotlenienie, co ostatecznie prowadzi do obumierania komórek nerwowych. Białzki starcze odkładają się także w pobliżu neuronów powodując ich uszkodzenie, stan zapalny oraz inicjują powstawanie szkodliwych wolnych rodników. Ponadto, wytworzona płytka starcza zawiera duże ilości butyrylocholinesterazy (BuChE), enzymu rozkładającego ACh, co powoduje zmniejszenie stężenia tego istotnego dla procesów zapamiętywania neuroprzekaźnika. Liczba blaszek starczych narasta wraz z upływem czasu i jeśli dojdzie do przekroczenia pewnego jej progu, choroba zaczyna się ujawniać się w postaci obrazu klinicznego.
- **hiperfosforylowane białko tau (białko  $\tau$ )**, tworzące splątki neurofibrylarne odkładane wewnątrz neuronów cholinergicznyc. W warunkach fizjologicznych białko tau stabilizuje mikrotubule, które są istotą cytoszkieletu komórkowego i szlakami transportu substancji odżywczych. W warunkach patologicznych nadmierne nagromadzenie się wolnego białka tau w postaci poskręcanych spiralnie wokół siebie włókien powoduje drastyczne zaburzenie funkcjonowania mikrotubul i w konsekwencji śmierć komórek (Barcikowska i Bilikiewicz 2004; Swerdlow 2007; Sobów 2010).

## 1.2 Czynniki rozwoju AD

AD ma bardzo złożoną etiopatogenezę, na którą składają się zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe. Dodatkowo, nie bez znaczenia jest występowanie wielu chorób współistniejących jak np. choroby układu krążenia, typu nadciśnienie, dyslipidemie, udary, zawały. Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju AD zalicza się: wiek (AD jest bezpośrednio sprzężona z wiekiem, co oznacza, że ryzyko zachorowania zwiększa się wraz z wiekiem pacjenta); czynniki dziedziczne, czyli rodzinna skłonność do zachorowania na AD; płeć (predysponowane są kobiety); urazy głowy (powstałe w wyniku urazów głowy uszkodzone aksony wykazują zwiększoną ekspresję białka APP, co może zwiększać stężenie złogów  $\beta$ A w mózgu); czynniki zakaźne (np. wirus opryszczki), toksyny środowiskowe (np. związki glinu) czy niski poziom wykształcenia (Barcikowska i Bilikiewicz 2004).

## 1.3 Objawy AD

Najbardziej charakterystycznym objawem AD są zaburzenia pamięci, warunkowane upośledzeniem transmisji cholinergicznnej - ubytkiem neuronów cholinergicznnych szczególnie w obszarach mózgu odpowiedzialnych za procesy kognitywne oraz spadkiem stężenia ACh, wspomnianego wcześniej neuroprzekaźnika warunkującego procesy uczenia się i zapamiętywania. W pierwszym stadium AD, zaburzenia pamięci są raczej łagodne, ale już dokuczliwe. W drugim stadium rozwoju choroby pojawiają się poważniejsze zaburzenia kognitywne. Rozpoznajemy tutaj już typowe jednostki chorobowe jak: amnezję czyli trudności w przypomnianiu sobie tego, co zdarzyło się kiedyś; agnozję czyli zaburzenia słyszenia i widzenia oraz afazję - spowolnienie mowy i inne jej zaburzenia jak np. trudności w doborze słów. W trzecim, ostatnim stadium AD, pojawia się apraksja czyli niezdolność wykonywania wyuczonych ruchów, np. posługiwanie się sztućcami, grzebieniem, długopisem i dochodzi jednocześnie do zaburzenia czynności wykonawczych – samodzielnego ubierania się, gotowania, jedzenia, mycia. Stadium trzecie AD jest już tzw. otępieniem właściwym i niestety ma charakter nieodwracalny. Pacjent jest całkowicie zależny od osób z otoczenia (Barcikowska i Bilikiewicz 2004; Swerdlow 2007).

## 2. Przegląd literatury

### 2.1 Farmakoterapia AD

Dynamiczny rozwój nauk medycznych pozwolił na zidentyfikowanie wielu czynników predysponujących do rozwoju AD. Dzięki zaawansowanym badaniom na poziomie molekularnym czy biochemicznym poznano wiele prawdopodobnych przyczyn patogenezy tej choroby. Jednak mimo tej wiedzy wciąż nie istnieją strategie/metody, które pozwoliłyby na całkowite jej wyleczenie.

Ówczesna wiedza dotycząca AD pozwoliła jednak na określenie nie tylko obszarów mózgu dotkniętych zmianami neurologicznymi związanymi z postępującym upośledzeniem funkcji poznawczych w przebiegu AD, jak również ustalenie etiologii tego procesu. Złożony charakter schorzenia pozwala na znalezienie wielu punktów możliwej interwencji terapeutycznej i poszukiwania wciąż nowych strategii farmakoterapii AD.

Jak już wspomniano, obecne leczenie farmakologiczne koncentruje się na leczeniu objawowym, które powinno być wprowadzone jak najwcześniej, w sposób ciągły, bez żadnych przerw i powinno trwać do końca życia pacjenta, by można było mówić o pewnej efektywności. Jednak większe nadzieje na bardziej skuteczną formę leczenia AD kierowane są wobec leczenia przyczynowego.

Leczenie objawowe:

Podstawową leczenia objawowego w przebiegu AD jest leczenie zaburzeń funkcji poznawczych i dotyczy ono wpływu na układy tych neuroprzekaźników układu nerwowego, które są zaangażowane w formowanie się szlaków pamięciowych w mózgu. Jak dotąd w praktycznym użyciu są dwie strategie leczenia objawowego: strategia cholinergiczna i strategia glutaminianergiczna.

#### ➤ **Strategia cholinergiczna**

Śmierć komórek nerwowych wiąże się z zahamowaniem produkcji neuroprzekaźników, w tym kluczowej dla AD ACh. Spadek stężenie tego neurotransmitera jest jak dotąd jedynym punktem uchwytu leczenia objawowego, stanowiącego podstawę farmakoterapii AD. Strategia cholinergiczna ma na celu podwyższenie poziomu ACh w mózgu. W celu zwiększenia aktywności układu cholinergicznego, uzasadnione jest podawanie inhibitorów cholinesteraz (ICH<sub>E</sub>), enzymów rozkładających ACh w szczelinie synaptycznej. Wśród cholinesteraz (ChE) wyróżniamy dwa typy: acetylocholinesterazę (AChE), i wspomnianą wcześniej BuChE. AChE występuje w mózgu i neuronach, a BuChE w komórkach glejowych, zwłaszcza w reaktywnym w przebiegu AD mikrogleju. Zarówno AChE, jak i BuChE występują w płytkach starczych. U osób zdrowych dominuje aktywność AChE, podczas gdy aktywność BuChE jest bardzo mała. W wyniku ubytku neuronów cholinergicznym znacznie spada poziom AChE, ACh jest niszczone intensywnie przez obecną w mikrogleju i płytkach starczych BuChE, której aktywność wzrasta w miarę postępu AD.

Terapia ICH<sub>E</sub> opiera się na podtrzymaniu funkcji układu cholinergicznego poprzez wzrost stężenia ACh. Efekt ten można osiągnąć blokując aktywność AChE i/lub BuChE. Jest to szczególnie pożądane, ponieważ wzrost stężenia ACh, nie tylko sprzyja sprawności funkcji kognitywnych, ale hamuje również powstawanie neurotoksycznego A $\beta$ . Uważa się, że zastosowanie ICH<sub>E</sub>, szczególnie we wczesnym stadium choroby jest wysoce skuteczne w redukcji deficytów poznawczych i behawioralnych charakterystycznych dla AD.

Pierwszym zarejestrowanym ICH<sub>E</sub> do leczenia AD była takryna (1993 r.). Obecnie lek ten nie jest już stosowany ze względu na silne działanie hepatotoksyczne. Praktyczne zastosowanie ICH<sub>E</sub> w AD dotyczy trzech leków: donepezylu, riwastygminy i galantaminy. Występowanie pewnych różnic w mechanizmach działania czy nasilenie działań niepożądanych omawianych leków umożliwia dobór terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta i/lub stadium zaawansowania choroby.

- **Donepezil** - swoisty, odwracalny inhibitor AChE; w niewielkim stopniu działa na BuChE. Lek ma zalety w postaci 100 % biodostępności, stosowania raz dziennie, bezpieczeństwa i skuteczności w leczeniu objawowym łagodnej i średnio ciężkiej postaci AD. Ponadto na tle pozostałych inhibitorów wyróżnia się on mniejszą liczbą działań niepożądanych. Charakteryzuje

go jednak silny rozwój tolerancji, z tego względu po około rocznej terapii, stosowanie donepezylu staje się nieefektywne.

- **Riwastygmina** - inhibitor selektywny, odwracalny AChE i BuChE w OUN, słabiej hamuje obie cholinesterazy na obwodzie, co przekłada się na mniejszą liczbę działań ubocznych z obwodu, oraz możliwość stosowania w późniejszych stadiach AD. Lek ten różni się od pozostałych stosowanych IChE tym, że nie jest metabolizowany przez wątrobę, przez co nie wpływa na farmakokinetykę innych leków oraz nie jest hepatotoksyczny. Ponadto, co istotne w kontekście długoterminowej terapii, na działanie riwastygminy nie rozwija się tolerancja.
- **Galantamina** - jest lekiem o podwójnym mechanizmie działania. Oprócz hamowania aktywności AChE w OUN, galantamina jest allosterycznym aktywatorem receptora nikotynowego (N), co ma istotne znaczenie terapeutyczne w przypadku AD. Wykazano, że osłabienie neuroprzebieżności cholinergicznego w przebiegu AD jest dodatkowo potęgowane przez gwałtowne zmniejszenie liczby cholinergicznym receptorów N. W kontekście tych doniesień naukowych i wspomnianą powyżej zależność pomiędzy zmniejszeniem ilości receptorów N w najważniejszych strukturach mózgu zaangażowanych w procesy pamięci i uczenia się: w hipokampie i korze nowej, a stopniem zaawansowania AD, kolejnym kierunkiem farmakoterapii AD, nawiązującej do strategii cholinergicznym, stała się możliwość modulowania funkcji receptora nikotynowego, poprzez stosowanie agonistów receptora N, np. nikotyny (Hampel i in. 2018).

#### ➤ **Strategia glutaminianergicznym**

Strategia glutaminianergicznym jest drugą zaakceptowaną i wykorzystywaną w leczeniu strategią leczenia AD. Strategia ta opiera się na teorii ekscytotoksyczności, będącej jedną z przyczyn rozwoju wszystkich chorób neurodegeneracyjnych. Teoria ta zakłada, że czynnikiem indukującym uszkodzenie neuronów jest nadmierna aktywacja, pod wpływem kwasu glutaminianowego (Glu), receptorów glutaminianergicznym, szczególnie dla kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA). Farmakologicznym blokada receptorów NMDA, poprzez zastosowanie antagonistów tych receptorów, miałaby więc potencjalnie chronić komórki nerwowe przed procesami neurodegeneracyjnymi. Jedynym lekiem należącym do tej grupy, wprowadzonym do postępowania leczniczego u pacjentów z AD, i mającym obecnie największe praktyczne zastosowanie, jest **memantyna**. Memantyna jest niekompetecyjnym antagonistą receptorów NMDA; łącząc się z tym receptorem łagodzi ekscytotoksyczne działanie Glu; dodatkowo działa neuroprotekcyjnie (Vetulani 2004).

#### Leczenie przyczynowe

Założenia leczenia przyczynowego obejmują zapobieganie i/lub likwidowanie podstawowych przyczyn rozwoju AD, szczególnie wspomnianych wcześniej przyczyn neuropatycznych. W toku badań jest obecnie kilka odmiennych strategii zmierzających do ograniczenia powstania płytek starczych lub ograniczenie neurotoksycznego działania A $\beta$ . Jednakże, jak dotąd, próby leczenia przyczynowego AD wciąż pozostają w fazie badań przedklinicznych i klinicznych. Podstawowe kierunki mające na celu zapobieganie tworzenia  $\beta$ -amyloidu i związanych z tym konsekwencji neurodegeneracyjnych obejmują:

#### ➤ **zaburzenie procesu powstawania $\beta$ -amyloidu poprzez:**

- inhibicję aktywności dwóch głównych enzymów ( $\beta$ -sekreazy i/bądź  $\gamma$ -sekreazy) warunkujących patologiczne cięcie APP, konsekwencją czego jest powstanie toksycznego  $\beta$ -amyloidu
- aktywację aktywności  $\alpha$ -sekreazy i stymulacja powstawania niepatologicznej formy amyloidu
- zastosowanie związków chelatujących jony metali ciężkich, jak miedzi, żelaza czy cynku. Wykazano, że jony te silnie uczestniczą w tworzeniu złożeń A $\beta$  i są niezbędne do wytrącania się płytek starczych. Podejmowane są próby zastosowania kliochoinu (chloro - i jodopochodne 8 – hydroksychinoliny), wykazującego zdolność do chelatowania jonów miedzi i cynku (Budmir 2011).
- bezpośrednio zmniejszenie ekspresji prekursora dla beta-amyloidu (białka APP)
- hamowanie agregacji beta-amyloidu



Obiecujące wyniki w tej kwestii pochodzą z badań nad kolostryną, substancją produkowaną z siary krów. Wykazano, że powyższy kompleks białek zapobiega odkładaniu się złogów amyloidowych, a także obniża wywołaną przez A $\beta$  cytotoksyczność oraz ma właściwości immunomodulujące.

- rozbijanie istniejących już struktur złogów amyloidowych - tzw. „betałamacze”

Wykorzystywane są krótkie peptydy o strukturze analogicznej do  $\beta$ A, które wbudowując się w złogi amyloidowe, w ten sposób rozbijają je na fragmenty degradowalne i nietoksyczne. Obecnie w badaniach jest kilka takich związków o powyższych właściwościach farmakologicznych; duże nadzieje budzi szczególnie peptyd Leu-Pro-Phe-Asp (Deardorff WJ i Grossberg 2016), (Kubis i Janusz 2008), (Vetulani, 2010).

- immunoterapię

Immunoterapia jest bardzo ważnym aspektem w kontekście leczenia przyczynowego AD. Celem tej metody jest stymulacja odpowiedzi układu immunologicznego, a w konsekwencji degradacja już istniejących złogów  $\beta$ A i/lub zapobieganie powstawania nowych blaszek starczyczych. Immunoterapia może przybierać formę aktywną czyli stosowanie szczepionek mających na celu pobudzenie organizmu do produkcji odpowiednich przeciwciał skierowanych przeciwko patologicznym agregatom amyloidowym, bądź formę bierną, czyli podanie gotowych już przeciwciał skierowanych wobec  $\beta$ A.

#### Immunoterapia aktywna:

Założeniem immunoterapii aktywnej jest stymulacja układu odpornościowego do wytworzenia przeciwciał, które z jednej strony wiążąc się z  $\beta$ A we krwi tworzyłyby tak duże połączenia uniemożliwiające przeniknięcie mózgu, a z drugiej strony aktywowałyby w mózgu makrofagi, komórki neutralizujące złogi toksycznego amyloidu. Taką swoistą szczepionkę podano już zwierzętom transgenicznym, co doprowadziło do spowolnienia procesu tworzenia blaszek amyloidowych oraz dezintegracji już istniejących. Podanie takiej szczepionki u ludzi wymaga jednak jeszcze długotrwałych i bardziej zaawansowanych badań.

#### Immunoterapia pasywna:

Podjęmowane są również próby leczenia AD przy użyciu przeciwciał monoklonalnych. Obecnie trwają szczegółowe badania nad skutecznością kliniczną następujących preparatów: bapinezumab, solanezumab (lek spowalnia postęp choroby zmniejszając degenerację komórek nerwowych i hamując wytrącanie się złogów amyloidowych; może być skuteczny już we wczesnych stadiach AD), ponezumab, gantenerumab (przeciwciało potrafi wykryć i usunąć amyloidowe płytki z mózgu chorych na AD we wczesnym stadium; perspektywa zatrzymania choroby na bardzo wczesnym jej etapie i szansa na samodzielne funkcjonowanie), oraz najnowszy, najbardziej obiecujący związek aducanumab (lek, który w badaniach klinicznych silnie zmniejszył ilość blaszek amyloidowych w mózgu pacjentów z AD i powodował redukcję objawów klinicznych u pacjentów we wczesnym stadium tej choroby (Potter 2010), (Prickell i Robertson 2018).

- **zapobieganie tworzeniu splotków neurofibrylarnych**, poprzez zapobieganie nadmiernej fosforylacji białka tau. Nadzieje w tej kwestii budzą inhibitory pewnych kinaz lub aktywatory fosfataz.
- **wzmocnienie neuronów** na czynniki szkodliwe czyli przedłużenie przeżycia komórek nerwowych oraz regeneracja neuronów poprzez podawanie czynników troficznych - neuronalnych czynników wzrostu neuronów i innych czynników wzrostu.
- **inne strategie leczenia czyli modulacja przebiegu procesów neurodegeneracyjnych** poprzez stosowanie leków z różnych grup terapeutycznych

Duże nadzieje w leczeniu AD budzi stosowanie leków z różnych grup terapeutycznych, które mają udowodnione działanie modulujące na przebieg procesów neurodegeneracyjnych, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), inhibitory syntezy cholesterolu (statyny), związki kannabinoidowe (kannabinoidy) czy hormony estrogenowe (estrogeny).

- **Estrogeny**

Dane naukowe opisują neuroprotektoryjne właściwości hormonów estrogenowych poprzez złożony mechanizm działania, istotny w kontekście patogenezy AD. Estrogeny wpływają na APP modulując tak jego rozpad, by powstały fragmenty nie podlegające kumulacji i tworzeniu

szkodliwych złogów amyloidowych. Poza tym hormony te zmniejszają toksyczne działanie wolnych rodników, a także działają hamująco na apolipoproteinę E, kluczową w procesie patogenezy AD. Co ciekawe estrogeny dodatkowo uwrażliwiają pacjentów z AD leczonych IChE na efekty działania tych leków, zwiększając tym samym skuteczność terapii (Yun i in. 2018).

- **NLPZ**

W ostatnich czasach zwraca się szczególną uwagę na znaczący udział w patogenezie AD czynników i procesów zapalnych. Wiadomo, że podczas przebiegu AD reakcje zapalne przyjmują formę przewlekłą, gdyż to właśnie nierozpuszczalne, patologiczne złogi amyloidu prowadzą do aktywacji komórek reakcji zapalnych, szczególnie komórek mikrogleju. Uzasadnione wydaje się więc założenie, że długotrwałe przyjmowanie NLPZ-tów, zwłaszcza o silnej komponentce przeciwzapalnej, np. nimesulidu zmniejsza ryzyko rozwoju AD. Rozważyć jednak należy tutaj ryzyko związane z przewlekłym stosowaniem NLPZ-tów i szereg działań niepożądanych wywołanych przez leki z tej grupy terapeutycznej (Zotova i in. 2010).

- **Statyny**

Udowodniono, że wysoki poziom cholesterolu jest jednym z czynników predysponujących do wystąpienia AD. Co więcej, stosowanie statyn znacznie zmniejsza ryzyko rozwoju AD, poprzez mechanizm działania leków z tej grupy terapeutycznej. Statyny nie tylko obniżają poziom cholesterolu we krwi, ale również zmniejszają stan zapalny, wpływają na białko APP i w konsekwencji zmniejszają powstawania patologicznych struktur białkowych w mózgu (Li i in. 2007), (Loera-Valencia i in. 2019).

- **Kannabinoidy**

Związki kannabinoide, ze względu na swój szeroki zakres działań farmakologicznych, mogłyby mieć również potencjalne zastosowanie w leczeniu wielu chorób neurodegeneracyjnych, między innymi AD. Dane naukowe wskazują na efekt przeciwzapalny, jak i obniżanie stężenia złogów beta-amyloidowych, co ma bezpośredni związek z patofizjologią AD (Kazula 2009), (Lim i in. 2017).

### 3. Podsumowanie

Z uwagi na obserwowane ostatnio zjawisko wydłużania się życia w społeczeństwie i fakt zależności pomiędzy wiekiem a ryzykiem rozwoju AD, liczba chorych sukcesywnie wzrasta i będzie wzrastać. Pożądane jest zatem poznanie jak najdokładniej patogenezy tej choroby, by móc wdrożyć odpowiednie postępowanie terapeutyczne.

Mimo stosowania wielu różnorodnych modeli badawczych trudno jest wciąż udzielić jednoznacznej odpowiedzi dlaczego u jednych osób rozpoczynają się procesy będące podstawą neurodegeneracji i dochodzi do rozwoju AD, a u innych nie. Tym samym brak jest skutecznych sposobów aby ten proces neurodegeneracyjny spowolnić czy nawet całkowicie zatrzymać. Tak naprawdę nie wskazano również do tej pory w jaki skuteczny sposób zapobiec rozwojowi AD w przyszłości.

Jednak ze względu na bardzo dynamiczny rozwój dyscyplin medycznych wciąż pojawia się, i będzie się pojawiać, wiele nowych i obiecujących strategii leczenia tej choroby. Być może w przyszłości leczenie objawowe AD będzie tylko alternatywą, a na pierwszy plan wysunie się leczenie przyczynowe, które obecnie wciąż znajduje się w fazie badań klinicznych.

### 4. Literatura

- Barcikowska M, Bilikiewicz A (2004) Choroba Alzheimera w teorii i praktyce klinicznej. Wyd. Czelej, Lublin 25-47.
- Budmir A (2011) Metal ions, Alzheimer's disease and chelation therapy. *Acta Pharmaceutica* 61(1): 1-14.
- Deardorff WJ, Grossberg GT (2016) Pharmacotherapeutic strategies in the treatment of severe Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 17(13):1789-1800.
- Hampel H, Mesulam HM, Cuello AC et al. (2018) The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* 141(7): 1917-1933.

- Kazula A (2009) Zastosowanie naturalnych kannabinoidów i endokannabinoidów w terapii. *Postępy Farmakoterapii* 65(2): 147–160.
- Kubis AM, Janusz M. (2008) Choroba Alzheimerera — nowe możliwości terapeutyczne oraz stosowane modele eksperymentalne. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 62: 372–392.
- Li G, Larson EB, Sonnen JA et al. (2007) Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology* 69(9): 878–85.
- Lim K, See YM, Lee J (2017) A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 15(4): 301–312.
- Loera-Valencia R, Goikolea J, Parrado-Fernandez C et al. (2019) Alterations in cholesterol metabolism as a risk factor for developing Alzheimer’s disease: Potential novel targets for treatment. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 190: 104–114.
- Pickrell W, Robertson NP (2018) New treatments in Alzheimer’s disease. *Journal of Neurology* 265: 2162–2163
- Potter PE (2010) Association Investigational medications for treatment of patients with Alzheimer disease. *The Journal of the American Osteopathic* 110(9): 27–36.
- Prince M, Wimo A, Guerchet M et al. (2015) An analysis of prevalence, incidence, cost & trends. Alzheimer’s Disease International; London: 2015. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. Available at: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
- Sobów T (2010) Combination treatments in Alzheimer’s disease: Risks and benefits. *Expert Review of Neurotherapeutics* 10(5): 693–702.
- Swerdlow RH (2007) Pathogenesis of Alzheimer’s disease. *Clinical Interventions in Aging* 2(3): 347–359.
- Vetulani J (2004) Perspektywy terapii choroby Alzheimerera. *The Perspectives of treatment of Alzheimer’s disease. Psychogeriatrics Polska* 1(4): 253-278
- Yun J, Yeo IJ, Hwang CJ et al. (2018) Estrogen deficiency exacerbates A $\beta$ -induced memory impairment through enhancement of neuroinflammation, amyloidogenesis and NF- $\kappa$ B activation in ovariectomized mice. *Brain, Behavior and Immunity* 73: 282–293.
- Zotova E, Nicoll JAR, Kalaria RI et al. (2010) Inflammation in Alzheimer’s disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Alzheimer’s research and therapy* 2: 1–9.

### 3. Wpływ wirusa Epsteina-Barr na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych

The effect of Epstein-Barr virus on the development of tumors and autoimmune diseases

Krzysztof Gosik<sup>(1)</sup>, Sebastian Mertowski<sup>(1)</sup>, Izabela Morawska<sup>(1)</sup>, Marta Gosik, Wojciech Załuska<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Zakład i Oddział Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Krzysztof Gosik: krzysiekgoja@gmail.com

Słowa Kluczowe: Immunologia, infekcja, układ odpornościowy

#### Streszczenie

Odkryty w 1961 roku herpeswirus Ebsteina – Barr, wywołujący mononukleozę, jest jednym z najczęściej spotkanych ludzkich wirusów. W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień dotyczących związku wirusa Epsteina – Barr z licznymi chorobami autoimmunologicznymi i nowotworowymi. W niniejszej pracy zaprezentowane będą przykłady chorób autoimmunologicznych i licznych nowotworów w których wykryto korelacje między etiologią i przebiegiem a aktywnością wirusa Ebsteina – Barr.

#### 1. Wstęp

W drugiej połowie XX wieku dowiedziono, że etiologia wielu nowotworów jest skorelowana z zakażeniami wirusowymi. Już w 1958 r. Denis Burkitt, angielski chirurg pracujący w Ugandzie, opisał nowotwór wyjątkowo często dotykający tamtejszą populację (Burkitt 1958). Nowotwór ten został nazwany chłoniakiem Burkitta. Stwierdzono również, że częstość występowania tego nowotworu zależy od warunków klimatycznych i geograficznych. Fakt ten naprowadził Burkitta na trop wektora przenoszącego czynnik nowotworowy (Burkitt 1962). W 1961 roku Sir Michael Epstein i jego asystentka Yvonne Barr rozpoczęli badania nad próbkami guzów udostępnionych przez Burkitta. W 1964 zidentyfikowali cząsteczki podobne do herpeswirusa za pomocą mikroskopii elektronowej w pierwszej w historii linii komórkowej limfocytów, ustalonej na podstawie biopsji chłoniaka Burkitta (Epstein i in. 1964).

W 1966 roku wykazano, że w surowicy pacjentów chorych na chłoniaka Burkitta miano przeciwciał przeciwko antygenom wirusa Epsteina-Barra (EBV) była istotnie wyższa od kontroli. Kolejne testy serologiczne wskazywały na EBV jako czynnik etiologiczny mononukleozy zakaźnej. Wkrótce okazało się, że zakażenie EBV mogło wywoływać inne nowotwory złośliwe, między innymi nieodróżnionego raka nosogardła. Mniej więcej w tym samym czasie potwierdzona została zdolność wirusa do transformowania spoczynkowych komórek B in vitro i indukowania nowotworów u naczelnych innych niż ludzie. (Young i Murray 2003)

Kolejne badania wykazały, że EBV jest związany z wieloma ludzkimi nowotworami, w tym nowotworami komórek B, takimi jak choroba Hodgkina i choroba limfoproliferacyjna pojawiająca się u pacjentów z obniżoną odpornością. Dodatkowo EBV może wywoływać chłoniaki niezłaziowe (Thompson i Kurzrock 2004) powstałe z komórek T i nowotwory nablónka, takie jak rak żołądka. Cechą wspólną wyżej wymienionych nowotworów jest obecność licznych, pozachromosomalnych kopii wirusowego DNA w komórkach i ekspresją utajonych genów kodowanych przez EBV. Obecność wirusowego DNA wydaje się przyczyniać do rozwoju złośliwego fenotypu. (Young i Murray 2003)

#### 2. Opis zagadnienia

Wirus Ebsteina – Barr jest członkiem licznej rodziny herpeswirusów. Podobnie jak w przypadku innych wirusów opryszczki, EBV jest wirusem otoczkowym, który zawiera rdzeń DNA

otoczony dwudziestościennym nukleokapsydem i powłoką. Do rodziny tej należą również wirusy herpes simplex I i II oraz ospy wietrznej, cytomegalii oraz ludzkie herpeswirusy. (Thompson i Kurzrock 2004)

Obecnie wiadomo, że około 90% dorosłej populacji na świecie jest nosicielami EBV. Osoba zarażona pozostaje dożywotnim nosicielem wirusa. EBV jest przenoszony drogą kropelkową. Podczas ostrej infekcji EBV replikuje głównie w nabłonku płaskim jamy ustnej i gardła. Po tym etapie następuje utajona infekcja limfocytów B, chociaż kwestią sporną jest czy najpierw zachodzi infekcja nabłonka czy limfocytów. Uważa się, że zakażenie komórek B przez EBV występuje w narządach limfatycznych jamy ustnej i gardła. U zdrowych nosicieli wirus utrzymuje się w krążących limfocytach B. EBV powoduje następnie unieśmiertelnienie limfocytów B, przekształcając je w stale rosnące linie komórek limfoblastoidalnych.

### **3. Przegląd literatury**

EBV jest gammaherpeswirusem z rodzaju Lymphocryptovirus (LCV). Dowiedziono jego pokrewieństwa z innymi LCV spotykanymi u innych naczelnych, w tym wirusami szympansov i reżusov. Zarówno LCV i EBV spotykane u tych ostatnich mają bardzo podobny genom. Ponadto oba wirusy, w równym stopniu, zdolne są do infekowania limfocytów B i wywoływania rozległych infekcji górnych dróg oddechowych. Intrygującym faktem jest odkrycie podobnego wirusa u amerykańskich małp, co wskazuje, iż są to wirusy od dawna związane z naczelnymi. (Young i Murray 2003)

Wirus najliczniej występuje w ślinie podczas pierwotnej infekcji, ale jego kopie mogą utrzymać się w niej nawet do wielu lat. Gdy wirus skolonizuje limfocyty B, reaktywacja z latencji i replikacja może wystąpić w dowolnym miejscu śluzówki w którym przebywają komórki B (np. w szyjce macicy). Pierwotna infekcja EBV zwykle występuje w ciągu pierwszych lat życia i na ogół jest bezobjawowa w większości krajów rozwijających się. W krajach rozwiniętych pierwotne zakażenie może być opóźnione do okresu dojrzewania lub dorosłości, a w niektórych przypadkach rozwija się w mononukleozę zakaźną, jednak u większości populacji latentna forma EBV współistnieje z gospodarzem bez żadnych objawów.

EBV posiada dwuniciowe DNA który koduje 85 genów. Podobnie jak inne herpeswirusy, ma rdzeń białkowy w kształcie toroidu na który nawinięty jest wirusowy DNA. Materiał genetyczny zamknięty jest w nukleokapsydzie ze 162 kapsomerami. Ponadto składa się on z powłoki białkowej umiejscowionej pomiędzy nukleokapsydem a zewnętrzną otoczką bogatą w glikoproteiny. (Thompson i Kurzrock 2004)

Kiedy EBV infekuje komórkę DNA przyjmuje formę kolistą z odcinkiem z charakterystyczną liczbą końcowych powtórzeń. Ilość powtórzeń zależy od genomu rodzicielskiego. Zmienność ta wynika z kopiowania materiału genetycznego gospodarza podczas replikacji wirusa. Jeśli po zainfekowaniu gospodarza wirus wejdzie w stan latencji, kolejne generacje wirusa nie zyskują dodatkowych sekwencji. Powoduje to niejako opóźnienie ewolucji wirusa. (Thompson i Kurzrock 2004)

Wykazano, że w krajach o surowych praktykach higienicznych seroprewalencja EBV rośnie stopniowo wraz z wiekiem. Otrzymano dwa piki serokonwersji: po 2–4 latach i po 14–18 latach. Średnia seroprewalencja u dzieci wynosi około 50% i stale rośnie do wartości około 90-99% u dorosłych. Istnieją dwa główne szczepy EBV (typ 1 i typ 2), różniące się organizacją genów kodujących antygen jądrowy EBV. Oba typy są wykrywane na całym świecie, przy czym typ 1 jest najczęstszy, chociaż w niektórych regionach, takich jak środkowa Afryka, Papua Nowa Gwinea i Alaska, dominuje typ 2. Chociaż, jak wspomniano wcześniej, wirus jest przenoszony na niezainfekowane osoby ze śliną lub rozprzestrzeniany przez bliski kontakt doustny, udokumentowano również przeniesienie przez transfuzję. (Grywalska i in. 2013)

Pomimo częstego wykrywania wirusów u niedawno zakażonych dawców krwi uważa się, że przeniesienie zakażenia EBV przez transfuzję jest stosunkowo rzadkie. Zjawisko to można wyjaśnić faktem, że większość dorosłych biorców krwi i produktów krwiopochodnych jest już odporna na EBV. Ponadto krew od dawców seropozytywnych zawiera przeciwciała neutralizujące EBV i specyficzne komórki pamięci, które mogą chronić biorcę przed infekcją. Chociaż nie znamy

dokładnej zakaźności EBV przez krew i jej składniki, wydaje się, że miano wirusa we krwi od zdrowych dawców seropozytywnych jest raczej niższy niż dawka konieczna do infekcji. Ponadto ustalono, że żywotność limfocytów B zainfekowanych genomem EBV może spadać podczas przechowywania krwi. Ryzyko przeniesienia EBV z transfuzji czerwonych krwinek (RBC) i / lub płytek krwi (PLT) jest również znacznie zmniejszone przez leukoredukcję. Zatem w większości przypadków genomy EBV zawarte w produktach krwiopochodnych nie powinny powodować ciężkiej choroby, gdy transfuzja biorcy jest kompetentna immunologicznie. Należy jednak pamiętać o pełnej krwi i składnikach krwi jako potencjalnym źródle infekcji. Związek między transfuzją a zakażeniem EBV, szczególnie u młodych pacjentów z obniżoną odpornością jest wciąż szeroko omawiany. Większość pierwotnych zakażeń EBV u zdrowych osób nie jest widoczna, ale wciąż należy pamiętać, że EBV może powodować ostrą mononukleozę zakaźną, która jest chorobą samoograniczającą się. Po pierwotnej infekcji EBV osoby pozostają dożywotnimi nosicielami wirusa. (Grywalska i in. 2013)

Interesującym nowotworem w kontekście infekcji wirusa EBV jest płaskonabłonkowy rak krtani. Jest on jednym z najczęściej występujących nowotworów głowy i szyi, a ponadto wykazuje wysoką śmiertelność. Pomimo poprawy technik chirurgicznych i radioterapeutycznych całkowite przeżycie związane z tym rodzajem raka pozostaje na poziomie około 60-66%. Nowatorskie metody leczenia raka krtani to głównie strategie immunoterapeutyczne oparte na wzmocnieniu rozpoznawania antygenów nowotworowych przez układ odpornościowy i obejmują stymulację odpowiedzi komórkowej i terapie szczepieniowe. Przewlekłe zakażenie wirusem Epsteina-Barra (EBV) jest uważane za ważny czynnik ryzyka wystąpienia raka języka i jamy ustnej i gardła i jest etiologicznie powiązane z nieodróżnionym rakiem nosogardzieli. DNA EBV zidentyfikowano u 60% pacjentów z rakiem krtani. EBV jest szeroko rozpowszechniony w populacji ludzkiej, a seropozytywność w przeciwciałach klasy IgG osiąga ponad 95%, co sugeruje przebyte zakażenie. Pierwotna infekcja EBV objawia się jako ostra mononukleozą zakaźną, jednak częściej występuje jako choroba bezobjawowa. Obecność EBV stymuluje humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną. Aby ustalić dożywność trwałych limfocytów B w pamięci, EBV opracował skuteczne strategie replikacji w komórkach nabłonkowych jamy ustnej i gardła oraz limfocytach B błony śluzowej. Chociaż komórki nabłonkowe i limfocyty B są głównymi celami EBV, wirus może również infekować komórki NK, pęcherzykowe komórki dendrytyczne i limfocyty T. Aktywacja limfocytów T jest ważnym procesem immunologicznym w rozpoznawaniu antygenów nowotworowych. W zależności od czasu trwania różnych stymulacji antygenem na powierzchni komórek T pojawiają się specyficzne markery aktywacyjne. Antygen CD69 pojawia się we wczesnej fazie stymulacji antygenem, podczas gdy antygen CD25 jest uważany za marker późnej fazy aktywacji. Początkowa faza odpowiedzi immunologicznej na antygeny nowotworowe, określona przez ekspresję CD69, jest wyższa u pacjentów z rakiem krtani niż u pacjentów bez niego, podczas gdy nie zaobserwowano znaczących zmian w markerze późnej fazy CD25. (Klatka i in. 2019)

Innym nowotworem powiązany z EBV jest przewlekła białaczka limfatyczna. Jest to najczęstszą białaczką na którą zapadają osoby dorosłe, stanowiącą około 20–30% wszystkich przypadków białaczki w krajach zachodnich. Przewlekła białaczka limfatyczna charakteryzuje się niekontrolowaną proliferacją dojrzałych komórek B we krwi obwodowej, węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym, co powoduje takie objawy, jak limfocytoza, limfadenopatia, powiększenie śledziony i cytopenie. Kliniczny przebieg przewlekłej białaczki limfatycznej jest zmienny, niektórzy pacjenci przeżywają przez dziesięciolecia, a inni przez kilka miesięcy. Stadium kliniczne i niektóre molekularne czynniki, takie jak delecja 17p i ekspresja CD38 lub ZAP70 przez komórki białaczkowe, są związane z przebiegiem i dalszymi prognozami dla terapii przewlekłej białaczki limfatycznej. Wirus Epsteina-Barra (EBV), może przekształcić komórki B w komórki rakowe. Osoby z historią zakażenia EBV po przejściu ostrej mononukleozy są bardziej podatne na rozwój przewlekłej białaczki limfatycznej. Ponadto chorzy zakażeni EBV mają większe ryzyko przejścia białaczki w rozlanego chłoniaka z dużych komórek B. Jest to tak zwana transformacja Richtera. Dodatkowo u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną obserwuje się obecność DNA EBV we krwi obwodowej. Obecność tego markera rokuję ciężki przebieg choroby. Nie ustalono dotychczas, jak EBV pogarsza stan pacjenta dotkniętego przewlekłą białaczką limfatyczną. Przewlekłe infekcje wirusowe mogą powodować wyczerpanie limfocytów T a zatem upośledzenie

odpowiedzi immunologicznej na komórki nowotworowe. Możliwe, iż zakażenie EBV może mieć podobne skutki. Rzeczywiście, wcześniejsze badania wykazały, że chłoniaki wywodzące się od limfocytów B związane z EBV prowadzą ekspresję ligandu czynnika programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1), który poprzez wiązanie czynnika programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) hamuje działanie komórek cytotoksycznych (takich jak limfocyty Tc). Podobnie komórki odpornościowe pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną wykazują wyczerpanie, ze zwiększoną ekspresją cząsteczek hamujących odporność, w tym PD-1 i PD-L1. Nie wiadomo jednak, czy wyczerpanie komórek odpornościowych w przewlekłej białaczce limfatycznej jest związane z zakażeniem EBV. Niezbędne są dalsze ustalenia czy EBV pogarsza przebieg przewlekłej białaczki limfatycznej poprzez regulację w górę ekspresji czynnika programowanej śmierci komórki (Grywalska i in. 2019).

Charakterystycznym dla przewlekłej białaczki limfatycznej jest zarówno odwrócenie proporcji populacji limfocytów T i B jak również pojawienie się limfocytów B o ekspresji CD19 i CD5 na ich powierzchni. Są to charakterystyczne komórki białaczkowe o silnie upośledzonej zdolności do reagowania na antygeny. W badaniach molekularnych nieśmiertelne komórki B CD19<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup> wykazują obecność genomu EBV. Ilościowe badanie rtPCR jest wyznacznikiem prognostycznym do terapii przewlekłej białaczki limfatycznej. Osoby z dużą ilością kopii EBV rokują znacznie gorzej niż osoby o niewielkiej aktywności wirusa. (Darwiche i in. 2018)

Choroba Gravesa należy do niejednorodnej grupy przewlekłych, specyficznych dla narządów zaburzeń tarczycy bez w pełni rozpoznanej etiologii. Jest to najczęstsza przyczyna nadczynności tarczycy. W krajach rozwiniętych dotyka około 0,5% ogólnej populacji. Pacjenci cierpią na wola naczyniowe i często wykazują objawy zewnątrztrzęsawicowe. Charakterystyczne somatyczne objawy nadczynności tarczycy obejmują: kołatanie serca, utratę masy ciała, biegunkę, drżenie rąk, pocenie się, osłabienie mięśni i zaburzenia miesiączkowania, natomiast objawy neuropsychiatryczne obejmują drażliwość, bezsenność, zmęczenie lub lęk. Choroba charakteryzuje się obecnością swoistych przeciwciał IgG, głównie przeciwko receptorom TSH (przeciwciała stymulujące tarczycę), które wiążą się z receptorem na powierzchni komórek pęcherzykowych tarczycy i stymulują ich wzrost. Inne substancje, takie jak tyroglobulina, tyroperoksydaza i symporter jodu sodu, są również odpowiedzialne za autoimmunizację limfocytów. Najważniejsze czynniki środowiskowe obejmują wirusy, takie jak ludzki herpeswirus, herpeswirus związany z mięsakiem Kaposiego, wirus zapalenia wątroby typu C, retrowirusy, wirus grypy B i bakterie *Yersinia enterocolitica*, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*. Również zakażenie herpeswirusem związanym z mięsakiem, wirusem zapalenia wątroby typu C, retrowirusami i wirusem grypy B oraz innymi bakteriami, takimi jak *Yersinia enterocolitica*, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*. Ich działanie może prowadzić do rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej. W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie ukrytymi wirusami. Jednym z najbardziej rozpowszechnionych jest wirus EBV, który może modulować odpowiedź immunologiczną. Choroba Gravesa jest autoimmunologiczną chorobą tarczycy, która odpowiada od 60% do 80% wszystkich przypadków nadczynności tarczycy i charakteryzuje się zmiennym przebiegiem i częstymi nawrotami w 40% do 60% przypadków (Pyzik i in. 2019).

Zasadniczo EBV spełnia kryteria autoimmunologicznego czynnika przyczynowego: rozpowszechnienie, przewlekłe utajone zakażenie oraz zdolność do reaktywacji i manipulowania odpowiedzią immunologiczną gospodarza na własną korzyść. EBV posiada mechanizmy, które pozwalają mu uciec spod nadzoru układu odpornościowego w fazie utajonej. Są to zdolność do zmniejszania liczby odsłoniętych antygenów, kodowania białek hamujących apoptozę limfocytów B, w których wirus się, oraz zakłócania mikrośrodowiska cytokin. Zwiększone stężenie interleukiny 1 (IL 1), IL-6 i czynnika martwicy nowotworów powoduje zwiększoną ekspresję HLA klasy II, co ułatwia prezentację własnych antygenów. Zmniejszone stężenie interferonu gamma osłabia odpowiedź przeciwwirusową, a wysoki poziom IL-10 zwiększa ekspresję białka antyapoptotycznego Bcl-2. Eksperymenty *in vitro* wykazały, że zakażenie limfocytów B EBV zdrowych ludzi prowadzi do ich proliferacji i produkcji monoklonalnych reaktywnych autoprzeciwciał, które wykazują odporność na antygeny różnych tkanek i narządów. Takie komórki zaczynają wytwarzać antyapoptotyczne cząsteczki kodowane przez wirusa i lokalizują się w narządach ludzkich jako utajone komórki B pamięci. Następnie przejmują funkcję komórek prezentujących antygeny.

W reaktywności krzyżowej toczeń rumieniowaty i reumatoidalne zapalenie stawów. Jedną z hipotez zakłada, że niewystarczająca liczba komórek cytotoksycznych osłabia obronę przed patogenami wewnątrzkomórkowymi, zwłaszcza utajonymi wirusami, takimi jak EBV, HSV czy wirus cytomegalii (Pyzik i in. 2019).

U chorych na chorobę Graves można zauważyć również znaczny niedobór limfocytów B cytotoksycznych. To jest prawdopodobnie przyczyną genetyczną, ponieważ takie zjawisko występuje u zdrowych krewnych pacjentów cierpiących na chorobę autoimmunologiczną, a jego skutkiem jest namnażanie się EBV w zainfekowanych komórkach. Zaobserwowano znacznie wyższy poziom przeciwciał IgG anti-EBV u osób chorych na chorobę Gravesa i sformułowano hipotezę, że zakażenie EBV może odgrywać rolę w patogenezie autoimmunologicznej choroby tarczycy u dzieci. W ostatnich latach wykazano przypadki z nowo zdiagnozowaną chorobą Gravesa i ostrym pierwotnym zakażeniem EBV w postaci mononukleozy zakaźnej. Niektóre badania wykazały obecność RNA kodowanego przez EBV w komórkach nabłonka pęcherzykowego tarczycy. Dowodzi to wysokiej częstości infekcji EBV w autoimmunologicznych chorobach tarczycy (w chorobie Gravesa - 62,5% wszystkich przypadków; w chorobie Hashimoto - 80,7% wszystkich przypadków). Ponadto zauważono, że przewlekły stan zapalny w chorobach autoimmunologicznych może być związane z rozwojem raka, ponieważ aż 90% wszystkich pierwotnych chłoniaków tarczycy rozwija się u pacjentów cierpiących na chorobę Hashimoto. Dokładny przegląd literatury do tej pory sugeruje, że nie ma dostępnych danych na temat badań oceniających obecność i liczbę kopii DNA EBV w chorobie Gravesa, co dałoby najbardziej wiarygodne dane na temat aktywności infekcji w czasie rzeczywistym. Podstawowa diagnostyka zakażenia EBV oparta jest na metodach serologicznych, które nie są całkowicie niezawodne. Nie odzwierciedlają bezpośrednio statusu EBV, a wysokie poziomy niektórych przeciwciał mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy, a czasem nawet przez całe życie pacjenta, i trudno je interpretować. Ponadto stężenia przeciwciał nie odpowiadają ciężkości choroby ani jej czasowi trwania (Pyzik i in. 2019).

Wirus Epsteina-Barr jest znany przede wszystkim ze swojej zdolności do infekowania komórek B, ale może także infekować inne komórki. Kilka rodzajów chłoniaków niezziarniczych i innych niż chłoniak Hodgkina jest powiązanych z EBV. Klinicznie guzy te występują w nosie i górnej części przewodu pokarmowego. EBV jest konsekwentnie związany z występowaniem tego typu chłoniaków, niezależnie od położenia geograficznego. Angioimmunoblastyczna limfadenopatia jest swoistym chłoniakiem z komórek T, w którym proliferujące limfocyty B są często obecne obok komórek T. Zakażenie EBV obserwuje się głównie w limfocytach B i plazmoblastach, chociaż wirus występuje również w rzadkich nowotworowych i nienowotworowych komórkach T. Obecność EBV tylko w subpopulacji komórek sugeruje, że infekcja EBV jest wtórna do złośliwości lub że genom wirusowy został utracony z komórki złośliwej. Zaobserwowano także wzrost komórek B EBV-dodatnich w chłoniakach z obwodowych komórek T. Rodzi to pytania o możliwą aktywację EBV w utajonych komórkach B przez nowotworowe komórki T lub rolę komórek B pozytywnych pod względem EBV w utrzymywaniu procesu złośliwych komórek T (Thompson i Kurzrock 2004).

Mięsaki gładkokomórkowe to guzy mięśni gładkich. Nie są one związane z EBV u immunokompetentnych gospodarzy, ale są silnie skorelowane z infekcją wirusową u pacjentów, których układ odpornościowy jest upośledzony przez HIV lub inne czynniki. Te obserwacje wskazują również, że EBV jest zdolny do infekowania komórek mięśni gładkich, co jest zgodne z doświadczalnymi dowodami, że receptor EBV jest obecny na tych komórkach (Thompson i Kurzrock 2004).

#### 4. Podsumowanie

Zgodnie z dzisiejszą wiedzą wirus Epsteina-Barr jest powiązany z licznymi nowotworami (płaskonabłonkowy rak krtani, przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniak niezziarniczy, mięsaki gładkokomórkowe), jak również przewlekłymi chorobami autoimmunologicznymi (choroba Gravesa). Jak dotąd udało się znaleźć szereg dowodów na fakt iż modulacja działania komponentów układu immunologicznego przez EBV prowadzi do szeregu powikłań a następnie do zaistnienia choroby. Możliwe iż EBV jest związany z liczniejszymi jednostkami chorobowymi. Śmiało można założyć, że wirus EBV jest jednym z najbardziej obiecujących ludzkich patogenów w naukach



medycznych a najbliższe lata przyniosą zarówno powiązanie go z następnymi jednostkami chorobowymi, jak również z innymi patogenami biorącymi udział w kancerogenezie i rozwoju chorób autoimmunologicznych u człowieka.

## **5. Literatura**

- Burkitt D (1958) A sarcoma involving the jaws in african children. *British Journal of Surgery* 46(197): 218–223.
- Burkitt D (1962) A children's cancer dependent on climatic factors. *Nature* 21(194): 232–234.
- Darwiche W, Gubler B, Marolleau J (2018) Chronic Lymphocytic Leukemia B-Cell Normal Cellular Counterpart: Clues From a Functional Perspective. *Frontiers in Immunology* 9(683): 1–23.
- Epstein MA, Achong BG, Barr YM (1964) Epstein–Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Lancet* 1(7335):702-3.
- Grywalska E, Markowicz J, Garbarczyk P (2013) Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 67: 481-490
- Grywalska E, Pasiarski M, Sosnowska-Pasiarska B (2019) Programmed cell death 1 expression and Epstein-Barr virus infection in chronic lymphocytic leukaemia: a prospective cohort study. *Cancer Management and Research* 11: 7605–7618.
- Klatka J, Hymos A, Szkatuła-Łupina A (2019) T-Lymphocyte Activation Is Correlated With the Presence of Anti-EBV in Patients With Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *In Vivo* 33(6): 2007-2012.
- Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B i in. (2019) Does the Epstein–Barr Virus Play a Role in the Pathogenesis of Graves Disease? *International Journal of Molecular Sciences* 20(13): 3145.
- Thompson MP, Kurzrock R (2004) Epstein-Barr Virus and Cancer. *Clinical Cancer Research* 10(3): 803–821.
- Young LS, Murray PG (2003) Epstein–Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene* 22(33): 5108–5121.

## 4. Wpływ TLR2 na rozwój przewlekłej białaczki limfatycznej

Effect of TLR2 on the development of chronic lymphocytic leukemia

Krzysztof Gosik<sup>(1)</sup>, Sebastian Mertowski<sup>(1)</sup>, Izabela Morawska<sup>(1)</sup>, Marta Gosik, Wojciech Załuska<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Zakład i Oddział Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Krzysztof Gosik: krzysiekgoja@gmail.com

Słowa Kluczowe: Odpowiedź immunologiczna, receptory rozpoznające wzorce, limfocyty

### Strzszenie

Przewlekła białaczka limfatyczna jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem osób w średnim wieku. Nie poznano w pełni etiologii tego schorzenia. Przypuszczalnie receptory toll podobne mogą brać udział w etiopatogenezie przewlekłej białaczki limfatycznej, jak również w możliwej prognostyce przebiegu choroby. Receptory toll podobne biorą udział w odpowiedzi na wzorce molekularne związane z patogenem i są białkami konserwatywnymi ewolucyjnie. Możliwe, że niektóre patogeny mogą mieć wpływ na ekspresję TLR w komórkach układu odpornościowego a także komórkach somatycznych, co może prowadzić do rozwoju przewlekłej białaczki limfatycznej.

### 1. Wstęp

Przewlekła białaczka limfatyczna (chronic lymphocytic leukaemia – CLL) jest najczęstszym nowotworem tego typu u osób w średnim wieku (Polak i in. 2019). Duże zainteresowanie tą chorobą w środowisku medycznym, szczególnie wśród onkologów i immunologów, jest wynikiem złożonej etiologii i heterogennego przebiegu choroby. Dotychczas zbadano wiele receptorów powierzchniowych komórek białaczkowych, jednak jak się okazuje, wciąż nie poznano głównego czynnika powodującego kancerogenezę komórek B (Szymańska i in. 2018). Bardzo możliwe iż niedawno powiązane z przewlekłą białaczką limfatyczną receptory toll podobne (Toll like receptor – TLR) mogą być ważnym czynnikiem wpływającym na pojawienie się i przebieg, a co za tym idzie prognostykę w terapii CLL (Polak i in. 2019). W niniejszej pracy przedstawiono funkcje rodziny receptorów TLR i dokonano przeglądu literatury dotyczącego powiązania tych receptorów z etiologią i przebiegiem przewlekłej białaczki limfatycznej.

### 2. Opis zagadnienia

W początkowej fazie infekcji wrodzony układ odpornościowy generuje szybką odpowiedź zapalną, która blokuje wzrost i rozprzestrzenianie się czynnika zakaźnego. Po tej odpowiedzi u kręgowców rozwija się nabyta odpowiedź immunologiczna, w której wysoce specyficzne receptory komórek B i T rozpoznają patogen i indukują odpowiedzi, które prowadzą do jego eliminacji (Janeway 2002). Na powierzchni limfocytów T i B ale również monocytach, makrofagach, komórkach dendrytycznych i licznych komórkach somatycznych prezentowane są bardzo stare ewolucyjnie receptory należące do rodziny białek typu I, wiążących liczne antygeny wchodzące w skład wzorców molekularnych związanych z patogenami (pathogen associated molecular patterns - PAMP) (Jin i in. 2007). O ile mutacje i zmiany somatyczne powodują zmianę immunoglobulin w trakcie osobniczego życia, a co za tym idzie rozwój odporności nabytej, o tyle TLRy zostały „wybrane” przez ewolucję (Erridge 2010). Ich struktura odpowiada wzorcom molekularnym związanym z patogenem i jest w stanie rozpoznać je bez pamięci immunologicznej. Białka te należą również do receptorów rozpoznających wzorce (ang. pattern recognition receptors - PRR) (Jin i in. 2007). Pierwszy raz scharakteryzowano TLRy u *Drosophila melanogaster* (Takeda 2013). Istnieje 6 podstawowych rodzin TLR. Są to TLR1, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 i TLR11 (Tab 1.). U człowieka nie występuje rodzina TLR 11. Pozostałością po niej jest jedynie zachowany w ludzkim genomie

pseudogen (Roach i in. 2005). TLR składają się z zewnątrzkomórkowej domeny (extra cellular domain - ECD), pojedynczego fragmentu transbłonowego i globularnego cytoplazmatycznego receptora dla interleukiny 1 (Toll/interleukine receptor - TIR). Wszystkie z tych receptorów są zdolne do rozpoznawania podstawowych wzorców molekularnych związanych z patogenami.

W zależności od rozpoznanego ligandu i rodzaju indukowanej odpowiedzi, TLR charakteryzują się różną lokalizacją w komórce, a także inną pulą białek efektorowych i adaptacyjnych, takich jak: MyD88, TRIF, TRAM. Ostatecznym efektem transdukcji sygnału jest aktywacja genów zależnych od czynnika transkrypcyjnego  $\kappa$ B lub interferonu typu I i cytokin prozapalnych (IL-1 $\beta$ , -2, -6, -8, -12, -15, -18) oraz geny czynnika martwicy nowotworów. W wyniku aktywacji TLR występuje również wzrost ekspresji adhezji i cząsteczek kostymulujących (CD40, CD80, CD86) (Szymańska i in. 2018). Makrofagi tkankowe po aktywacji przez TLR wykazują zwiększoną aktywność fagocytarną, a także wytwarzanie tlenu azotu i reaktywnych form tlenu. Stwierdzono, że makrofagi bez ekspresji białka TLR2 i TLR4 lub MyD88 mają upośledzoną zdolność fagocytozy bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich. Oprócz aktywacji wrodzonego układu odpornościowego stymulacja TLR może również prowadzić stymulację nabytych układów odpornościowych w celu zwalczania patogenów. Stymulując komórki prezentujące antygen, TLR biorą udział w kierowaniu nabytego układu odpornościowego na działanie limfocytów T pomocniczych klasy 1 lub 2 (Th1, Th2). Pobudzenie TLR2 na regulatorowych komórkach T (Treg) przez PAMP indukuje zwiększone uwalnianie IL-10, prowadząc do tłumienia zarówno odporności humoralnej, jak i komórkowej. (Blander i Medzhitov 2004).

### 3. Przegląd literatury

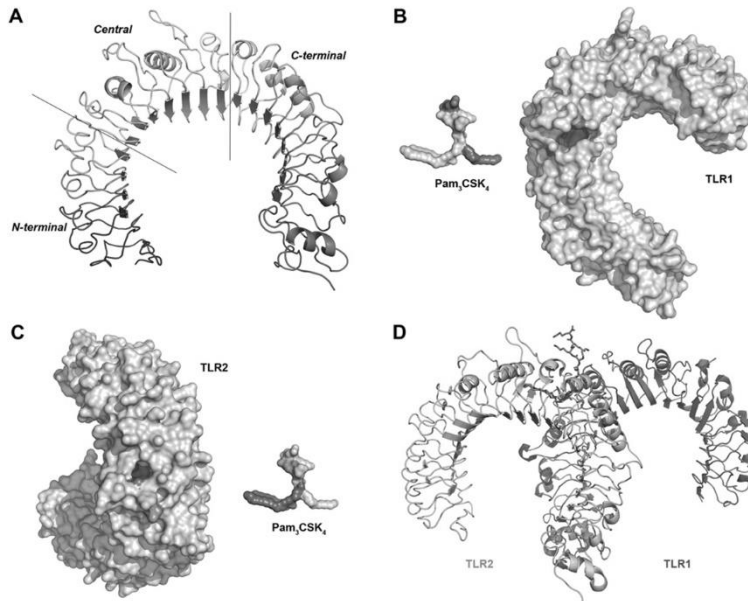
TLR2, należące do rodziny TLR1, uczestniczy we wczesnym etapie odpowiedzi przeciw patogenom. Rozpoznaje ono wzorce takie jak lipoproteiny i lipopeptydy ale również toksyny wydzielane przez gram dodatnie bakterie *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*. W sytuacji rozpoznania PAMP lub toksyn TLR2 pobudza komórki do produkcji NF- $\kappa$ B i TNF- $\alpha$ . (Govindarai i in. 2010).

**Tab 1.** Podrodziny TLR.

Podrodziny TLR	Wzorce molekularne związane z patogenami na które odpowiada
TLR1/2/6/10	PAMP związane z lipidami np. kwas lipoteichojowy, di- i tri-acylowe lipidy zawierające cysteinę
TLR3	dsRNA, które jest produkowane przez większość wirusów na pewnym etapie ich cyklu życiowego i jest potencjalnym inicjatorem zakażenia wirusowego
TLR4	LPS, podstawowy component zewnętrznej błony bakterii gram ujemnych, indukuje potężną odpowiedź zapalną która może prowadzić do szoku septycznego i śmierci
TLR5	PAMP o budowie białkowej, głównie bakteryjne flagelliny
TLR7/8/9	Jednoniciowe DNA z niemetylowaną sekwencją CpG, szczególnie w wirusowym i bakteryjnym DNA

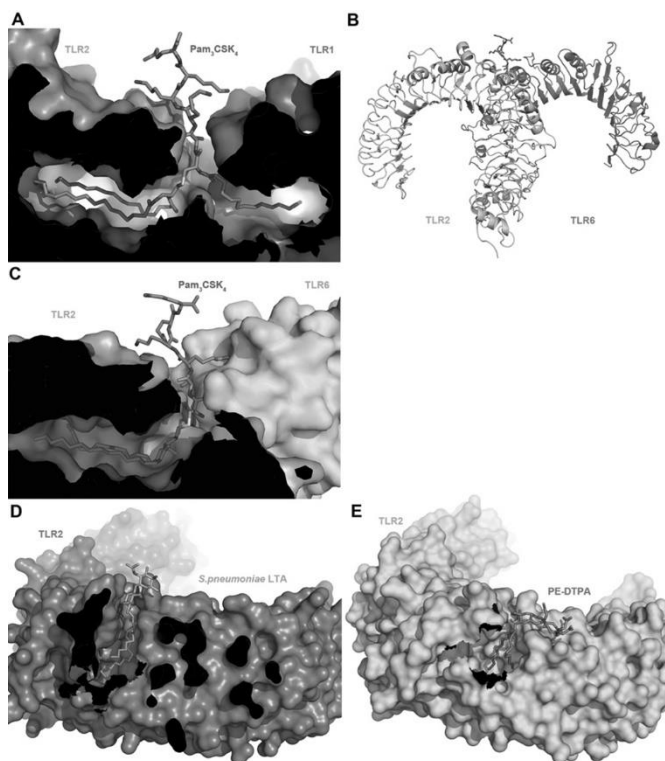
Struktura TLR2 nie odbiega od innych białek tego typu. Domena pozakomórkowa (ECD) o kształcie podkowy tworzy hydrofobową kieszeń która po związaniu ligandu pozwala na wiązanie TLR1 lub TLR6 i utworzenie kompleksu o charakterystycznym kształcie litery „m” (Botosa i in. 2011). Dimeryzacja ta powoduje zbliżenie globularnych domen wewnątrzkomórkowych (TIR) i wysyłania sygnał do wnętrza komórki (Brodsky i Miedzhitov 2007).

Najczęściej TLR2 wiąże tri-acetylowe lipopeptydy (Pam3CSK4) tworząc dimeryczną strukturę „m” (Rys1 i Rys2). Właśnie trójłańcuchowe lipopeptydy są mediatorem wiązania między cząsteczkami TLRów. Dimeryzacja nie następuje przy dwułańcuchowych lipoproteinach. Kompleks dimer – lipopeptyd jest utrzymywany za pomocą dwóch wiązań – estrowego, wiążącego TLR2 i amidowego wiążącego TLR1. Dodatkowo tlenowe „stelaże” stabilizują strukturę „m” podobnie jak ma to miejsce w przypadku oddziaływań hydrofobowych (Botosa i in. 2011). Podobnie jak u innych receptorów tego typu pozakomórkowa domena składa się z 16 do 28 LRR czyli domeny bogatej w leucynę o motywie „LxxLxLxxN”. Związanie ligandu powoduje zmianę struktury dimeru i zbliżenie specyficznych białek adaptorowych do wewnątrzkomórkowej domeny TIR (Jin i in. 2007). Powoduje to prozapalną kaskadę łącznie z zależną od MyD88 fosforylacji kinaz aktywowanych miogenami (Erridge 2010).



**Rys.1** Struktura kompleksu TLR1 / TLR2 / Pam CSK4. (A) ECD TLR2 pokazujący pozycję trzech subdomen: N-końcowej, centralnej i C-końcowej. (B) interakcje hTLR1 i pam3CSK4 zmapowane na powierzchni molekularnej. (C) oddziaływania hTLR2 i Pam3CSK4 zmapowane na powierzchni. (D) Schemat wstążki wiązania TLR1 / TLR2 Pam3CSK4 (Botosa i in. 2011).

Wczesna inicjacja reakcji immunologicznej ma znaczenie w obronie organizmu ale również tolerancji na własne komórki i antygeny. Dimeryczna forma TLR2 ma istotne znaczenie dla prozapalnej reakcji makrofagów na takie drobnoustroje jak *S. pneumoniae*. Brak TLR2 nie pozwala na właściwą odpowiedź przeciw wielu antygenów bakteryjnych (Jin i in. 2007). Receptory te rozpoznają lipopolisacharyd (Tab 1.) i regulują dodatnio komórki prezentujące antygen aby mogła nastąpić odpowiedź komórek T. Ze względu na istotną rolę regulacyjną w odpowiedzi immunologicznej, zaburzenia w działaniu TLR mogą spowodować autoagresję. Możliwe, że TLR2 i TLR4 mogą mieć wpływ na rozwój stanu zapalnego w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów (Kima i in. 2007). Bardzo specyficzna ekspresja TLR 2 w obrębie okrężnicy wskazuje również, że bierze ono udział w kontroli mikroflory bakteryjnej jelit. Organ ten jest zasiedlony przez tryliony gatunków drobnoustrojów które silnie modulują ekspresję genów komórek błony śluzowej jelita a co za tym idzie w sytuacji gdy drobnoustroje atakują organizm gospodarza dochodzi do ekspresji TLR 2 i wzmocnienia reakcji zapalnej błony (Wang i in. 2010). Także w przypadku chorób nerek o podłożu autoimmunologicznym, takich jak glomerulopatie, może dojść do pogorszenia stanu pacjenta z powodu infekcji. Jak wykazano, TLR2, wytwarzany przez komórki mezangium, w reakcji na patogeny może powodować migracje komórek odpornościowych do nerek i zaostrzać stan zapalny a co za tym idzie przyczyniać się do rozplemu komórek i postępu choroby (Brown i in. 2006).



**Rys 2.** Wiązanie ligandu przez TLR 1, 2 i 6. (A) Przekrój przez powierzchnię molekularną kompleksu TLR1 / TLR2 / Pam CSK4 (2Z7X). (B) Schemat wstążki wiązania TLR2 / TLR6 Pam2CSK4. (C) Przekrój przez powierzchnię molekularną kompleksu TLR2 / TLR6 / Pam CSK4 (3A79). (D) Przekrój przez powierzchnię molekularną kompleksu TLR2 / pnLTA (Kang i in., 2009) (3A7B). (E) Przekrój przez powierzchnię molekularną kompleksu TLR2 / PE DTPA (Botosa i in. 2011).

Receptory toll podobne stały się w ostatnich latach obiektem szczególnego zainteresowania zespołów badawczych zajmujących się chorobami autoimmunologicznymi. Szczególną chorobą o tym podłożu jest przewlekła białaczka limfocytowa (chronic lymphocytic leukemia CLL) (Polak i in. 2019). Choroba ta charakteryzuje się proliferacją i akumulacją klonalnych komórek B w szpiku kostnym, krwi obwodowej, węzłach chłonnych, śledzionie i rzadziej narządach nie zaliczanych do układu immunologicznego. Większość pacjentów z CLL cierpi na zaburzenia immunologiczne, szczególnie związane z upośledzoną odpowiedzią na liczne patogeny chorobotwórcze (Ghia i in. 2008). Według obecnych opinii wcześniejsze zaburzenia układu immunologicznego mogą odgrywać rolę w patogenezie CLL, chociaż mechanizm rozwoju CLL pozostaje niewyjaśniony.

Przypuszcza się, że czynniki pochodzące ze środowiska zewnętrznego mogą indukować, poprzez liczne receptory, proliferację komórek białaczkowych. Głównie receptor komórek B (BCR), ale także receptory chemokin lub cząsteczki adhezji są głównymi aktywatorami tego procesu. Uważa się, że interakcje między komórkami białaczkowymi a mikrośrodowiskiem hamuje apoptozę, prowadząc „in vivo” do wydłużenia czasu przeżycia komórek białaczkowych i ich akumulacji w szpiku kostnym, krwi obwodowej i narządach limfatycznych (Szymańska i in. 2018). Proces szybkiej spontanicznej apoptozy komórek białaczkowych obserwowany w warunkach „in vitro” potwierdza znaczenie mikrośrodowiska dla ich przeżycia. Stereotypowe sekwencje BCR wykryte w komórkach białaczkowych mogą wskazywać na istnienie wspólnego antygeny odpowiedzialnego za chaotyczną proliferację komórek białaczkowych (Murray i in. 2008). Oprócz kluczowej roli BCR w indukcji CLL, ważną funkcję przypisano również receptorom rozpoznającym patogeny, takim jak receptory Toll-podobne (TLR). Uważa się, że zaburzenia ekspresji TLR mogą przyczyniać się do rozwoju CLL (Muzio i in. 2009). Ich stymulacja wpływa na indukcję wrodzonego układu

odpornościowego, ze szczególnym znaczeniem receptorów toll podobnych pojawiających się na komórkach prezentujących antygen, takich jak komórki dendrytyczne, komórki tuczne, makrofagi i komórki B (Dajon i in. 2017). Wykazano, że komórki CLL są zabijane przez aktywność BCR i że ich stymulacja przez TLR1 lub TLR2 może przerwać anergię komórek B.

Niestety wciąż brak jednoznacznych i powszechnie dostępnych informacji na temat ekspresji TLR2 w przebiegu przewlekłej białaczki limfatycznej. Porównując dane literaturowe dotyczące ekspresji TLR2, można zaobserwować znaczące rozbieżności między wynikami. Różnice te mogą wynikać z analiz ekspresji receptora na poziomie mRNA i białka. Mogą one również być związane ze patologiczną aktywnością komórek białaczkowych lub nawet z różnymi poziomami żywołności komórek w poszczególnych próbkach. Ponadto powszechnym problemem występującym w pracach na ten temat jest badanie małych grup pacjentów, co uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w odniesieniu do ekspresji TLR w przewlekłej białaczce limfatycznej i ocenę możliwych korelacji z różnymi klinicznymi parametrami biologicznymi. Ponadto rozbieżności te można interpretować jako dowód zwiększonej ekspresji TLR na powierzchni i w cytoplazmie komórek białaczkowych za pomocą mechanizmów potranskrypcyjnych. Wykazano również, że stymulacja komórek białaczkowych przy użyciu LPS spowodowała wzrost ekspresji TLR2. Białka stresu komórkowego i produkty degradacji komórek wynikające z apoptozy są klasyfikowane jako endogenne ligandy TLR2. Zatem możliwe, iż produkty pochodzące z apoptotycznych komórek białaczkowych mogą mieć właściwości indukujące TLR2. Stąd może wynikać zauważalna stymulacja komórek do wytwarzania cytokin prozapalnych. Istnieją badania wskazujące, że ekspresja TLR2 zmniejszyła się wraz ze stadium choroby. Natomiast inna grupa badawcza wykryła wyższą ekspresję genu TLR2 u pacjentów z stadium III i IV Rai niż u pacjentów we wczesnym stadium choroby. Możliwe więc, że różne stadia choroby wpływają na różną ekspresję TLR. W przypadku sieci powiązań między komórkami może to prowadzić do różnych efektów (Szymańska i in. 2018).

Pomimo licznych badań czynników odpowiedzialnych za złośliwą transformację i wzrost komórek białaczki, patogenesa CLL pozostaje nieznana. Według jednej z hipotez infekcje bakteryjne i wirusowe mogą stanowić czynnik etiologiczny uruchamiający proces kancerogenezy w CLL. Uzasadnione wydają się więc badania nad receptorami rozpoznającymi patogeny, takimi jak TLR. Rola ekspresji TLR w patogenese CLL pozostaje nieokreślona i wymaga krytycznej analizy. Dlatego istotne byłoby wykazanie, czy TLR w połączeniu z ustalonymi czynnikami prognostycznymi mogłyby poprawić stratyfikację ryzyka u pacjentów z CLL (Szymańska i in. 2018).

#### 4. Podsumowanie

Liczne doniesienia publikowane w renomowanych czasopismach wskazują na powiązanie receptorów toll podobnych z wieloma chorobami o podłożu autoimmunologicznym. Wyniki badań z ostatnich lat, dokonane przez zespoły badawcze z polski i zagranicy pozwalają na powiązanie zaburzenia w ekspresji TLR i rozwojem przewlekłej białaczki limfocytowej. Możliwe, iż w najbliższej przyszłości badania nad TLR przyczynią się do głębszego poznania i wdrożenia skutecznych metod leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, jak również wielu innych chorób o podobnej etiologii.

#### 5. Literatura

- Blender JM, Medzhitov R (2004) Regulation of phagosome maturation by signals from Toll-like receptors. *Science* 304:1014–1018
- Botosa I, Segal DM, Davies DR (2011) The Structural Biology of Toll-Like Receptors: Structure and Function. *Structure* 19(4): 447–459.
- Brodsky I, Medzhitov R (2007) Two Modes of Ligand Recognition by TLRs. *Cell* 130(21): 272–981.
- Brown HJ, Lock HR, Sacks SH i in. (2006) TLR2 Stimulation of Intrinsic Renal Cells in the Induction of Immune-Mediated Glomerulonephritis. *The Journal of Immunology* 5(3): 1925–1931
- Dajon M, Iribarren K, Cremer I (2017) Toll-like receptor stimulation in cancer: a pro- and anti-tumor double-edged sword. *Immunobiology* 222:89–100

- Erridge C (2010) Endogenous ligands of TLR2 and TLR4: agonists or assistants? *Journal of Leukocyte Biology* 87(6): 989-999.
- Ghia P, Chiorazzi N, Stamatopoulos K i in. (2008) Microenvironmental influences in chronic lymphocytic leukemia: the role of antigen stimulation. *Journal of Internal Medicine* 264:549–562
- Govindaraj RG, Manavalan B, Lee G (2010) Molecular Modeling-Based Evaluation of hTLR10 and Identification of Potential Ligands in Toll-Like Receptor Signaling. *Plos ONE* 5(9): 1-13.
- Kima KW, Choa ML, Lee SH (2007) Human rheumatoid synovial fibroblasts promote osteoclastogenic. *Immunology Letters* 110: 54–64.
- Janeway CA (2002) A Trip Through My Life With An Immunological Theme. *Annual Review of Immunology*. 20: 1–28.
- Jin MS, Kim SE, Heo JY i in. (2007) Crystal Structure of the TLR1-TLR2 Heterodimer Induced by Binding of a Tri-Acylated Lipopeptide. *Cell* 130: 1071–1082.
- Murray F, Darzentas N, Hadzidimitriou A et al (2008) Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for the role of antigen selection in leukemogenesis. *Blood* 111:1524–1533.
- Muzio M, Bertilaccio MT, Simonetti G et al (2009) The role of Tolllike receptors in chronic B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma* 50:1573–1580
- Polak A, Grywalska E, Klatka J i in. (2019) Toll-Like Receptors-2 and -4 in Graves' Disease-Key Players or Bystanders? *International Journal of Molecular Sciences* 20(4732): 1-23.
- Roach JC, Glusman G, Rowen L i in. (2005) The evolution of vertebrate Toll-like receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(27): 9577–9582.
- Szymańska A, Bojarska - Junak A, Drobiecki A, i in. (2018) TLR2 Expression on Leukemic B Cells from Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 67:55–65
- Takeda K, Kaisho T, Akira S (2013) TOLL-LIKE RECEPTORS. *Springer* 67: 55–65.
- Wang Y, Devkota S, Musch MW i in. (2007) Regional Mucosa-Associated Microbiota Determine Physiological Expression of TLR2 and TLR4 in Murine Colon. *Plos ONE* 5(10): 1-12

## 5. Opinia pacjentów onkologicznych na temat profilaktyki chorób nowotworowych w polskim systemie ochrony zdrowia

Opinion of oncological patients on the subject of cancer prevention in the Polish healthcare system

Grajek Mateusz, Działach Eliza, Kocot Agnieszka, Jędrzysek Karolina, Sobczyk Karolina, Staśkiewicz Wiktoria

Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Grajek Mateusz: mgrajak@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: nowotwory, analiza umiernalności, analiza zachorowalności, pakiet onkologiczny

### Streszczenie

Wstęp: Choroby nowotworowe stale są jedną z głównych przyczyn zgonów wśród społeczeństwa. Patrząc na aspekt ekonomiczny to profilaktyka jest najbardziej opłacalna, bo lepiej jest zapobiegać niż leczyć. Najczęściej spotykana forma tego typu profilaktyki jest to skreening czyli objęcie takiej części populacji, która jest najbardziej narażona na wystąpienie choroby, w momencie kiedy choroba ma jeszcze wczesne stadium lub pierwsze objawy są niezauważalne. Materiał i metoda: Badanie zostało przeprowadzone wśród pacjentów czterech jednostek ochrony zdrowia na terenie województwa śląskiego leczonych z powodu choroby nowotworowej. Badanie miało charakter ankietowy. Respondenci wypełniali kwestionariusz ankiety dobrowolnie, po uzyskaniu słownej zgody na chęć uczestnictwa w badaniu. Analizie statystycznej poddano dane z 454 ankiet przy pomocy arkusza kalkulacyjnego MS Exel. Wyniki: Ponad 85% respondentów nie brała udziału w programach profilaktycznych wczesnej wykrywalności chorób nowotworowych. Osoby, które deklarowały, że z nich korzystały podały, że były to badania mammografii, kolonoskopii, bronchofiberoskopii, oznaczenie markeru PSA, cytologia, dermatoskopia, gastroskopia. Według respondentów programy profilaktyczne powinny być kierowane do osób w wieku 25-44, 45-64 oraz każdy pełnoletni obywatel powinien mieć możliwość skorzystania z programu raz na 3 lata jeśli istnieje uzasadniona przesłanka np. występowanie danego typu nowotworu w rodzinie. Dyskusja i wnioski: Większa część respondentów nie brała udziału w badaniach profilaktycznych. Badania wykazały, że respondenci widzą potrzebę poszerzenia kompetencji lekarzy POZ w zleceniu badań u osób narażonych na wystąpienie choroby nowotworowej. W badaniach wykazano, że za pomocą masowych mediów (internet, telewizja, radio) oraz przez akcje edukacji zdrowotnej i personel medyczny można dotrzeć do szerszej grupy osób. Powinno bardziej kłaść nacisk na wczesne badania u osób obciążonych ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej.

### 1. Wstęp

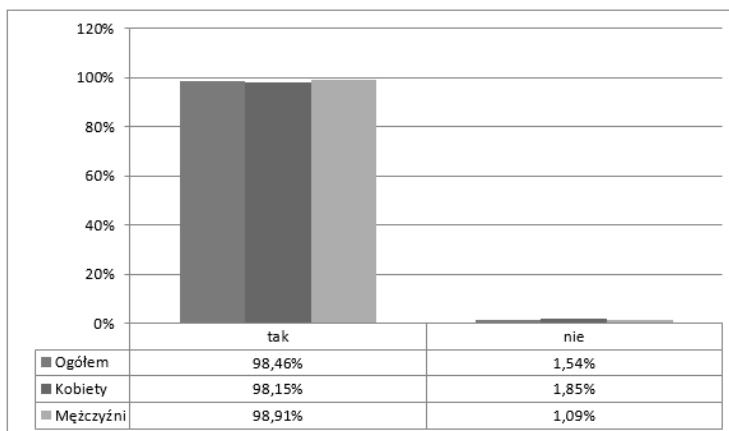
Choroby nowotworowe stale są jedną z głównych przyczyn zgonów wśród społeczeństwa. Szacuje się, że liczba nowych przypadków będzie regularnie wzrastać. Należy podkreślić, że główną rolą profilaktyki jest osiągnięcie przez społeczeństwo takiego poziomu zdrowia, które pozwoli na prowadzenie życia w każdym aspekcie (Nowacka i in. 2012). Patrząc na aspekt ekonomiczny to profilaktyka jest najbardziej opłacalna, bo lepiej jest zapobiegać niż leczyć. Najczęściej spotykana forma tego typu profilaktyki jest to skreening czyli objęcie takiej części populacji, która jest najbardziej narażona na wystąpienie choroby, w momencie kiedy choroba ma jeszcze wczesne stadium lub pierwsze objawy są niezauważalne (Szkiela i in. 2014). Profilaktykę można podzielić na różne rodzaje w zależności od jej zastosowania. Profilaktyka pierwszego rzędu- obejmuje wszystkie działania ukierunkowane na zapobieganie chorobom u zdrowych ludzi np. szczepienia ochronne, profilaktyka drugiego rzędu- zapobieganie chorobom przez wczesne wykrywanie, stosowanie u grup wysokiego ryzyka wystąpienia choroby, profilaktyka trzeciego rzędu- działania mające na celu eliminację niepożądanych skutków choroby (Gładczuk i in. 2015).



## 2. Materiał i metody

Badanie zostało przeprowadzone wśród pacjentów czterech jednostek ochrony zdrowia na terenie województwa śląskiego leczonych z powodu choroby nowotworowej. Badanie miało charakter ankietowy. Respondenci wypełniali kwestionariusz ankiety dobrowolnie, po uzyskaniu słownej zgody na chęć uczestnictwa w badaniu. Analizie statystycznej poddano dane z 454 ankiet przy pomocy arkusza kalkulacyjnego MS Excel.

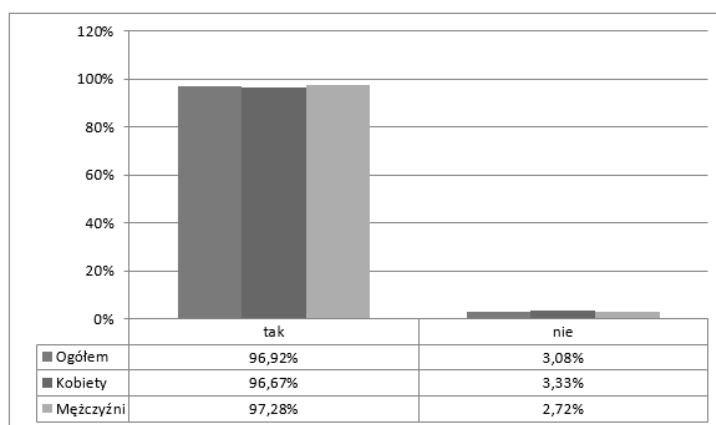
## 3. Wyniki



Źródło: Ibidem.

**Rys.1** Ocena czy w polskim systemie ochrony zdrowia powinny być obowiązkowe badania osób i rodzin w grupie ryzyka dziedziczenia choroby nowotworowej w podziale na płeć.

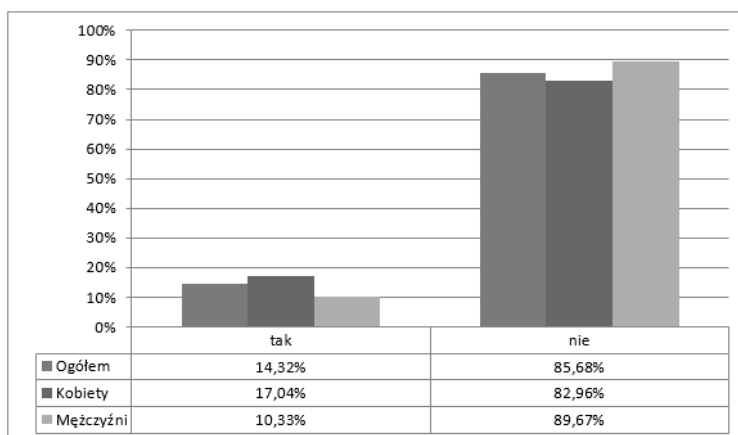
Większość respondentów wskazało na konieczność obowiązkowych badań u osób z ryzykiem dziedziczności choroby nowotworowej.



Źródło: Ibidem.

**Rys. 2.** Ocena czy wizyty w poradni genetycznej powinny być elementem wczesnej profilaktyki chorób nowotworowych w podziale na płeć.

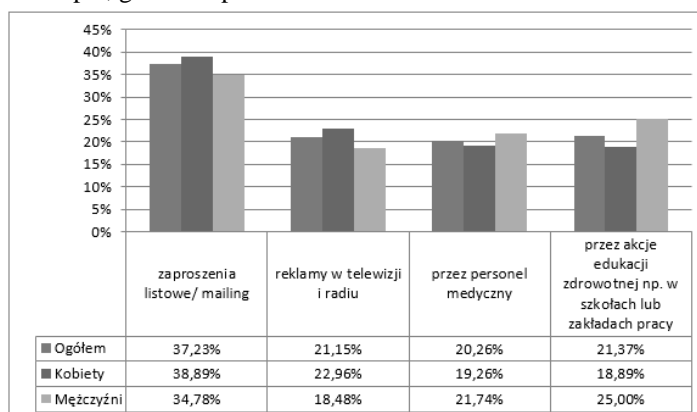
Badania wykazały, że zdecydowana większość respondentów wskazała, że wizyty w poradni genetycznej powinny być elementem wczesnej profilaktyki przeciwnowotworowej.



Źródło: Ibidem.

**Rys. 3.** Udział w programie profilaktyki wczesnego wykrywania choroby nowotworowej w podziale na płeć.

Ponad 85% respondentów nie brała udziału w programach profilaktycznych wczesnej wykrywalności chorób nowotworowych. Osoby, które deklarowały, że z nich korzystały podały, że były to badania mammografii, kolonoskopii, bronchofiberoskopii, oznaczenie markeru PSA, cytologia, dermatoskopia, gastroskopia.



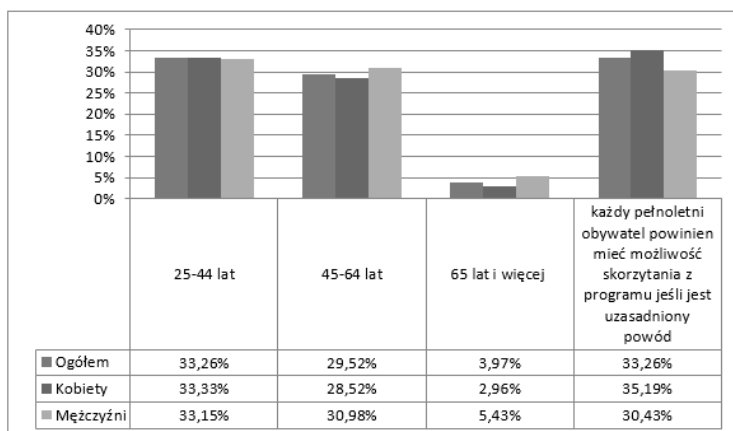
Źródło: Ibidem.

**Rys. 4.** Ocena w jaki sposób programy profilaktyki onkologicznej powinny trafić do szerszej grupy osób w podziale na płeć.

Analizując w jaki sposób programy profilaktyki mogą trafić do szerszej grupy ankietowani wskazali odpowiedź zaproszenia listowe, reklamy w radiu i telewizji, przez personel medyczny i akcje edukacji zdrowotnej.

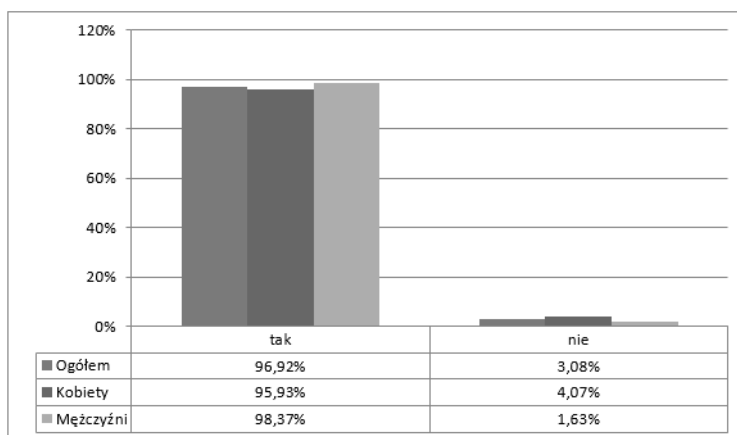
Według respondentów programy profilaktyczne powinny być kierowane do osób w wieku 25-44, 45-64 oraz każdy pełnoletni obywatel powinien mieć możliwość skorzystania z programu raz na 3 lata jeśli istnieje uzasadniona przesłanka np. występowanie danego typu nowotworu w rodzinie.

Zdecydowana większość respondentów wskazała, że lekarz POZ powinien mieć możliwość zlecenia specjalistycznych badań u osób, które nie kwalifikują się do badań przesiewowych.



Źródło: Ibidem.

**Rys. 5.** Do jakiej grupy wiekowej powinny być skierowane programy profilaktyczne w podziale na płeć



Źródło: Ibidem.

**Rys. 6.** Ocena czy lekarze POZ powinni mieć możliwość zlecenia specjalistycznych badań diagnostycznych wykrywających nowotwór u osób niekwalifikujących się do badań przesiewowych w podziale na płeć.

#### 4. Dyskusja

W badaniach przeprowadzonych przez Stanisławską i współ. zdecydowana większa część respondentów deklaruowała regularny udział w badaniach profilaktycznych. Wykazano także, że wiedza dotycząca profilaktyki przeciwnowotworowej wśród kobiet jest coraz większa. (Stanisławska i in. 2016). Lewandowska i zespół w swoich badaniach wykazali, że respondenci dowiadywali się o profilaktyce przeciwnowotworowej najczęściej z mediów masowego przekazu (internet, radio, telewizja) (Lewandowska i in. 2012). W badaniach przeprowadzonych przez Ślusarską i współ. respondentki posiadające wykształcenie wyższe posiadały zdecydowaną większą wiedzę na temat profilaktyki chorób piersi. Zdecydowana większość ankietowanych potrafi wskazać objawy raka piersi (Ślusarska i in. 2016). Najdychor i współ. w swoich badaniach udowodnili, że wpływ na wiedzę dotyczącą profilaktyki ma wykształcenie. Prawie połowa badanych kobiet wskazała, że największą barierą w profilaktyce raka piersi jest utrudniony dostęp do badań mammografii (Najdoh i in. 2016). W Polsce działające populacyjne programy dotyczą przede wszystkim wykrywania nowotworów

szyjki macicy, piersi, jelita grubego, prostaty. Zasadniczym celem jest zwiększenie odsetka wcześniej wykrytych stanów nowotworowych i jednocześnie zwiększenie efektywności stosowanego leczenia. Społeczeństwo polskie nie wykazuje chęci do uczestnictwa w prowadzonych programach przesiewowych, pomimo stosowanego marketingu co w ostateczności oznacza często zgłaszalność do poradni onkologicznych w bardzo zaawansowanych stanach choroby nowotworowej, gdy szanse na wyleczenie są w znacznym stopniu mniejsze (Wojtyniak i in. 2016). Wprowadzono wieloletni Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych (obecny jest na lata 2016-2024), a nadrzędny cel to osiągnięcie przybliżonych wskaźników europejskich dotyczących 5-letnich przeżyć chorych na nowotwory poprzez działania edukacyjne, prozdrowotne oraz programy przesiewowe. W aktualnie prowadzonym programie główny cel to zakup dla szpitali wysokospecjalistycznego sprzętu medycznego służącego leczeniu chorób nowotworowych, promowanie zdrowego stylu życia a także badań przesiewowych wśród obywateli, aby zapobiegać wysokiej rozpoznawalności chorób nowotworowych. Oczekiwane efekty to poprawa wskaźników przeżywalności na choroby nowotworowe, które są dominujące wśród Polaków, zlikwidowanie nierówności między placówkami, zwiększenie dostępu do nowoczesnego sprzętu i aparatury medycznej służącej diagnostyce, wykrywaniu oraz leczeniu nowotworów złośliwych, dokształcenie personelu medycznego w kwestiach prewencji i leczenia onkologicznego, poprawianie działania systemu gromadzenia danych o nowotworach złośliwych w Polsce (Uchwała nr 208 Rady Ministrów z dnia 3.11.2015r. ). Podsumowując działanie poprzedniego Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych to: poprawiła się dostępność do przesiewowych badań kolonoskopowych (w 2014r. 106 jednostek oferowała w swoich zasobach możliwość przystąpienia do programu wczesnej wykrywalności raka jelita grubego) a także mammografii i cytologii (Wojtyniak i in. 2016).

## 5. Wnioski

- a) Większa część respondentów nie brała udziału w badaniach profilaktycznych.
- b) Badania wykazały, że respondenci widzą potrzebę poszerzenia kompetencji lekarzy POZ w zlecaniu badań u osób narażonych na wystąpienie choroby nowotworowej
- c) W badaniach wykazano, że za pomocą masowych mediów (internet, telewizja, radio) oraz przez akcje edukacji zdrowotnej i personel medyczny można dotrzeć do szerszej grupy osób.
- d) Powinno bardziej kłaść nacisk na wczesne badania u osób obciążonych ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej.

## 6. Literatura

- Gładczuk J, Maksimowicz K, Kleszczewska E (2015) Wybrane aspekty profilaktyki chorób nowotworowych w Polsce. Część I. Czynniki determinujące zachowania profilaktyczne Hygeia Public Health , 50(2): 266-27
- Lewandowska A, Mess E, Kruk W (2012) Wiedza kobiet na temat profilaktyki raka szyjki macicy i raka piersi. Onkol Pol, 15(1): 5-8.
- Najdyhor E, Krajewska-Kułak E, Krajewska-Ferishah K (2013) Wiedza kobiet i mężczyzn na temat profilaktyki raka piersi. Ginekol Pol.; 84: 116-125.
- Nowacka A, Dmoch- Gajzlrska E (2012) Zastosowanie badań przesiewowych w profilaktyce nowotworów Położ. Nauk. Prakt 4(20): 12-15
- Stanisławska J, Janikowska K, Stachowska M i in. (2016) Ocena wiedzy kobiet w zakresie profilaktyki raka piersi i raka szyjki macicy Probl Hig Epidemiol , 97(1): 38-44
- Szkiela M, Worach-Kardas H, Marciniowski J (2014) Nowotwór złośliwy piersi -epidemiologia, czynniki ryzyka, znaczenie profilaktyki pierwotnej i wtórnej. ProblHig Epidemiol.,95(2):292-302.
- Ślusarska B, Nowicki G, Łachowska E i in. (2016) Wiedza kobiet na temat profilaktyki raka piersi w wybranych uwarunkowaniach socjo-demograficznych Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, Tom 22, Nr 1, 59-65

Uchwała nr 208 Rady Ministrów z dnia 3.11.2015r. w sprawie ustanowienia programu wieloletniego na lata 2016-2024 pod nazwą „Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych” URL: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/Uchwała-Nr-208-NPZCHN-2016-2024.pdf> dostęp 12.02.2017r.

Wojtyniak B, Goryński P (2016) „Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania” Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Warszawa.

## 6. Wpływ pyłów PM10 i PM2,5 na organizm człowieka

Impact of PM10 and PM2.5 dust on human body

Grajek Mateusz, Jędrzysek Karolina, Szałabska Dorota, Sobczyk Karolina, Działach Eliza, Staśkiewicz Wiktoria

Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Grajek Mateusz: mgrajak@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: PM10, PM2,5, pyły zawieszone, zanieczyszczenia powietrza

### Streszczenie

Aerozole atmosferyczne PM<sub>2,5</sub> i PM<sub>10</sub> to pyły (skrót od ang. particulate matter), których średnica nie jest większa niż 2,5 lub 10 mikrometra. Ekspozycja na pył, zarówno krótkotrwała jak i przewlekła, wykazuje negatywny wpływ przede wszystkim na układ oddechowy, przyczyniając się do zachorowań na astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) oraz infekcje dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc. Zanieczyszczenia pyłowe skutkują także zwiększeniem szansy wystąpienia chorób nowotworowych, w tym zwłaszcza raka płuca. PM<sub>10</sub> to mieszanina zawieszonych w powietrzu cząsteczek, a z uwagi na zawartość takich elementów jak benzopireny, furany, dioksyny - jednym słowem, rakotwórcze metale ciężkie, jest bardzo szkodliwy dla zdrowia. Norma średniego, dobowego stężenia tego pyłu wynosi według WHO to 50 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ], a roczna 20 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]. Drobne cząstki pyłu (PM<sub>2,5</sub> oraz mniejsze) przedostają się z pęcherzyków płucnych do układu krążenia, a następnie dalej do narządów wewnętrznych, gdzie wywołują negatywne skutki zdrowotne zapoczątkowane przez stan zapalny, stres oksydacyjny i wtórną aktywację sympatycznego układu nerwowego. Tego rodzaju pył zawieszony jest uznawany za najgroźniejszy dla zdrowia człowieka. Ekspozycja prenatalna, może przełożyć się na gorszy rozwój i funkcjonowanie układu oddechowego u dziecka w wieku późniejszym. W zakresie naczyń, toczący się proces zapalny prowadzi do uszkodzenia śródbłonna naczyń, destabilizacji oraz powstawania nowych blaszek miażdżycowych.

### 1. Wstęp

Oddychamy od chwili narodzin do chwili śmierci. Jest to podstawowa i stała potrzeba nie tylko dla każdego z nas, ale również dla wszystkich organizmów żyjących na Ziemi. Zła jakość powietrza wpływa na nas wszystkich: szkodzi naszemu zdrowiu i środowisku. Ogień w kominku pomaga stworzyć miłą atmosferę w domu, zwłaszcza w długie jesienne i zimowe wieczory. Jednak dym pochodzący ze spalania drewna, wydobywający się z kominów bywa bardzo uciążliwy. Spacerując wieczorami po osiedlu domków jednorodzinnych, wyczuwamy duszący dym, drażniący układ oddychania. Wdychają go wszyscy. Zanieczyszczenie powietrza ma szczególnie istotny wpływ na degradację środowiska naturalnego oraz zdrowie człowieka i jakość jego życia. Znajdujące się w smogu zanieczyszczenia to ogromne zagrożenie dla każdego, kto oddycha skażonym powietrzem, jednak najbardziej narażone na działanie toksycznych związków są niemowlęta i małe dzieci, kobiety ciężarne, osoby starsze oraz osoby, u których zdiagnozowano już choroby układu krążenia, układu oddechowego czy układu odpornościowego. Smog oraz zawarte w cząsteczkach PM<sub>10</sub> i PM<sub>2,5</sub> wielołańcuchowe węglowodory aromatyczne oraz inne toksyczne substancje bardzo niekorzystnie wpływają na dzieci już w okresie płodowym i mogą powodować szereg schorzeń wieku niemowlęcego. Narażenie na podwyższone stężenia pyłu wpływa także na zwiększenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Pył zawieszony może również powodować nadkrzepliwość krwi i sprzyjać powstawaniu zakrzepicy żyłnej i tętniczej. Cząsteczki pyłu zawieszonych PM<sub>10</sub> oraz PM<sub>2,5</sub> są znacznie mniejsze niż średnica ludzkiego włosa, jednak działają, jak bomba zegarowa z opóźnionym zapłonem, niszcząc ludzki organizm podobnie jak wypalane wyroby tytoniowe. Na czarnych kartach historii ludzkości zapisał się smog, który utrzymywał się w Londynie przez 4 grudniowe dni w 1952 roku. Smog zabija i niestety jest wynikiem działalności człowieka, dlatego tak ważne jest, aby

nauczyć się nie tylko chronić przed szkodliwymi zanieczyszczeniami przenikającymi się do naszych organizmów, ale także zapobiegać wystąpieniu tego zjawiska poprzez sukcesywne zmniejszanie emisji spalin do atmosfery i świadome podejście do ochrony środowiska, które sami sukcesywnie niszczy.

## 2. Opis zagadnienia

Negatywne skutki zdrowotne zanieczyszczenia powietrza znane były już w starożytności, jednak dopiero poważne epizody smogu, które wystąpiły w Dolinie Mozy (Belgia) w 1930 r. oraz w Londynie w 1952 r., zapoczątkowały badania nad wpływem zanieczyszczeń atmosfery na zdrowie ludzkie. Pył zawieszony jest mieszaniną substancji organicznych i nieorganicznych, to drobne cząsteczki unoszące się w powietrzu, które stanowią część aerozolu atmosferycznego. Jego pochodzenie może być naturalne (pyłem zawieszonym pochodzenia naturalnego jest np. popiół wulkaniczny lub pył mineralny) albo wynikać z działalności człowieka (taki pył powstaje w procesie spalania paliw i przekształceń innych zanieczyszczeń znajdujących się w powietrzu). Spalanie węgla, drewna i biomasy w indywidualnych systemach grzewczych, czyli takich, w których nie ma możliwości technicznych zainstalowania filtrów i odpylaczy, prowadzi do powstawania tzw. niskiej emisji. Zagadnienie to obejmuje procesy spalania poza przemysłem, w tym emisja zanieczyszczeń na wysokości do 40 m, pochodząca głównie z domowych pieców oraz lokalnych kotłowni, niebezpieczna szczególnie przy niekorzystnych warunkach meteorologicznych (brak wiatru i inwersja temperaturowa). Pod tym pojęciem kryje się też emisja komunikacyjno-transportowa oraz tzw. emisja niezorganizowana, czyli emisja powodowana pożarami, pracami polowymi czy pyleniem ze składowisk materiałów sypkich, a także spowodowana awariami przemysłowymi. Często zanieczyszczeniom towarzyszą: wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA), w tym benzopiren, metale ciężkie (m.in. arsen, kadm, nikiel i ołów), furany, siarka, azbest. Dokładny skład uzależniony jest od warunków, w jakich doszło do powstania pyłu zawieszonego. W analizach dotyczących jakości powietrza oraz zależności między jego stanem a zdrowiem człowieka zazwyczaj wyróżnia się dwie główne frakcje pyłu zawieszonego:

- pył PM10 - składa się z cząsteczek o średnicy do 10  $\mu\text{m}$ ,
- pył PM2,5 - złożony z cząsteczek o średnicy do 2,5  $\mu\text{m}$ .

Zdecydowanie rzadziej wyróżnia się pył PM1 (lub PM1.0) - złożony z cząsteczek o średnicy do 1  $\mu\text{m}$ . Podział pyłów zawieszonych w zależności od wielkości tworzących je cząsteczek jest bardzo ważny, ponieważ im mniejsze drobinki, tym większe zagrożenie stanowią dla naszego zdrowia. Cząsteczki pyłu mają średnicę kilka, a nawet kilkadziesiąt razy, mniejsze od średnicy ludzkiego włosa, dlatego bez trudu przenikają do dróg oddechowych wraz z wdychanym tlenem. Drobniejsze frakcje pyłu przedostają się krwiobiegu, a stąd mają już dostęp do wszystkich narządów wewnętrznych. Normy dotyczące stężeń pyłów prezentowane są jako:

- wartości kryterialne - dopuszczalne poziomy substancji w powietrzu,
- poziomy docelowe i poziomy celów długoterminowych,
- poziomy alarmowe,
- poziomy informowania o ryzyku wystąpienia poziomów alarmowych

Głównym źródłem pyłu PM10 w powietrzu w europejskich miastach jest emisja ze spalania w indywidualnych systemach grzewczych paliw stałych takich jak węgiel, drewno i biomasa oraz z ruchu drogowego, szczególnie z pojazdów z silnikami wysokoprężnymi bez filtrów cząstek stałych. Alarmowy poziom informowania społeczeństwa o ryzyku wystąpienia stężeń dla pyłu PM10 to 200 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ] dla okresu uśredniania 24 godzin.

Oprócz omówionych źródeł nienaturalnej emisji pyłu istnieją również źródła naturalne. Do źródeł naturalnych zaliczane są m.in:

- porywanie i transport w atmosferze pyłów pochodzących z regionów suchych;
- aerozol morski, stanowiący zespół rozpylonych w powietrzu kropeł wody morskiej oraz/lub cząstek uformowanych w wyniku procesów parowania wody morskiej;
- aktywność wulkaniczna, sejsmiczna i geotermiczna;
- pożary lasów i otwarte spalanie biomasy;

- cząstki pierwotnego aerozolu biologicznego - pyłki roślinne lub ich części, zarodniki grzybów, fragmenty materiału roślinnego, wirusy i bakterie;

Smog jest nienaturalnym zjawiskiem atmosferycznym, charakteryzującym się współwystępowaniem zanieczyszczeń powietrza spowodowanych działalnością człowieka oraz niekorzystnych naturalnych zjawisk atmosferycznych: znacznej wilgotności powietrza (mgła, bliskość akwenów i cieków wodnych) i braku przewietrzania, wiatru. Zjawisko to polega na tym, że gwałtownie rośnie substancji niekorzystnych dla zdrowia. To co w smogu truje najbardziej to tlenki siarki i azotu, ozon, a także węglowodory aromatyczne, z których najbardziej szkodliwy jest benzoalfapiren. Smog mierzy się sprawdzając w powietrzu stężenie dwóch rodzajów pyłu (wyżej wymienionych związków chemicznych oraz PM 2,5 i PM 10). Możemy wymienić dwa rodzaje smogu: smog londyński oraz smog typu Los Angeles.

Smog londyński występuje zazwyczaj w sezonie grzewczym (na przełomie października do marca) - wówczas występują największe stężenia szkodliwych pyłów. W jego skład wchodzi również tlenki siarki, tlenki azotu, tlenki węgla, sadza oraz wspomniane już trudno opadające pyły. Za występowanie tego smogu odpowiada inwersja temperatur. Jest to zjawisko atmosferyczne polegające na wzroście temperatury powietrza wraz z wysokością.

Drugim, znanym rodzajem smogu jest smog typu Los Angeles (inaczej tzw. smog fotochemiczny). Występuje on przede wszystkim w miesiącach letnich, w strefach subtropikalnych. W jego skład wchodzi przede wszystkim gazy: tlenki węgla, tlenki azotu i węglowodory. Najbardziej zanieczyszczone tym smogiem są metropolie: Los Angeles oraz miasto Meksyk. Możemy go zaobserwować również w polskich miastach, w których mamy do czynienia z intensywnym transportem (np. Kraków, Warszawa).

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2008/50/EC z dnia 21 maja 2008 roku w sprawie jakości powietrza i czystsze powietrze dla Europy ustanawia wartości dopuszczalne dla PM10 - stężenie średnioroczne 40 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ] i stężenie średniodobowe 50 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]. Dla PM2,5 ustanowiono wartość docelową stężenia średniorocznego na 25 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]. Ten sam dokument definiuje dokładnie pył PM10 (PM2,5) jako pył przechodzący przez otwór sortujący, zdefiniowany w referencyjnej metodzie poboru próbek i pomiaru PM10 (PM2,5), PN-EN 12341:2014, przy 50% granicy sprawności dla średnicy aerodynamicznej do 10  $\mu\text{m}$  (do 2,5  $\mu\text{m}$ ). Warto jednak pamiętać, że informację o przekroczonych normach ogłasza się, gdy dobowe stężenie PM10 wyniesie 200 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ] - ukazuje to doskonale jak często wszyscy błędnie myślimy, że powietrze jest dobrej jakości, podczas gdy jest ono bardzo zanieczyszczone, a nie został jeszcze osiągnięty poziom alarmowy.

### 3. Przegląd literatury

Wpływ pyłu zawieszonego w powietrzu na zdrowie był i nadal jest przedmiotem intensywnych badań naukowców z całego świata. Większość ich prac skupia się na znalezieniu związków pomiędzy wysokością stężenia pyłu zawieszonego w powietrzu, a występowaniem skutków zdrowotnych w zakresie chorób układu oddechowego i krążenia oraz zawałów serca. Z punktu widzenia zdrowia publicznego, wzrost poziomu zanieczyszczenia powietrza pyłem zawieszonym powoduje wymierne skutki w danej populacji. Już przy niewielkim wzroście zawartości pyłu w powietrzu, zauważalny jest wzrost liczby osób z lekkimi objawami chorób (głównie układu krążenia i oddechowego oraz astmy), wzrost konsumpcji leków i wizyt u lekarzy lub lekarskich wizyt domowych oraz wyraźny wzrost dni absencji szkolnej i w pracy (dni ograniczonej działalności). Przy wyższych niż przeciętnie obserwowane poziomach zanieczyszczenia w powietrzu, odnotowuje się wzrost liczby wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji, a w przypadku ostrych reakcji organizmu nawet zgonów. Mechanizmy wpływu zanieczyszczenia powietrza na zdrowie człowieka nie są jeszcze w pełni poznane. Poza osobami starszymi i chorymi, również dzieci i niemowlęta są szczególnie narażone na zanieczyszczenie powietrza pyłem zawieszonym, ponieważ ich układ odpornościowy, oddechowy i ośrodkowy układ nerwowy nie są jeszcze w pełni rozwinięte. W stosunku do dorosłych, dzieci często spędzają więcej czasu na zewnątrz pomieszczeń, a ze względu na mniejszą pojemność płuc również częściej oddychają, przez co wdychają - znacznie większą niż dorośli - ilość powietrza w stosunku do masy ich ciała, a ponadto ich bariery ochronne takie jak



śluzówka i nabłonek nie są jeszcze w pełni ukształtowane. Oprócz dzieci za osoby szczególnie narażone na szkodliwy wpływ pyłów zawieszonych uznaje się: seniorów (ponieważ w podeszłym wieku wzrasta zagrożenie zawałem i udarem), kobiety ciężarne (ekspozycja na smog może doprowadzić do przedwczesnego porodu, uszkodzenia płodu, niskiej masy urodzeniowej dziecka oraz podatności na zapalenia płuc w wieku niemowlęcym), ludzi aktywnych fizycznie (w trakcie wysiłku fizycznego zwiększa się zapotrzebowanie na tlen, co prowadzi do wdychania jeszcze większych ilości pyłów) oraz osoby cierpiące na schorzenia układu krążenia i układu oddechowego w tym alergie (ze względu na możliwość nasilenia objawów chorobowych). (Judy-Rezler 2016)

### 3.1 Wpływ na układ oddechowy

Wyniki wielu badań pokazują, że zarówno krótko- jak i długotrwała ekspozycja na podwyższone stężenia typowych zanieczyszczeń powietrza wiąże się ze zwiększoną chorobowością i umieralnością związaną z chorobami układu oddechowego. Pyły mogą stanowić poważny czynnik chorobotwórczy, osiadają na ściankach pęcherzyków płucnych utrudniając wymianę gazową, powodują podrażnienie naskórki i śluzówki, zapalenie górnych dróg oddechowych oraz wywołują choroby alergiczne, astmę, nowotwory płuc, gardła i krtani. Część pyłów zawieszonych kumuluje się w drogach oddechowych, a zawarte w nich toksyny uszkadzają błony komórkowe i wywołują stan zapalny. Nie istnieje próg stężenia, poniżej którego negatywne skutki zdrowotne wynikające z oddziaływania pyłów na zdrowie ludzi nie występują. Układ odpornościowy nie zawsze jest w stanie podjąć w pełni skuteczną obronę i doprowadzić do usunięcia z organizmu całego pyłu. Ich obecność w drogach oddechowych stanowi czynnik ryzyka wielu schorzeń, m.in. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) charakteryzuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które wiąże się z przewlekłą odpowiedzią zapalną układu oddechowego na różne szkodliwe substancje. Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP w dalszym ciągu pozostaje palenie tytoniu, jednak udział złej jakości powietrza przyrównać można do biernego palenia. Ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza istotnie zwiększa zapadalność na infekcje dróg oddechowych, w tym na zapalenie płuc, w szczególności w przypadku dzieci. (Sygulska i in. 2018)

Jeśli chodzi o zanieczyszczenia gazowe, to substancje dobrze rozpuszczalne w wodzie (np. dwutlenek siarki) są absorbowane przede wszystkim w wyższych partiach układu oddechowego. Z tego względu tlenki siarki ( $\text{SO}_2$  i  $\text{SO}_3$ ) uważane są za czynniki uszkadzające szczególnie górne drogi oddechowe, oraz większe oskrzela. Inaczej jest w przypadku gazów o niższej rozpuszczalności, takich jak dwutlenek azotu czy ozon, które docierają do głębszych partii układu oddechowego. Należy też pamiętać, że  $\text{SO}_2$  reaguje z wodą (wilgocią) obecną w powietrzu, tworząc aerozol kwasu siarkowego IV - bardzo niebezpieczny dla zdrowia i niezwykle drażniący drogi oddechowe. (Jędrak 2017)

W przypadku osób chorujących na astmę kluczowe może być prozapalne działanie najdrobniejszych frakcji pyłu zawieszonego, oraz zawartych w pyłach substancji, takich jak metale przejściowe (i ich związki) czy węglowodory. To od zawartości tych właśnie składowych, a nie od całkowitego stężenia pyłu może zatem zależeć siła związku między narażeniem na zanieczyszczenia pyłowe, a zapadalnością na astmę. (Jędrak 2017)

Związek między poziomami zanieczyszczenia powietrza a umieralnością został zauważony już przynajmniej w latach trzydziestych XX wieku, a z całą pewnością od czasu tzw. Wielkiego Smogu Londyńskiego z grudnia 1952 r. Występujące wtedy bardzo wysokie stężenia pyłu zawieszonego i dwutlenku siarki stały się przyczyną ok. 4000 zgonów w ciągu kilku dni. Obecnie szacuje się, że całkowita liczba ofiar Wielkiego Smogu Londyńskiego to ok. 12 tys. osób, gdyż podwyższona umieralność utrzymywała się jeszcze kilka tygodni po ustąpieniu smogu. (Davis 2002)

Znanych jest wiele przykładów na to, że poprawa jakości powietrza przekłada się na poprawę stanu zdrowia populacji, w szczególności jeśli chodzi o choroby i zaburzenia funkcjonowania układu oddechowego. Dobrze ilustruje to przytaczany już przypadek Utah Valley, gdzie w połowie lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku z powodu strajku huty znacząco spadły stężenia zanieczyszczeń powietrza, a wraz z nimi nie tylko całkowita umieralność, ale także liczba hospitalizacji z powodu

zapalenia oskrzeli i zaostrzeń astmy. Szczególnie silny (ok. dwukrotny) spadek liczby hospitalizacji zaobserwowano wśród dzieci do lat pięciu. (Pope 1991)

### 3.2 Praca układu krążenia

Pomimo oczywistych związków narażenia na zanieczyszczenie powietrza z chorobami układu oddechowego, większość zgonów przypisywanych wpływowi zanieczyszczeń powietrza wiąże się jednak z chorobami układu krążenia. Podwyższona ekspozycja na zanieczyszczenia zwiększa ryzyko m. in. zawału mięśnia sercowego czy też nagłego zatrzymanie krążenia. Szczególnie silny związek między narażeniem na zanieczyszczenia powietrza (zarówno pyłowe, jak i gazowe) obserwuje się w przypadku niedokrwiennego udaru mózgu. Wbrew pozorom pyły zawieszone poważnie wpływają na pracę układu krążenia nie tylko u ludzi starszych. Wzrost stężenia PM10 o 10 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ] może prowadzić do zwiększenia częstotliwości występowania różnych incydentów kardiologicznych o 24%. Inne badania wykazały, iż śmiertelność z powodu niewydolności serca zwiększa się wówczas o 18%. Z przeprowadzonych analiz wynika natomiast, iż podwyższenie stężenia pyłu PM2,5 chociażby o 5 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ] prowadzi do wzrostu ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 19%. Silniejszy wpływ zarówno krótkotrwałej, jak i przewlekłej ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza na układ krążenia obserwowany jest u osób starszych, osób z przewlekłymi schorzeniami układu krążenia, osób chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, otyłych i u pacjentów z cukrzycą. (Zyska i in. 2018)

### 3.3 Choroby nowotworowe

W 2013 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) sklasyfikowała pył zawieszony jako substancję o udowodnionym działaniu rakotwórczym (grupa I). Rok wcześniej za kancerogenne zostały też uznane spaliny emitowane przez silniki Diesla, które zresztą zostały sklasyfikowane jako substancja „prawdopodobnie rakotwórcza dla ludzi” już w roku 1988. Ryzyko wystąpienia raka płuca na obszarach, w których notuje się podwyższone stężenia pyłowe, może być większe o 20-40% w stosunku do obszarów o niskich stężeniach zanieczyszczeń. Pyły zawieszone mają także potwierdzone działanie karcynogenne. Największe ryzyko dotyczy nowotworów układu oddechowego, a więc płuc i krtani. W przypadku osób dorosłych z narażeniem na zanieczyszczenia powietrza wiąże się też wzrost ryzyka występowania nowotworów, przede wszystkim raka płuca. Nie powinno nas to dziwić, bowiem od dawna wiadomo, że w skład pyłu zawieszonego pochodzącego z procesów spalania węgla, pochodnych ropy naftowej czy biomasy wchodzi wiele substancji kancerogennych, choćby związki z grupy WWA, w tym benzo(a)piren. (Maciołek 2006)

### 3.4 Układ nerwowy

Wpływ zanieczyszczeń powietrza na układ nerwowy jest badany od kilkunastu lat, i świadomość istnienia takiego wpływu jest wciąż niewielka, nie tylko wśród ogółu społeczeństwa, ale nawet wśród lekarzy. Zwykle, kiedy słyszymy o wpływie zanieczyszczeń powietrza na zdrowie myślimy - co zupełnie zrozumiale - o chorobach układu oddechowego. Zanieczyszczenie powietrza wywiera negatywny wpływ na funkcjonowanie układu nerwowego u osób dorosłych, m. in. zwiększając częstość występowania zaburzeń o charakterze depresyjnym, samobójstw, a nawet ryzyko popełnienia przestępstw z użyciem przemocy. Zabójczy wpływ powietrza złej jakości nie kończy się na płucach i sercu. Obecność szkodliwych substancji w mózgu (za pośrednictwem przenikania z płuc do krwiobiegu, a następnie do różnych narządów), może prowadzić do przewlekłego stanu zapalnego oraz do różnorodnych zmian o charakterze degeneracyjnym, w tym zmian podobnych do obserwowanych w chorobie Alzheimera. Zanieczyszczenia pyłowe wpływają negatywnie także na układ nerwowy, przyczyniając się do powstawania chorób neurodegeneracyjnych, zwiększając częstość występowania zaburzeń o charakterze depresyjnym oraz nasilając i przyspieszając proces starzenia się układu nerwowego. (Sygulska i in. 2018)

### 3.5 Zagrożenia ekspozycji prenatalnej

Negatywny wpływ zanieczyszczeń powietrza na układ oddechowy zaczyna się już na etapie życia płodowego. Dzieci matek narażonych w czasie ciąży na podwyższone stężenia zanieczyszczeń pyłowych i wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (WWA) rodzą się mniejsze (niższa

waga urodzeniowa) niż dzieci matek żyjących w mniej zanieczyszczonym środowisku. Im większe narażenie ciężarnej matki, tym większe są też deficyty inteligencji oraz tym gorszy rozwój i funkcjonowanie układu oddechowego ich dzieci w wieku późniejszym. Zaobserwowano między innymi, że wyższa prenatalna ekspozycja na substancje z grupy WWA była związana z częstszym występowaniem objawów świadczących o zapaleniu górnych i dolnych dróg oddechowych u niemowląt. Negatywny wpływ zanieczyszczeń powietrza na zdrowie ludzkie nie kończy się oczywiście po urodzeniu. Dzieci narażone w okresie prenatalnym na wyższe stężenia zanieczyszczeń pyłowych miały w wieku pięciu lat niższe wartości całkowitej objętości wydechowej płuc (średnio o ok. 100 ml). Ekspozycja prenatalna na zanieczyszczenia powietrza przekłada się dodatkowo na gorszy rozwój i funkcjonowanie w późniejszym wieku zarówno układu nerwowego, jak i układu oddechowego. (Jędrychowski 2015)

#### **4. Podsumowanie i wnioski**

Stan środowiska jest jednym z czynników, który w dużym stopniu wpływa na poziom naszego bezpieczeństwa. Na temat zanieczyszczeń powietrza wiadomo już naprawdę dużo. Nie ma wątpliwości, że wiążą się one z chorobami układu oddechowego, alergiami, nowotworami, coraz powszechniejsza jest także wiedza na temat oddziaływania mikropyleń na serce i układ krążenia. Nasze zdrowie jest uzależnione od jakości powietrza, którym oddychamy, które jest podstawą naszego funkcjonowania w społeczeństwie. Pyły i inne zanieczyszczenia stanowią poważnym problem i są sporym zagrożeniem dla bezpieczeństwa zdrowotnego ludzi. Smog występujący najczęściej nad terenem zurbanizowanym skutkuje wzrostem zachorowań na choroby, a w skrajnych przypadkach staje się przyczyną coraz większej liczby zgonów. Poziom zanieczyszczenia powietrza ma wpływ na jakość i komfort życia. Pomimo znacznej poprawy w ostatnich dziesięcioleciach zanieczyszczenie powietrza w Europie w dalszym ciągu szkodzi naszemu zdrowiu i środowisku.

#### **5. Literatura**

- Davis D (2002) A Look Back at the London Smog of 1952 and the Half Century Since. *Environmental Health Perspectives*, 110:734-735.
- EEA Report 2018 - Air quality in Europe.
- Jędrak J i in. (2017) Wpływ zanieczyszczeń powietrza na zdrowie.
- Jędrychowski W (2015) Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and cognitive dysfunction in children. *Environmental Science and Pollution Research* 22:3631-3639.
- Judy-Rezler K, Toczko B (2016) Pyły drobne w atmosferze. Kompendium wiedzy o zanieczyszczeniu powietrza pyłem zawieszonym. Warszawa 2015.
- Maciołek H i in. (2006) Środowisko przyrodnicze, a zdrowie człowieka. Materiały pokonferencyjne Człowiek i Ekologia. Wrocław 2006.
- Pope C (1991) Respiratory hospital admissions associated with PM10 pollution in Utah, Salt Lake, and Cache Valleys. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 46:90-97.
- Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 24 sierpnia 2012 r. w sprawie poziomów niektórych substancji w powietrzu.
- Sygułska E i in. (2018) wpływ zanieczyszczeń powietrza na zdrowie. Materiały pokonferencyjne Człowiek i Ekologia. Wrocław 2018.
- WHO Review of evidence on health aspects of air pollution.
- Zyska A, Gawrys W, Ślęzak A (2018) Wpływ toksyn przemysłowych i substancji szkodliwych na organizm człowieka. Materiały pokonferencyjne Człowiek i Ekologia. Wrocław 2018.

## 7. Patogeny górnych dróg oddechowych u dzieci – wybrane zagadnienia

Upper respiratory tract's pathogens in children – selected issues

Kielbik Karolina<sup>(1)</sup>, Stec Joanna<sup>(1)</sup>, Łopatyńska-Mazurek Małgorzata<sup>(2)</sup>, Dymek Aleksandra,<sup>(3)</sup>  
Bielecka-Papież Gabriela<sup>(4)</sup>, Korona-Główniak Izabela<sup>(1)</sup>, Malm Anna<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(4)</sup>Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej i Społecznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Izabela Korona-Główniak

Kielbik Karolina: kielbikkarolina.k@gmail.com

Słowa kluczowe: zapalenie ucha środkowego, laryngologia, infekcje bakteryjne

### Streszczenie

Choroby górnych dróg oddechowych są jedną z najczęstszych przyczyn wizyt u lekarza wśród dzieci, a w skrajnych bądź nieleczonych przypadkach mogą stanowić przyczynę hospitalizacji. Do infekcji górnych dróg oddechowych zalicza się jednostki takie jak nieżyt nosa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie migdałków i zapalenie ucha środkowego. Ze względu na nie w pełni wykształcony układ oddechowy oraz immunologiczny w porównaniu do osoby dorosłej, bardzo ważna jest prawidłowa diagnostyka i rzetelne leczenie dziecka. Głównym celem pracy był przegląd najczęstszych patogenów wywołujących schorzenia górnych dróg oddechowych u małych dzieci, a także zebranie informacji o aktualnych metodach identyfikacji drobnoustrojów.

### 1. Wstęp

Infekcje górnych dróg oddechowych są jednymi z najczęściej występujących chorób u dzieci i stanowią większość wizyt u pediatrów zwłaszcza w okresie jesienno-zimowym. Do tych schorzeń zalicza się zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, a także zapalenie krtani. Infekcje te mogą mieć podłoże m.in.: wirusowe, bakteryjne, grzybicze czy alergiczne. W zależności od przyczyny choroby jak i wieku dziecka podejmuje się odpowiednie leczenie. Infekcje są szczególnie groźne u małych dzieci w wieku niemowlęcym.

Głównym celem pracy był przegląd patogenów bakteryjnych najczęściej wywołujących infekcje górnych dróg oddechowych, przedstawienie metod ich identyfikacji, a także krótki przegląd patogenów wirusowych.

### 2. Opis zagadnienia

Wśród patogennych bakterii, najczęściej identyfikuje się Gram dodatnie: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, a także Gram ujemne *Haemophilus influenzae* i *parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Należy jednak podkreślić, że wymienione mikroorganizmy mogą stanowić także naturalną mikrobiotę dróg oddechowych (Tab.1). W wyniku zakażeń oportunistycznych mogą wywoływać infekcje (de Steenhuijsen i in. 2015). Od niedawna izoluje się także z wysięków z ucha środkowego mało znaną *Alloiococcus otitidis*. Do wirusów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych zalicza się: adenowirusy, rinowirusy, RSV, grypy i paragrypy (Tab.2) (Zieliński i in. 2010).

**Tab.1.** Przedstawienie najczęstszych mikroorganizmów bakteryjnych, wywołujących choroby górnych dróg oddechowych u dzieci (Murray i in. 2009).

Mikroorganizm	Miejsce kolonizacji	Najczęściej wywoływane infekcje
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	nosogardziel, część gardłowa jamy ustnej	zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego
<i>Staphylococcus aureus</i>	nosogardziel	zapalenie zatok głównie sitowych i czołowych, zapalenie ucha środkowego
<i>Haemophilus influenzae</i>	nosogardziel (otoczkowe szczepy typu b rzadko wchodzi w skład naturalnej mikrobioty)	bezotoczkowe szczepy - ostre i przewlekłe zapalenia ucha środkowego i zatok
<i>Moraxella catarrhalis</i>	nosogardziel	zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok

**Tab.2.** Skrócona charakterystyka patogenów wirusowych, najczęściej wywołujących infekcje górnych dróg oddechowych u dzieci (Murray i in. 2009).

Wirus	Droga przenoszenia	Cecha charakterystyczna
Adenowirusy	droga kropelkowa, kontakt bezpośredni	utrzymuje się w tkance chłonnej – migdałki, wiriony odporne na wysychanie, detergenty, wydzieliny układu pokarmowego, brak sezonowości zachorowań, szczepienia wyłącznie w środowisku wojskowym
Rhinowirusy	droga kropelkowa, kontakt bezpośredni	zachorowania głównie jesienią i wczesną wiosną, nie nadają się do produkcji szczepionek
RSV	droga kropelkowa	oddechowy wirus syncytialny główny czynnik etiologiczny ostrego martwiczego zakażenia dróg oddechowych u niemowląt i małych dzieci!
Paragrypy	droga kropelkowa	zazwyczaj łagodne objawy przeziębienia bardzo powszechne, częste infekcje
Grypy	droga kropelkowa	wrażliwe na wysuszenie i detergenty sezonowość szczepionki przygotowywane na każdy, coroczny sezon

### 3. Przegląd literatury

#### 3.1 Patogeny bakteryjne

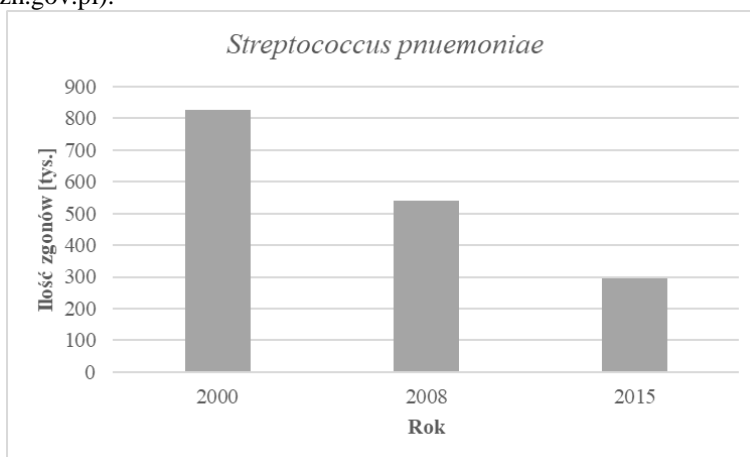
##### *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* jest bakterią o podwójnym, przeciwstawnym znaczeniu. Paciorkowiec ten jest bakterią kolonizującą górne drogi oddechowe, a zwłaszcza nosogardziel. Jednocześnie pneumokoki są groźnymi patogenami, zwłaszcza wśród małych dzieci. Kolonizacja nosogardzieli może prowadzić do infekcji takich jak zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowych czy baktremii, ale przede wszystkim do zapalenia ucha środkowego. (Korona-Główniak i in. 2018). To właśnie u dzieci z wysiękowym zapaleniem ucha środkowego, najczęściej, jako czynnik etiologiczny, identyfikuje się *Streptococcus pneumoniae*. Ponadto, bardzo często u tych samych dzieci występuje kolonizacja nosogardła i/lub jamy ustnej i gardła, przez ten mikroorganizm (Korona-Główniak i in. 2018).

Zróznicowana, polisacharydowa otoczka szczepów *Streptococcus pneumoniae* jest podstawą do klasyfikacji pneumokoków według typów antygenów otoczkowych. Otoczka ta jest jednocześnie głównym czynnikiem zjadliwości *Streptococcus pneumoniae*, ponieważ chroni komórki bakteryjne przed fagocytozą (Bogaert i in. 2004; Murray i in. 2018). To właśnie antygeny otoczkowe wchodzi w skład skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom (szczepienia.pzh.gov.pl).

Według danych z 2004 r., każdego roku na świecie w sumie umierało około 1 mln dzieci poniżej 5 lat z powodu ostrych infekcji wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*. Dzięki wprowadzeniu na rynek szczepionek przeciw pneumokokom, szacuje się, że od początku XXI wieku uniknięto 200 tysięcy zgonów małych dzieci poniżej 5 roku życia (Bogaert i in. 2004; szczepienia.pzh.gov.pl). Dodatkowa analiza danych globalnych, dotycząca śmiertelności dzieci od 1 do 59 miesiąca życia, bez dodatkowych dysfunkcji układu immunologicznego, wykazuje, że w porównaniu do roku 2000, w ciągu 15 lat zmniejszyła się ilość zgonów aż o 64% (Rys.1) (Wahl i in. 2018).

W Szwecji obowiązkowe szczepienia przeciw *Streptococcus pneumoniae* wprowadzono w 2009 roku, według publikacji z 2017 roku, uznaje się, że zachorowalność dzieci w tym kraju na infekcje pneumokokowe spadła o 70% (Tyrstrup i in. 2017). Tymczasem w Polsce pierwsze szczepionki przeciw pneumokokom pojawiły się w 2003 roku, od tego czasu nie zaobserwowano wyraźnych zmian w populacji *Streptococcus pneumoniae* wśród dzieci w wieku przedszkolnym (Korona-Główniak i in. 2018). Dopiero dla dzieci urodzonych po 2016 roku, szczepienia te są obowiązkowe. Aktualnie na rynku dostępne są dwie szczepionki, bezpłatna *Synflorix* dziesięciowalentna, oraz dodatkowo opłacana, trzynastowalentna *Prevenar 13* (szczepienia.pzh.gov.pl).



**Rys.1.** Ilość zgonów na świecie małych dzieci w wieku od 1 do 59 miesięcy z powodu infekcji dróg oddechowych o etiologii *Streptococcus pneumoniae* w latach 2000-2015 (Wahl i in. 2018).

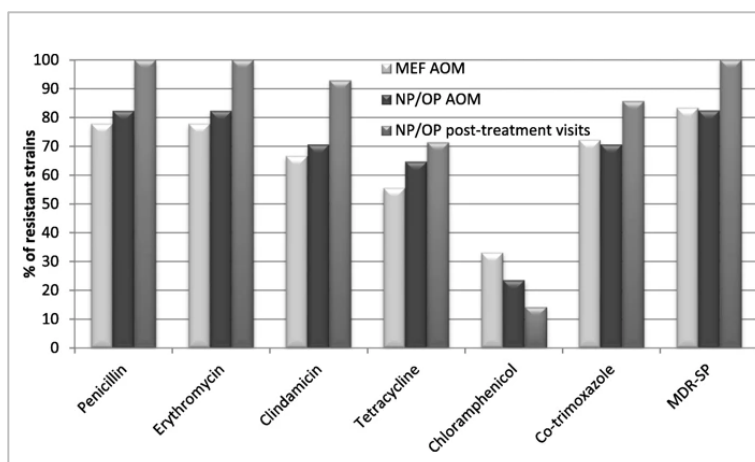
Leczenie infekcji wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae* jest utrudnione z powodu wysokiej oporności na penicyliny i zmniejszającej się wrażliwości na inne antybiotyki (Bogaert i in. 2004). Aktualnie według badań na lokalnej, dziecięcej populacji, wykazano wysoką oporność szczepów *Streptococcus pneumoniae* na wybrane antybiotyki. Aż 84% wyizolowanych szczepów *Streptococcus pneumoniae* u dzieci z ostrym wysiękowym zapaleniem ucha środkowego, wykazuje wielolekooporność (Rys.2) (Korona-Główniak i in. 2018).

Według badań istnieje wyraźny synergizm pomiędzy *Streptococcus pneumoniae* a wirusami grypy, w patogenezie infekcji górnych dróg oddechowych. Nadkażenia bakteryjne pierwotnych chorób o wirusowej etiologii, mogą wystąpić nawet już po wyleczonyj grypie (Bosch i in. 2012).

#### Staphylococcus aureus

*Staphylococcus aureus*, czyli gronkowiec złocisty, to Gram dodatnia bakteria, która wykazuje wysoką toksyczność wobec organizmu człowieka (Murray i in. 2009). *Staphylococcus aureus* jest jednym z najczęstszych patogenów odpowiedzialnych za zakażenia skóry i tkanek miękkich, zapalenie szpiku, zapalenie kości u dzieci. Gronkowiec ten znajduje się w bezpośrednim otoczeniu człowieka w miejscach takich jak szkoły, przedszkola, środowisko szpitalne. *Staphylococcus aureus* może bezobjawowo kolonizować górne drogi oddechowe, a zwłaszcza nosogardziel, stanowiąc tym samym źródło możliwych infekcji oportunistycznych (Kaplan 2016). Pośród infekcji górnych dróg

oddechowych, gronkowiec złocisty jest najczęściej izolowany z materiału od dzieci z zapaleniem zatok sitowych i zapaleniem ucha środkowego (Murray i in. 2009).



**Rys.2.** Oporność izolatów *Streptococcus pneumoniae* od dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego na wybrane antybiotyki ( MEF AOM – izolaty z wysięków podczas wysiękowego zapalenia ucha środkowego, NP/OP AOM izolaty z nosogardła/jamy ustnej i gardła podczas zapalenia ucha środkowego, NP/OP post-treatment izolaty z nosogardła/jamy ustnej i gardła po skończonej antybiotykoterapii, MDR-SP wielolekooporne szczepy *Streptococcus pneumoniae*) (Korona-Głowniak i in. 2018).

#### Haemophilus influenzae

*Haemophilus influenzae* to hemofilna, Gram-ujemna pałeczka powszechnie kolonizująca błony śluzowe górnych dróg oddechowych. Wśród tego gatunku występują szczepy otoczkowe i bezotoczkowe przez co wyróżnia się 6 grup serologicznych – od a do f (Murray i in. 2009). Szczególnie niebezpieczne dla małych dzieci są szczepy z grupy serologicznej b odpowiedzialne za większość zapaleń nągłośni i opon mózgowych.

Według globalnych danych z 2000 roku, w wyniku infekcji wywołanych przez *Hib* (*Haemophilus influenzae* typu b) na całym świecie poniosło 371 000 dzieci w wieku od 0 do około 5 lat (od 1 do 59 miesięcy) (Watt i in. 2009). Dlatego też od 2000 wprowadzono powszechne szczepienia przeciwko *Hib* w większości krajów UE/EOG (Unia Europejska/Europejski Obszar Gospodarczy), a od 2007 roku należą do obowiązkowego Kalendarza Szczepień w Polsce (szczepienia.pzh.gov.pl). Dzięki powszechnym szczepieniom ochronnym, według danych z 2008 roku, śmiertelność z powodu *Hib* u dzieci zmniejszyła się o 45%, a w kolejnych latach aż o 90% (Rys.3). Dane te dotyczą dzieci bez towarzyszących chorób immunologicznych (Wahl i in. 2018).

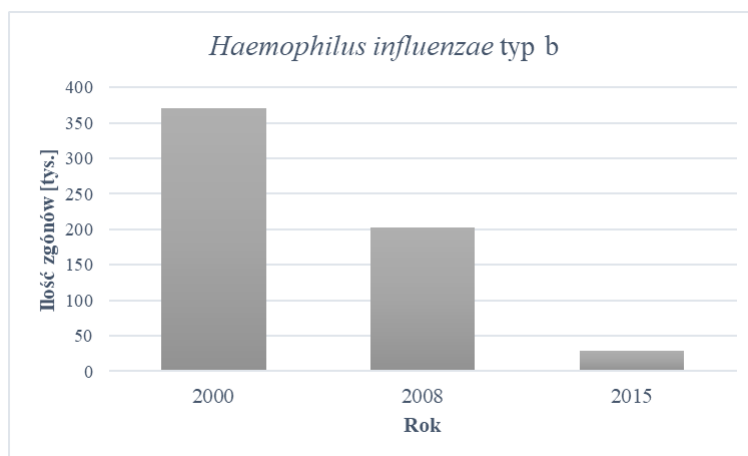
*Haemophilus influenzae* może być również czynnikiem wywołującym ostre zapalenie ucha środkowego z wysiękiem. Drobnoustroj ten jest jednym z najczęściej identyfikowanych w pobranym materiale od chorych dzieci (Korona-Głowniak i in. 2018).

Aktualnie w Polsce przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b stosuje się szczepionki w postaci skoniugowanej. Wykazują one wysoką skuteczność wynoszącą 95%. Dodatkowo zapobiegają przenoszeniu i kolonizacji zdrowych dzieci, od tych będących nosicielami (szczepienia.pzh.gov.pl).

#### Moraxella catarrhalis

*Moraxella catarrhalis* jest dwóinką do niedawna uważaną, za zupełnie niegroźny komponent mikrobioty górnych dróg oddechowych. Aktualnie, według licznych badań, bakteria ta, może być również czynnikiem etiologicznym zapalenia ucha środkowego i zatok u dzieci. Niezwykle rzadko prowadzi do ciężkich powikłań (Król-Tumińska i Olender 2016). Tak jak podczas ostrego zapalenia ucha środkowego z wysiękiem *Moraxella catarrhalis* jest izolowana w 11% badanych próbek

(Kiełbik i in. 2019), tak w przypadku zapalenia zatok, uważa się, że *Moraxella catarrhalis* jest odpowiedzialna za nawet 30% zakażeń (Król-Tumińska i Olender 2016).



**Rys.3.** Ilość zgonów na świecie małych dzieci w wieku od 1 do 59 miesięcy z powodu infekcji dróg oddechowych o etiologii *Haemophilus influenzae* typ b w latach 200-2015 (Wahl i in. 2018).

#### Alloiococcus otitidis

*Alloiococcus otitidis* to drobnoustrój wolno rosnący na podłożach mikrobiologicznych, a przez to trudny do identyfikacji. Dlatego jest to stosunkowo bardzo mało znana bakteria, która jako patogen wywołuje zapalenie ucha środkowego z wysiękiem u dzieci. W celu potwierdzenia jej obecności w materiale pobranym od dziecka z ostrym wysiękowym zapaleniem ucha środkowego, należy wykorzystać metody genetyczne np. multiplex PCR. Pierwsze doniesienia o *Alloiococcus otitidis* jako czynnika chorobotwórczego, pojawiły się dopiero na przełomie XX i XXI wieku (Bosley i in. 1995). Z biegiem lat ukazało się więcej badań i publikacji dotyczących tego drobnoustroju i wysiękowego zapalenia ucha środkowego. Aktualne prace dowodzą, że *Alloiococcus otitis* jest identyfikowany za pomocą metody multiplex PCR z ponad połowy płynu wysiękowego podczas zapalenia ucha środkowego u dzieci (Kiełbik i in. 2019).

#### 3.2 Metody identyfikacji

Identyfikowanie mikroorganizmów bakteryjnych z materiałów pobranych z górnych dróg oddechowych wykonuje się na podstawie posiewów danych materiałów na odpowiednich podłożach mikrobiologicznych i w odpowiedniej kolejności. W następnej kolejności dokonuje się identyfikacji drobnoustrojów przy pomocy komercyjnie dostępnych metod. Taka klasyczna diagnostyka mikrobiologiczna jest jednak czasochłonna, przez co wynik uzyskuje się dopiero po kilku dniach od pobrania materiału (Murdoch 2008).

Aktualnie coraz częściej stosuje się zaawansowane metody opierające się na technikach mikroskopowych, biochemicznych, immunologicznych, spektroskopowych oraz genetycznych (Rys.4) (Kasela i in. 2019; Kondak 2009; Jaroszewska i Misiewicz 2012).

### 4. Podsumowanie i wnioski

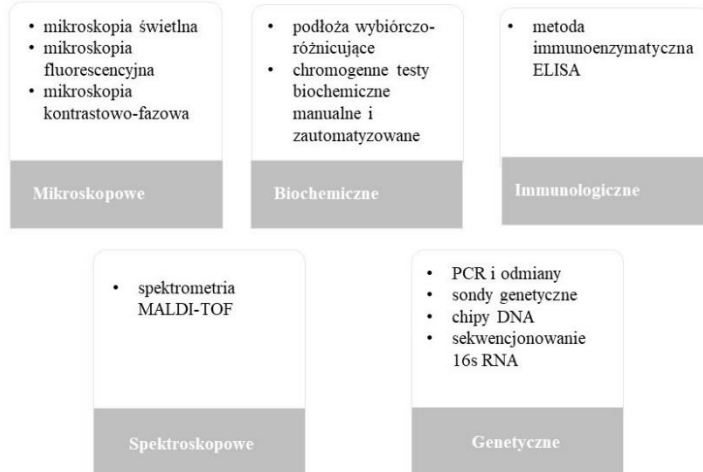
Patogeny bakteryjne wywołujące infekcje górnych dróg oddechowych u dzieci, jednocześnie mogą stanowić element naturalnej mikrobioty. Bezobjawowe nosicielstwo tych drobnoustrojów, nie powinno stanowić podstawy do ich eradykacji z organizmu.

Wzrastająca lekooporność drobnoustrojów, powinna być alarmująca dla lekarzy, a sam wybór jak i dobór antybiotykoterapii, dokładnie rozważone. Wydaje się, że szczepionki przeciw pneumokokom mogą stanowić element walki z rozprzestrzenianiem się w środowisku wielolekoopornych szczepów *Streptococcus pneumoniae*. Wprowadzenie powszechnych szczepień,



przeciwko *Haemophilus influenzae* oraz *Streptococcus pneumoniae*, zdecydowanie zmniejszyło śmiertelność małych dzieci z powodu infekcji wywołanych przez wymienione drobnoustroje.

Zaawansowane metody diagnostyczne, są o zdecydowanie bardziej dokładne i czułe w identyfikacji drobnoustrojów z materiałów pobranych od pacjentów.



**Rys.4.** Przedstawienie aktualnych metod stosowanych w diagnostyce mikrobiologicznej (Kasela i in. 2019; Kondak 2009; Jaroszewska i Misiewicz 2012).

## 5. Bibliografia

- Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M in. (2004) Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 363(9424): 1871–1872.
- Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K i in. (2013) Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathogens* 1: e1003057.
- Bosley GS, Whitney AM, Pruckler JM i in. (1995) Characterization of ear fluid isolates of *Alloicoccus otitidis* from patients with recurrent otitis media. *Journal of Clinical Microbiology* 33(11): 2876–2880.
- de Steenhuijsen Piters WA, Sanders EA, Bogaert D (2015) The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370(1675): 20140294.
- Jaroszewska E, Misiewicz A (2012) Wybrane molekularne metody identyfikacji mikroorganizmów w kolekcjach kultur drobnoustrojów *Postępy Nauki i Technologii Przemysłu Rolno-Spożywczego* 67(4): 67-74.
- Kaplan SL (2016) *Staphylococcus aureus* Infections in Children: The Implications of Changing Trends. *Pediatrics* 137(4): e20160101.
- Kasela M, Chwiejczak E, Ossowski M i in. (2019) Mikrobiota dróg oddechowych człowieka. *Nauki medyczne i nauki o zdrowiu Cz. 3*: 91-96.
- Kiełbik K, Korona-Główniak I, Juda M i in. (2019) Bakteryjna etiologia wysiękowego zapalenia ucha u dzieci. *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce 2019: materiały konferencyjne - wiosna : część I – Lublin*: 69.
- Kondak K (2009) Molekularne metody diagnostyki mikrobiologicznej. *Diagnostyka laboratoryjna* 45: 325-331.
- Korona-Główniak I, Mazur E, Zychowski P i in. (2018) Bacterial aetiology of recalcitrant acute otitis media in 62 children—high risk of pathogen colonisation after treatment. *Clinical Otolaryngology* 43: 665-669.

- Korona-Główniak I, Zychowski P, Siwiec R i in. (2018) Resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in children with acute otitis media– high risk of persistent colonization after treatment. *BMC Infectious Disease* 18: 478.
- Król-Turmińska K, Olender A (2016) *Moraxella catarrhalis* – patogen górnych dróg oddechowych. *Postępy Mikrobiologii* 55(1): 68-78.
- Murdoch DR (2004) Molecular genetic methods in the diagnosis of lower respiratory tract infections. *APMIS* 112(11-12):713–727.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (2009) *Mikrobiologia*. Elsevier Urban & Partner Wrocław wyd.6: 205-561.
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/>
- Tyrstrup M, Melander E, Hedin K i in. (2017) Children with respiratory tract infections in Swedish primary care; prevalence of antibiotic resistance in common respiratory tract pathogens and relation to antibiotic consumption. *BMC Infectious Disease* 17(1): 603.
- Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A i in. (2018) Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Global Health*. 6(7): e744–e757.
- Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL i in. (2009) Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 374(9693): 903–911.
- Zieliński R, Zakrzewska A (2010) Ostre infekcje górnych dróg oddechowych u dzieci — podział morfologiczny, diagnostyka i terapia. *Via Medica* tom 4 (numer 5): 366-371.

## **8. Epidemiologia szczepów CPE w Polsce na tle pierwszych identyfikacji na świecie**

Epidemiology of CPE strains in Poland against the background of the first identifications in the world

Kiełbik Karolina<sup>(1)</sup>, Stec Joanna<sup>(1)</sup>, Łopatyńska-Mazurek Małgorzata<sup>(2)</sup>, Dymek Aleksandra,<sup>(3)</sup> Bielecka-Papież Gabriela<sup>(4)</sup>, Korona-Główniak Izabela<sup>(1)</sup>, Malm Anna<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(4)</sup>Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej i Społecznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Izabela Korona-Główniak

Kiełbik Karolina: kielbikkarolina.k@gmail.com

Słowa kluczowe: VIM, NDM, KPC, OXA-48

### **Streszczenie**

*Enterobacteriaceae* produkujące karbapenemazy są realnym i niepokojącym zagrożeniem dla lecznictwa. W Polsce najczęściej identyfikuje się pałeczki produkujące karbapenemazy typu VIM, NDM, KPC oraz OXA-48. W 2006 roku zidentyfikowano w Polsce pierwszy przypadek CPE. Aktualna sytuacja epidemiologiczna CPE w Polsce jest monitorowana przez KORLD. Coroczne raporty KORLD wskazują na wzrastającą ilość wielolekoopornych drobnoustrojów w kraju. Do 2019 roku w Polsce zidentyfikowano łącznie 9664 przypadków CPE, najwięcej z nich stanowiły pałeczki jelitowe produkujące karbapenemazy typ NDM, a najmniej OXA-48. Uważa się, że globalną przyczyną powstania mechanizmów oporności na karbapenemy była nieracjonalna gospodarka tymi antybiotykami. Dodatkowo rozprzestrzenianie się takich drobnoustrojów na świecie, ułatwia ruch turystyczny. W celu ograniczenia rozpowszechniania się szczepów CPE należy przestrzegać zaleceń KORLD i EUCAST.

### **1. Wstęp**

Rozprzestrzenianie się *Enterobacteriaceae* (*Enterobacterales*) produkujących karbapenemazy budzi niepokój u świecie badaczy i lecznictwa. Jeszcze do niedawna, niemożliwa wydawała się sytuacja braku wrażliwości patogenów na tak zwane antybiotyki ostatniej szansy, czyli karbapenemy. W 1997 roku w Polsce został powołany do działania Krajowy Ośrodek Referencyjny do spraw Lekowrażliwości Drobnoustrojów, którego zadaniami są m.in. monitorowanie rozprzestrzeniania się w środowisku szpitalnym i pozaszpitalnym opornych szczepów gatunków bakterii oraz identyfikacja nowych mechanizmów oporności. Pierwsze pojawiające się doniesienia ze świata o identyfikowanych szczepach wielolekoopornych były odległe dla krajowych ośrodków zdrowia, tymczasem od 2006 roku, problem ten dotyczy również Polski.

Głównym celem pracy, był przegląd literatury dotyczącej aktualnej sytuacji epidemiologicznej *Enterobacteriaceae* (*Enterobacterales*) produkujących karbapenemazy w Polsce, na tle pierwszych identyfikacji na świecie.

### **2. Opis zagadnienia**

Według definicji EUCAST karbapenemazy należą do grupy  $\beta$ -laktamaz, hydrolizujących penicyliny, większość cefalosporyn, a w różnym stopniu karbapenemy i monobaktamy. Wytwarzane są przez bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* (*Enterobacterales*). W nazewnictwie międzynarodowym określone są jako CPE – Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EUCAST 2017).

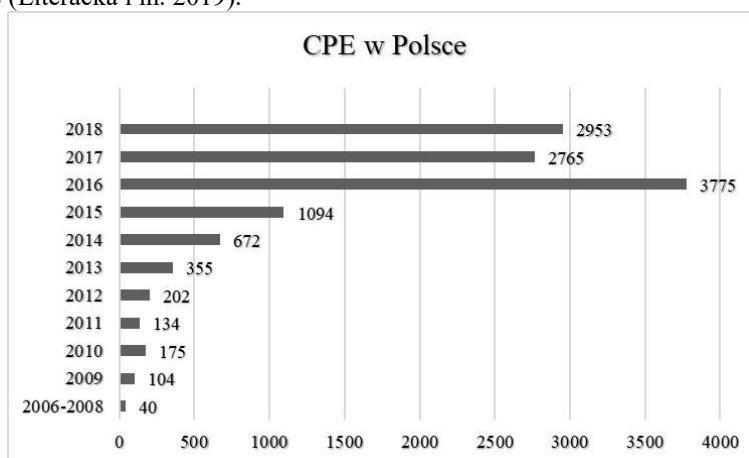
Karbapenemy zostały wprowadzone do leczenia w latach 80 XX wieku, charakteryzowały się najszerszym spektrum działania, dlatego znalazły wysokie uznanie w walce z zakażeniami. Wzrastająca lekooporność bakterii na inne antybiotyki, spowodowała, że karbapenemy zostały określone mianem „leków ostatniej szansy”. Niestety nieodpowiedzialna gospodarka tą grupą antybiotyków oraz stosunkowo szybka zdolność przystosowania bakterii, sprawiła, że to stwierdzenie jest już nieaktualne (Literacka i in. 2019).

Wśród grupy CPE wyróżnia się cztery typy oporności:

- VIM – ang. Verona Integron-encoded Metallo- $\beta$ -lactamase,
- NDM – New Delhi Metallo- $\beta$ -laktamazy,
- KPC – ang. Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase,
- OXA-48 (EUCAST 2017).

Karbapenemy należą do grupy antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Przyczyną szybkiego rozprzestrzeniania się genów kodujących karbapenemazy wśród pałeczek Gram-ujemnych, jest poziomy transfer genów poprzez transpozony i plazmidy (Nordmann i in. 2011). Według klasyfikacji Ambler, wyróżnia się 4 typy karbapenemaz oznaczanych jako A, B, C i D. Znaczenie kliniczne mają: klasa A – typ KPC, klasa B – typ VIM i NDM, oraz klasa D – typ OXA-48 (Literacka i in. 2019).

Pierwsze przypadki szczepów CPE obserwuje się w Polsce od 2006 roku, w ciągu ostatnich kilku lat, liczba przypadków zdiagnozowanych *Enterobacterales* CPE zdecydowanie wzrosła (Ryc.1). Ponieważ dane z terenu Warszawy i całego województwa mazowieckiego od połowy 2017 roku nie uwzględniają przypadków nosicielstwa *Klebsiella pneumoniae* MBL+, publikowane raporty KORLD są zaniżone (Literacka i in. 2019).



**Rys.1.** Liczba przypadków zdiagnozowanych szczepów *Enterobacteriaceae* produkujących karbapenemazy w Polsce ogółem w latach 2006-2018 (Literacka i in. 2019).

### 3. Przegląd literatury

#### 3.1 Metallo- $\beta$ -laktamazy

Metallo- $\beta$ -laktamazy należą do klasy B karbapenemaz według klasyfikacji Ambler, wśród nich różnicuje się typy VIM i NDM. Do hydrolizy pierścienia  $\beta$ -laktamowego wymagają jonów cynku jako kofaktorów reakcji. (Nikonorow i in. 2013).

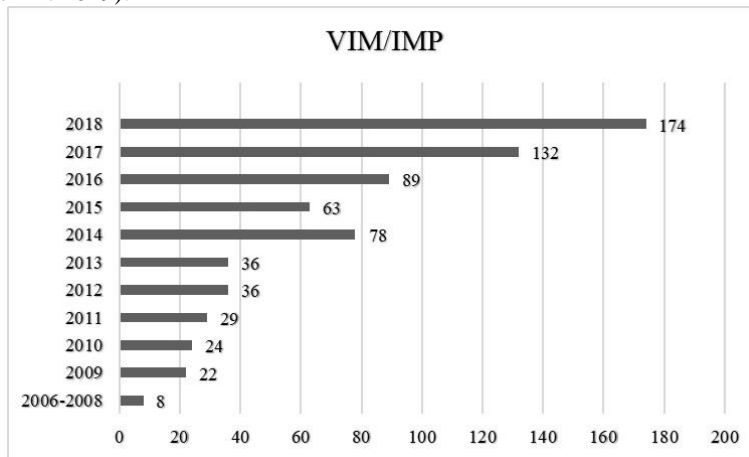
#### Verona Integron Metallo- $\beta$ -laktamazy

W listopadzie 2001 roku zaobserwowano pierwszy, kliniczny przypadek CPE w Europie, kiedy to w Grecji wyizolowano od hospitalizowanego pacjenta szczep *Escherichia coli* o zmniejszonej wrażliwości na karbapenemy. Szczep ten posiadał plazmid kodujący VIM-1 (Canton i in. 2012). Po raz pierwszy taki mechanizm oporności został opisany u szczepu *Pseudomonas aeruginosa* (izolat VR-143/97) ze Uniwersyteckiego Szpitala w Veronie (Lauretti 1999). *Pseudomonas aeruginosa* został wyizolowany z rany chirurgicznej od pacjenta z oddziału

intensywnej terapii, który nie wykazywał wcześniejszej historii hospitalizacji ani podróży. Geny metalo- $\beta$ -laktamazy są przenoszone przez integrony (Lauretti i in. 1999).

Tak jak po raz pierwszy w Grecji opisano szczepy *Escherichia coli* wytwarzające VIM-1, tak uważa się ten kraj za epicentrum rozprzestrzeniania się w Europie *Enterobacteriales* produkujących VIM, głównie *Klebsiella pneumoniae* (Canton i in. 2012). Według danych z 2008 roku, około 50% populacji izolowanych *Klebsiella pneumoniae* wykazywała obecność genów bla<sub>VIM</sub> (Nikonorow i in. 2008).

W Polsce raporty KORLD przedstawiają dane wspólnie dla karbapenemaz typu VIM i IMP, częstość izolowanych przypadków bakterii produkujących ten typ karbapenemaz jest stosunkowo mniejsza od innych CPE, dane te zostały przedstawione na Ryc.2. W stosunku do całego kraju, najczęstszymi województwami z opisanymi przypadkami VIM i IMP są: mazowieckie, łódzkie i lubelskie (Literacka i in. 2019).



**Rys.2.** Liczba przypadków zidentyfikowanych *Enterobacteriaceae* produkujących VIM/IMP w Polsce w latach 2006-2018 (Literacka i in. 2019).

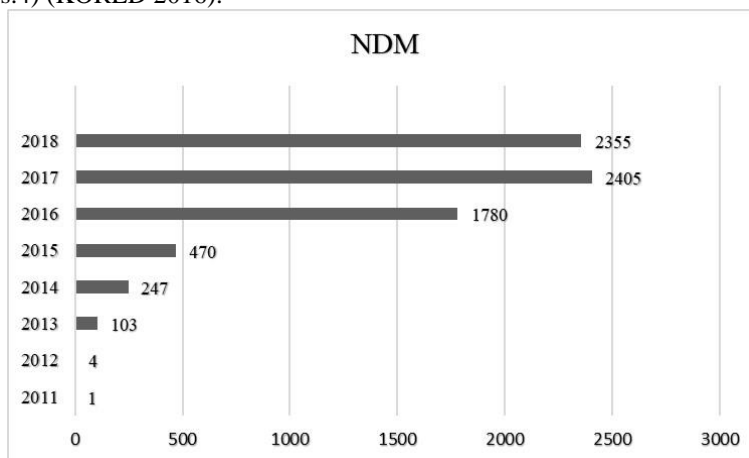
#### New Delhi Metalo- $\beta$ -laktamazy

Oficjalnie historia do poznania metalo- $\beta$ -laktamaz na świecie rozpoczęła się w 2008 roku, w Szwecji, kiedy do szpitala w Sztokholmie zgłosił się pacjent z nietypową infekcją dróg moczowych. Okazało się, że pacjent powrócił z Indii, a w trakcie podróży był hospitalizowany w New Delhi. U pacjenta zidentyfikowano szczep *Klebsiella pneumoniae* oporny na karbapenemy, ale genetyczna analiza nowej metalo- $\beta$ -laktamazy, odbiegała od dotychczas opisywanych. Zgodnie z przyjętymi zasadami nomenklatury, nowo poznany typ enzymów został nazwany jako New Delhi Metalo- $\beta$ -laktamaza. Wykazano pewien stopień podobieństwa do poznanych wcześniej VIM-1 i VIM-2, ale procent identyczności wynosił jedynie 32,4% (Yong i in. 2009). W tym samym czasie w Wielkiej Brytanii zaobserwowano podobne przypadki u pacjentów, dlatego w tym celu Brytyjska Agencja Ochrony Zdrowia, zgłosiła się do australijskiego badacza Timothy'ego Walsh, w celu dokładniejszego zbadania zjawiska jakim są metalo- $\beta$ -laktamazy typu New Delhi (Kirby 2012).

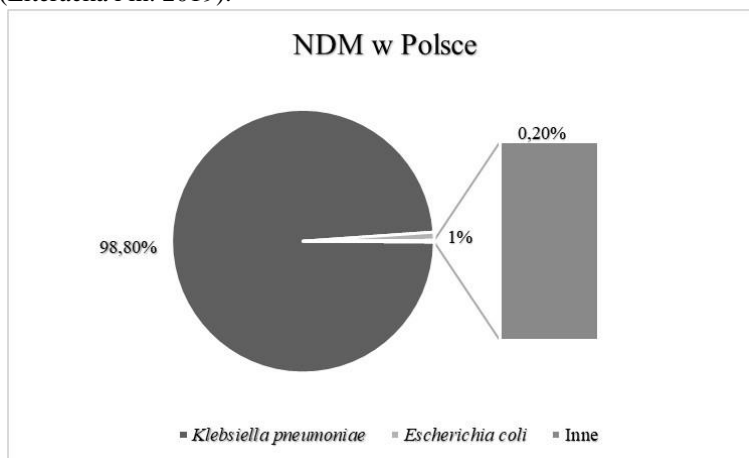
Walsh razem z innymi naukowcami przeprowadzili badania na większą skalę. Przy wykorzystaniu metody PCR (polimerase chain reaction, z ang. łańcuchowa reakcja polimerazy), przebadano 200 próbek wielolekoopornych *Enterobacteriaceae* pochodzących z Indii, Pakistanu i Wielkiej Brytanii. Geny kodujące NDM-1 zostały zidentyfikowane głównie u szczepów bakterii: *Escherichia coli* (36 próbek) i *Klebsiella pneumoniae* (111 próbek). Wykazano również, że 17 z 37 pacjentów brytyjskich, od których wyizolowano odporne *Enterobacteriaceae*, podróżowało do Indii bądź Pakistanu w ciągu poprzednich 12 miesięcy (Kumarasamy i in. 2010).

Uważa się, że właśnie Timothy Walsh wprowadził świat w erę metalo- $\beta$ -laktamaz typu New Delhi. Po opublikowaniu badań jego zespołu w *The Lancet Infectious Diseases* w 2010, w wyszukiwarkach ilość artykułów i badań dotyczących niepokojących NDM-1 w ciągu kilku dni wzrosła z dokładnie 3 trafień do 4,5 miliona (Kirby 2012).

W Polsce pierwszy przypadek NDM odnotowano w Warszawie w 2011 roku, w sierpniu u pacjenta z *Escherichia coli* powracającego z Kongo. W listopadzie 2012 zaobserwowano 4 przypadki o niejasnym pochodzeniu w Poznaniu, uważa się, że był to początek epidemii *Klebsiella pneumoniae* typ NDM w kraju. Podejrzewano rozprzestrzeniający się klon o wysokim potencjale epidemicznym. Na podstawie badań wykazuje się podobieństwo „epidemii poznańsko-warszawskiej” do szczepu opisanego w Słowacji w 2013 roku (KORLD 2016). Według publikacji KORLD uważa się NDM za najważniejszy problem epidemiologii lekooporności w Polsce, do 2019 roku łącznie odnotowano 7365 przypadków (Rys.3). Od połowy 2017 roku dane z województwa mazowieckiego nie dotyczą przypadków nosicielstwa, dlatego też wyniki są zaniżone (Literacka i in. 2019). W latach 2011-2016 aż 98,8% NDM w Polsce dotyczyło szczepów *Klebsiella pneumoniae*, 1% szczepów *Escherichia coli* (Rys.4) (KORLD 2016).



**Rys.3.** Liczba przypadków zidentyfikowanych *Enterobacteriaceae* produkujących NDM w Polsce w latach 2011-2018 (Literacka i in. 2019).



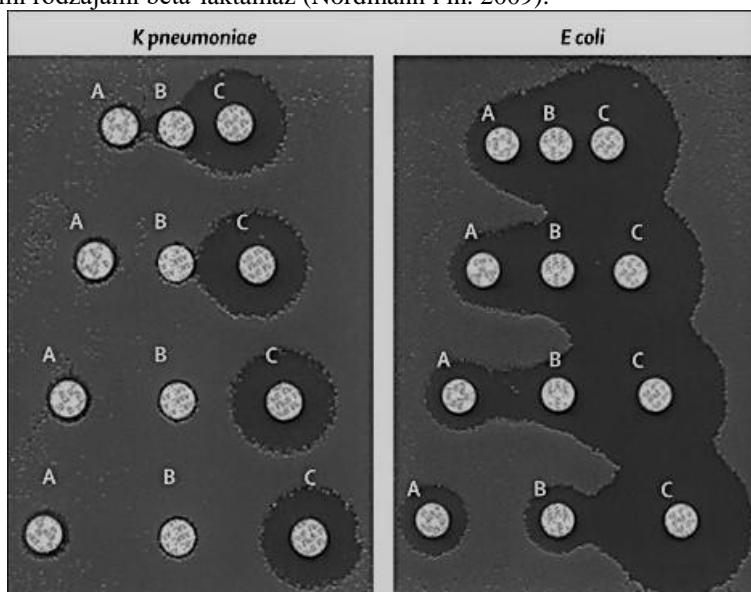
**Rys.4.** Procentowy układ diagnozowanych przypadków szczepów bakterii NDM w Polsce w latach 2011-2016 (KORLD 2016).

### 3.2 *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazy

Pierwszy przypadek szczepu KPC został zidentyfikowany w 1996 roku w Karolinie Północnej w Stanach Zjednoczonych. Izolat ten był oporny na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, jednak po dodaniu inhibitora laktamaz – kwasu klawulanowego, wartość MIC (minimalne stężenie hamujące) wobec karbapenemów uległa zmniejszeniu. Karbapenemazy typu KPC hydrolizują imipenem, meropenem, ertapenem, cefotaksym i aztreonam w mniejszym stopniu niż penicyliny i cefalosporyny o wąskim spektrum działania. Kolejnym krajem w którym został zdiagnozowany

szczep KPC, był Izrael (Nordmann i in. 2009). Pierwszy europejski przypadek miał miejsce we Francji w 2005 roku, dotyczył pacjenta hospitalizowanego wcześniej w nowojorskim szpitalu. Od tamtego momentu zaobserwowano rozprzestrzenianie się Enterobacteriaceae KPC w krajach basenu Morza Śródziemnego. Aktualnie w najczęściej dotyczy to Włoch i Grecji (Eichenberger i in. 2019).

Szczepy KPC mogą być mylone z ESBL, aczkolwiek w przeciwieństwie do ESBL, w wyniku obecności inhibitora beta-laktamaz takiego jak kwas klawulanowy, działanie enzymu wobec karbapenemu, jedynie nieznacznie ulega zmniejszeniu. Na Rys.5 przedstawiona została różnica między wymienionymi rodzajami beta-laktamaz (Nordmann i in. 2009).



**Rys.5.** Mikrobiologiczna identyfikacja KPC+ *Klebsiella pneumoniae* oraz *Esericha coli*, obecność inhibitora beta-laktamaz minimalnie wpływa na aktywność beta-laktamazy. A - ertapenem, B - kwas klawulanowy, C – imipenem (Nordmann i in. 2009).

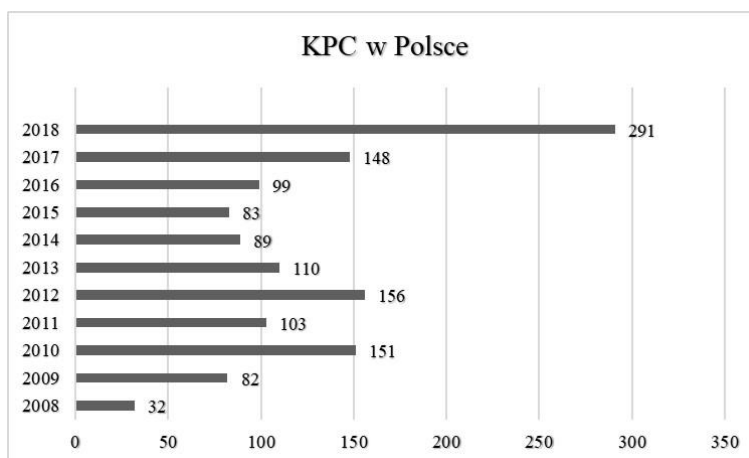
Pierwszy przypadek KPC w Polsce został zidentyfikowany w 2008 roku w Warszawie u hospitalizowanego 56-letniego, kardiologicznego pacjenta bez poprzedzającej historii podróźniczej. Pacjent ten był przeniesiony z innego szpitala z zapaleniem płuc o nieznanym pochodzeniu i nie reagującym na leczenie ceftriaksonem i ciprofloksacyną (Baraniak i in. 2009). W ciągu kolejnych miesięcy 2008 roku zidentyfikowano w Warszawie szczepy KPC u 31 osób. Kolejne przypadki w Polsce były odnotowane w Gdańsku, Płocku i Olsztynie, pacjent z olsztyńskiego szpitala, był wcześniej hospitalizowany w Nowym Jorku (Baraniak i in. 2011). Według aktualnego raportu KORLD od momentu pierwszej identyfikacji do 2019 roku, największa liczba diagnozowanych przypadków KPC dotyczyła województw: mazowieckiego, śląskiego i lubelskiego, dokładne, ogólnopolskie ilości zostały zaprezentowane na Ryc.6 (Literacka i in. 2019).

### 3.3 OXA-48

*Enterobacteriaceae*, a dokładnie *Klebsiella pneumoniae* produkujące OXA-48 zostało po raz pierwszy zidentyfikowane w 2001 w Istambule w Turcji. Izolat ten pochodził od 54-letniego mężczyzny z infekcją dróg moczowych, którego stan nie poprawiał się pomimo zastosowania wankomycyny i meropenemu. Ten przypadek skłonił badaczy do dokładnej analizy patogenu. W badanym materiale wyizolowano nieznaną wcześniej oksacylinazę, która była przyczyną braku wrażliwości szczepu na wszystkie beta laktamy z grupy oksacylinaz, (Poirel i in. 2004).

W przeciwieństwie do innych beta-laktamaz z grupy oksacylinaz, OXA-48 jest kodowana na plazmidach, a nie jest związana z integronem. Hydrolizuje antybiotyki beta-laktamowe, w tym ma bardzo silne powinowactwo do imipenemu. Aczkolwiek nie dotyczy cefalosporyn o szerokim spektrum działania: bardzo słabo hydrolizuje cefotaksym, ale zupełnie w nieznaczącym stopniu

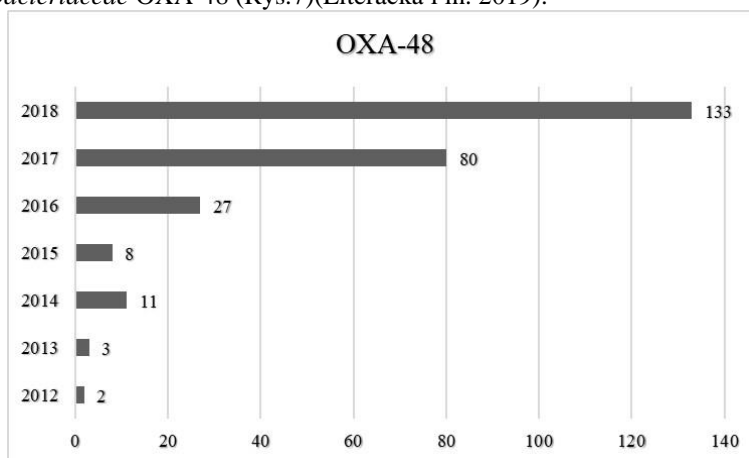
ceftazydym i cefepim. Przynależy do klasy D według klasyfikacji Amlber, ale jednocześnie wykazuje podobieństwo do beta-laktamaz klasy A – KPC. Działanie tych beta-laktamaz, mimo oczekiwań, nie jest hamowane przez inhibitory takie jak kwas klawulanowy, tazobaktam czy sulbaktam (Poirel i in. 2004; Poirel i in. 2012).



**Rys.6.** Liczba przypadków zidentyfikowanych *Enterobacteriaceae* produkujących KPC w Polsce w latach 2008-2018 (Literacka i in. 2019).

Ostatnie badania pokazują, że od 69% do 92% beta-laktamaz w Turcji, to właśnie typ OXA-48. Na wysokim poziomie częstotliwości dotyczy również Belgii, Francji, Rumunii i Hiszpanii. Natomiast rzadko są identyfikowane *Enterobacteriaceae* produkujące OXA-48 w Stanach Zjednoczonych (Eichenberger i in. 2019). W Afryce dotyczy głównie części północnej kontynentu, najczęściej przypadków odnotowuje się w Maroku, Tunezji, Egipcie i Libii (Poirel i in. 2012).

W Polsce w 2012 roku u dwóch pacjentów w Białymstoku zostały zidentyfikowane *Enterobacter cloacae* produkujące OXA-48. Jednym z tych pacjentów był 76-letni mężczyzna bez historii hospitalizacji w innym kraju (Majewski i in. 2014). W kolejny, to jest 2013 roku, zostały zgłoszone trzy przypadki drobnoustrojów produkujących OXA-48: *Klebsiella pneumoniae* w Poznaniu u pacjenta z historią hospitalizacji w Rosji, a także dwa przypadki *Escherichia coli* w Warszawie od pacjentów uprzednio przebywających w szpitalu w Egipcie i Kambodży (Izdebski i in. 2018). Według raportu KORLD do 2019 w Polsce zidentyfikowano i potwierdzono 264 przypadków *Enterobacteriaceae* OXA-48 (Rys.7)(Literacka i in. 2019).



**Rys.7.** Liczba zidentyfikowanych w Polsce *Enterobacteriaceae* produkujących OXA-48 w latach 2012-2018 (Literacka i in. 2019).



#### 4. Podsumowanie i wnioski

Na podstawie prezentowanych danych ogólnoswiatowych, uważa się, że *Enterobacteriaceae* (*Enterobacteriales*) produkujące karbapenemazy, jako największy, aktualny problem leczenia. Niewątpliwie do samego rozprzestrzeniania się CPE na globie przyczyniła infrastruktura podróżnicza a przez to zwiększona migracja ludzi w porównaniu do ubiegłych dziesięcioleci. Do niedawna w powszechnej opinii, szybkość rozprzestrzeniania się szczepów CPE była niepokojąca, na podstawie przeprowadzonego przeglądu sytuacji epidemiologicznej, można stwierdzić, że jest to zjawisko poważnie alarmujące.

Dalszy postęp rozwoju lekooporności drobnoustrojów, będzie skutkować całkowitym brakiem wrażliwości patogenów na wszystkie antybiotyki  $\beta$ -laktamowe. W celu minimalizowania rozprzestrzeniania się oporności drobnoustrojów CPE należy postępować zgodnie z wytycznymi EUCAST i KORLD (Polska).

#### 5. Bibliografia

- Baraniak A, Grabowska A, Izdebski R i in. (2011) Molecular characteristics of KPC-producing *Enterobacteriaceae* at the early stage of their dissemination in Poland, 2008-2009. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 55(12):5493–5499.
- Baraniak A, Izdebski R, Herda M i in. (2009) Emergence of *Klebsiella pneumoniae* ST258 with KPC-2 in Poland. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 53(10): 4565–4567.
- Cantón R, Akóva M, Carmeli Y i in. (2012) Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clinical Microbiology and Infection* 18(5): 413-431.
- Eichenberger EM, Thaden JT (2019) Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel)* 8(2):37.
- EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.01 July 2017 <http://www.eucast.org>
- Izdebski R, Baraniak A, Zabicka D i in. (2018) *Enterobacteriaceae* producing OXA-48-like carbapenemases in Poland, 2013-January 2017. *The Journal of Antimicrob Chemotherapy* 73(3): 620–625.
- Kirby T (2012) Timothy Walsh: introducing the world to NDM-1. *Lancet Infectious Diseases* 12(3): 189.
- KORLD Pałeczki jelitowe *Enterobacteriaceae* wytwarzające karbapenemazy (CPE) w Polsce – sytuacja w 2016” <http://www.korld.edu.pl>
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR i in. (2010) Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infectious Diseases* 10(9): 597–602.
- Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A i in. (1999) Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 43(7): 1584–1590.
- Literacka E, Żabicka D, Hryniewicz W i in. Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD), dotyczące pałeczek *Enterobacteriales* wytwarzających karbapenemazy NDM, KPC, VIM i OXA-48 na terenie Polski w latach 2006 – 2018. <http://korld.edu.pl/>
- Majewski P, Wiczorek P, Sacha PT i in. (2014) Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* ST89 infection in Poland. *International Journal of Infectious Diseases* 2014;25:107–109. doi:10.1016/j.ijid.2014.02.024
- Nikonorow E, Baraniak A, Gniadkowski M (2013) Oporność bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe wynikająca z wytwarzania  $\beta$ -laktamaz. *Postępy Mikrobiologii* 52(3): 261–271.
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T (2009) The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infectious Diseases* 9(4): 228–236.
- Nordmann P, Naas T, Poirel L (2011) Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging Infectious Disease* 17(10):1791–1798.

- Poirel L, Héritier C, Tolün V i in. (2004) Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 48(1): 15–22.
- Poirel L, Potron A, Nordmann P (2012) OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67(7): 1597–1606.
- Yong D, Toleman MA, Giske CG i in. (2009) Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 53(12): 5046–5054.

## **9. Inflammasom NLRP3 jako cel terapeutyczny w leczeniu chorób zapalnych oraz nowotworowych**

Sofiya Kokhanovska

Katedra Biotechnologii, Uniwersytet Rzeszowski

Sofiya Kokhanovska: sofko@onet.eu

Słowa Kluczowe: inflammasom, szlak sygnałowy, pyroptoza, inhibitor

### **Streszczenie**

Stan zapalny, towarzyszący wielu chorobom, jest często efektem niepożądanym, wspierającym ich rozwój. Poznanie molekularnego mechanizmu aktywacji inflammasomu NLRP3 jako mediatora stanu zapalnego pozwala na poszukiwanie oraz rozwój leków, które modulując jego aktywność mogą przyczynić się do złagodzenia lub wyleczenia stanu chorobowego. Współcześnie stosowane sposoby leczenia chorób związanych z NLRP3 obejmują głównie środki biologiczne skierowane przeciwko interleukinie 1 (IL-1), a więc hamujące niespecyficzną aktywację układu odpornościowego. Niestety, takie rozwiązanie może wiązać się z wystąpieniem licznych efektów niepożądanych. Stąd, głównym celem danej pracy jest analiza na podstawie ogólnodostępnej literatury potencjału terapeutycznego inflammasomu w leczeniu chorób zapalnych i nowotworowych oraz charakterystyka najnowszych selektywnych inhibitorów NLRP3.

### **1. Wstęp**

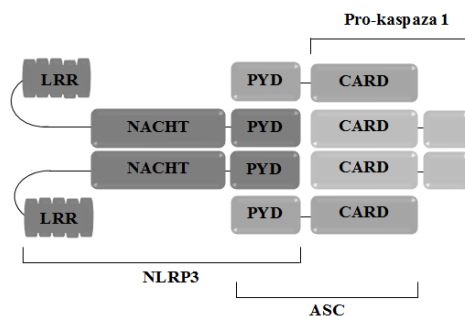
Fizyczne bariery, takie jak skóra, komórki nabłonkowe, makrofagi, monocyty, komórki dendrytyczne, neutrofile, a także komórki adaptacyjnego układu odpornościowego są nazywane pierwotnym ochronnym układem odpornościowym, ponieważ zapobiegają inwazji obcych antygenów do komórek gospodarza. Jeśli antygeny przechodzą przez pierwotną linię obrony immunologicznej, receptory rozpoznające wzorce (ang. *pattern recognition receptors*, PRR), ulegające ekspresji na powierzchni komórek ochronnych rozpoznają je jako cząsteczki mikroorganizmów, które są nazywane wzorcami molekularnymi związanymi z patogenem (ang. *pathogen associated molecular patterns*, PAMP) lub wzorcami molekularnymi związanymi z uszkodzeniem (ang. *damage associated molecular patterns*, DAMP) i dochodzi do zapoczątkowania kaskady odpowiedzi immunologicznej. Wewnątrz komórki, po rozpoznaniu liganda PAMP lub DAMP zostaje utworzony odpowiednio duży kompleks białkowy zwany inflammasomem, co w konsekwencji prowadzi do proteolitycznej aktywacji kaspazy 1, uwolnienia interleukiny-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) i interleukiny-18 (IL-18) oraz do pyroptozy – specyficznej formy programowanej śmierci komórkowej. Inflammasom, oprócz kluczowej roli, którą odgrywa w obronie organizmu przed patogenami, jest aktywowany podczas przebiegu różnych chorób oraz uszkodzeń, takich jak choroby autoimmunologiczne, neurodegeneracyjne, metaboliczne, nowotworowe oraz inne, stanowiąc tym samym duży potencjał terapeutyczny (Broz i Dixit 2016, Schroder i Tschopp 2010).

Dla zrozumienia roli jaką odgrywa inflammasom w patogenezie chorób niezbędne jest zapoznanie się z jego budową oraz mechanizmem działania, co zostanie przedstawione w pierwszym rozdziale niniejszej pracy. Następnie, zostanie przeanalizowany potencjał terapeutyczny inflammasomu w leczeniu chorób zapalnych oraz nowotworowych i zostaną scharakteryzowane specyficzne leki oddziałujące bezpośrednio z inflammasomem NLRP3.

### **2. Budowa oraz mechanizm aktywacji inflammasomu NLRP3**

Termin „inflammasom” został wymyślony przez Tschoppa i współpracowników w 2002r. w celu opisanego kompleksu o dużej masie cząsteczkowej obecnego w cytozolu stymulowanych komórek odpornościowych i pośredniczącego w aktywacji kaspaz zapalnych (Broz i Dixit 2016 cyt. za Martinon i in. 2002). Do tej pory potwierdzono pięć białek receptorowych, które tworzą inflammasomy, w tym: NLRP1, NLRP3, NAIP–NLRC4, należące do rodziny NLR (ang. *the*

*nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)*, *leucine-rich repeat (LRR)-containing protein*), AIM2 (*ang. the proteins absent in melanoma*) oraz pirynę. Tak więc, inflammasomy różnią się między sobą ligandami, które je aktywują, białkami receptorowymi i ich domenami, białkami adaptorowymi oraz sposobem oddziaływania białek receptorowych z kaspazą (Broz i Dixit 2016). Najlepiej poznanym z wyżej wymienionych kompleksów białkowych jest inflammasom NLRP3 (Rys.1), który składa się z białka receptorowego (NLRP3), adaptorowego (ASC; znanego również jako PYCARD) oraz efektorowego (kaspaza 1). Receptor NLRP3 jest białkiem zawierających 3 domeny: N-końcową domenę pirynową (PYD) - za pomocą której łączy się z adaptorem ASC, środkową domenę NACHT – posiadającą aktywność ATPazy, co ma istotne znaczenie w procesie samoasocjacji NLRP3 oraz C-końcową domenę bogatą w leucynę LRR, która bierze udział w samoinhibicji prawdopodobnie poprzez fałdowanie z powrotem do domeny NACHT. ASC z kolei posiada tylko 2 domeny: PYD oraz CARD (*ang. carboxy-terminal caspase recruit-ment domain*), za pomocą której łączy się z kaspazą 1. Po stymulacji, receptor NLRP3 ulega oligomeryzacji poprzez domeny NACHT. Zoligomeryzowany NLRP3 rekrutuje ASC poprzez homotypową interakcję domen PYD – PYD. Złożony ASC rekrutuje kaspazę 1 poprzez interakcję domen CARD – CARD, co powoduje zbliżenie się kaspaz 1 i umożliwia ich wzajemną aktywację poprzez cięcie proteolityczne. Stwierdzono również, że kinaza NEK7 (*ang. NIMA - related kinase 7*) specyficznie oddziałuje z NLRP3 biorąc udział w jego oligomeryzacji oraz jest niezbędna do aktywacji inflammasomu NLRP3 (Swanson i in. 2019).



**Rys.1.** Budowa inflammasomu NLRP3.

Aktywacja inflammasomu NLRP3 jest ściśle regulowana oraz obejmuje 2 etapy: inicjacji (primingu) oraz samej aktywacji. Sygnał 1 (inicjacji) jest dostarczany poprzez aktywację cytokin lub wzorców molekularnych związanych z patogenem (PAMP), co prowadzi do aktywacji transkrypcji genów kodujących składniki inflammasomu NLRP3 oraz ich potranslacyjnych modyfikacji. Głównym celem potranslacyjnych modyfikacji receptora NLRP3 (ubikwitynacji, fosforylacji, sumoilacji) jest tworzenie kompetentnego nieaktywnego receptora NLRP3 w cytozolu. Sygnał 2 (aktywacji) jest dostarczany przez dowolny z licznych PAMP lub DAMP pochodzenia egzo lub endogenne, takich jak cząstki stałe (ałun, krzemionka), kryształy (cholesterolu, moczanu) lub ATP, które po związaniu z PRR aktywują wiele zdarzeń sygnalizacyjnych, prowadzących do składania i oligomeryzacji NLRP3 jak na przykład wypływ  $K^+$ , przepływ  $Ca^{2+}$ , rozerwanie lizosomów, wytwarzanie mitochondrialnych reaktywnych form tlenu (mtROS), relokalizację kardiolipiny do zewnętrznej błony mitochondrialnej, uwalnianie utlenionego mitochondrialnego DNA (Ox-mtDNA) oraz wypływ  $Cl^-$ . Wirusy RNA aktywują NLRP3 poprzez mitochondrialne przeciwwirusowe białko sygnalizacyjne (MAVS) na zewnętrznej błonie mitochondrialnej. Powstawanie inflammasomu aktywuje kaspazę 1, która z kolei przecina pro IL-1 $\beta$  i pro IL-18 do ich aktywnej postaci. Kaspaza 1 również przecina białko Gasderminę D (GSDMD) – mediatora programowanej śmierci komórkowej zwanej pyroptozą. Po zniesieniu autoinhibicji Gasdermina D ulega oligomeryzacji oraz wbudowuje się do błony komórkowej prowadząc do jej permabilizacji i śmierci komórki. Opisana powyżej dwuetapowa aktywacja inflammasomu jest nazywana kanoniczną (Broz i Dixit 2016), (Swanson i in. 2019).

Ponadto, inflammasom NLRP3 może zostać aktywowany drogą niekanoniczną, której kluczowym aktywatorem jest lipopolisacharyd (LPS) - składnik ściany komórkowej bakterii Gram ujemnych, który wiąże się z receptorem TLR4, należącym do receptorów rozpoznających wzorce. Po wykryciu cytozolowego LPS, aktywne kaspazy 4, 5 i/lub 11 przecinają Gasderminę D, wywołując pyroptozę. Następnie zachodzi indukowana wpływem potasu aktywacja inflammasomu NLRP3, co w konsekwencji prowadzi do przecinania i uwolnienia interleukin prozapalnych (Broz i Dixit 2016, Swanson i in. 2019).

Aktywacja inflammasomu NLRP3 nie zawsze wymaga 2 etapów; istnieją przesłanki naukowe, że sam LPS jest wystarczający do indukcji dojrzewania i produkcji IL-1 $\beta$  zależnej od kaspazy-1 w ludzkich monocytach. Taki alternatywny sposób aktywacji inflammasomu NLRP3 opiera się na oddziaływaniu białek TLR4 – TRIF – RIPK1 – FADD – kaspaza 8. Główne różnice między alternatywną i klasyczną aktywacją inflammasomu (kanoniczną i niekanoniczną) obejmują brak zależności od wpływu K<sup>+</sup>, brak tworzenia pyroptosomów i pyroptozy (Broz i Dixit 2016, Swanson i in. 2019).

### **3. Potencjał terapeutyczny inflammasomu NLRP3 w leczeniu chorób zapalnych oraz nowotworowych**

Podczas transformacji złośliwej lub terapii przeciwnowotworowej inflammasomy zostają aktywowane w wyniku odpowiedzi na sygnały niebezpieczeństwa wysyłane przez nowotwory lub na wywołane terapią uszkodzenia guza i zdrowej tkanki. Aktywacja inflammasomu odgrywa tym samym różnorodną i czasami przeciwstawną rolę w inicjacji nowotworu i jego terapii (Galluzzii in. 2017, Kolb i in. 2014). Efekt aktywacji inflammasomu w przebiegu choroby nowotworowej jest również zależny od tkanki. Dobrym przykładem jest delecja ASC w modelu raka skóry indukowanego kancerogenem, gdzie brak ASC w komórkach szpikowych hamuje rozwój nowotworu skóry, a usunięcie go w keratynocytach – promuje. W modelu raka jelita grubego związanego z jego zapaleniem, inflammasom NLRP3 działa poprzez komórki szpikowe, podczas gdy inflammasom NLRC4 odgrywa główną rolę w komórkach nabłonkowych. Zatem interpretacja roli różnych inflammasomów w rozwoju nowotworu musi uwzględniać typy tkanek, co wymaga dodatkowych badań obejmujących zwierzęce modele „knock-out”, czyli posiadające delecje określonych genów. Zastosowanie jakiegokolwiek terapii ukierunkowanej na inflammasomy w leczeniu raka zależy od możliwości określenia, kiedy takie terapie będą korzystne, a kiedy będą szkodliwe ze względu na specyficzną dla sytuacji funkcję inflammasomu w danym typie nowotworu. Na przykład, blokowanie sygnalizacji IL-1 $\beta$  w komórkach czerniaka z przerzutami i w raku piersi może być korzystne, ponieważ wykazano, że IL-1 $\beta$  sprzyja postępowi nowotworu i przerzutom w tych nowotworach. Jednak blokowanie IL-1 $\beta$  może zmniejszać skuteczność tradycyjnych środków chemioterapeutycznych, jeśli są stosowane w kombinacji. Inflammasomy mogą stanowić obiecujący cel w terapii i zapobieganiu nowotworom, chociaż konieczne są dodatkowe badania w celu określenia precyzyjnej funkcji inflammasomów podczas rozwoju i postępu nowotworu (Kolb i in. 2014).

Mutacje NLRP3 są odpowiedzialne za zestaw rzadkich chorób zapalnych znanych jako syndromy związane z kriopiryną (*ang. Cryopyrin-associated periodic syndromes*, CAPS). CAPS są chorobami dziedzicznymi charakteryzującymi się nawracającą gorączką i stanem zapalnym i składają się z trzech zaburzeń autozapalnych, które tworzą kontinuum kliniczne. Choroby te to rodzinny zespół przeziębienia autozapalnego (*ang. familial cold autoinflammatory syndrome*, FCAS), zespół Muckle-Wellsa (*ang. Muckle-Wells syndrome*, MWS) i przewlekły dziecięcy neurologiczny stawowy zespół skórny (*ang. neonatal-onset multisystem inflammatory disorder*, NOMID). Mutacje powodują konstytutywną aktywację inflammasomu NLRP3 i wynikające z tego nadmierne wytwarzanie IL-1 $\beta$  (Wilson i Cassel 2010). Ponadto, aktywacja inflammasomu jest również obserwowana podczas przebiegu złożonych lub nabytych stanów zapalnych (takich jak dna moczanowa, pseudo-dna moczanowa, krzemica, azbestoza, cukrzyca typu 2); NLRP3 - zewnętrznych inflammasomopatii, czyli zaburzeń zapalnych, w których pośredniczy IL-1 $\beta$ , wywołanych defektami składników regulacyjnych zewnętrznych dla inflammasomu [liczne stany autozapalne, w tym rodzinna gorączka śródziemnomorska (*ang. familial Mediterranean fever*, FMF), ropne zapalenie stawów z zespołem

piodermii zgorzelinowej i trądziku (*ang. pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne, PAPA*), hiperimmunoglobulinemia D z zespołem okresowej gorączki (*ang. hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, HIDS*) i zespół Schnitzlera]. Do chorób zapalnych związanych z NLR należą również inne choroby (takie jak wielokrotna choroba autoimmunologiczna związana z bielactwem i choroba Crohna) (Wilson i Cassel 2010). Zapalenie układu nerwowego jest rozpoznawane jako istotny czynnik w patologii zarówno ostrych, jak i przewlekłych stanów neurologicznych. W danej pracy (Swanton i in. 2018) zostały omówione dowody na uczestnictwo inflammasomu w patologii stanów neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona, epilepsja i ostra degeneracja po urazie mózgu lub udarze wraz z przeglądem leków ukierunkowanych na inflammasom NLRP3. Podsumowując, zastosowanie inhibitorów NLRP3 ma duży potencjał terapeutyczny w leczeniu chorób zapalnych oraz autoimmunologicznych o różnorodnej etiologii.

Nadmierne zapalenie wywołane przez aktywację inflammasomu może być niepożądanym zjawiskiem w wielu typach nowotworów stąd też, inhibitory inflammasomu wydają się być obiecującym podejściem w ich zapobieganiu i leczeniu. Obecnie wykazano, że wiele leków i cząsteczek reguluje aktywność inflammasomu, jednak niektóre z nich są ukierunkowane na niekanoniczną ścieżkę sygnalizacyjną inflammasomu lub pośrednio wpływają na jego funkcje za pośrednictwem innych efektorów (na przykład inhibitory kaspazy). W jednej z najnowszych prac przeglądowych (Xu i in. 2019) zostały wymienione inhibitory ukierunkowane na kanoniczną ścieżkę sygnalizacyjną inflammasomu wśród których znajdują się leki już stosowane w praktyce klinicznej (Talidomid, Anakinra), kandydaci na leki testowane w badaniach klinicznych (antagoniści P2X7R, przeciwciało monoklonalne przeciw IL-1 - Canakinumab, antagoniści szlaku sygnałowego NF- $\kappa$ B - Partenolid, Andrografolid) oraz potencjalne leki przeciwnowotworowe (inhibitory kaspazy 1 – Pralnakasan, VX-765, Ac-YVAD-CHO oraz specyficzne inhibitory NLRP3 – Gliburid i MCC950). Niemniej jednak, wiele z wyżej wymienionych potencjalnych leków ma ograniczone zastosowanie z powodu silnych efektów ubocznych (na przykład Talidomid posiada silne właściwości teratogenne, czyli wywołuje mutacje). Celowana inhibicja inflammasomu NLRP3 może być korzystna w terapii przeciwnowotworowej ze względu na możliwość redukcji uwolnienia IL-18, która indukując zależną od PD-1 immunosupresję, sprzyja rozwojowi nowotworu (Terme i in. 2011). Potencjalne leki posiadające najbardziej obiecujące właściwości terapeutyczne przy wywołaniu najmniejszych skutków ubocznych zostaną omówione w następnym rozdziale.

Podczas kontrolowanych badań środków przeciwko cytokinom (w tym przeciwko IL-1) anakinry, kanakinumabu i rilonaceptu stwierdzono więcej zakażeń górnych dróg oddechowych typu wirusowego w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Należy pamiętać, że zakażenia tego typu są również zgłaszane dla wszystkich typów leków biologicznych (Dinarello i van der Meer 2013). Immunosupresję można zatem zminimalizować poprzez celowanie w konkretne inflammasomy, takie jak NLRP3, pozostawiając inne, takie jak NLRC4 i AIM2, funkcjonalne i zachowując w ten sposób niektóre aspekty reakcji zapalnej (Swanton i in. 2018). Przewagą niskocząsteczkowych inhibitorów inflammasomu NLRP3 nad lekami biologicznymi w leczeniu chorób lub zespołów klinicznych układu nerwowego jest ich przenikalność przez barierę krew-mózg, przez którą wysokocząsteczkowe leki, takie jak przeciwciała, nie są zdolne do przedostania się. Dodatkowo, produkcja małowcząsteczkowych związków chemicznych jest tańsza od produkcji leków biologicznych, wymagających wykorzystania systemów ekspresyjnych (Reynolds i in. 2013).

#### 4. Leki oddziałujące na inflammasom NLRP3

Współcześnie stosowane sposoby leczenia chorób związanych z NLRP3 obejmują głównie środki biologiczne skierowane przeciwko IL-1, jak na przykład rekombinowany antagonist receptoru IL-1 - Anakinra, przeciwciało neutralizujące IL-1 $\beta$  - Canakinumab i dimeryczne fuzyjne białko wyłapujące IL-1 - Rilonacept. Wymienione leki okazały się skuteczne w leczeniu CAPS oraz zostały poddane badaniom klinicznym w odniesieniu do innych chorób związanych z IL-1 $\beta$  (Dinarello i van der Meer 2013). Poza tym, wykazano, że kilka małych cząsteczek hamuje inflammasom NLRP3. Specyficzne niskocząsteczkowe inhibitory inflammasomu NLRP3 oddziałujące bezpośrednio z jego składnikami oraz posiadające pożądaną właściwość terapeutyczną zostały ostatnio wymienione

oraz scharakteryzowane przez Y. Yang i współpracowników w 2019 r. (Yang i in. 2019). Należą do nich MCC950, CY-09, OLT1177 (zaburzające aktywność ATP-azową NLRP3), Tranilast (zaburzający oligomeryzację NLRP3) oraz oridonina (oddziaływująca z Cysteiną 279 NLRP3) (Tab.1).

**Tab.1.** Potencjalne leki posiadające najbardziej obiecujące właściwości terapeutyczne (zmodyfikowano za Swanson KV i in. 2019)

Inhibitor	IC50	Mechanizm inhibicji	Status kliniczny
MCC950	8 nM	Oddziałuje z motywem Walkera B w domenie NACHT NLRP3	II faza
CY-09	5 μM	Oddziałuje z motywem Walkera A w domenie NACHT NLRP3	-
Oridonina	0,5 μM	Tworzy wiązania kowalencyjne z cysteiną 279 NLRP3 w domenie NACHT	-
Tranilast	25-50 μM	Hamuje oligomeryzację NLRP3 w sposób niezależny od ATPazy	Zatwierdzony
OLT1177	1-100 nM (u myszy) 1 μM (u ludzi)	Hamuje oligomeryzację NLRP3 w sposób zależny od ATPazy	II faza

Niskocząsteczkowy selektywny inhibitor inflammasomu NLRP3 o nazwie MCC950 został opisany przez Coll i in. w 2015 r. (Coll i in. 2015). MCC950 hamuje zarówno kanoniczną, jak i niekanoniczną aktywację NLRP3 w makrofagach mysich, ludzkich oraz ludzkich jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC). MCC950 oddziałuje bezpośrednio z motywem Walkera B w domenie NACHT NLRP3, blokując w ten sposób hydrolizę ATP i aktywację inflammasomu NLRP3 (Coll i in. 2019). Doświadczenia *in vivo* wykazały, że MCC950 zmniejsza wydzielanie IL-1β i IL-18, tym samym łagodząc nasilenie doświadczalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (*ang. experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE*) w oparciu o mysim model ludzkiego stwardnienia rozsianego (*ang. multiple sclerosis, MS*). Ponadto Gordon i in. w 2018 r. (Gordon i in. 2018) wykazali, że farmakologiczne hamowanie aktywacji inflammasomu NLRP3 przy doustnym leczeniu z wykorzystaniem MCC950 może chronić przed zwyrodnieniem dopaminergicznym w mysim modelu Choroby Parkinsona. Wyniki te wskazują, że MCC950 może stanowić obiecujący środek do łagodzenia zwyrodnienia dopaminergicznego. Zatem MCC950 może znaleźć zastosowanie w leczeniu stanów chorobowych, w których uczestniczy kanoniczna i / lub niekanoniczna aktywacja inflammasomu NLRP3, jak na przykład choroby autozapalne i autoimmunologiczne (Coll i in. 2015).

W 2017 roku (Jiang i in. 2017) stwierdzono że C172, nieskokocząsteczkowy inhibitor błonowego regulatora przewodnictwa CFTR (*ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) hamuje aktywację inflammasomu NLRP3. O ile następne badania wykazały, że zahamowanie NLRP3 nie jest związane z aktywnością kanału CFTR, na podstawie C172 został zsyntetyzowany analog CY-09 selektywnie zaburzający aktywację inflammasomu NLRP3. Jiang i współpracownicy wykazali (2017), że CY-09 może bezpośrednio wiązać się z motywem Walkera A domeny NACHT białka NLRP3, ale nie NLRC4, NLRP1, NOD2 lub RIG-1, zaburzając wiązanie ATP, co uniemożliwia oligomeryzację inflammasomu NLRP3 i hamuje jego aktywność. Ponadto, CY-09 wykazywał dobry profil farmakokinetyczny pod względem bezpieczeństwa, stabilności i biodostępności po podaniu doustnym i może być stosowany do blokowania aktywacji inflammasomu NLRP3, co potwierdzono na mysim modelu chorób związanych z NLRP3. Biorąc pod uwagę rolę zapalenia zależnego od NLRP3 w postępie dny moczaniowej, choroby Alzheimera i miażdżycy, CY-09 lub jego pochodne mogą być wykorzystane do opracowania nowych leków skierowanych na NLRP3 w przypadku tych właśnie chorób (Jiang i in. 2017).

Pierwszym inhibitorem inflammasomu NLRP3 zbadanym na ludziach był OLT1177, cząsteczka β-sulfonilu nitrylu. OLT1177 zmniejsza uwalnianie IL-1β i IL-18 poprzez hamowanie zarówno kanonicznej, jak i niekanonicznej aktywacji NLRP3 oraz nie wykazuje wpływu na inflammasomy NLRC4 i AIM2. OLT1177 zmniejsza aktywność ATPazy rekombinowanego NLRP3,

co sugeruje jego bezpośredni wpływ na oligomeryzację NLRP3. Wyniki 1 fazy badań klinicznych na zdrowych ludziach, otrzymujących 1000 mg OLT1177 dziennie przez 8 dni pokazują, że OLT1177 jest bezpieczny i dobrze tolerowany, osiąga znaczącą ekspozycję oraz ma długi okres półtrwania bez toksyczności klinicznej, hematologicznej lub narządowej. Dodatkowo, po aktywacji inflammasomu NLRP3 za pomocą LPS i ATP *in vitro* OLT1177 zmniejsza wydzielanie IL-1 $\beta$  w porównywalny z MCC950 sposób (Marchetti i in. 2018).

Tranilast - to lek przeciwalergiczny opracowany przez Kissei Pharmaceuticals, który w 1982 roku został zatwierdzony w Japonii i Korei Południowej do leczenia astmy oskrzelowej (Darakhshan i Pour 2015). Wykazano jego bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, astmy oskrzelowej, atopowego zapalenia skóry, restenozy wieńcowej i chorób zwłóknieniowych (Darakhshan i Pour 2015). Huang i współpracownicy (2018) wykazali w swojej pracy (Huang i in. 2018), że Tranilast posiada właściwości selektywnej inhibicji inflammasomu NLRP3 u makrofagów, ale nie ma wpływu na aktywację inflammasomu AIM2 lub NLRC4. W przeciwieństwie do CY-09, Tranilast bezpośrednio wiąże się z domeną NACHT NLRP3 i tłumi składanie inflammasomu NLRP3 przez blokowanie oligomeryzacji NLRP3 w sposób niezależny od ATPazy. Eksperymenty *in vivo* pokazują, że Tranilast ma niezwykle działanie zapobiegawcze lub terapeutyczne w kontekście mysich modeli chorób ludzkich związanych z inflammasomem NLRP3, w tym dnawego zapalenia stawów, CAPS i cukrzycy typu 2. Ponadto, Tranilast jest aktywny *ex vivo* na komórkach jednojądrzastych płynu maziowego od pacjentów z dną moczaniową. Zatem, Tranilast jest potencjalnym środkiem terapeutycznym w leczeniu chorób powiązanych z NLRP3 (Darakhshan i Pour 2015).

Ostatnie badania He i współpracowników z 2018 r. (He i in. 2018) wyjaśniły podstawowe mechanizmy przeciwwzapalnego działania oridoniny - głównego składnika aktywnego tradycyjnego chińskiego zioła leczniczego *Rabdosia rubescens*. Oridonina może specyficznie hamować kanoniczną aktywację inflammasomu NLRP3, ale nie ma wpływu na aktywację inflammasomu AIM2 lub NLRC4 oraz na niekanoniczną aktywację NLRP3, ekspresję pro-IL-1 $\beta$  i sekrecję TNF- $\alpha$ . Oridonina tworzy wiązania kowalencyjne z cysteiną 279 NLRP3 w domenie NACHT, co zapobiega interakcji NEK7 – NLRP3, a następnie aktywacji inflammasomu NLRP3. Co ważne, oridonina wywiera zarówno działanie zapobiegawcze, jak i terapeutyczne na mysie modele zapalenia otrzewnej, dnawego zapalenia stawów i cukrzycy typu 2, poprzez hamowanie aktywacji NLRP3 (He i in. 2018).

## 5. Wnioski

Podsumowując, inflammasom NLRP3 ma obecnie największy potencjał terapeutyczny wśród innych inflammasomów w leczeniu chorób o różnej etiologii, których rozwój jest promowany lub wywołany stanem zapalnym. W ciągu ostatnich kilku lat wytworzono wiele niskocząsteczkowych selektywnych inhibitorów inflammasomu NLRP3, wśród których najbardziej obiecującymi związkami wydają się być MCC950, CY-09, OLT1177, Tranilast oraz oridonina. Jednak ze względu na wielofazowy postęp wielu schorzeń należy zachować ostrożność, aby zidentyfikować te etapy choroby, w których hamowaniu skuteczne będą terapie ukierunkowane na stan zapalny.

## 6. Literatura

- Broz P, Dixit VM (2016) Inflammasomes: Mechanism of Assembly, Regulation and Signalling. *Nature Reviews Immunology* 16 (7): 407–20.
- Coll RC, James RH, Day CJ i in. (2019) MCC950 Directly Targets the NLRP3 ATP-Hydrolysis Motif for Inflammasome Inhibition. *Nature Chemical Biology* 15 (6): 556–59.
- Coll RC, Robertson AAB, Chae JJ i in. (2015) Potential Therapeutic for Inflammatory Diseases. *Nature Medicine* 21 (3): 248–55.
- Darakhshan S, Pour AB (2015) Tranilast: A Review of Its Therapeutic Applications. *Pharmacological Research* 91: 15–28.
- Dinarelo CA, van der Meer JWM (2013) Treating Inflammation by Blocking Interleukin-1 in Humans. *Seminars in Immunology* 25 (6): 469–84.



- Galluzzi L, Buqué A, Kepp O i in. (2017) Immunogenic Cell Death in Cancer and Infectious Disease. *Nature Reviews Immunology* 17 (2): 97–111.
- Gordon R, Albornoz EA, Christie DC i in. (2018) Inflammasome Inhibition Prevents -Synuclein Pathology and Dopaminergic Neurodegeneration in Mice. *Science Translational Medicine* 10 (465): 1–13.
- He H, Jiang H, Chen Y i in. (2018). Oridonin Is a Covalent NLRP3 Inhibitor with Strong Anti-Inflammasome Activity. *Nature Communications* 9 (1): 1–12.
- Huang Y, Jiang H, Chen Y i in. (2018) Tranilast Directly Targets NLRP 3 to Treat Inflammasome-driven Diseases. *EMBO Molecular Medicine* 10 (4): 1–15.
- Jiang H, He H, Chen Y i in. (2017) Identification of a Selective and Direct NLRP3 Inhibitor to Treat Inflammatory Disorders. *Journal of Experimental Medicine* 214 (11): 3219–38.
- Kolb R, Liu GH, Janowski AM i in. (2014) Inflammasomes in Cancer: A Double-Edged Sword. *Protein and Cell* 5 (1): 12–20.
- Marchetti C, Swartzwelter B, Gamboni F i in. (2018) OLT1177, a  $\beta$ -Sulfonyl Nitrile Compound, Safe in Humans, Inhibits the NLRP3 Inflammasome and Reverses the Metabolic Cost of Inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115 (7): E1530–39.
- Martinon F, Burns K, Tschopp J (2002) The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of ProIL- $\beta$ . *Molecular Cell* 10 (2): 417–26.
- Reynolds T, de Zafra C, Kim A i in. Overview of Biopharmaceuticals and Comparison with Small-molecule Drug Development, w: Plitnick LM i Herzyk DJ (red.) *Nonclinical Development of Novel Biologics, Biosimilars, Vaccines and Specialty Biologics* (2013) Elsevier: 3–33.
- Schroder K, Tschopp J (2010) Leading Edge The Inflammasomes. *Cell* 140: 821–32.
- Swanson KV, Deng M, Ting JPY (2019) The NLRP3 Inflammasome: Molecular Activation and Regulation to Therapeutics. *Nature Reviews Immunology* 19 (8): 477–489.
- Swanton T, Cook J, Beswick JA i in. (2018) Is Targeting the Inflammasome a Way Forward for Neuroscience Drug Discovery? *SLAS Discovery* 23 (10): 991–1017.
- Terme M, Ullrich E, Aymeric L i in. (2011) IL-18 Induces PD-1-Dependent Immunosuppression in Cancer. *Cancer Research* 71 (16): 5393–99.
- Wilson SP, Cassel SL (2010) Inflammasome-Mediated Autoinflammatory Disorders. *Postgraduate Medicine* 122 (5): 125–33.
- Yang Y, Wang H, Kouadir Mi i in. (2019) Recent Advances in the Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Activation and Its Inhibitors. *Cell Death and Disease* 10 (2): 128

## 10. Pierwotne nefropatie jako główna przyczyna zespołu nerczycowego w kontekście nieswoistej odpowiedzi immunologicznej

Primary nephropathy as the main cause of nephrotic syndrome in the context of a non-specific immune response

Sebastian Mertowski <sup>(1)</sup>, Krzysztof Gosik <sup>(1)</sup>, Izabela Morawska<sup>(1)</sup>, Julia Wojnicka <sup>(2)</sup>, Wojciech Załuska <sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>(2)</sup>Katedra Genetyki i Mikrobiologii, Uniwersytet Marii-Curie –Skołdowskiej w Lublinie

<sup>(3)</sup>Katedra i Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Opiekun naukowy: Dr hab. n.med. Ewelina Grywalska

Adres do korespondencji: mertowskisebastian@gmail.com

Praca subsydiowana z grantu naukowego NCN nr UMO-2016/23/B/NZ6/02844

Słowa kluczowe: zaburzenie odporności wrodzonej, choroby nerek, interleukiny

### Streszczenie

Pierwotne nefropatie stanowią jedną z głównych przyczyn zespołów nerczycowych u pacjentów. Zespół nerczycowy charakteryzuje się wysokim białkomoczem (powyżej 3g/dobę), hiperlipidemią oraz hipoalbuminemią, które świadczą o upośledzeniu filtracji przez kłębuszki nerkowe. Sugeruje się, że zaburzenie to może mieć różne pochodzenie i być wynikiem wielu nakładających się czynników chorobotwórczych. Jednakże w przypadku pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek szczególnie etiopatogeneza nie została do tej pory jednoznacznie stwierdzona. Jednym z ważniejszych czynników mogących mieć wpływ na rozwój pierwotnych nefropatii może być odporność nieswoista, odpowiadająca za inicjację rozwoju procesów zapalnych. Jest to możliwe poprzez produkcję czynników pro-zapalnych takich jak cytokiny, interleukiny czy czynniki TNF, które w istotny sposób mogą mieć znaczenie w rozwoju pierwotnych nefropatii.

### 1. Wstęp

Choroby nerek stanowią narastający problem we współczesnym społeczeństwie, zwłaszcza w kontekście jednostek chorobowych związanych z dysfunkcją pracy kłębuszków nerkowych odpowiadających za filtrację krwi nazywanych glomerulopatią bądź nefropatią. Patogeneza glomerulopatii obejmuje dwa główne typy tych schorzeń: pierwotne i wtórne. Nefropatie wtórne są wynikiem innych chorób występujących w organizmie pacjenta takich jak np. toczeń, cukrzyca, reumatoidalne zapalenie stawów. W przeciwieństwie do nich nefropatie pierwotne są pierwszą i główną przyczyną dysfunkcji nerek (Woo i in. 2019). Dodatkowo dane literaturowe grupują glomerulopatie także na dwie inne kategorie: proliferacyjne wśród, których występują takie schorzenia jak nefropatia IgA, Poinfekcyjne proliferacyjno błoniaste zapalenia kłębuszków nerkowych, szybko postępująca glomerulopatia charakteryzujące się zmianą ilości komórek w kłębuszku nerkowym oraz nieproliferacyjne, do których zalicza się Chorobę minimalnej zmiany, Ogniskowa segmentowa stwardnienie kłębuszków nerkowych, Nefropatie błoniastą gdzie nie obserwuje się zmian w ilości komórek w kłębuszku (Woo i in. 2019). Dane literaturowe wskazują, że przypadki kliniczne należące do glomerulopatii nieproliferacyjnych są związane z występowaniem u osób chorych zespołu nerczycowego (Tab. 1.) Zespół nerczycowy charakteryzuje się wystąpieniem pewnych cech klinicznych takich jak zwiększona ilość białka w moczu, której towarzyszy zmniejszona ilość białka we krwi, zwiększony poziom lipidów we krwi oraz charakterystyczne obrzęki u pacjentów (Hamilton i in. 2019).W przypadku pierwotnych nieproliferacyjnych nefropatii ich etiopatogeneza wciąż nie jest jednoznacznie rozpoznana. Jednym z czynników mający istotny wpływ na rozwój kłębuszkowego zapalenia jest działanie układu odpornościowego oraz nadmierna reakcja zapalna.

**Tab. 1.** Charakterystyka najczęstszych chorób zespołu nerczycowego (na podstawie Yan 2019; Bomback i Fervenza 2018; Sethi i in. 2015).

	<b>FSGS</b>	<b>MCD</b>	<b>MGN</b>
<b>Występowania</b>	Najczęstszą przyczyną zespołu nerczycowego u dorosłych. Częstość występowania jest 2-3 razy większa u osób czarnych poniżej 45 roku życia.	Przeważają choroby u dzieci (90% zespołu nerczycowego u dzieci poniżej 10 lat) i 15% zespołu nerczycowego u dorosłych. Występuje w populacji azjatyckiej niż w Europie i Ameryce Północnej i jest rzadki w populacji Afryki.	Czy 75-85% jest pierwotną nefropatią (a Orly 20-25% to wtórna nefropatia związana z rakiem, TRU i lekami). Może wystąpić we wszystkich grupach etnicznych niezależnie od płci. Jednak dane literaturowe sugerują, że częściej dotyka białych mężczyzn po 40 roku życia.
<b>Opis choroby</b>	Uraz komórki nabłonkowej kłębuszków lub podocytów, który powoduje śmierć komórki lub jej oderwanie od podstawowej błony podstawnej kłębuszków (przez integrynę, podolaninę i dystroglikan). Nieleczona może prowadzić do niewydolności nerek	Reprezentuje fundamentalne zaburzenie cytoszkieletu podocytów i przepony szczelinowej, być może w związku z wytwarzaniem rozpuszczalnego czynnika immunologicznego.	Charakterystyczne zmiany histologiczne są spowodowane tworzeniem się kompleksów immunologicznych między podocytom a błoną podstawową kłębuszków nerkowych. Kompleksy te zakłócają funkcję podocytów i klinicznie powodują zespół nerczycowy.
<b>Zmiany w biopsji</b>	W mikroskopii świetlnej widać stwardnienie kłębuszków nerkowych, segmentalne zniszczenie naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych	Normalne, w mikroskopii świetlnej nie odnotowano żadnych zmian.	W mikroskopii świetlnej wykazano pogrubione pętle kapilarne i zmiany strukturalne w kłębuszkowej błonie podstawnej.
<b>Serologia</b>	Niespecyficzne wykazano, że podwyższone stężenie w surowicy - suPER, która jest rozpuszczalnym receptorem urokinazowym u 2/3 pacjentów).	Niespecyficzne (ekspresja CD80 na podocytach).	Przeciwciała anty-PLA1R (połączenie receptora fosfolipazy A2 typu M 1).
<b>Objawy kliniczne</b>	Białkomocz (> 3 g / d - 70% przypadków), nadciśnienie tętnicze, krwimocz mikroskopowy i niewydolność nerek (30-45% przypadków)	Białkomocz (> 3,5 g / d), hipalbuminemia, hiperlipidemia, hiperliduria .	Białkomocz (> 3,5 g / d 60% przypadków), hipalbuminemia (60% przypadków), hiperlipidemia (50% przypadków) nadciśnienie (30% przypadków).

## 2. Odporność nieswoista w patogenezie nefropatii

Choroby kłębuszkowe, objawiające się klinicznie białkomoczem, krwimoczem lub azotemią, wynikają ze złożonych procesów chorobowych. Ta złożoność jest napędzana przez genom danej osoby, unikalne ekspozycje środowiskowe i, co ważne, przez ich interakcje za pośrednictwem wrodzonych i adaptacyjnych odpowiedzi immunologicznych. Na które składają się bariery fizyczne, cząsteczki immunologiczne we krwi, wydzielin hamujące zakażenie drobnoustrojami oraz komórki odpornościowe z receptorami rozpoznającymi wzorce (PRR - ang. patter recognition receptors) na ich powierzchni komórkowej. Natomiast PRR rozpoznają motywy molekularne wspólne dla patogenów mikrobiologicznych. znane jako wzorce molekularne związane z patogenem (PAMP – ang. pathogen associated molecular patterns). Cząsteczki związane z uszkodzeniem wzoru

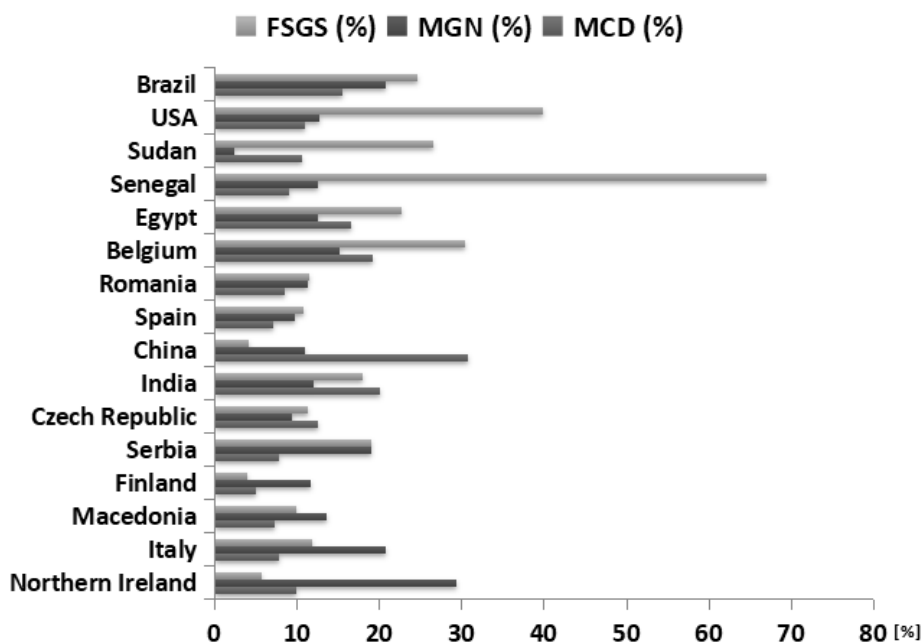
cząsteczkowego (DAMP – ang. Damage Associated Molecular Patterns) pochodzące z komórek gospodarza poddanych stresowi i, podobnie jak PAMP, aktywują wrodzony układ odpornościowy który jest stale obecny i gotowy do reagowania na patogeny w przeciwieństwie do adaptacyjnego układu odpornościowego (Suresh i Mosser 2013). Nie polega on jednak na rearanżacjach genów ani ekspansji klonalnej. Głównymi efektorami poprzez które wrodzony układ odpornościowy pośredniczy w uszkodzeniu kłębuszków, są układ dopełniacza i komórki odpornościowe, takie jak komórki dendrytyczne (DC), makrofagi i neutrofile. Szlak dopełniacza odgrywa centralną rolę we nieswoistej odporności organizmu, gdzie zapewnia ochronę przed infekcją i reguluje procesy zapalne. Pierwotne defekty składników dopełniacza lub ich rozregulowanie przez aktywację lub hamowanie autoprzeciwciał może pośredniczyć w uszkodzeniu nerek. Ponadto procesy, które odbywają się poza układem dopełniacza, takie jak te wywołane przez adaptacyjny układ odpornościowy, mogą prowadzić do kolejnych zmian, które w konsekwencji i tak prowadzą do zaangażowania szlaków dopełniacza, które następnie modyfikują fenotyp choroby (Noris i Remuzzi 2013; Thurman i Nester 2016).

Dzięki temu, że układ odpornościowy w dużej mierze działa na podstawie rozpoznawania antygenów. W wyniku tego działania jest w stanie wywołać lub stłumić reakcje zapalne. Rozregulowanie tych niezwykle ważnych funkcji immunologicznych często odgrywa kluczową rolę w patogenezie kłębuszkowego zapalenia nerek, o czym świadczy liczba prób stworzenia terapii ukierunkowanych specjalnie na układ odpornościowy. To zaburzenia specyficznej odporności stanowiące pierwszą linię obrony organizmu są określone jako jeden z głównych czynników przyczyniających się do rozwoju tej choroby (Smith 2009; Robson 2009). Ważnym elementem tego rodzaju odporności są PRR, które rozpoznają wzorce molekularne patogenów, które obejmują TLR odpowiedzialne za wiązanie z ich powierzchnią różnych ligandów pochodzenia egzogenego i endogenego. W wyniku tych działań wywoływana jest kaskada reakcji w celu wytworzenia mediatorów prozapalnych, takich jak cytokiny, interleukiny i czynniki TNF, które powodują zapalenie. TLR są szeroko rozpowszechnione w ludzkim ciele i ulegają ekspresji na komórkach odpornościowych, takich jak komórki T, komórki B lub komórki dendrytyczne, ale można je również wykryć na kłębuszkowych komórkach mesangium. Jeśli te receptory są nadekspresjonowane, może wystąpić nadmierna reakcja odporności nieswoistej, powodująca zwrócenie się przeciwko gospodarzowi (Takeda i in. 2003; Smith 2009). Spośród 11 ludzkich receptorów TLR jest to TLR4 (określany również w literaturze jako CD284), oprócz TLR2 bierze udział w patogenezie związanej z zaburzeniami czynności nerek. TLR4 jest białkiem transbłonowym kodowanym u ludzi przez gen TLR4 zlokalizowany na chromosomie 9 w locus 9q33.1, a jego masa cząsteczkowa wynosi około 95 kDa (Kuzmich i in. 2017). Dotychczasowe dane literaturowe i badania koncentrują się głównie na roli tego receptora w rozwoju nefropatii cukrzycowej, co sugeruje, że może on być cząsteczką łączącą zapalenie i rozwój cukrzycy (typ I i typ II) (Lin i in. 2012; Robson 2009). Badania pokazują, że ekspresja TLR4 wzrasta w tkance tłuszczowej i mięśniach zarówno w modelach badań na zwierzętach opornych na insulinę, jak i na ludziach. Wynika to z wiązania TLR4 egzogennych ligandów bakteryjnych, wirusowych, grzybowych i hialuronowych lub siarczanu heparanu, które sprzyjają uszkodzeniu nerek w wyniku nasilenia stanu zapalnego (Verzola i in. 2014). Ostatnie badania pokazują, że fibrynogen może być również ligandem dla receptora TLR4. Związek ten indukuje dezorganizację F-aktyny i prowadzi do apoptozy podocytów przy użyciu jednego ze szlaków sygnałowych receptora (TLR4-p38 MAPK-NF- $\kappa$ B p65), co przyczynia się do rozwoju FSGS. Należy zauważyć, że rozpad apoptozy aktyny i podocytów jest jednym z czynników wywołujących zaburzenia czynności nerek i występowanie białka w moczu, które są charakterystyczne dla zespołu nerczycowego (Wang i in. 2018).

### 3. Występowanie nefropatii nieproliferacyjnych na świecie

Obecnie diagnoza choroby kłębuszkowej opiera się głównie na biopsji nerki (która jest złotym standardem diagnostycznym) i metodach jej interpretacji. Korelacje wyników biopsji z innymi często niejednoznacznymi testami wstępnymi stanowią wyzwanie dla współczesnych nefrologów zarówno pod względem leczenia, jak i zrozumienia etiopatogeneza tych chorób (Li i in. 2017). Dlatego poszukiwanie dodatkowych metod diagnostycznych wskazujących na różnicowanie

pierwotnej nefropatii jest ważnym elementem i wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Krajowe rejestry biopsji nerek są dostępne tylko w kilku krajach Europy Zachodniej, takich jak Francja, Włochy, Szkocja i Hiszpania, a w wielu krajach Europy Wschodniej takie rejestry bardzo często brakuje lub są niekompletne i nie podlegają aktualizacji (Volovät i in. 2013). Z kilku opublikowanych raportów można wywnioskować, że istnieją znaczące różnice w epidemiologii kłębuszkowego zapalenia nerek między Europą Wschodnią i Zachodnią, w których obserwuje się wyższą częstość występowania IgAN w Europie Wschodniej i niższą częstość MPGN w Europie Zachodniej (Okpechi i in. 2012). Szczegółowa analiza danych na podstawie dostępnej literatury pokazuje, że wśród pierwotnych nefropatii FSGS jest najczęściej diagnozowany w regionach afrykańskich, takich jak Senegal, Sudan lub Egipt, a także w USA lub Brazylii. W populacji europejskiej choroba ta najczęściej dotyka mieszkańców Belgii w porównaniu do innych Kraje europejskie. Dane z literatury powszechnej sugerują, że może to wynikać z dużej liczby afrykańskich populacji zamieszkujących te obszary. Analizując występowanie innej choroby, jaką jest MGN, można zauważyć, że w stosunku do FSGS i MCD częściej dotyka mieszkańców Irlandii Północnej, Włoch, Macedonii i Finlandii (Rys. 1.). Jednak w przypadku MCD najwyższy odsetek pacjentów obserwuje się w Indiach i Chinach oraz w Europie w Czechach (Okpechi i in. 2012; Volovät i in. 2013; Hamilton i in. 2019)



**Rys. 1.** Rozkład pierwotnych nefropatii w poszczególnych krajach, (FSGS - Segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych, MGN – Nefropatia błoniasta, MCD – Choroba minimalnej zmiany) (na podstawie Okpechi i in. 2012; Volovät i in. 2013; Hamilton i in. 2019).

#### 4. Pierwotna Nefropatia błoniasta (Idiopatyczna Nefropatia Błoniasta)

Nefropatia błoniasta (MN- ang. *Membranous Nephropathy*) to kłębuszkowe zapalenie nerek diagnozowane na podstawie histopatologicznej obserwacji kompleksów immunologicznych po stronie pozakapilarnej kłębuszkowej błony podstawnej. Jednakże kompleksy immunologiczne które gromadzą się w kłębuszkach na ten moment nie wskazują na ich konkretną etiologię, a w konsekwencji na etiologię idiopatycznej nefropatii błoniastej. Glomerulopatia błoniasta jest specyficzną dla kłębuszków chorobą autoimmunologiczną i jej występowanie ustępuje jedynie ogniskowemu stwardnieniu kłębuszków nerkowych. Idiopatyczne MN najczęściej występuje u pacjentów w wieku od 30 do 60 lat, przy czym mężczyźni są dwukrotnie bardziej narażeni na jej występowanie niż kobiety. Zdarzają się jednak przypadki występowania MN zarówno u dzieci, jak

i u bardzo starszych osób. Wśród diagnozowanych pacjentów prawie 70% pacjentów ma objawy zespołu nerczycowego, a pozostali zwracają uwagę kliniczną z powodu nieprawidłowości w osadzie moczu, takich jak białkomocz. W przypadku 50% przypadków można również zaobserwować krwimocz mikroskopowy, chociaż obfite ilości krwinek czerwonych są rzadkie. Innymi objawami towarzyszącymi temu zespołowi jest nadciśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek które z czasem postępu choroby pogłębiają się. Natomiast objawy immunologiczne jakimi są złoży immunologiczne składają się z IgG, głównie IgG4 i IgG1 antygenów, które długo uniknęły identyfikacji przez komórki regulatorowe, oraz kompleksu atakującego błonę dopełniacza C5b-9. Powodują one powstawanie ponad nabłonkowych złoży immunologicznych i aktywacja dopełniacza i są odpowiedzialne za upośledzenie czynności ściany kłębuszków kłębuszkowych, powodując białkomocz (Hamilton i in. 2019)

## 5. Choroba Minimalnej Zmiany

U osób dorosłych choroba minimalnej zmiany (MCD – ang. *Minimal Change Disease*) stanowi około 10–15% pacjentów z idiopatycznym zespołem nerczycowym U dzieci w wieku 1 roku MCD jest najczęstszą przyczyną zespołu nerczycowego, stanowiącą 70–90% pacjentów. Choroba minimalnej zmiany jest powszechnie uważana za zaburzenie komórek T, w którym pośredniczy czynnik krążący, który zmienia funkcję podocytów, powodując wysoki białkomocz. Istnieje hipoteza etiopatogenezy tej choroby, w której w początkowej fazie rozwoju następuje indukcja poprzez CD80 znajdującego się na podocytach kłębuszków nerkowych zmianę kształtu aktywny, która zmienia przepuszczalność kłębuszkową i powoduje białkomocz. Ekspresja CD80 może wynikać albo z bezpośredniego wiązania podocytów przez cytokiny z aktywowanych komórek T, albo z aktywacji receptorów Toll-podobnych (TLR) przez produkty wirusowe lub alergeny. Uznaje się, że w normalnych okolicznościach Ekspresja CD80 jest wyrażana tylko przejściowo, a białkomocz jest minimalny z powodu szybkiej odpowiedzi autoregulacyjnej przez krążące komórki regulatorowe T lub sam podocyt. Prawdopodobnie z powodu ekspresji czynników (cytotoksycznych związanych z limfocytami T (CTLA) -4, interleukiny (IL) -10 i prawdopodobnie transformujący czynnik wzrostu (TGF) - $\beta$ ), który reguluje w dół odpowiedź CD80 podocytów (Mishra i in. 2017).

Jednak w MCD występuje defekt w autoregulacji podocytów CD80. Powoduje to trwałą ekspresję CD80 i trwałą białkomocz jednakże wciąż jest to hipoteza. Obecnie metodą leczenia jest zmniejszenie zachorowalności w okresie ciężkiej albuminurii i utraty immunoglobulin, a nie zapobieganie postępowi choroby nerek., ponieważ w przeciwieństwie do innych pierwotnych nefropatii rokowania pacjenta są dobre a często choroba ulega remisji. Dlatego też terapia jest dostosowana, aby zminimalizować potencjalne skutki uboczne, dlatego też rozważanym działaniem jest stosowanie metod leczenia immunosupresyjnego bądź nie immunosupresyjnego (Mishra i in. 2017).

## 6. Ogniskowo Segmentalne Stwardnienie Kłębuszków Nerkowych

Chociaż większość przypadków FSGS (FSGS – ang. *Focal Segmental Glomerulosclerosis*) jest nadal uważana za idiopatyczną, to sama etiologia jak i mechanizmy związane z rozwojem FSGS są nadal wyjaśniane. Aby FSGS wytwarzał białkomocz w zakresie nefrotycznym lub w zakresie nie-nefrotycznym, muszą wystąpić zmiany w prawidłowej strukturze kłębuszkowej i funkcji. Normalna funkcja kłębuszkowa wymaga, aby trzy główne składniki filtra kłębuszkowego, a mianowicie komórki śródbłonka, podocyty i kłębuszkowa błona podstawna (GBM – ang. *glomerular base membrane*) pozostają nienaruszone i są w stanie zapewnić selektywną barierę filtracyjną. Specjalistyczne ścisłe połączenia między stopami podocytów tworzą szczelinę przepionową, która jest integralną częścią zapobiegania utracie białka w przestrzeni torebki Bowmana Mimo że obraz kliniczny FSGS jest często niejednorodny, główną cechą tej choroby jest białkomocz, co o uszkodzeniu bariery filtracyjnej Mikroskopowy obraz elektronowy wyraźnie ujawnia zniekształcenie normalnej architektury (lub wymazywanie) procesów stóp podocytów w FSGS. Kluczowym czynnikiem w patogenezie FSGS jest uszkodzenie i utrata podocytów (Reggiani i Ponticelli 2016). Uszkodzenia podocytów mogą prowadzić do łańcucha zdarzeń immunologicznych,

których kulminacją jest dezorganizacja struktury cytoszkieletu aktyny i fuzja szczelin filtracyjnych. Każdy rodzaj obrażeń powodujących poważne uszkodzenie komórek nabłonkowych może uwalniać wzorce molekularne białek, które są rozpoznawane przez TLR jako sygnały niebezpieczeństwa. Po zaalarmowaniu TLR rekrutują białka adaptacyjne, które aktywują kaskadę kinaz, które wzmacniają sygnał i przekształcają go w czynniki transkrypcyjne kodujące geny zapalne. Komórki zapalne i mediatory odporności wrodzonej mogą zakłócać funkcję podocytów, prowadząc do zmian strukturalnych i funkcjonalnych, które mogą wpływać na przepuszczalność kłębuszkową białek surowicy. Ponadto w środowisku zapalnym podocyty mogą wykazywać zwiększoną ekspresję głównego kompleksu zgodności tkankowej klasy II i mogą działać jako komórki prezentujące antygen (APC). Przechwytyują antygen i przygotowują go w postaci peptydu. Prezentacja antygenów komórkom T immunokompetentnym wymaga nie tylko kontaktu peptydu i jego receptora na komórce T, ale także kontaktu między cząsteczkami kostymulującymi na powierzchni APC i cząsteczkami adhezyjnymi na komórkach T. Działając jako APC, podocyty mogą również wyrażać B7-1 i CD40, które wiążą się z ogonami cytoplazmatycznymi  $\beta_1$  i  $\alpha_v\beta_3$  odpowiednio integryny. Wysoka ekspresja tych cząsteczek na podocytach może negatywnie oddziaływać z integrynami łącznikami, takie jak, talin, winkuliny, paksyliny i w przypadku kwasu  $\alpha_v\beta_3$  integryny. Nawet niewielka redukcja  $\beta_1$  integryny aktywacja może powodować głęboką zmianę cytoszkieletu podocytów, a w konsekwencji prowadzić do zaburzenia funkcji bariery kłębuszkowej i białkomoczem (Reggiani i Ponticelli 2016).

## 7. Podsumowanie

Pierwotne nieproliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek (w różnych podtypach) diagnozowana jest na całym świecie i dotychczasowe badania nie pozwoliły na stwierdzenie jednoznacznej etiopatogenezy występowania tego typu choroby. Zgodnie z literaturą przyczyn należy szukać w kontekście genetycznym jak i środowiskowym. O ile u chorych pacjentów diagnozować można pewnego rodzaju mutacje lub polimorfizmy, które predysponują je do częstszego zachorowania, to istotne znaczenie w przebiegu choroby ma układ immunologiczny, który produkuje przeciwciała oraz mediatory pro-zapalne wpływające na zmiany w obrębie kłębuszków nerkowych obserwowane w materiale histopatologicznym. Każdego roku pojawiają się nowe informacje na temat patogenezy pierwotnej nefropatii, jednak potrzeba wielu lat i badań z wielu dziedzin naukowych, aby w pełni zrozumieć mechanizmy tych chorób. Podejście genetyczne, które dzięki analizom genomowym z pewnością pozwala zlokalizować markery genetyczne wpływające na dysfunkcję nerek. Jednak do tej pory żaden z wykrytych wariantów genetycznych nie został w pełni zidentyfikowany i związany z patogenezą nefropatii.

## 8. Literatura

- Bomback AS, Fervenza FC (2018) Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. *American Journal of Nephrology* 47(1): 30-42.
- Hamilton P, Kanigicherla D, Brenchley P (2019) Primary Membranous Nephropathy as a Model of Autoimmune Disease. From Glomerulonephritis and Nephrotic Syndrome Edited by Thomas Rath, ISBN: 978-1-78984-314-9.
- Kuzmich NN, Sivak KV, Chubarev VN, i in. (2017) TLR4 Signaling Pathway Modulators as Potential Therapeutics in Inflammation and Sepsis. *Vaccines (Basel)* 5(4): pii: E34.
- Li C, Yao Z, Zhu M, i in. (2017) Biopsy-Free Prediction of Pathologic Type of Primary Nephrotic Syndrome Using a Machine Learning Algorithm. *Kidney Blood Press Research* 42(6): 1045-1052.
- Lin M, Yiu WH, Wu HJ, i in. (2012) Toll-like receptor 4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy. *Journal of American Society of Nephrology* 23(1): 86-102.
- Mishra OP, Kumar R, Narayan G. i in. (2017) *Pediatric Nephrology* 32: 1355.
- Noris M, Remuzzi G (2013) Overview of complement activation and regulation. *Seminars of Nephrology* 33(6): 479-92.

- Okpechi I, Duffield M, Swanepoel C (2012) Primary glomerular diseases: variations in disease types seen in Africa and Europe. *Portuguese Journal of Nephrology and Hypertension* 26(1): 1-7.
- Reggiani F, Ponticelli C (2016) Focal segmental glomerular sclerosis: do not overlook the role of immune response. *Journal of Nephrology* 29(4): 525-34.
- Robson MG (2009) Toll-like receptors and renal disease. *Nephron Experimental Nephrology* 113(1): e1-7.
- Sethi S, Glasscock RJ, Fervenza FC (2015) Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrology Dialysis Transplantation* 30(3): 375-84.
- Suresh R, Mosser DM (2013) Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. *Advances in Physiology Education* 37(4): 284-91.
- Smith KD (2009) Toll-like receptors in kidney disease. *Current Opinion in Nephrology Hypertension* 18(3): 189-96.
- Thameem F, Puppala S, Farook VS, i in. (2016) Genetic Variants in Toll-Like Receptor 4 Gene and Their Association Analysis with Estimated Glomerular Filtration Rate in Mexican American Families. *Cardiorenal Medicine* 6(4): 301-6.
- Thurman JM, Nester CM (2016) All Things Complement. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 11(10): 1856-1866.
- Takeda K, Kaisho T, Akira S (2003) Toll-like receptors. *Annual Review of Immunology* 21: 335-76
- Verzola D, Cappuccino L, D'Amato E, i in. (2014) Enhanced glomerular Toll-like receptor 4 expression and signaling in patients with type 2 diabetic nephropathy and microalbuminuria. *Kidney International* 86(6): 1229-1243.
- Volovăt C, Căruntu I, Costin C, i in. (2013) Changes in the histological spectrum of glomerular diseases in the past 16 years in the North-Eastern region of Romania. *BMC Nephrology* 14 (148): 1-7.
- Wang H, Zheng C, Xu X, i in. (2018) Fibrinogen links podocyte injury with Toll-like receptor 4 and is associated with disease activity in FSGS patients. *Nephrology (Carlton)* 23(5): 418-429.
- Woo KT, Chan CM, Lim C, i in. (2019) A Global Evolutionary Trend of the Frequency of Primary Glomerulonephritis over the Past Four Decades. *Kidney Diseases (Basel)* 5(4): 247-258.
- Yang EM (2019) Pathogenesis of Minimal Change Nephrotic Syndrome: A Review of the Underlying Molecular Mechanisms. *Child Kidney Diseases* 23(1): 1-6.



## **11. Epidemiologia astmy i wybranych chorób alergicznych u dzieci w wieku 6-9 lat w Katowicach (Polska)**

The prevalence of asthma and allergic diseases in children in Katowice (Poland): a cross-sectional survey

Bartłomiej Nowak<sup>(1)</sup>, Maciej Nowak<sup>(1)</sup>, Maksymilian Macherski<sup>(1)</sup>, Piotr Nakiela<sup>(1)</sup>, Aleksandra Gil<sup>(1)</sup>, Agnieszka Jarosińska<sup>(1)</sup>, Krzysztof Kocot<sup>(1)</sup>, Justyna Gawlewicz<sup>(1)</sup>, Joanna Lenart<sup>(1)</sup>, Wojciech Mrowicki<sup>(1)</sup>, Mateusz Jankowski<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(2)</sup> Katedra i Zakład Epidemiologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr n. med. Mateusz Jankowski

Bartłomiej Nowak: bartlomiej.nowak@med.sum.edu.pl

### **Streszczenie**

W ciągu ostatnich 25 lat w Polsce obserwuje się znaczący wzrost częstości występowania astmy wieku dziecięcego i innych chorób alergicznych. Celem badania była epidemiologiczna ocena częstości występowania astmy, objawów ze strony układu oddechowego oraz wybranych chorób alergicznych w populacji dzieci w wieku 6-9 lat w Katowicach. Badanie zrealizowano w modelu badania przekrojowego. Kwestionariusz skierowano do rodziców wszystkich dzieci w wieku 6-9 lat uczęszczających do szkół podstawowych w Katowicach. Uzyskano dane na temat 922 dzieci (odsetek odpowiedzi: 82.1%). Wśród osób biorących udział w badaniu 51.1% stanowiły dziewczęta (D), a 48.9% chłopcy (Ch). Obecność astmy deklarowało 7.3% badanych (Ch: 8.9%, D: 5.7%,  $p=0.1$ ), a u 6.6% badanych (Ch: 8.0%, D: 5.3%;  $p=0.3$ ) obecność astmy była potwierdzona przez lekarza. Obecność świstów lub gwizdów w klatce piersiowej kiedykolwiek deklarowano w przypadku 20.8% badanych (Ch: 23.7%, D: 18.1%,  $p=0.1$ ). Alergiczny nieżyt nosa występował u 25.8% badanych (Ch: 29.7%, D: 22.1%,  $p=0.03$ ), a u 22.1% dzieci alergiczny nieżyt nosa był potwierdzony przez lekarza (Ch: 25.5%, D: 18.9%,  $p=0.04$ ). Atopowe zapalenie skóry deklarowano w przypadku 23.9% dzieci (Ch: 25.1%, D: 22.7%;  $p=0.6$ ), przy czym u 20.5% badanych był on potwierdzony przez lekarza (Ch: 21.3%, D: 19.8%,  $p=0.8$ ).

### **1. Wstęp**

Epidemiologia jest interdyscyplinarną dziedziną, obecną we wszystkich dyscyplinach medycznych. Z punktu widzenia lekarza kluczowe jest poznanie częstości występowania chorób. Jedną z chorób, których częstość występowania wymaga stałego monitorowania z uwagi na nowe narażenia środowiskowe i zmiany cywilizacyjne jest astma. Epidemiologia astmy i innych chorób alergicznych u dzieci ulega zmianie. W ciągu ostatnich 25 lat w Polsce obserwuje się znaczący wzrost częstości występowania astmy wieku dziecięcego i innych chorób alergicznych. Istnieją również dowody naukowe wskazujące na niedodiagnozowanie astmy. Przykładowo, biorąc pod uwagę globalną populację, na oficjalnej stronie internetowej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) można znaleźć informację, że około 235 milionów osób żyje z astmą (WHO 2017), a The Global Asthma Report 2018 (GAN 2018) i Global Burden of Disease 2016 (Vos et al. 2017) oszacowało, że na astmę chorują około 339 mln osób na całym świecie. Różnica ta jest znacząca, dlatego tak ważne jest, aby regularnie monitorować częstość występowania astmy i chorób alergicznych.

Astma zwykle charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Definiuje ją występowanie świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu o zmiennej częstości i nasileniu oraz utrudnienie wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe o różnym nasileniu. Jest chorobą heterogenną - odmiana o etiologii alergicznej najczęściej rozpoznawana jest w dzieciństwie. Często towarzyszą jej inne choroby atopowe. Astma jest jedną

z najczęściej występujących przewlekłych chorób układu oddechowego. Chorobowość w populacji dorosłej wynosi do 18% (w Polsce 5,4%) (Niżankowska-Moglinicka i in. 2019).

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii IgE-zależnej. Najczęściej wywołany jest przez alergeny wziewne - pyłki roślin, alergeny roztoczy, zwierząt, grzybów i inne, rzadziej przez alergeny pokarmowe czy zawodowe. W Polsce choruje na ANN około 21% osób dorosłych, zachorowalność jest większa w młodszych grupach wiekowych, w krajach rozwiniętych i wśród mieszkańców aglomeracji miejskich (Niżankowska-Moglinicka i in. 2019).

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to zapalna, przewlekła, nawrotowa choroba skóry, zwykle o początku we wczesnym dzieciństwie, charakteryzująca się typową morfologią i lokalizacją zmian, nasilonym świądem oraz współistnieniem chorób atopowych u chorego i/lub członków rodziny. AZS należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 15-25% dzieci (około 4,7-9,2% Polskiej populacji) i 2-8% dorosłych. U zdecydowanej większości dzieci, AZS zaczyna się przed ukończeniem 5 roku życia. Tylko u niespełna 17% dorosłych chorych na AZS objawy występują dopiero po okresie dojrzewania (Niżankowska-Moglinicka i in. 2019).

Epidemiologiczna ocena częstości występowania astmy jest cyklicznie prowadzona przez Global Asthma Network (GAN), które jest ogólnosiwiatowym porozumieniem International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) i International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), mającym na celu poprawę wykrywalności astmy, opieki nad chorymi i powszechności dostępu do leków, szczególnie w krajach słabo i średnio rozwiniętych. Aktualnie 377 centrów w 135 krajach jest częścią inicjatywy GAN, w tym 4 w Polsce. Zajmują się one zdobywaniem informacji i przeprowadzaniem badań na temat częstości występowania astmy, jej nasilenia, narodowych wytycznych dotyczących leczenia oraz dostępności i przystępności cenowej podstawowych leków. Rezultaty przedstawiane są w Global Asthma Report. Aktualnym zadaniem organizacji jest zmniejszenie o 50% spowodowanych astmą nieplanowanych wizyt lekarskich, czasu spędzonego poza szkołą lub pracą, ostrości i śmiertelności astmy oraz proporcji osób o symptomach astmy nie korzystających z wziewnych glikokortykosteroidów do 2025 roku (GAN 2012).

## 2. Materiały i metody

Badanie przeprowadzone w modelu badania przekrojowego. Do badania zaproszono losowo wybrane 50 % wszystkich placówek szkół podstawowych w Katowicach. Badanie przeprowadzono w grupie 1123 dzieci w wieku 6-9 lat, uczniów szkół podstawowych w Katowicach i ich rodziców bądź opiekunów prawnych w okresie od grudnia 2017 do lutego 2018. Kwestionariusz został stworzony i zwalidowany przez Global Asthma Network na wzór kwestionariusza ISAAC (Ellwood et. al 2005), przetłumaczony z języka angielskiego na polski, a następnie przetłumaczony z powrotem na angielski przez niezależną instytucję lokalną, w celu standaryzacji. Papierowe kwestionariusze dostarczono poprzez szkoły podstawowe do rodziców lub opiekunów wszystkich dzieci w wieku od 6 do 9 lat w celu wypełnienia przez rodziców lub przez opiekunów prawnych. Przygotowano dwie wersje kwestionariuszy: dotyczący stanu zdrowia dzieci oraz dotyczący stanu zdrowia rodziców bądź opiekunów prawnych. Kwestionariusz dedykowany dla dorosłych zawierał 42 pytania dotyczące stanu zdrowia, warunków mieszkalnych oraz nałogów. Wersja kwestionariusza dotycząca dzieci młodszych zawierała 68 pytań podzielonych na 4 części. Pierwsza dotyczyła ogólnych informacji takich jak: wiek, płeć, waga, wzrost. W drugiej części ankietowani odpowiadali na pytania dotyczące oddychania u dziecka m.in. dotyczące występowania astmy, dolegliwości ze strony nosa dotyczące m.in. występowania alergicznego nieżytu nosa, dolegliwości ze strony skóry dziecka takich jak atopowe zapalenie skóry. Trzecia część dotyczyła przebiegu ciąży i porodu, pierwszych 12 miesięcy życia dziecka, oraz innych aspektów życia dziecka i środowiska. Ostatnia część dotyczyła ubiegłych 12 miesięcy życia dziecka.

Dane z kwestionariuszy wprowadzono do elektronicznej bazy danych. Analizę statystyczną danych przeprowadzono w programie Statistica 12 Software (StatSoft, USA). Różnice częstości rozkładów dla zmiennych jakościowych oceniono na podstawie wyniku testu Chi-kwadrat. Za kryterium znamienności statystycznej przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

### 3. Wyniki i dyskusja

Uzyskano dane na temat 922 dzieci (odsetek odpowiedzi 82.1%), średnia wieku badanych wyniosła  $7.5 \pm 0.7$  lat. W badanej populacji 51.1% (n=471) stanowiły dziewczęta (D), a 48.9% (n=451) chłopcy (Ch).

Obecność astmy deklarowało 7.3% badanych (Ch: 8.9%, D: 5.7%;  $p=0.1$ ), a u 6.6% badanych (Ch: 8.0%, D: 5.3%;  $p=0.3$ ) obecność astmy była potwierdzona przez lekarza. Wśród osób z astmą potwierdzoną przez lekarza, 62.3% przyjmowało leki wziewne (Ch: 63.9%, D: 60.0%,  $p=0.8$ ), a 57.4% przyjmowało leki doustne (Ch: 58.3%, D: 56.0%;  $p=0.9$ ). Odnosząc częstość występowania astmy u naszej populacji badanej do częstości występowania astmy globalnie w III fazie badania ISAAC, możemy określić ją jako niską, ponieważ referencyjny zakres częstości występowania „astmy kiedykolwiek” wynosi od 11.6% do 13.7% (Pearce et al. 2007). W przeprowadzonym przez nas badaniu, zaobserwowano niewielką różnicę (0.7 punktu procentowego) pomiędzy częstością występowania astmy deklarowaną przez badanych oraz częstością występowania astmy potwierdzoną przez lekarza. Można przypuszczać, że ta różnica wynika z faktu, że kwestionariusz wypełniany był przez rodziców, którzy każdą duszność u swoich podopiecznych klasyfikują jako astmę, bez szukania potwierdzenia i pomocy lekarskiej.

Wśród osób z rozpoznaniem astmy przez lekarza więcej niż połowa musiała przynajmniej raz w przeszłości wspomagać się farmakologicznym leczeniem objawowym wynikających z astmy duszności. W zdecydowanej większości lekiem z wyboru były wziewne kortykosteroidy. Kortykosteroidy wziewne mają przewagę pod tym względem, że działają miejscowo, w mechanizmie hamowania wydzielania śluzu oraz przez hamowanie odpowiedzi zapalnej jak i wiązanie mediatorów zapalenia. Poza działaniem miejscowym, kortykosteroidy wchłaniane są przez płuca do krążenia systemowego wraz z częścią leku, która zostanie w jamie ustnej po inhalacji i zostanie wprowadzona do przewodu pokarmowego przez połknięcie i tam będzie wchłonięta. Obecność w krążeniu systemowym przy wystarczająco długiej ekspozycji będzie skutkowało objawami nadczynności nadnerczy np.: duże dawki wziewnych kortykosteroidów hamują oś podwzgórze-przysadka, jednakże bez poważnych konsekwencji klinicznych (Barnes i Pedersen 1993). U 31% (Ch: 30.6%, D: 32.0%;  $p=0.1$ ) badanych dzieci z rozpoznaniem astmy przez lekarza w przeciągu ostatnich 12 miesięcy było zwolnione przynajmniej raz z zajęć szkolnych z powodu astmy. Nieobecność dziecka na zajęciach w szkole generuje koszty pośrednie ponoszone zarówno przez szkołę jak i przez rodziców. Ponadto, absencja chorobowa z powodu astmy pogarsza jakość życia chorego, skutkując ograniczeniem aktywności fizycznej i ograniczeniem wydajności w szkole (Ferrante i La Grutta 2018). Wprowadzanie strategii mającej na celu wczesne wykrycie astmy i równie wczesny dostęp do leczenia pokazują skuteczne obniżenie ciężaru zarówno osobniczego jak i społecznego choroby (Ferrante i La Grutta 2018).

Występowanie astmy w populacji badanej tj. dzieci młodszych zamieszkujących powiat katowicki jest mniejsze niż 10%, co stanowi niską częstość występowania cechy w stosunku do wcześniej wspomnianej należnej (Pearce et al. 2007). Co więcej, istnieje słaby dowód na niedodiagnozowanie astmy, ponieważ dolegliwości ze strony układu oddechowego u dzieci bez rozpoznanej astmy są względnie rzadkie. Konieczne jest, aby lekarze, do których zgłaszają się rodzice z dziećmi prezentującymi objawy ze strony układu oddechowego, prowadzili skrupulatną diagnostykę, ponieważ jak już wcześniej wspomniano astma jest heterogenną chorobą i pozornie niespecyficzne objawy mogą nieść brzemiennie konsekwencje.

Obecność świstów lub gwizdów w klatce piersiowej kiedykolwiek deklarowano w przypadku 20.8% badanych (Ch: 23.7%, D: 18.1%;  $p=0.1$ ), a obecność świstów lub gwizdów w klatce piersiowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy deklarowano w przypadku 7.2% dzieci (Ch: 8.7%, D: 5.7%;  $p=0.06$ ). Wynik ten jest mniejszy w porównaniu do innych badań, w których objaw ten występował u 9-20% (Matricardi et al. 2008; Kuehni et al. 2000) dzieci. Różnice te mogą jednak wynikać z miejsca zamieszkania dzieci, ale co równie istotne z ich wieku. Naszym badaniem były objęte młodsze dzieci, a na częstość występowania tego typu objawów ma wpływ też wiek. Jak pokazał przegląd systematyczny i meta-analiza przeprowadzona przez Ghaffari'a i Aarabi'ego (2013) częstość występowania zarówno astmy kiedykolwiek jak i świstów w klatce piersiowej w ciągu

ostatnich 12 miesięcy jest większa u dzieci starszych tj. 13-14 lat. Powodem różnic może być niewystarczający nadzór lekarski w szkołach podstawowych i odpowiadającym im instytucjom dzieci młodszych. Świsty i/lub gwizdy w klatce piersiowej są łatwym do wykrycia objawem astmy, dlatego bezwzględnie należy ściśle monitorować ich charakter i częstość.

Alergiczny nieżyt nosa występował u 25.8% badanych (Ch: 29.7%, D: 22.1%;  $p=0.03$ ), a u 22.1% dzieci alergiczny nieżyt nosa był potwierdzony przez lekarza (Ch: 25.5%, D: 18.9%;  $p=0.04$ ). Na podstawie wyników III fazy ISAAC, występowanie alergicznego nieżyty nosa w obrębie wschodniej Europy waha się pomiędzy 2.8% w Gruzji do 13% w Polsce w populacji dzieci młodszych (Asher et al. 2006). Częstość występowania alergicznego nieżyty nosa obserwowana w naszym badaniu zdecydowanie przewyższa częstość występowania schorzenia obserwowaną w badaniu ISAAC. Powodem takiego diametralnego wzrostu częstości występowania alergicznego nieżyty nosa u dzieci młodszych w badanej populacji, może być zarówno faktyczny wzrost zapadalności, jak również możliwa wcześniejsza niepełna diagnostyka różnicowa objawów zatokowo-oddechowych w celu ustalenia czy przewlekły nieżyt nosa jest związany z ekspozycją na alergeny.

Występowanie atopowego zapalenia skóry deklarowano w przypadku 23.9% dzieci (Ch: 25.1%, D: 22.7%;  $p=0.6$ ), przy czym u 20.5% badanych było ono potwierdzone przez lekarza (Ch: 21.3%, D: 19.8%;  $p=0.8$ ). W badaniu przeprowadzonym przez Ghaffari i Aarabi'ego (2013), w Iranie częstość występowania egzemy wśród populacji dzieci wynosiła 6%. Odhiambo et al. (2009) na podstawie danych z III fazy badania ISAAC dot. częstości występowania symptomów egzemy u dzieci wykazali, że częstość występowania egzemy waha się od 0.9% w Indiach do 22.5% w Ekwadorze. Miejsce zamieszkania dzieci może mieć duże znaczenie na częstość występowania atopowego zapalenia skóry, ze względu na odmienne czynniki środowiskowe. Do takich czynników należą: stopień odżywienia matek w ciąży, zamożność rodzin, w których dorastają dzieci czy też problemy migracyjne, wiążące się z częstą zmianą otoczenia (Williams 1995). Co więcej, w krajach o niższym standardzie społeczno-ekonomicznym diagnoza atopowego zapalenia skóry może być mało dokładna, co może powodować niską częstość występowania z powodu niezdiagnozowania. Na tle ww. wspomnianych badań, populacja badana dzieci młodszych z Katowic wykazuje wysoką częstość występowania egzemy, gdyż prawie, co 5 dziecko prezentuje objawy. Różnica 3 pkt. procentowych pomiędzy egzemą samodiagnozowaną, a tą potwierdzoną przez lekarza może wynikać z mylnego rozpoznawania zmian skórnych u dziecka przez rodziców/ opiekunów prawnych i braku dostępności do dermatologa.

Badane zagadnienia epidemiologiczne wpisują się w taktykę zmniejszenia względnego procentu śmiertelności o 25% do roku 2025 (25x25) przyjętego przez Organizację Narodów Zjednoczonych (Pearce et al. 2014). Charakter opisanych chorób, często o podłożu idiopatycznym, powoduje istotne pogorszenie jakości życia. Częściej mówiąc o nich, zamiast o śmiertelności, mówi się o latach życia skorygowanych niepełnosprawnością: DALY. Są to jednostki chorobowe posiadające relatywnie wysokie wskaźniki DALY (Hay et al. 2017), gdzie sama astma odpowiada globalnie za 1.1 % DALY/100000 os. wszystkich jednostek chorobowych (Ferrante i La Grutta 2018). Dlatego też konieczne jest regularne monitorowanie częstości występowania chorób, jak również prowadzenie badań w celu lepszego poznania czynników predysponujących do rozwoju choroby.

Przeprowadzone przez nas badanie bazuje na kwestionariuszu badawczym, który był samodzielnie uzupełniany przez rodziców lub opiekunów dzieci w wieku 6-9 lat. Użycie takiego narzędzia badawczego nie eliminuje w pełni ryzyka niezrozumienia treści kwestionariusza przez respondenta z racji różnic kulturowo-społecznych. Niemniej jednak w przeprowadzonym przez nas badaniu użyliśmy zwalidowanego kwestionariusza, który jest wykorzystywany powszechnie w badaniach nad częstością występowania astmy i chorób alergicznych.

#### 4. Wnioski

Badanie wykazało, że więcej niż jedna trzecia dzieci w wieku 6-9 lat w Katowicach zmaga się z chorobami alergicznymi, co pokazuje jak ważne są odpowiednie centralne nakłady finansowe na profilaktykę, badania przesiewowe oraz na leczenie. W populacji badanej częściej na schorzenia alergiczne chorują chłopcy niż dziewczynki.

Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań celem oceny epidemiologicznej częstości występowania astmy i innych chorób alergicznych u dzieci w kolejnych latach.

## 5. Literatura

- Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al. (2006) Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet* vol. 368, 9537 (2006): 733-743
- Barnes PJ, Pedersen S (1993) Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *The American Review of Respiratory Diseases* (1993) 148: 1-26.
- Ellwood P, Asher MI, Beasley R et al. (2005) The International study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three Rationale and Methods. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* (2005) 9(1):10-16.
- Ferrante G, La Grutta S (2018) The Burden of Pediatric Asthma. *Frontiers in Pediatrics* (2018) 6: 186.
- Ghaffari J, Aarabi M (2013) The prevalence of pediatric asthma in the Islamic Republic of Iran: A review and meta-analysis. *Journal of Pediatrics Review* (2013) 1:2-11.
- Global Asthma Network (GAN) (2012) Global Asthma Network Targets 2012. WEB: [<http://www.globalasthmanetwork.org/about/targets.php>], dostęp 10.12.2019
- Global Asthma Network (GAN) (2018) The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand, WEB: [<http://www.globalasthmareport.org/>], dostęp 10.12.2019
- Hay SI, Abajobir AA, Abate KH et al. (2017) Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* vol. 390,10100 (2017): 1260-1344.
- Kuehni CE, Brooke AM, Silverman M et al. (2000) Prevalence of wheeze during childhood: retrospective and prospective assessment. *European Respiratory Journal* (2000) 16: 81-85.
- Matricardi PM, Illi S, Grüber C et al. (2008) Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *European Respiratory Journal* (2008) 32: 585-592.
- Niżankowska-Moglinicka E, Świerczyńska-Krępa M, Szpietowski J i in. (2019) *Interna Szczeklika 2019*, s.:714-730, 2199-2203,2211
- Odhambo J, Williams HC, Clayton TO et al. (2009) Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *The Journal of allergy and clinical immunology* (2009) 124(6):1251-1258.
- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R et al. (2007) Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* (2007) 62(9): 758-766.
- Pearce N, Shah E, McKee M et al. (2014) The road to 25×25: how can the five-target strategy reach its goal? *Lancet Global Health* (2014) 2(3):126-128.
- Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al (2017) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* (2017) 390:1211-1259.
- Williams HC (1995) Atopic eczema: we should look to the environment. *British Medical Journal* (1995) 311: 1241-1242
- World Health Organisation (WHO), Asthma Fact Sheet. WEB: [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>], dostęp 10.12.2019

## 12. Nadczynność tarczycy. Część I - Analiza czynników warunkujących związek między nadczynnością tarczycy a nowotworem tarczycy.

Hyperthyroidism. Part I - Analysis of risk factors determining the relationship between hyperthyroidism and thyroid cancer.

Monika Sępek <sup>(1)</sup>, Zuzanna Sycz <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>. Klinika Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>(2)</sup>. Katedra Biologii i Zakład Parazytologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Opiekun naukowy: prof. dr hab. Jerzy Rudnicki

Monika Sępek moniasep@wp.pl

Słowa Kluczowe: nadczynność tarczycy, rak tarczycy, jod radioaktywny I<sup>131</sup>, przeciwciała przeciwtarczycowe

### Streszczenie

Nadczynność tarczycy do niedawna uważana była za czynnik protekcyjny przed rozwojem raka tarczycy. Coraz częściej jednak w przeglądzie literatury pojawiają się prace badawcze, ukazujące znamieny odsetek wykrywanego raka tarczycy u pacjentów z rozpoznaną nadczynnością tarczycy. Według ostatnich doniesień nadczynność tarczycy nie tylko nie chroni pacjentów przed rozwojem raka tarczycy, jak wcześniej sądzono, ale także promuje agresywniejszy przebieg choroby ze znacznym odsetkiem inwazji miejscowej, częstszym przerzutowaniem i gorszym rokowaniem w porównaniu do pacjentów z eutyreozą.

Zjawisko współistnienia nadczynności i nowotworu tarczycy może być spowodowane współwystępowaniem jednego lub kilku czynników takich jak m.in.: podłoże pierwotnej nadczynności tarczycy oraz długość jej trwania (w tym szczególne rola procesów autoimmunologicznych w powstawaniu i przebiegu klinicznym raka tarczycy), wpływ przeciwciał przeciwtarczycowych, jak i hormonu stymulujący tarczycę (TSH) pełniących kluczową rolę w powstawaniu nowotworów, promowaniu wzrostu i rozprzestrzenianiu się raka, przebyta terapia radiojodem, różne kryteria kwalifikacji i zakresu zabiegu chirurgicznego jako radykalnego leczenia, wpływ geograficznego zróżnicowania występowania nowotworów tarczycy i wiele innych.

Głównym celem niniejszej pracy jest analiza i przedstawienie czynników wpływających w największym stopniu na zależność między nadczynnością tarczycy a nowotworem tarczycy.

### 1. Wstęp

Nadczynność tarczycy to stan nadmiernej aktywacji gruczołu tarczycowego. Proces ten może być indukowany albo na podłożu autoimmunologicznym, jak w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, albo na tle samodzielnego wydzielania obserwowanego m.in. w toksycznym wolu wieloguzowym lub autonomicznie funkcjonującym gruczolaku tarczycy (Belfiore i in. 2001; Kunjumohamed i in. 2015). Nadczynność tarczycy jak podaje literatura występuje częściej u płci żeńskiej w stosunku do męskiej w proporcji 7:1 (Kunjumohamed i in. 2015).

Do niedawna uważano, iż nadczynność tarczycy jest stanem protekcyjnym przed rozwojem choroby nowotworowej. Według jednak ostatnich doniesień okazuje się, że nadczynność tarczycy nie tylko nie chroni pacjentów przed rozwojem raka tarczycy, jak wcześniej sądzono, ale także może promować agresywniejszy przebieg choroby ze znacznym odsetkiem inwazji miejscowej, częstszym przerzutowaniem i gorszym rokowaniem w porównaniu do pacjentów z eutyreozą (Medas i in. 2018).

Częstość występowania i agresywność raka tarczycy związanego z nadczynnością tarczycy pozostaje przedmiotem wielu kontrowersji (Cappelli i in. (2006). Natomiast samo współistnienie nadczynności tarczycy i raka tarczycy jest uważane w dalszym ciągu za rzadkie zdarzenie (Gabriele i in.2003).

Współwystępowanie nadczynności tarczycy i raka tarczycy obejmuje różne stany patologiczne, które można podzielić na dwie główne kategorie. Pierwsza z nich obejmuje stany

chorobowe tarczycy mogące indukować rozwój raka i/lub z nim współistnieć, czyli przytoczone jak powyżej choroba Gravesa-Basedowa, wole wieloguzkowe toksyczne oraz ogniskowy gruczolak. Natomiast drugą grupę stanowi pierwotny, izolowany rak tarczycy wpływający wtórnie na rozwój tyrotoksykozy poprzez zwiększenie syntezy i wydzielania hormonów tarczycy w wyniku oddziaływania czynników aktywujących tkankę tarczycową. Do owych czynników zaliczamy m.in.: przeciwciała przeciwko receptorom TSH, przewlekle aktywowane komórki nowotworowe tarczycy oraz masywne przerzuty raka tarczycy do odległych tkanek czy też potworniaki jajników zawierające aktywny fragment gruczolu tarczycowego (Belfiore i in. 2001).

## **2. Charakterystyka raka tarczycy**

Rak tarczycy jest najczęściej występującym nowotworem gruczołów endokrynych. Choć w przeglądzie literatury coraz częściej pojawiają się prace badawcze, ukazujące znamieny odsetek wykrywanego raka tarczycy u pacjentów z rozpoznaną nadczynnością tarczycy, to częstość jego występowania w dalszym ciągu jest nieściśła i niedoszacowana.

Obecnie odsetek występowania raka tarczycy u pacjentów ze współistniejącą nadczynnością tarczycy w zależności od cytowanego źródła w literaturze rozciąga się na poziomie od 0,5% do ponad 20% (Medas i in. 2018). Za przyczynę tak dużej rozbieżności w wynikach analiz może być odpowiedzialne m.in. współwystępowanie kilku czynników, jak np. różnych kryteriów kwalifikacji do lub dyskwalifikacji z grupy badawczej, odmiennego doboru pacjentów do operacji czy też wykluczenia z zabiegu chirurgicznego, różnego zakresu i rodzaju wykonywanej procedury chirurgicznej w ramach bloku operacyjnego, a także geograficznego zróżnicowania występowania raka tarczycy (Medas i in. 2018).

Większość raków tarczycy (> 80%) wykrywa się w guzkach mniejszej niż 2 cm w najszerszym przekroju. Ten wysoki odsetek rozpoznawalności wynika ze zwiększonego wykrywania raka tarczycy poprzez zwiększony nadzór i stosowanie bardziej czułych procedur diagnostycznych (Davies i Welch 2006).

Najczęstszym rodzajem zdiagnozowanego nowotworu, pojawiającego się w publikowanych badaniach jest rak brodawkowaty tarczycy, choć wszystkie typy histologiczne nowotworów tarczycy mogą być związane z nadczynnością tarczycy.

Kunjumohamed i in. 2015 wykazali, iż w rozpoznaniu histopatologicznym rak tarczycy typu brodawkowego stanowił 91% i więcej niż w 90% przypadków zlokalizowany był wewnątrz tarczycy. Co więcej większość potwierdzonych nowotworów związanych z nadczynnością tarczycy okazało się być w tym przypadku mikrorakami.

Z kolei Medas i in. (2018) w badaniu retrospektywnym na grupie badawczej złożonej z 87 pacjentów ze współistniejącą nadczynnością tarczycy, oszacowali współwystępowanie raka tarczycy w następującym zestawieniu: raka brodawkowego tarczycy odnotowano u 59 (67,8%) pacjentów, wariant pęcherzykowy raka brodawkowego u 17 (19,5%), wariant „tall cell” raka brodawkowego u 3 (3,4%), raka pęcherzykowego u 5 (5,7%) oraz raka złożonego z komórek Hurlta u 3 (3,4%). Dodatkowo warto w tym miejscu nadmienić, iż nowotwór miejscowo inwazyjny stwierdzono w 15 (17,2%) przypadkach, a raka wielogniskowego w 25 (28,7%). Przerzuty do węzłów zaobserwowano u 11 (12,6%) pacjentów.

## **3. Czynniki wpływające na zależność między nadczynnością tarczycy a rakiem tarczycy**

Poniżej przedstawiono najczęstsze czynniki mające wpływ na korelację między nadczynnością i rakiem tarczycy.

### **3.1 Podłoże pierwotnej nadczynności tarczycy a rak tarczycy**

W literaturze naukowej wysnuto hipotezę, iż choroba Gravesa-Basedowa nie tylko może predysponować do rozwoju łagodnych procesów rozrostowych czyli tzw. guzków tarczycy, ale także wpływać na rozwój zróżnicowanych raków tarczycy, głównie typu brodawkowego. Wobec powyższego badacze próbowali rozstrzygnąć czy istnieje jakikolwiek wpływ tyrotoksykozy na progresję procesu nowotworowego, tj. przemiany ze stadium raka utajonego do postaci klinicznej.

Belfiore i in. (2001) zaobserwowali, iż powszechnie wyczuwane guzki tarczycy występują około trzykrotnie częściej u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa niż w populacji ogólnej. Powyższy zespół badawczy stwierdził ponadto, że obecność guzka tarczycy w tej grupie chorych cechuje znacząco wysoki współczynnik złośliwości wynoszący 16,9%, czyli i w tym przypadku wyższy w stosunku do populacji ogólnej. Do podobnych rozważań doszedł zespół badawczy Kunjumohamed i in w 2015 r.

Natomiast Ren i in. 2014 przeanalizowali występowanie rak tarczycy w grupie 423 pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa leczonych chirurgicznie. Odsetek otrzymanych pozytywnych wyników w kierunku procesu nowotworowego wynosił 58 (co stanowiło 13,7%), z czego u 46 pacjentów uprzednio potwierdzono obecność guzków tarczycy, a u pozostałych 12 pacjentów wykryto przypadkowego raka tarczycy bez współistniejących wcześniej zmian ogniskowych tarczycy. Ponadto wśród 58 pacjentów z nowotworem tarczycy u 50 chorych stwierdzono izolowanego mikroraka typu brodawkowatego, natomiast u pozostałych 8 pacjentów stwierdzono wielogniskowość ww. zmian nowotworowych z towarzyszącym zajęciem węzłów chłonnych.

Wydaje się więc, że choroba Gravesa-Basedowa jest związana z większym, wielogniskowym i potencjalnie bardziej agresywnym rozwojem nowotworu tarczycy niż ma to miejsce w przypadku pojedynczych, "gorących" guzków lub wola wieloguzkowego toksycznego. Ponadto u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa i współwystępującymi guzkami tarczycy jak się okazuje, istnieje istotnie większe ryzyko rozwoju raka tarczycy w porównaniu z pacjentami z wolem rozlanym (Pazaitou-Panayiotou i in. 2012).

W przeciwieństwie do powyżej przytoczonych wyników analiz, inny zespół badawczy wykazał, iż u pacjentów z autonomicznie wydzielającym, toksycznym guzkiem tarczycy proces rozrostowy wydaje się mieć bardziej agresywny przebieg choroby i dawać gorsze wyniki leczenia niż wśród pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa (Sharma i in. 2016).

Gabriele i in. (2003) retrospektywie przeanalizowali występowanie nowotworu tarczycy u 425 pacjentów z nadczynnością tarczycy leczonych chirurgicznie. Spośród ww. chorych 271 (56,7%) stanowiły przypadki wola wieloguzkowego toksycznego, 120 (28,3%) – jednoguzkowego wola toksycznego, a 64 (15%) – z chorobą Gravesa-Basedowa. Potwierdzonych badań histopatologicznych tj. z wykrytym rakiem tarczycy odnotowano u 7 pacjentów (czyli stanowiły 1,65%), z czego 4 nowotwory tarczycy wykazano u osób z wolem wieloguzkowym toksycznym, a pozostałe 3 u chorych z jednoguzkowym wolem toksycznym. Żaden przypadek raka tarczycy nie został odnotowany w grupie pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa.

Z kolei Sahin i in. (2005) przeanalizowali grupę złożoną z 112 przypadków toksycznego wola wieloguzkowego, 77 przypadków toksycznego wola guzowatego i 144 przypadków choroby Gravesa-Basedowa pod względem wystąpienia nowotworu tarczycy. Badanie histologiczne pooperacyjne u pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu potwierdziło rozpoznanie raka tarczycy u wszystkich 13 (2,1%) pacjentów z objawami złośliwego obrazu biopsji cienkoigłowej FNAB (z ang. *fine-needle aspiration biopsy*). Rak brodawkowaty tarczycy stwierdzono u 2 pacjentów z wolem wieloguzkowym toksycznym (1,8%), 5 przypadków nowotworu z wolem guzowatym toksycznym (6,5%) i 5 potwierdzonych nowotworów z chorobą Gravesa-Basedowa (3,5%). Przerzutowy rak pęcherzykowy tarczycy został zidentyfikowany jedynie u pacjenta z wolem guzowatym toksycznym. Ponadto w powyższym badaniu oszacowano częstość występowania raka w poszczególnych guzkach tarczycy w przebiegu nadczynności tarczycy. Sumarycznie potwierdzono 6 przypadków nowotworu (tj. 5,5%) ze 109 guzków wykrytych w grupie wola guzowatego toksycznego, 2 przypadki (0,44%) z 452 guzków wykrytych w grupie z wolem wieloguzkowym toksycznym i 5 przypadków (9,8%) z 51 guzków wykrytych w grupie z chorobą Gravesa-Basedowa. Co ciekawe 2 z 77 tzw. „ciepłych” guzków u pacjentów z wolem guzowatym toksycznym okazały się złośliwe, ale żaden z 402 aktywnych hormonalnie guzków u pacjentów z wolem wieloguzkowym toksycznym nie był złośliwy.

Cappelli i in. (2006) podjęli próbę jednoczesowego oszacowania częstości współwystępowania nadczynności tarczycy i raka tarczycy oraz ustalenia z jakimi postaciami nadczynności nowotwór staje się bardziej agresywny. W badaniu retrospektywnym wzięło udział



2,449 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego z powodu m.in. dodatnich wyników badań cytologicznych wskazujących na nowotwór złośliwy, obecności wola z objawami kompresji tchawicy lub przełyku, pojawienia się skutków ubocznych terapii lekami przeciwtarczycowymi lub obecności choroby Gravesa-Basedowa z wielokrotnymi nawrotami po odstawieniu terapii lub nadmiernej odpowiedzi na leki przeciwtarczycowe. W wykonanej ocenie histopatologicznej nowotwór tarczycy diagnozowano częściej u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa (6,5%) w porównaniu do osób z wolem jednoguzkowym toksycznym (4,4%) czy wolem wieloguzkowym toksycznym (3,9%). Co więcej zajęcie węzłów chłonnych stwierdzono u 56% pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, natomiast u pacjentów z wolem wieloguzkowym toksycznym w 23%. Nie wykazano zajęcia węzłów chłonnych u żadnego z pacjentów z izolowanym guzkiem w przebiegu wola toksycznego. Natomiast odległe przerzuty stwierdzono jedynie u jednego pacjenta w przebiegu chorobą Gravesa-Basedowa.

W literaturze naukowej niestety dane dotyczące odsetka występowania raka tarczycy w stosunku do pojedynczego toksycznego guzka lub toksycznego wola wieloguzkowego w dalszym ciągu są szczątkowe i zamazane z uwagi na niewielką ilość opublikowanych do tej pory badań klinicznych (Kunjumohamed i in. 2015).

### 3.2 Terapia jodem radioaktywnym $I^{131}$ a rak tarczycy

Tarczycza jest narządem w ciele człowieka bardzo podatnym na promieniowanie jonizujące ze względu na jej położenie, jak i zdolność koncentracji jodu (Pellegriti i in. 2013). Z jednej strony powszechnie stosowany radiojod  $I^{131}$  jest skuteczną i szeroko zalecaną terapią wykorzystywaną w leczeniu choroby Gravesa-Basedowa. Z drugiej jednak strony ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest uznany czynnikiem mogący zapoczątkować proces nowotworzenia.

Jak podają ostatnie doniesienia jod radioaktywny  $I^{131}$  stymuluje wzrost przeciwciał przeciwko tarczycy, tj. przeciwciał stymulujących receptor TSH, które odgrywają znaczącą rolę w karcynogenezie i angiogenezie w obrębie tarczycy. Przeciwciała te mogą powodować ponadto stymulację wzrostu komórek raka tarczycy poprzez aktywację czynnika wzrostu komórek śródbłonna (Al Eyadeh i in. 2017; Hoffmann i in. 2004).

Metso i in. (2007) zaobserwowali, iż częstość występowania raka tarczycy u pacjentów z tyreotoksykozą leczonych radioaktywnym jodem jest wyższa niż w populacji ogólnej, przy podwyższonym względnym ryzyku raka, choć proporcjonalnym do dawek podawanego jodu radioaktywnego  $I^{131}$ .

Al. Eyadeh i in. (2017) z kolei oszacowali procent występowania raka tarczycy na poziomie 1,136 % w grupie pacjentów leczonych radiojodem  $I^{131}$ . Pomimo faktu, że nie udało się w tym badaniu klinicznym ustalić bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego między terapią radiojodem a rakiem tarczycy, potwierdzone przypadki nowotworzenia podkreślają niecodzowne znaczenie nadzoru przez całe życie u pacjentów otrzymujących  $I^{131}$ .

Co ciekawe według autorów badania z Jordanu średni czas od przebycia leczenia radiojodem  $I^{131}$  do rozpoznania raka tarczycy wynosił  $8,3 \pm 5,1$  lat (Al Eyadeh i in. 2017).

### 3.3 Wiek i płeć a rak tarczycy

Częstość występowania raka w przebiegu nadczynności tarczycy u kobiet i u mężczyzn wg najnowszych badań wynosi odpowiednio 3,3% i 1,3% (Al Eyadeh et al., 2017).

Metso i in. (2007) oszacowali, iż odsetek ww. raka tarczycy jest najwyższy w wieku 50–59 lat i u osób starszych powyżej 70 lat.

Z kolei Pellegrini i in. (2003) podjęli się oszacowania zależności płci do wieku, przez co wykazali, iż proces onkologiczny w obrębie gruczołu tarczycowego dotyka szczególnie kobiet powyżej 45 roku życia.

Kunjumohamed i in. (2015) przy podobnej zależności wykazali natomiast, iż nowotwór tarczycy w nadczynnym narządzie charakteryzował częściej młode kobiety poniżej 45 roku życia.

Ren i in. 2014 oszacowali z kolei, iż młody wiek jest istotnym czynnikiem wpływającym na agresywniejszy rozwój raka tarczycy z towarzyszącymi przerzutami u pacjentów w przebiegu jedynie choroby Gravesa-Basedowa.

### 3.4 Hormon stymulujący tarczycę (TSH) i przeciwciała przeciwarczycowe a rak tarczycy

Istnieje hipoteza, iż przeciwciała przeciwarczycowe, jak i hormon stymulujący tarczycę (TSH – z ang. *thyroid-stimulating hormone*) pełnią kluczowe zadanie w powstawaniu, promowaniu wzrostu i rozprzestrzenianiu się raka tarczycy.

TSH wydaje się odgrywać główną rolę jako najważniejszy czynnik stymulujący nie tylko rozrost prawidłowej tkanki tarczycy, ale także i stymulować wzrost tkanki nowotworowej w obrębie tarczycy, zawierającej funkcjonalne receptory TSH (Medas i in. 2018).

Filetti i in. już w 1988 roku zaobserwowali, że przeciwciała stymulujące tarczycę, podobne do TSH i obecne w chorobie Gravesa-Basedowa, mogą promować wzrost guza poprzez aktywację receptorów TSH.

Wielokrotnie podkreślano również, iż TSH bierze udział w regulacji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (z ang. *vascular endothelial growth factor*), czyli dominującego regulatora angiogenezy obecnego zarówno w łagodnej, jak i złośliwej przemianie komórek tarczycy (Hoffmann i in. 2004). Przykładowo wzrost mRNA VEGF w odpowiedzi na stymulację poprzez TSH i immunoglobulinę G obecną w chorobie Gravesa-Basedowa wykazano w ludzkich pęcherzykach tarczycy in vitro (Sato et al., 1995).

Z kolei Hoffmann i in. (2004) także potwierdzili, iż TSH indukuje ekspresję genu VEGF i wydzielanie białka w liniach komórkowych raka tarczycy in vitro. Wytwarzanie VEGF odbywało się w transformowanych tyrocytach, które były stymulowane fizjologicznymi stężeniami TSH. Co ciekawe indukcja VEGF przez TSH była jednak umiarkowana w porównaniu z indukcją za pomocą innych cytokin o ustalonym znaczeniu w rozwoju choroby nowotworowej tarczycy, takich jak naskórkowy czynnik wzrostu EGF (z ang. *epidermal growth factor*) oraz transformujących czynników wzrostu TGF- $\beta$  i TGF- $\alpha$  (z ang. *transforming growth factor*).

Ponieważ proliferacja komórek śródbłonna, wykazana w powtarzalnych, choć niewielu jeszcze dostępnych badaniach, jest wymagana w celu promowania neowaskularyzacji podczas wzrostu guza, identyfikacja potencjalnych silnych mitogenów śródbłonna wytwarzanych przez komórki nowotworowe, jak i analiza mechanizmów regulacyjnych specyficznych dla tarczycy może być kluczem do rozwoju nowych strategii terapeutycznych (Hoffmann i in. 2004).

### 3.5 Kryteria kwalifikacji do zabiegu radykalnego a rak tarczycy

Zakres operacji u pacjentów z nadczynnością tarczycy, jak i ostatecznej przedoperacyjna diagnozy raka jest dalej przedmiotem burzliwej dyskusji.

Z jednej strony ze względu na możliwe agresywne zachowanie guza, postępowanie mające na celu całkowite wycięcie tarczycy z profilaktyczną resekcją węzłów chłonnych okołotchawiczych, wydaje się być uzasadnione w tych przypadkach, zgodnie z obecnym trendem w chirurgii tarczycy. Z drugiej strony pacjenci z chorobą Gravesa-Basedowa lub wielonaczyniowym toksycznym wolem, u których nie istnieje podejrzenie raka, powinni być leczeni tylko poprzez całkowitą tyroidektomię bez niepotrzebnego poszerzania zakresu zabiegu (Medas i in. 2018).

Natomiast u chorych z rozpoznaniem toksycznym gruczolakiem leczeniem z wyboru pozostaje usunięcie płata tarczycy objętego procesem nowotworowym wraz z cieśnią. Jeśli nawet badanie histopatologiczne wykaże raka, usunięcie płata kontralateralnego nie musi być obligatoryjnie konieczne w przypadku zmian małych (<1 cm), jednoogniskowych i nie dających przerzutów do węzłów chłonnych (Medas i in. 2018).

## 4. Podsumowanie

Choć w przeglądzie literatury coraz częściej pojawiają się prace badawcze, ukazujące znamieny odsetek wykrywanego raka tarczycy u pacjentów z rozpoznaną nadczynnością tarczycy, to częstość jego występowania w dalszym ciągu jest nieściśła i wymaga dalszych analiz powyższego zagadnienia.

Najczęstszym rodzajem diagnozowanego nowotworu, pojawiającego się w publikowanych pracach badawczych jest rak brodawkowaty tarczycy, choć wszystkie typy histologiczne nowotworów mogą współistnieć z nadczynnością tarczycy.

Wydaje się, że choroba Gravesa-Basedowa jest związana z większym, wieloogniskowym i potencjalnie bardziej agresywnym rozwojem nowotworu tarczycy niż ma to miejsce w przypadku pozostałych postaci nadczynności tarczycy. Ponadto u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa oraz obecnymi guzkami tarczycy istnieje większe ryzyko rozwoju raka tarczycy w porównaniu z pacjentami z wolem rozlanym czy izolowanym gruczolakiem.

Z uwagi na wzrost częstości występowania raka tarczycy u pacjentów z tyreotoksykozą leczonych radioaktywnym jodem w porównaniu do populacji ogólnej, wymaga rozważenia wydłużenie nadzoru nad ww. chorymi tj. nawet przez całe życie.

TSH oraz przeciwciała stymulujące receptor TSH odgrywają kluczową rolę w stymulacji nie tylko rozrostu prawidłowej tkanki tarczycy, ale także i tkanki nowotworowej w obrębie tarczycy, wpływając m.in. poprzez procesy angiogenezy.

W dalszym ciągu nie uzyskano jednoznacznego konsensusu dotyczącego płci oraz wieku predysponującego w znacznym stopniu do rozwoju raka na podłożu nadczynności tarczycy.

Natomiast zalecenia dotyczące zakresu operacji u pacjentów z nadczynnością oraz współistniejącym nowotworem tarczycy pokrywają się z obecnymi trendami w chirurgii tarczycy.

## 5. Literatura

- Al Eyadeh A i in. (2017) Thyroid cancer post radioactive iodine treatment for hyperthyroidism — Case series and review of the literature. *Endokrynologia Polska* 68: 561–566.
- Belfiore A i in. (2001) Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clinical Endocrinology* 55: 711–718.
- Cappelli C i in. (2006) Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: Experience at an endocrine center in Italy. *Surgery Today* 36(2): 125–130.
- Davies L, Welch HG (2006) Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Journal of the American Medical Association* 295(18): 2164–2167.
- Filetti S i in. (1988) The Role of Thyroid-Stimulating Antibodies of Graves' Disease in Differentiated Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine* 318(12): 753–759.
- Gabriele R i in. (2003) Thyroid Cancer in Patients with Hyperthyroidism. *Hormone Research in Paediatrics* 60(2): 79–83.
- Hoffmann S i in. (2004) Thyrotropin (TSH)-Induced Production of Vascular Endothelial Growth Factor in Thyroid Cancer Cells In Vitro : Evaluation of TSH Signal Transduction and of Angiogenesis-Stimulating Growth Factors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89(12): 6139–6145.
- Kunjumohamed F i in. (2015) The prevalence of thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Saudi Medical Journal* 36(7): 874–877.
- Medas F i in. (2018) Does hyperthyroidism worsen prognosis of thyroid carcinoma? A retrospective analysis on 2820 consecutive thyroidectomies. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 47(1): 6.
- Metso S i in. (2007) Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer* 109(10): 1972–1979.
- Pazaitou-Panayiotou K i in. (2012) Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Hormone and Metabolic Research* 44(4): 255–262.
- Pellegriti G i in. (2013) Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *Journal of Cancer Epidemiology*.
- Ren M i in. (2014) Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World Journal of Surgery* 38(1): 80–87.
- Sato K i in. (1995) Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Graves' immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and fit mRNA expression in the rat thyroid in vivo. *Journal of Clinical Investigation* 96(3): 1295–1302.
- Sharma S i in. (2016) Hyperthyroidism in patients with thyroid cancer. *Ear, Nose and Throat Journal* 95(6): 236–239.

### 13. Zależność między nadczynnością tarczycy a ciążą

Association of hyperthyroidism and pregnancy

Monika Sępek <sup>(1)</sup>, Zuzanna Sycz <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>.Klinika Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>(2)</sup>.Katedra Biologii i Zakład Parazytologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Opiekun naukowy: prof. dr hab. Jerzy Rudnicki

Monika Sępek moniasep@wp.pl

Słowa Kluczowe: nadczynność tarczycy, ciąża, leki przeciwtarczycowe, tyroidektomia

#### Streszczenie

Podczas ciąży zachodzi szereg zmiany fizjologicznych, w tym m.in. w funkcjonowaniu gruczołu tarczycowego matki, na skutek szeregu procesów hormonalnych, jak i metabolicznych. Zaraz po cukrzycy ciążyowej, nadczynność tarczycy jest drugim głównym powodem zwiększonej liczby powikłań u kobiet ciężarnych oraz podwyższonego wskaźnika śmiertelności płodów.

Pozytywne rozwiązanie ciąży przy współistniejącym nadczynnym gruczole endokrynnym zależy od szeregu czynników, to jest jej pierwotnej przyczyny, właściwej interpretacji badań laboratoryjnych oraz starannego doboru, a następnie stosowania odpowiedniej terapii przeciwtarczycowej.

Przed opracowaniem leków przeciwtarczycowych, operacja oraz terapia jodem radioaktywnym  $I^{131}$  były podstawą terapii nadczynności tarczycy w ciąży. Obecnie jednak leki przeciwtarczycowe to leczenie pierwszego rzutu u kobiet ciężarnych ze współistniejącą nadczynnością tarczycy.

Głównym celem niniejszej pracy jest charakterystyka problemu badawczego, jaki i analiza oraz ustalenie składowych postępowania przy współwystępowaniu nadczynności tarczycy i ciąży.

#### 1. Wstęp

Tarczyca jest jednym z najważniejszych narządów endokrynologicznych ludzkiego ciała. Poprzez wydzielanie hormonów reguluje ona metabolizm oraz tempo wzrostu, kontroluje szybkość zużycia energii, wpływa na produkcję szeregu białek, jak i dostosowuje wrażliwość organizmu na inne hormony oraz układy ludzkiego organizmu (Wang i in. 2017).

Nadczynność tarczycy to stan nadmiernej aktywacji gruczołu tarczycowego, prowadzącym w efekcie do nadmiernego uwalniania hormonów tarczycy, takich jak tyroksyna (T4) lub trijodotyronina (T3) (Earl, Crowther, Middleton 2013).

Podczas ciąży zachodzi szereg zmiany fizjologicznych, w tym m.in. w funkcjonowaniu gruczołu tarczycowego matki, na skutek szeregu procesów hormonalnych, jak i metabolicznych. Ludzka gonadotropina kosmówkowa (z ang. *human chorionic gonadotropin*, hCG), ponieważ wykazuje strukturalne podobieństwo do hormonu stymulującego tarczycę (z ang. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) może aktywować tarczycę u ciężarnej, co z kolei prowadzi do zwiększenia sumarycznej produkcji jej hormonów (Inoue i in. 2009). Dzięki tym procesom powstaje odpowiednia ilość dostępnych cząsteczek hormonalnych w organizmie matki, niezbędna do prawidłowego rozwoju płodu, szczególnie w pierwszym tryestrze ciąży, kiedy to tarczyca płodu nie jest jeszcze w pełni funkcjonalna (Budenhofer i in. 2013).

Na zaburzoną homeostazę płodu, jak podaje literatura, mogą wpływać trzy główne czynniki, to jest: niedostateczna kontrola nadczynności tarczycy u matki, podwyższony poziom miana przeciwciał przeciwko receptorowi tyreotropiny (z ang. *thyrotropin receptor antibodies*, TRAb) matki i niewłaściwe stosowanie leków przeciwtarczycowych (Mestman 2012). Płód jest zależny od małej podaży matczynej tyroksyny do 10–12 tygodnia ciąży, kiedy to tarczyca płodowa rozpoczyna produkcję i wydzielanie własnych hormonów. Od 20 tygodnia ciąży tarczyca płodowa odpowiada na

bezpośrednią stymulacją TSH (produktu płodowej przysadki mózgowej), ale funkcja organu pozostaje w dalszym ciągu na stosunkowo niskim poziomie. Proces przenoszenia matczynej T4 przez łożysko jest ograniczony, a jego poziom w surowicy płodu wynosi około jednej trzeciej poziomu matczynej. Z kolei matczyne przeciwciała przeciwko receptorowi TSH obecne w chorobie Gravesa-Basedowa są swoistymi przeciwciałem przeciw immunoglobulinie G i łatwo przenikają przez łożysko. W rezultacie matczyne TRAb mogą powodować nadczynność tarczycy płodu po 20 tygodniu ciąży. Ponadto leki przeciwtarczycowe, takie jak metimazol i propylotiouracyl, również przenikają przez łożysko oraz wpływają na nadczynność tarczycy u matki, ale też i płodu (Inoue i in. 2009).

Rozpoznanie nadczynności tarczycy przed zajściem w ciążę może pozwolić kobiecie na wybór bardziej radykalnego leczenia radiojodem lub operacji przed planowaniem dziecka (Earl i in. 2013).

Ciężarne z tyreotoksykozą natomiast wymagają ostrożniejszego postępowania, ponieważ niektóre z nich mogą być narażone na zwiększone ryzyko utraty płodu lub przedwczesnego porodu, niewydolność serca oraz urodzenie dziecka o niskiej masie urodzeniowej (Marx i in. 2008). Istnieje również ryzyko rozwinięcia ciężkiej postaci przedrzucawkowej, a nawet pęknięcia łożyska (Earl i in. 2013).

## **2. Charakterystyka nadczynności tarczycy w ciąży**

Nadczynność tarczycy występuje u 1-2% ciężarnych kobiet, ale łagodne formy dysfunkcji (zarówno nadczynność, jak i niedoczynność) są prawdopodobnie bardziej rozpowszechnione i często pozostają nierozpoznane (Inoue i in. 2009).

Jak podaje literatura objawowa nadczynność tarczycy pojawia się w przebiegu 0,2% ciąży, a subkliniczna tyreotoksykoza u 2,5% (Pearce 2019). Z kolei Earl i in. (2013) oszacowali ten odsetek na poziomie od 0,1% do 0,4%, przy czym choroba Gravesa-Basedowa stanowiła 85% tych przypadków.

Pozytywne rozwiązanie ciąży przy współistniejącym nadczynnym gruczole endokrynnym zależy od szeregu czynników, to jest jej pierwotnej przyczyny, właściwej interpretacji badań laboratoryjnych oraz starannego dobrania, a następnie stosowania odpowiedniej terapii przeciwtarczycowej. Nygaard (2015) zaobserwował, iż niekontrolowana nadczynność tarczycy u ciężarnej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań okołoporodowych.

Najczęstszą przyczyną wrodzonej nadczynności tarczycy jest choroba Gravesa-Basedowa, w której przeciwciała stymulujące receptor tyreotropiny (TRAb) przenikają przez łożysko i stymulują płodowy lub noworodkowy receptor TSH do wytwarzania hormonów tarczycy (Goecke i Grob 2018; Lazarus 2014). Zaburzenia czynności tarczycy u tych pacjentek potwierdzają badania laboratoryjne, czyli podwyższony poziom tyroksyny (T4) i trijodotyroniny (T3) przy jednoczesnym obniżonym poziomie TSH oraz obecności przeciwciał TRAb (Earl i in. 2013; Goecke i Grob 2018).

Większość ciężarnych rozwija chorobę Gravesa-Basedowa, najczęściej w przedziale wiekowym od 20 do 40 lat, co odpowiada szczytowym latom reprodukcyjnym u płci żeńskiej (Earl i in. 2013). Naturalna historia choroby Gravesa-Basedowa zmienia się w czasie trwania ciąży, z tendencją do zaostrzenia w pierwszym trymestrze ciąży i poprawy w drugim i trzecim trymestrze (Inoue i in. 2009). Co ciekawe u większości kobiet, które zaszły w ciążę w okresie remisji choroby Gravesa-Basedowa, możliwy jest nawrót schorzenia zasadniczego w połogu lub wystąpienie poporodowego zapalenia tarczycy (Earl i in. 2013; Inoue i in. 2009). Dlatego też zaplanowanie ciąży u kobiety z czynną lub wcześniejszą nadczynnością tarczycy Gravesa-Basedowa jest obowiązkowe, aby uniknąć szeregu powikłań (King i in. 2016).

Drugą przyczyną co do częstości występowania jest przejściowa tyreotoksykoza ciążowa (objawowa lub bezobjawowa), mogąca wystąpić szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, ale zwykle ustępująca wraz ze zmniejszaniem się stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (Earl i in. 2013). Ta jednostka chorobowa przebiega bez dowodów uprzedniej autoimmunizacji lub klinicznych objawów choroby Gravesa-Basedowa, lecz częściej towarzyszą jej niepowściągliwe wymioty ciężarnych (uporczywe, przedłużające się nudności i wymioty). Współwystępowanie przejściowej nadczynności tarczycy i nawracających wymiotów szacuje się obecnie na poziomie 4,8% (Earl i in. 2013; Malek i in. 2017). Co ciekawe około połowa kobiet, u których występują

niepowściągliwe wymioty ciężarnych ma podwyższone stężenie T4, choć nie wydaje się, aby istniał bezpośredni związek między tymi dwoma jednostkami chorobowymi (Earl i in. 2013). Terapia lekami przeciwtarczycowymi zwykle nie jest konieczna, ale może być skuteczna w przypadkach objawowej nadczynności tarczycy indukowanej hCG (Earl et al., 2013).

Trzecią przyczyną co do częstości występowania u ciężarnych jest nadczynność tarczycy na podłożu autonomicznych guzków, występująca głównie u kobiet w wieku powyżej 40 lat oraz mieszkających na obszarach o niskim spożyciu jodu (Cooper i Laurberg 2013).

Inne rzadsze przyczyny nadczynności tarczycy w ciąży obejmują m.in.: toksyczne wole wieloguzkowe (stanowiących mniej niż 5% przypadków), podostre zapalenie tarczycy, guz trofoblastyczny, nadczynność tarczycy indukowaną jodem, „struma ovarii” (guz jajnika złożony częściowo lub całkowicie z tkanki tarczycy) czy też aktywacja receptora tyreotropowego (Earl i in. 2013).

Subkliniczna nadczynność tarczycy nie jest związana z niekorzystnymi wynikami ciąży. Casey i in. (2006) wykazali, że identyfikacja subklinicznej nadczynności tarczycy i leczenie w czasie ciąży jest nieuzasadnione. Badacze przeanalizowali ogółem 25 765 ciężarnych, które przeszły badania przesiewowe tarczycy i urodziły zdrowe niemowlę. Spośród nich u 433 (1,7%) stwierdzono subkliniczną nadczynność tarczycy, która częściej występowała wśród kobiet afroamerykańskich oraz kobiet, które wymagały alternatywnych metod poczęcia. Nie zaobserwowano również zwiększenia wszystkich innych możliwych powikłań okresu ciąży, w tym zachorowań lub zgonów okołoporodowych. Co ciekawe ciąża u tych kobiet rzadziej również komplikowana była nadciśnieniem tętniczym.

### **3. Powikłania nadczynności tarczycy w ciąży.**

Zaraz po cukrzycy ciążowej, nadczynność tarczycy jest drugim głównym powodem zwiększonej liczby powikłań u kobiet ciężarnych oraz podwyższonego wskaźnika śmiertelności płodów (Wang i in. 2017).

#### **3.1 Powikłania ze strony matki.**

Kobieta z nadczynnością tarczycy w przebiegu ciąży może rozwinąć ciężki stan przedrzucawkowy lub być narażona na zwiększone ryzyko przerwania łożyska. Dodatkowo istnieje wysokie ryzyko poronienia, urodzenia martwego porodu, przedwczesnego porodu i wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu (Earl i in. 2013). Innymi groźnymi powikłaniami ze strony matki mogą być m.in. nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą, niewydolność serca i przełom tarczycowy (Inoue i in. 2009).

Zastoinowa niewydolność serca może wystąpić nawet u nawet 10% nieleczonych ciężarnych. Z kolei przełom tarczycowy jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem nadczynności tarczycy, podczas którego kobiety wykazują nasilone objawy tyreotoksykozy, takie jak hipertermia (powyżej 39,4 °C), tachykardia (częstość akcji serca przekraczająca 140 uderzeń / minutę), nudności, wymioty, zaburzenia czynności wątroby, zastoinowa niewydolność serca, biegunka, odwodnienie, śpiączka i majaczenie. Przełom tarczycowy może być indukowany lub przyspieszony przez stan przedrzucawkowy, indukcję porodu i łożysko przodujące (Earl i in. 2013).

W ostatnich latach zaproponowano algorytmy rutynowego badania kobiet w ciąży pod kątem zaburzeń czynności tarczycy, ale nie zostały one jeszcze systematycznie wdrożone, a także nie były przedmiotem szerszych analiz pod względem skuteczności leczenia schorzeń tarczycy (Glinoe 2003; Inoue i in. 2009).

#### **3.2 Powikłania ze strony płodu.**

Najczęstsze powikłania płodowe i noworodkowe obejmują martwy poród, niską masę urodzeniową, wole, nadczynność i niedoczynność tarczycy. Ryzyko to można zmniejszyć, stosując odpowiednie leczenie matczynej nadczynności tarczycy (Inoue i in. 2009).

Z drugiej strony unikanie nadmiernej terapii ze strony matki jest również istotne, ponieważ poprzez nadmierną stymulację płodu tyreotropiną może dojść do tworzenia się wola i w efekcie spowodować pogorszenie oddychania zaraz po urodzeniu w wyniku ucisku tchawicy (Earl i in. 2013).

Ponieważ u ciężarnych z chorobą Gravesa-Basedowa przeciwciała matczyne TRAb mogą przenikać przez łożysko i poprzez nadmierną aktywację tarczycy powodować częstoskurcz u płodu, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego i niewydolność serca. Taka stymulacja na szczęście rzadko powoduje nadczynność tarczycy u noworodków, dotyczy to bowiem 2–5% niemowląt urodzonych przez kobiety z chorobą Gravesa-Basedowa (Earl et al. 2013).

#### **4. Analiza składowych wpływających na terapię nadczynności tarczycy u kobiet ciężarnych.**

Rozpoznanie i leczenie nadczynności tarczycy w okresie okołoporodowym stanowi szczególne wyzwanie. Podejmując decyzje dotyczące terapii, ważne jest, aby rozważyć ryzyko i korzyści leczenia nie tylko dla matki, ale także dla płodu i niemowląt karmionych piersią (Pearce 2019).

Lekarze zobligowani są do posiadania odpowiedniej i aktualnej wiedzy medycznej, aby być w stanie wybrać adekwatną w danym momencie terapię nadczynności tarczycy u kobiet ciężarnych, oszacować ryzyko możliwych powikłań, jak i ocenić strategię obserwacji nad pacjentką (Fumarola et al., 2011).

Poniżej przedstawiono najczęstsze rozwiązania terapeutyczne dedykowane dla nadczynnych ciężarnych.

##### **4.1 Tionamidy**

Celem leczenia farmakologicznego jest utrzymanie wolnej tyroksyny u ciężarnej na poziomie górnej granicy normy, stosując najniższą możliwą dawkę leku przeciwarczycowego i jednocześnie minimalizującą ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy u płodu (Inoue i in. 2009).

Główne stosowane leki przeciwarczycowe to tionamidy, wśród których największe znaczenie w terapii mają propylotiouracyl, metimazol i karbimazol (Earl i in. 2013).

W Ameryce Północnej propylotiouracyl (PTU) jest lekiem z wyboru w przypadku nadczynności tarczycy podczas ciąży. Metimazol (MMI) jest natomiast szeroko stosowany w Europie, Ameryce Południowej i Azji oraz jako terapia stanowiąca alternatywę dla pacjentek, które z jakiegoś powodu nie tolerują PTU (Inoue i in. 2009).

Podstawowym mechanizmem działania leków przeciwarczycowych jest hamowanie wykorzystania jodu przez tarczycę, a tym samym zmniejszenie biosyntezy hormonów tarczycy (Cooper i Laurberg 2013).

Leki przeciwarczycowe to obecnie leczenie pierwszego rzutu u kobiet ciężarnych ze współistniejącą nadczynnością tarczycy. Ze względu na zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych rozpoznawanych u noworodków matek po przebytych leczeniu karbimazolem czy metimazolem, w porównaniu do hepatotoksyczności związanej z propylotiouracylem, obecnie zalecaną terapią jest propylotiouracyl jako lek pierwszego wyboru w pierwszym trymestrze ciąży. Natomiast w celu kontynuacji terapii w trakcie drugiej i trzeciej fazy ciąży ordynowano zamianę PTU na karbimazol (CMZ) lub metimazol (Caron, 2013).

Earl i in. (2013) także przychylni się do stwierdzenia iż, obecnie preferowanym lekiem do stosowania w ciąży powinien być propylotiouracyl, ponieważ wiąże się z mniejszym działaniem teratogennym w porównaniu do metimazolu. Z drugiej jednak strony, ponieważ zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby u osób przyjmujących PTU, rozsądne może wydawać się rozpoczęcie terapii ww. lekiem w pierwszym trymestrze ciąży, a następnie w kolejnych etapach zmienić na terapię MMI.

Swoisty lęk przed dotychczasową ordynacją metimazolu budziły niektóre opisy przypadków dotyczące toksycznego wpływu ww. leku na płód, który według doniesień charakteryzował się m.in. aplazją skóry głowy, atrezią przełyku, zarośnięciem nozdrzy, zaburzeniami rozwojowymi twarzoczaszki i upośledzeniem umysłowym (Inoue i in. 2009).

Propylotiouracyl jest silnie związany z białkami surowicy, podczas gdy metimazol występuje w wolnej postaci we krwi. Z tego też powodu do niedawna uważano, że metimazol przenika przez łożysko bardziej skutecznie niż propylotiouracyl, a ustalenia z wczesnych badań in vivo potwierdziły ten pomysł. Jednak dane in vitro z modelem łożyska ludzkiego wykazały ostatecznie, że oba leki równie dobrze przenikają przez łożysko. Ponadto w badaniach klinicznych

stwierdzono, iż stężenie propylotiouracylu we krwi pępowinowej jest podobne do stężenia w surowicy matki (Cooper i Laurberg 2013). Ostatecznie okazało się więc, że całkowite ryzyko wad wrodzonych u niemowląt eksponowanych na metimazol w życiu płodowym nie jest wyższe niż u dzieci narażonych na leki nieteratogenne lub PTU (Inoue i in. 2009).

Zarówno propylotiouracyl, jak i metimazol stanowią ryzyko dla płodu ze względu na możliwość niedoczynności tarczycy. Z tego powodu dawki leku przeciwtarczycowego należy utrzymywać na możliwie najniższym poziomie, a po osiągnięciu prawidłowej czynności tarczycy i ustabilizowaniu objawów należy zmniejszyć dawki (Earl i in. 2013).

Propylotiouracyl ponadto był często zalecany jako lek przeciwtarczycowy z wyboru w okresie laktacji, ponieważ transmisja PTU do karmiącego niemowlęcia przez mleko matki wydawało się być mniejsze niż metimazolu. Jednak jak podaje literatura ani propylotiouracyl, ani metimazol nie wydają się stanowić poważnego ryzyka dla niemowląt karmionych piersią (Inoue i in. 2009).

Niewielkie reakcje alergiczne, takie jak swędząca wysypka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub gorączka były obserwowane u 5–10% pacjentek leczonych lekami przeciwtarczycowymi. Natomiast główne reakcje na leki, takie jak antyneutrofilowe, cytoplazmatyczne zapalenie naczyń o dodatnich przeciwciałach, agranulocytoza i hepatotoksyczność występują rzadziej, ale ponieważ potencjalnie zagrażają życiu, to z tego powodu zgłaszane były do odpowiedniego rejestru (Cooper i Laurberg 2013).

Dawka początkowa propylotiouracylu jest względnie wysoka, od 300–450 mg do nawet 600 mg dziennie (jeśli to konieczne) i przyjmowana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Po opanowaniu nadczynności tarczycy dawkę należy stopniowo zmniejszać o jedną czwartą do jednej trzeciej co trzy do czterech tygodni, zwykle do 50–100 mg dwa razy dziennie (Marx i in. 2008).

Z kolei dawki metimazolu wynoszą od 5 mg do 30 mg, podczas gdy karbimazolu od 10 mg do 40 mg na dzień, ale zażywane jako pojedyncza dawka. Ogólnie wyniki laboratoryjne tarczycy ulegają poprawie w ciągu 2–6 tygodni, a w tym czasie dawkę MMI/CMZ można zmniejszyć o 50% u wielu pacjentek (Cooper i Laurberg 2013).

#### 4.2 Terapia jodem radioaktywnym I<sup>131</sup>

Od kiedy rozpoznano, że radiojod I<sup>131</sup> gromadzi się w tarczycy płodowej wkrótce po tym, jak zaczął być stosowany klinicznie, już nigdy od tego momentu nie był opcją leczenia nadczynności tarczycy u matki w ciąży (Cooper i Laurberg 2013).

Leczenie radiojodem w dalszym ciągu nie jest stosowany w okresie ciąży, ponieważ niszczy tarczycę płodu, powodując trwałą niedoczynność tarczycy u noworodka (Earl i in. 2013; Inoue i in. 2009).

#### 4.3 Leki dodatkowe

Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne są uważane za bezpieczne u nadczynnych ciężarnych, chociaż ich przewlekłe stosowanie wpływa na ograniczenie lub upośledzenie wzrost płodu w poszczególnych trymestrach ciąży (Cooper i Laurberg 2013). Beta-adrenolityk, jak propranolol, może być stosowany w celu łagodzenia objawów nadczynności tarczycy u kobiet ciężarnych (Earl et al., 2013).

Chociaż jod nie jest lekiem pierwszego rzutu, można go rozważyć u pacjentek z łagodną postacią tyreotoksykozy nietolerujących leków przeciwtarczycowych. Jodek potasu jest pomocny w leczeniu początkowego stadium choroby Gravesa-Basedowa, choć jego odpowiednia podaż w ciąży nie została poddana szerszej analizie. Należy jednak zachować ostrożność, gdyż istnieje przypuszczenie, że niekontrolowane narażenie na jod w połączeniu z lekami przeciwtarczycowymi predysponuje do rozwoju niedoczynności tarczycy oraz wola u płodu (Cooper i Laurberg 2013).

#### 4.4 Kryteria kwalifikacji do zabiegu radykalnego w ciąży

Zakres operacji u pacjentek ciężarnych z nadczynnością tarczycy jest dalej przedmiotem burzliwej dyskusji.



Przed opracowaniem leków przeciwarczycowych, operacja była podstawą terapii nadczynności tarczycy w ciąży, choć wiązała się z dużą częstością utraty płodu (Cooper i Laurberg 2013).

Obecnie, jeśli wskazana jest tyreotektomia z powodu albo niepowodzenia leczenia wysokimi dawkami leków przeciwarczycowych albo wystąpienia działań niepożądanych, wykonuje się ją optymalnie w drugim tryestrze ciąży (Inoue i in. 2009).

Tyroidektomię, czyli usunięcie tarczycy należy przeprowadzić tylko u ciężarnych dotkniętych zagrażającą życiu, niekontrolowaną nadczynnością tarczycy lub w powikłanej nietolerancji tioamidu (Fumarola i in. 2011).

Subtotalna tyreoidektomia z kolei jest opcją leczenia w przypadkach, w których obserwuje się poważne niepożądane reakcje na leczenie lekami przeciwarczycowymi, w których potrzebne są konsekwentnie wysokie dawki leków przeciwarczycowych w celu kontroli nadczynności tarczycy lub gdy u ciężarnej wystąpiły przeciwwskazania do zastosowania terapii przeciwarczycowej (Earl i in. 2013).

## **5. Podsumowanie**

Większość kobiet w ciąży z zaburzeniami tarczycy jest zdiagnozowana przed poczęciem i odpowiednio wcześniej otrzymuje adekwatne leczenie w kierunku tej dysfunkcji.

Ciężarne z tyreotoksykozą natomiast wymagają ostrożniejszego postępowania, ponieważ niektóre z nich mogą być narażone na zwiększone ryzyko istotnych powikłań okołoporodowych, zarówno ze strony matki, jak i płodu.

Zasadniczo w literaturze rozważa się jedynie leczenie farmakologiczne u kobiet ciężarnych z nadczynną tarczycą. Tioamidy są obecnie głównymi opcjami terapeutycznymi pierwszego rzutu, podczas gdy beta-blokery i jod pozostają lekami drugiego wyboru. Natomiast kwalifikacja do operacji usunięcia tarczycy jest rozważana tylko w wyjątkowych sytuacjach.

Chociaż istnieją doniesienia o przypadkach toksycznego działania metimazolu na płód, to całkowite ryzyko wad wrodzonych u niemowląt eksponowanych na ww. lek w macicy nie wydaje się być wyższe niż u osób narażonych na leki nieteratogenne lub propylotiouracyl.

## **6. Literatura**

- Budenhofer BK i in. (2013) Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 287(1):1–7.
- Caron P (2013) Treatment of hyperthyroidism due to Graves' disease: What is the recommended antithyroid drug during pregnancy? *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de La Reproduction* 42: 232–237.
- Cooper DS, Laurberg P (2013) Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinology* 1: 238–249.
- Earl R, Crowther CA, Middleton P (2013) Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Fumarola A i in. (2011) Therapy of hyperthyroidism in pregnancy and breastfeeding. *Obstetrical and Gynecological Survey* 66: 378–385.
- Glinoer D (2003) Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 13: 45-54.
- Goecke C, Grob F (2018) Newborn of mothers with graves' disease. *Revista Chilena de Pediatria* 89: 753–760.
- Inoue M i in. (2009) Hyperthyroidism during pregnancy. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien* 55(7): 701–703.
- King JR i in. (2016) Diagnosis and management of hyperthyroidism in pregnancy: A review. *Obstetrical and Gynecological Survey* 71: 675–685.
- Lazarus JH (2014) Management of hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrine* 45: 190–194.

- Malek NZH i in. (2017) Association of transient hyperthyroidism and severity of hyperemesis gravidarum. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 30(3).
- Marx H, Amin P, Lazarus JH (2008). Hyperthyroidism and pregnancy. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 336(7645): 663–667.
- Mestman JH (2012) Hyperthyroidism in pregnancy. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 19: 394–401.
- Pearce EN (2019) Management of thyrotoxicosis: Preconception, pregnancy, and the postpartum period. *Endocrine Practice* 25(1): 62–68.
- Wang Y i in. (2017) Influence of screening and intervention of hyperthyroidism on pregnancy outcome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 21(8): 1932–1937.

## **14. Zasady usprawniania ruchowego dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym wg NDT - Bobath**

Rules facilitating movement of children with cerebral palsy according NDT - Bobath

Joanna Siminska, Krystyna Nowacka, Wojciech Hagner

Katedra i Klinika Rehabilitacji, Collegium Medicum UMK w Toruniu

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Wojciech Hagner

Joanna Siminska: asia\_siminska@interia.pl

Słowa Kluczowe: mózgowie porażenie dziecięce, rehabilitacja, koncepcja NDT – Bobath

### **Streszczenie**

Tematem rehabilitacji pediatrycznej ostatnich lat są zaburzenia i upośledzenia dziecięce będące wynikiem uszkodzeń okołoporodowych ośrodkowego układu nerwowego. W celu trafnej i rzetelnej diagnozy wykonuje się coraz bardziej precyzyjne badania już od pierwszych dni życia dziecka. Powstają coraz to nowe możliwości farmakologiczne leczenia zaburzeń jak również możliwości nowych metod leczenia. Również rehabilitacja wychodzi naprzeciw nowym trendom w usprawnianiu. Coraz bardziej popularne stają się nowoczesne metody specjalistyczne bazujące na kinezyterapii jak i na koncepcjach rehabilitacyjnych dedykowanych poszczególnym jednostkom chorobowym wśród zaburzeń układu nerwowego u dzieci. Dla utworzenia prawidłowej i indywidualnej osnowy programu rehabilitacyjnego niezbędna jest wiedza z zakresu etiologii, postaci i objawów klinicznych danej jednostki chorobowej. Biorąc pod uwagę ten fakt oraz, że mózgowie porażenie dziecięce nie jest odrębną jednostką chorobową, lecz stanowi grupę objawów, usprawnianie jest skomplikowane i wymaga od fizjoterapeuty różnorodnej wiedzy z zakresu form i metod rehabilitacji.

### **1. Definicja mózgowego porażenia dziecięcego.**

Na początku XIX wieku mózgowie porażenie dziecięce (paralysis cerebralis infantum), nazywane było choroba Little'a. Nazwa tej jednostki chorobowej wywodziła się od nazwiska Williama John'a Little'a, lekarza, który sądził, iż uszkodzenie mózgu wywołujące to schorzenie powstaje w okresie okołoporodowym i jest czynnikiem uszkodzenia. W tym samym czasie powstała teoria na temat etiologii mózgowego porażenia opracowana przez Freuda. Psychoanalityk opisał przyczyny zaburzenia, na które wskazywał wczesne uszkodzenie płodu i nieprawidłowości rozwojowe mające miejsce w łonie matki. Według Freuda w konsekwencji wywołuje to przedwczesne porody ściśle powiązane z wystąpieniem choroby. Od tego czasu prace nad stworzeniem jednoznacznej definicji wciąż trwają i jednoznacznie nie ustalono aktualnej definicji.

Wg Degi i jego prowadzonych statystyk 0,03% ogólnej liczby dzieci ma objawy uszkodzenia mózgu, przy czym aktualnie ich liczbę w Polsce ocenia się na około 5400 przypadków rocznie (GUS,2018). W grupie tej najwięcej miejsca zajmują dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, którego częstotliwość występowania waha się w granicach 1,89% - 2,94%, a w Polsce nawet 5,90% (GUS,2018). Mózgowe porażenie dziecięce jest zaburzeniem neurologicznym i niejednorodnym stąd istnieje wiele jego definicji. Definicję mózgowego porażenia dziecięcego proponuje M. Borkowska twierdząc, że mózgowie porażenie dziecięce jest zespołem różnorodnych objawów zaburzeń ruchowych i napięcia mięśni, które są wywołane uszkodzeniem mózgu lub nieprawidłowościami w jego rozwoju, które nabyte są w okresie okołoporodowym czy po urodzeniu we wczesnym dzieciństwie. (Borkowska 1989)

Z. Łosiowski definiuje mózgowie porażenie dziecięce jako „zaburzenie czynności ruchowych i postawy będące następstwem uszkodzenia niedojrzałego mózgu lub jego zaburzeń rozwojowych”. (Łosiowski 1985)

Według definicji R. Michałowicza przez pojęcie mózgowe porażenie dziecięce rozumiemy nie postępujące zaburzenia czynności układu nerwowego będącego w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, które powstałe w czasie ciąży, porodu lub także w okresie okołoporodowym. Mózgowe porażenie dziecięce w dalszym ciągu nie stanowi określonej, odrębnej jednostki chorobowej, lecz jest różnorodnym etiologicznie i klinicznie zespołem objawów chorobowych, a co się z tym ściśle łączy także z różnym obrazem anatomopatologicznym. (Michałowicz 2001) Z kolei zaś A. Wyszynska określa mózgowe porażenie dziecięce jako przewlekłe, nie postępujące zaburzenie czynności ośrodkowego neuronu ruchu, które jest wynikiem nieprawidłowego rozwoju lub uszkodzenia mózgu. (Wyszynska 1978) Najczęściej cytowana w medycynie jest definicja porażenia mózgowego autorstwa Baxa, która określa MPD jako zaburzenia postawy i ruchu spowodowane upośledzeniem lub uszkodzeniem w niedojrzałym mózgu. (Bax 1964) Przytoczone definicje wymienionych autorów jednoznacznie wykazują, że MPD dotyczy uszkodzenia mózgu, a zwłaszcza neuronu ruchowego. Powstałe uszkodzenie nie pogłębia się z upływem lat, jedynie wraz z rozwojem fizycznym dziecka mogą nasilać się objawy kliniczne.

W Stanach Zjednoczonych podczas międzynarodowych warsztatów w 2004r. podjęto próbę ustalenia ostatecznej definicji i klasyfikacji MPD. Kompletna forma definicji została opublikowana w 2007 r i brzmi ona :

*„Mózgowe porażenie dziecięce opisuje grupę trwałych zaburzeń rozwojowych w zakresie ruchu i postawy ciała, powodujących ograniczenia aktywności, które są przypisane do niepostępujących zaburzeń pojawiających się w rozwijającym się w okresie płodowym lub noworodkowym mózgu. Zaburzeniom motorycznym często towarzyszą zaburzenia czucia, percepcji, postrzegania, porozumiewania się i zachowania; epilepsja i wtórne problemy mięśniowo-szkieletowe.”*

## **2. Etiologia mózgowego porażenia dziecięcego**

Za najczęstszą przyczynę wystąpienia objawów mózgowego porażenia podaje się afikcję, zamartwicę wywołaną niedoborem tlenu w organizmie Wg aktualnych danych zaburzenie to jest przyczyną zaledwie 10% przypadków choroby. Główne czynniki etiologiczne wywołujące MPD można podzielić na te związane z patologią w czasie ciąży, poród i komplikacjami poporodowymi. W zależności od okresu rozwojowego, w którym wystąpił czynnik chorobowy (komórka jajowa ,zarodek, płód) rozróżniamy:

1. Genopatie
2. Gametopatie i blastopatie
3. Embriopatie i fetopatie

Największe znaczenie mają powikłania w ośrodkowym układzie nerwowym, które zaistniały w okresie zarodkowym, okresie płodowym (wyżej wymienione fetopatie) i okołoporodowym. (Kiwski 2005)

Istotny wpływ na rozwój płodu mają też czynniki zewnętrzne jak np. wzrastające zatrucie naturalnego środowiska (woda, gleba, żywność, powietrze)

## **3. Kliniczne postacie mózgowego porażenia dziecięcego-podział**

Aktualnie w piśmiennictwie medycznym opublikowano wiele podziałów mózgowego porażenia. Każdy z nich akcentuje inny z występujących czynników i objawy. Amerykańska klasyfikacja MPD podana przez Russa i Soboloffa(1958), dzieli zaburzenia występujące w MPD uwzględniając następujące czynniki:

1.patofizjologiczne do których włączona jest: spastyczność, atetoza z obecnym nasilonym lub obniżonym napięciem mięśniowym, sztywność, ataksja, drżenie, atonia oraz postacie mieszane lub niesklasyfikowane.

2.topograficzne, dzielące MPD pod względem niedowładów kończyn górnych i dolnych: monoplegia, paraplegia, hemiplegia, triplegia, tetraplegia.

3.etiologiczne, związane z czynnikami warunkującymi wystąpienie komplikacji przed porodem, w czasie oraz w okresie poporodowym.

4.czynniki dotyczące czynnościowej sprawności kończyn i ograniczenia ruchomości: bez ograniczenia czynności, z lekkim lub średnim ograniczeniem oraz brak zdolności do wykonywania jakichkolwiek czynności.

5.czynniki lecznicze dzielące pacjentów z MPD na takich, którzy nie wymagają leczenia, wymagających leczenia i zaopatrzenia w niewielkim stopniu, na pacjentów, dla których niezbędna jest poza aparaturą i leczeniem także opieka oraz na tych, którzy potrzebują długotrwałej hospitalizacji i opieki specjalistycznej. (Kiwerski 2005)

Aby właściwie określić zaburzenia należy posłużyć się podziałem, który jest w stanie uwzględnić wszystkie postacie MPD zależne od rodzaju oraz stopnia nasilenia objawów. Aktualnie stworzono wiele klasyfikacji mpd, aby uwzględnić wszystkie czynniki. Najbardziej rozpowszechnionym z podziałów jakim jest podział Ingrama, który wzoruje się na czynnikach topograficznych.

Podział Ingrama wyróżnia następujące typy mózgowego porażenia dziecięcego:

- Spastyczne(tetraplegia, uogólniona spastyczność, porażenie typu piramidowego)
- Porażenie kurczowe połowicze (hemiplegia spastica)
- Obustronne porażenie kurczowe (diplegia spastica)
- Obustronne porażenie połowicze (hemiplegia bilateralis)
- Atetotyczne (dyskinetyczne, czyli postać pozapiramidowa)
- Ataktyczne (postać mózdkowa)
- Postać mono- lub triparetyczna.
- Postać dyskinetyczna:
  - typ dyskinetyczno - hiperkinetyczny z atetozą
  - typ dyskinetyczno - hiperkinetyczny z choreoatetoz
  - typ dyskinetyczno – hiperkinetyczny z dyskinez
- Postać hipotoniczno astatyczna
- typ hipotoniczny (drżenia zamiarowe, ciężka niezborność chodu)
- balizm (gwałtowne, wyrzucające ruchy)
- drżenie (mimowolne, rytmiczne) ( Michałowicz 2001)

#### **4. Objawy kliniczne mózgowego porażenia dziecięcego**

W obrazie klinicznym dominują trzy zagadnienia:

- a) Opóźnienie nabywania nowych umiejętności dziecka oczekiwanych zgodnie z kolejnymi etapami rozwoju
- b) Przetrawianie wzorców z wcześniejszych faz rozwojowych we wszystkich ruchach i odruchach
- c) Nadawanie ruchom własnych wzorców, które nie występują u dzieci zdrowych. Wynika to z nieprawidłowych objawów spowodowanych patologią czynności górnych neuronów ruchowych tj. hipotonii lub hipertonii, ruchów mimowolnych. (Scheridan i Neville 2007)

W zależności od postaci klinicznej mózgowego porażenia dziecięcego jak również rozległości uszkodzeń w obrębie mózgu obraz kliniczny jest nieco inny Tym samym każdej z nich towarzyszą odmienne objawy u każdego dziecka.

**Spastyczność**, objaw ten obserwowany jest w wyniku wystąpienia przewagi mechanizmów pobudzających i torujących na poziomie pnia i rdzenia. Obrazem klinicznym spastyczności jest zwiększona odpowiedź na rozciąganie mięśni oraz zakłócenie w obrębie prawidłowego unerwienia recyprokalnego (przeciwstawnego) co objawia się tym, że w wyniku niedostatecznego hamowania antagonistów może dojść nawet do niemożności wykonywania ruchów. Do głównych zaburzeń upośledzenia motoryki u spastycznego dziecka należą: hipertonus wraz z występującymi objawami scyzorykowymi jak również wadliwe reakcje posturalne.

**Porażenie kurczowe połowicze** w 75% przypadków wywołane jest przyczynami poporodowymi. Objawy kliniczne porażenia połowicznego ujawniają się między 3 a 5 miesiącem życia. W zależności od stopnia deficytu neurologicznego wg podziału Ingrama dzieli się dodatkowo na postać lekka i ciężką. Porażenie połowicze dotyczy kończyny górnej i kończyny dolnej po tej

samej stronie. Dodatkowo w zajętych kończynach obserwuje się zaburzenia czucia, szczególnie kinestetycznego i dyskryminacji. Niedowład kończyn umiejscawia się po stronie przeciwnej od miejsca uszkodzenia. Intensywniejsze zaburzenia widoczne są w kończynie górnej niż dolnej. Dodatkowo w tej postaci mózgowego porażenia często występują napady padaczki. U większości przypadków dzieci z MPD rozwój umysłowy oraz mowy jest prawidłowy lub nieznacznie obniżony z zaburzeniami sfery emocjonalnej.

**Obustronne porażenie kurczowe.** Najczęstszą przyczyną jest niedotlenienie mózgu w okresie okołoporodowym, szczególnie u wcześniaków i noworodków z niską wagą urodzeniową. Obustronne porażenie kurczowe charakteryzuje się głównie większym nasileniem zmian w kończynach dolnych niż górnych, które z reguły są zupełnie sprawne i dziecko w wickości sprawnie wykonuje zadania manualne i w zakresie samoobsługi. Obraz kliniczny tej postaci MPD jest bardzo różnorodny w zależności od umiejscowienia zmian i nasilenia. Do zaburzeń towarzyszących w obrazie klinicznym należy zaliczyć: wady wzroku i zez, zaburzenia słuchu i mowy głównie dyzartrię. Rozwój umysłowy u znacznej większości dzieci jest prawidłowy.

**Obustronne porażenie połowicze** jest najcięższą z postaci mózgowego porażenia dziecięcego. Najczęstszą przyczyną tego typu MPD jest przewlekłe niedotlenienie oraz nakładające się inne czynniki działające szkodliwie na płód w okresie przedporodowym. Klinicznie obserwuje się znaczne zaburzenie wszystkich czynności ruchowych. Pacjenci wykazują znaczne objawy upośledzenia umysłowego, napady padaczkowe, zaburzenia wzroku i mowy.

**Postać pozapiramidowa** charakteryzuje się występowaniem niekontrolowanych ruchów mimowolnych wykonywanych przez dziecko. W zależności od ich rodzaju rozróżnia się postać: dystoniczną, atetotyczną, płasawicą lub przebiegającą z tylko niewielkimi zmianami w hipotonii. Etiologia wywołująca postać pozapiramidową wskazuje jednoznacznie na czynnik taki jak wysoki poziom bilirubiny we krwi noworodka z powodu konfliktu serologicznego. Wraz z rozwojem medycyny w zakresie zapobiegania i leczenia zaburzeń związanych z niezgodnością w zakresie czynnika Rh i głównych grup krwi, te postać porażenia dziecięcego spotyka się ostatnio najrzadziej. (Borkowska 1989)

Postać pozapiramidowa cechuje się występowaniem u dziecka nadmiernego napięcia mięśniowego o charakterze sztywności rozpoznawanego jako objaw typu koła zębatego. Dodatkowo występują zaburzenie równowagi, ruchy choreoatetotyczne oraz objawy towarzyszące takie jak: porażenie skojarzonych ruchów gałek ocznych i powiek, labilność emocjonalna. Rozwój umysłowy zazwyczaj jest prawidłowy. (Borkowska 1989)

**Postać mózdkowa (ataksja):** Zespół ataktyczny w MPD jest najrzadziej spotykana postacią wywołaną głównie przez zaburzenia rozwojowe oraz uszkodzenia mózdku. Głównymi upośledzeniami motoryki dużej są zaburzenia równowagi i hipotonia występująca u większości przypadków, charakteryzująca się obniżonym napięciem mięśni zaburzeniem koordynacji ruchów, drżeniem zamiarowym, jak również niemożnością dostosowania siły jak i zakresu ruchów do potrzeb oraz możliwości wykonywania szybkich naprzemiennych ruchów. W ataktycznej postaci mózgowego porażenia upośledzenie umysłowe jest częstym zjawiskiem. Poza tym występują zaburzenia mowy głównie o charakterze dyzartrii oraz mowa jest spowolniona i skandowana.

**Postać monoparetyczna** zmiany obejmują jedną kończynę górną lub dolną.

**Postać triparetyczna** postać z zajęciem obu kończyn dolnych oraz jednej kończyny górnej. Postać ta najczęściej przebiega z padaczką i zmianami psychicznymi.

W wielu aktualnych publikacjach naukowych wyodrębnia też postać mieszaną mózgowego porażenia dziecięcego. Jest ona najliczniejszą grupą w zespole MPD co spowodowane jest faktem, że uszkodzenie mózgu często zaburza współdziałanie między wieloma jego strukturami. Stopień nasilenia zaburzeń w postaci mieszanej zależy od miejsca uszkodzenia mózgu ale także od rozległości i ciężkości tego uszkodzenia. (Michałowicz 2001)

## 5. Metody rehabilitacji

Metody specjalistyczne w rehabilitacji zostały opracowane przez fizjoterapeutów w ostatnich 50 latach. (Kwolek 2003) Ze względu na to, że istnieje indywidualny charakter skutków uszkodzeń mózgu, nie istnieje jeden uniwersalny schemat postępowania z dzieckiem. Odpowiednio

dobrana metoda rehabilitacji, ma to do siebie, że umożliwia stymulację, kompensację i korektę rozwoju dziecka, angażując każdego dnia rodziców w diagnozowanie, układanie programów, tj. stawianie przed sobą i dzieckiem nowych zadań obejmujących wszystkie sfery rozwoju dziecka z MPD. (Borkowska 1989)

M.Scheridan stwierdza, że „Każda metoda terapeutyczna, mimo własnej terminologii i swoistego zbioru technik fizjoterapeutycznych uwzględnia:

- mechanizmy odruchu postawy

- ruchy dowolne

- *przemieszczanie się w celach poznawczych*” (Scheridan i Neville 2003)

Największe znaczenie w rehabilitacji dzieci z MPD przypisuje się obecnie metodom przedstawianym przez B. i K. Bobath, V. Vojtę, A. Peto i M. Hari, A.J. Ayres oraz S. Levitt. Zawsze jednak, w każdej z metod obowiązuje indywidualne podejście do problemów dziecka z porażeniem mózgowym, wobec tego coraz częściej stosuje się elementy różnych metod połączone w jedno. (Nowotny 2009)

## **6. Metoda NDT Bobath**

Twórcami tego sposobu rehabilitacji było małżeństwo Berta Bobath- fizjoterapeutka oraz Karol Bobath- neurolog. Metoda ta powstawała w czterdziestych latach XX wieku w Londynie. Na podstawie obserwacji i dzieci z prawidłowym oraz zaburzonym rozwojem ruchowym. Metoda ta była cały czas przekształcana i rozwijana przez swoich twórców. ( Borkowska2012; Wysoczańska 2013)

Głównym założeniem tej metody jest to, aby dziecko z uszkodzonym ośrodkowym układem nerwowym, w pełnym zakresie wykorzystało swoje predyspozycje, oraz aby uzyskało jak największą samodzielność w życiu społecznym.

Rehabilitacja Metodą NDT- Bobath skupia się na tym, aby ruch został wykonany w sposób najbardziej zbliżony do prawidłowego. Zatem ważne jest, aby był on jak najlepszej jakości. Dzięki temu dziecko z uszkodzeniem ma szansę uniknąć lub zminimalizować ryzyko przykurczy i za tym idących zniekształceń. ( Borkowska2012; Wysoczańska 2013)

Zasady usprawniania tą metodą muszą obejmować:

- stopowanie odruchów, które są uznane za nieprawidłowe;
- pracę nad obniżonym napięciem mięśni oraz zmniejszeniem w tych partiach mięśni, które są we wzmożonym napięciu;
- prowadzenie ruchu w prawidłowym wzorcu jeśli jest to możliwe (jeśli nie to musi to być ruch bardzo zbliżony do tego, który jest prawidłowy); wykorzystuje się tu punkty, które kontrolują ruch (tzw. punkty kluczowe) są to: głowa, obręcz barkowa oraz obręcz miedniczna;
- wyuczenie przez terapeutę jak wykorzystać nabyte umiejętności w życiu codziennym;

Fizjoterapeuta pracujący z dzieckiem zdobywa jego zaufanie i wytwarza więź emocjonalną poprzez dotyk, nie zapominając o kontakcie wzrokowym oraz słownym. Dlatego ważne jest aby każdy chwyt był delikatny, miękki ale jednocześnie pewny, dzięki czemu dziecko będzie miało poczucie bezpieczeństwa. Podstawą tej metody jest indywidualne podejście do dziecka i do rodzaju zaburzenia, z którym się boryka. Terapeuta dobiera ćwiczenia oraz stopień intensywności ćwiczeń. Nie mogą one prowadzić do nadmiernego zmęczenia bo to może wywołać nieprawidłową odpowiedź ze strony organizmu. ( Borkowska2012; Wysoczańska 2013)Cechą charakterystyczną tej metody jest wykorzystywanie w niej piłek czy też wałków bądź różnego rodzaju klinów. Jednak musi być to używane w taki sposób aby aktywność dziecka podczas ćwiczeń była nadal jak największa. W zależności od stopnia uszkodzenia dziecko może zostać zakwalifikowane do założenia mu opatrunków gipsowych. Ta dość często stosowana metoda daje możliwość obciążenia kończyn dolnych. Ma to na celu zmniejszenie wzmożonego napięcia nie tylko w obrębie nóg, ale również w obręczy barkowej i miednicznej. Pomimo założonego opatrunku ćwiczenia nadal są wykonywane. (Borkowska2012; Wysoczańska 2013)

Rehabilitacja Metodą NDT Bobath jest niezwykle cenna dla dzieci z mózgowym porażeniem, ponieważ może być stosowana już pierwszych miesiącach życia. Nie są one narażone na stres a wręcz metoda ta daje dzieciom ogromne poczucie bezpieczeństwa. Jak w każdej metodzie ważna jest i tu współpraca z rodzicami lub opiekunami dziecka. Istotne jest aby rodzice odpowiednio pielęgnowali swoje dzieci i kontynuowali z nimi rehabilitację. (Borkowska2012; Wysoczańska 2013)

## **7. Podsumowanie**

Mózgowe porażenie dziecięce jest skomplikowaną i niełatwą w usprawnianiu jednostką chorobową. Jak dotąd nie wypracowano żadnej, w pełni skutecznej metody usprawniania tych dzieci, a rozbieżność pomiędzy oczekiwaniami i możliwościami terapii stanowiła (i stanowi) powód ciągłych poszukiwań złotego środka rehabilitacyjnego. Mózgowe porażenie dziecięce jest wciąż tematem wzbudzającym wiele wątpliwości. Należy do chorób przewlekłych, dlatego bardzo ważne jest właściwe postępowanie. Rehabilitacja powinna odbywać się zgodnie z akceptowanym modelem rehabilitacji, który zawiera w sobie powszechność, wczesność, kompleksowość i ciągłość. Dobra metoda rehabilitacji, ma to do siebie, że umożliwia stymulację, kompensację i korektę jego rozwoju, angażując rodziców w diagnozowanie, układanie programów, tj. stawianie przed sobą i dzieckiem nowych zadań obejmujących wszystkie sfery rozwoju. Żadna ze specjalistycznych metod rehabilitacji nie powinna być stosowana samodzielnie wykluczając udział innych.. Tylko łączenie elementów metod kinezyterapeutycznych z przygotowaniem fizykoterapeutycznym może dać znaczące i długotrwałe efekty rehabilitacji dziecka z Mózgowym Porażeniem Dziecięcym.

## **8. Literatura**

- Bax MC (1964) Terminology and classification of cerebral palsy. *Development and Child Neurology*
- Borkowska M (1989) ABC rehabilitacji dzieci. Warszawa .5, 14 – 18, 19, 25 – 30.
- Kiwerski J (2005) Rehabilitacja Medyczna Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa; 356, 359
- Kwolek A (2003) Rehabilitacja Medyczna Tom II. Wyd. Urban & Partner, Wrocław 34
- Łosiowski Z (1985) Mózgowe Porażenie Dziecięce. Warszawa
- Michałowicz R (2001) Mózgowe Porażenie Dziecięce. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa; 10, 14 – 18, 22, 110 – 111, 242
- Nowotny J, Czupryna H, Domagalska M (2009) Aktualne podejście do rehabilitacji dzieci z MPD. *Neurologia dziecięca*. 18 / 2009; 35.
- Scheridan M, Neville B (2007) Rehabilitacja w porażeniu mózgowym i zaburzeń ruchu. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa
- Wyszyńska A (1978) Psychologia defektologiczna. Warszawa
- Borkowska M, Szwiling Z (2012) Metoda NDT- Bobath. Poradnik dla rodziców. PZWL Warszawa
- Wysoczańska E, Skrzek A, Pyzio-Kowalik M (2013) Możliwości zastosowania metody NDT- Bobath w rehabilitacji pediatrycznej. *Fizjoterapia*; 21, 26-34.



## 15. Patofizjologia zaburzeń rytmu serca

### Pathophysiology of arrhythmias

Straszak Dominik<sup>(1)</sup>, Drózd Monika<sup>(2)</sup>, Widelska Gabriela<sup>(3)</sup>, Kasprzak Kamila<sup>(3)</sup>, Mateusz Tabin<sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(4)</sup>Oddział Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu

Opiekun naukowy: dr n. med. Mateusz Tabin

Dominik Straszak: dominik.straszak@gmail.com

Słowa Kluczowe: arytmia, EKG, migotanie przedsionków

### Streszczenie

Arytmie to jedne z najczęstszych chorób układu sercowo-naczyniowego. Obejmują szereg zaburzeń, w tym zaburzenia rytmu i przewodzenia. Do zaburzeń rytmu serca zaliczamy: 1) zaburzenia rytmu zatokowego; 2) rytmy zastępcze; 3) przedwczesne pobudzenia; 4) częstoskurcze. Zaburzenia przewodzenia to: 1) bloki serca; 2) zespoły preekscytacji. Wśród przyczyn arytmii należy wymienić: nieprawidłowości anatomiczne (np. dodatkowa droga przewodzenia, wady zastawkowe, powiększenie przedsionków), współistnienie innych chorób (np. choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze), wpływ czynników środowiskowych (takich jak nadużywanie alkoholu i kawy, cz palenie papierosów), a także wpływ czynników jatrogennych (takich jak leków moczopędnych, sympatykomimetyków czy glikozydów naparstnicy). Ze względu na anatomiczne umiejscowienie ogniska arytmogennego możemy wyróżnić arytmie nadkomorowe oraz szczególnie niebezpieczne komorowe, które mogą prowadzić zatrzymania akcji serca, a w konsekwencji nawet do zgonu pacjenta. W diagnostyce zaburzeń rytmu serca wykorzystuje się szereg badań, w tym badania elektrokardiograficzne (12-odprowadzeniowe i wieloodprowadzeniowe EKG, monitoring holterowski), badania elektrofizjologiczne i mapping serca, jak również echokardiografię i inne badania obrazowe. W leczeniu ww. wykorzystuje się metody farmakologiczne (leki antyarytmiczne) i zabiegowe (np. ablacje przezskórne, operacje zastawkowe, implantacja urządzeń elektrycznych).

### 1. Wstęp

Arytmie to jedne z najczęściej diagnozowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. Niestety objawy towarzyszące zaburzeniom rytmu serca nie są swoiste, nierzadko mają charakter nagły i przemijający. Duża zmienność osobnicza odczuwania arytmii sprawia że ta sama postać zaburzeń rytmu i przewodzenia u niektórych pacjentów przebiega skąpoobjawowo (szczególnie w początkowych stadiach), natomiast u innych sprawia duże trudności w normalnym funkcjonowaniu (Chugh i in. 2010). W ocenie nasilenia objawów arytmii wykorzystuje się wytyczne Europejskiego Towarzystwa Rytmu Serca (European Heart Rhythm Association, EHRA). Stworzona 4-stopniowa skala w znacznym stopniu ułatwia ocenę nasilenia dolegliwości, ryzyka dalszych powikłań związanych z ich występowaniem oraz dobranie prawidłowego leczenia dostosowanego do stanu pacjenta. Według skali zaburzenia rytmu serca możemy podzielić na cztery klasy: EHRA I (przebieg bezobjawowy), EHRA II (objawy mają łagodny przebieg i nie ograniczają normalnego funkcjonowania chorego), EHRA III (istotne objawy i wpływające na aktywność życiową), EHRA IV (objawy bardzo uciążliwe i uniemożliwiające codzienne funkcjonowanie) (Camm i in. 2010).

## 2. Opis zagadnienia

### 2.1 Mechanizm arytmii

Główną przyczyną wystąpienia zaburzeń rytmu serca są krążące fale nawrotne (reentry). Mamy z nimi do czynienia, gdy fala depolaryzacyjna krąży po pętli częściowo objętej blokiem przewodzenia o jednym kierunku przewodzenia (pobudzenie wsteczne obszaru mięśnia sercowego objętego blokiem). Tym samym potencjał nie zanika po aktywacji, ale pobudza mięśniówkę ponownie po okresie refrakcji. Wyróżniamy 3 rodzaje reentry: anatomiczne, przypadkowe (spiralne) oraz kołowe. Mechanizm ten obserwujemy przede wszystkim w etiopatogenezie migotania przedsionków, częstoskurczu przedsionkowo-komorowego, czy napadowego nawrotnego częstoskurczu węzłowego oraz częstoskurczu komorowego (Baresewicz 1996).

Drugą istotną przyczyną powstania arytmii są zaburzenia automatyzmu serca, zarówno fizjologiczne jak i ektopowe. Mamy z nimi do czynienia, gdy w efekcie nadaktywności układu adrenergicznego następuje wzrost wyładowań w ośrodkach bodźcotwórczych. Najczęściej w tym mechanizmie powstają częstoskurcze przedsionkowe oraz tachykardia zatokowa. Zaburzenia automatyzmu wyzwalanego to trzeci i jednocześnie najbardziej niebezpieczny dla życia pacjenta mechanizm arytmii. W wyniku nieprawidłowej depolaryzacji następczej spowolnieniu ulega akcja komórek, co prowadzi do powstania bloków komorowych i torsade de pointes, a w skrajnych przypadkach do nagłej śmierci sercowej (Benjamin i in. 1998).

### 2.2 Etiologia arytmii

Najistotniejszą przyczyną zaburzeń rytmu serca są inne choroby układu sercowo-naczyniowego: choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, niewydolność serca, wady zastawkowe (wrodzone i nabyte), kardiomiopatie czy nadciśnienie tętnicze. Arytmia w tym przypadku jest konsekwencją zaburzeń hemodynamicznych, mechanicznego rozciągania kardiomiocytów, zmian w przepływie wieńcowym oraz zwiększenia stężenia katecholamin, co wyzwała nieprawidłową aktywność i kurczliwość komórek serca. Zaburzenia rytmu często obserwowane są w przebiegu zawału serca, jest to efekt patologicznych zmian w metabolizmie komórek mięśnia sercowego (niedokrwienie, niedotlenienie, spadek stężenia potasu wewnątrzkomórkowego, kumulacja wapnia, kwasica i powstawanie wolnych rodników) oraz zmian strukturalnych (powstanie obszarów martwicy).

Obok chorób serca przyczyną arytmii mogą być również zaburzenia hormonalne, w tym nadmierna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz układu współczulnego (Jaszczuk i in. 2013). Innym uznanym czynnikiem arytmogennym są zaburzenia elektrolitowe w tym (Irzmański i in. 2004):

- ischemia (śródkomorowe zaburzenia elektrolitowe): hiperkalcemia, hipokaliemia, kumulacja amfipatycznych lipidów i wolnych rodników, hipomagnezemia,
- zanik potencjału membranowego w efekcie spadku przepuszczalności potasowej lub wzrostu przepuszczalności sodowej oraz depolaryzacja przy podwyższonym potencjale membranowym (inaktywacja kanałów sodowych).

Pozasercowe przyczyny arytmii to min. palenie tytoniu, nadużywanie kofeiny i alkoholu, stres, nadczynność tarczycy, guz chromochłonny, niedokrwistość, ostre choroby zakaźne (szczególnie gorączka reumatyczna), stosowanie leków o właściwościach proarytmicznych (np. chinidyna i digoksyna) oraz sympatykomimetyków (Jaszczuk i in. 2013).

## 3. Przegląd literaturowy

Najczęściej zgłaszanym objawem arytmii jest uczucie kołatanie serca. Pacjent odczuwa wtedy szybką, rytmiczną bądź nierytmiczną pracę serca, może jej towarzyszyć uczucie ucisku w klatce piersiowej, gardle czy szyi, kaszel oraz „szarpnięcie” w okolicy serca. Inne objawy arytmii to stany przedomdleniowe (mroczki przed oczami, zawroty głowy, szumy uszne) i omdlenia, objawy dławicowe czy duszność. W wyniku utrwalonych lub często nawracających arytmii może rozwinąć się niewydolność serca, a wtedy zaobserwować można pogorszenie tolerancji wysiłku, ortopnoe,

obrzęk obwodowe, czy płuc, itd. Do ostrych objawów zaburzeń rytmu serca należą nagłe zatrzymanie krążenia oraz nagły zgon sercowy (Haissaguerre i in. 1998).

Podstawowe badania diagnostyczne to: osłuchiwanie tonów serca stetoskopem, elektrokardiografia (EKG spoczynkowe i wysiłkowe, EKG metodą Holtera), badania elektrofizjologiczne i echokardiograficzne, czy koronografia (ocena w kierunku choroby wieńcowej).

W celu potwierdzenia diagnozy konieczne jest wykonanie elektrokardiogramu. Gdy arytmia ma charakter utrwalony widoczna będzie w spoczynkowym 12-odprowadzeniowym badaniu EKG, jeżeli natomiast zaburzenia rytmu serca mają charakter sporadyczny niezbędne jest wykonanie przedłużonej rejestracji EKG metodą Holtera. Istotne podczas diagnozowania zaburzeń rytmu serca jest również wykonanie testów biochemicznych, min. oznaczenie poziomu elektrolitów i parametrów nerkowych (szczególnie u osób stosujących leki moczopędne) oraz czynników krzepnięcia krwi (Kirchof i in. 2016).

Według klasyfikacji ICD zaburzenia rytmu serca możemy podzielić na (Vaughan 1984):

- częstoskurcz komorowy (I47) - komorowe zaburzenia rytmu typu fali nawrotowej, częstoskurcz napadowy oraz częstoskurcz nieokreślony, migotanie komór,
- migotanie i trzepotanie przedsionków (I48);
- inne zaburzenia rytmu serca (I49) - min. przedwczesna depolaryzacja przedsionkowa, zespół chorej zatoki.

Tachykardia to stan, w którym częstość skurczów komór wzrasta powyżej 100 na minutę. Tachykardia zatokowa zwykle nie jest niebezpieczna i wynika ze zwiększonego stężenia adrenaliny we krwi w efekcie min. stresu, czy zwiększonego wysiłku fizycznego. Natomiast tachykardie związane z pobudzeniem nawrotnym, aktywnością wyzwalaną (wczesne lub późne depolaryzacje następcze, przedłużenie fazy plateau potencjału czynnościowego) mają charakter patologiczny i mogą prowadzić groźnych konsekwencji zdrowotnych (Lemery i in. 2007).

Bradykardia to stan, w którym częstość skurczów komór spada poniżej 60 na minutę, zazwyczaj w wyniku wzrostu napięcia nerwu błędnego. Zbyt wolny rytm serca obserwowany jest dużo rzadziej niż tachykardia, jeżeli nie jest on powiązany z zaburzeniami przewodzenia to zazwyczaj nie stanowi ryzyka dla zdrowia pacjenta (Gong i in. 2007).

Blok zatokowo-przedsionkowy:

Jest rodzajem niemiarowości powstającym w efekcie zablokowania przewodnictwa pomiędzy węzłem zatokowym a mięśniówką przedsionków. Najczęstszymi przyczynami powstania bloku są: choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, zatrucie lekami (chinidyna, digoksyna), czy hipokaliemia (Atkinson i in. 2007).

Bloki odnóg pęczka Hisa (Schwab i in. 2005):

- blok lewej odnogi pęczka (LBBB) - gdy pobudzenie mięśniówki serca rozchodzi się od prawej do lewej komory. LBBB często towarzyszą zaburzenia hemodynamiczne, w zapisie EKG widoczne poszerzenie QRS (powyżej 0,12s), poszerzony załamek R (także załamek R` w V5-V6), zmiany załamka T i odcinka ST przeciwstawne do odchylenia QRS;
- blok prawej odnogi pęczka (RBBB) - pobudzenie mięśniówki serca rozchodzi się od lewej strony z opóźnieniem aktywacji prawej komory. W zapisie EKG zaobserwować można poszerzenie zespołu QRS (powyżej 0,12s), łopatkowate załamki S, pojawienie się zespołu RSR<sup>1</sup> w odrowadzeniu V1-V2.

### 3.1 Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca

Migotanie i trzepotanie przedsionków:

Migotanie przedsionków charakteryzuje się nieskoordynowaną aktywnością i skurczem kardiomiocytów przedsionków serca (zazwyczaj 340-600 pobudzeń na minutę) oraz towarzyszącym temu niemiarowej akcji komór. Zasadniczą przyczyną migotania przedsionków jest mechanizm reentry, a choroba może mieć charakter napadowy (migotanie trwające do 48 godzin) lub utrwalony (przewlekłe). W zapisie EKG zaobserwować można fałę f oraz niemiarowość pomiędzy odstępami R-R.

W przypadku gdy częstość skurczów przedsionków wynosi ok. 260-340 uderzeń na minutę mówimy o trzepotaniu przedsionków. Wówczas w zapisie EKG widzimy falę F, a akcja komór zwykle jest miarowa.

Główne czynniki ryzyka trzepotania i migotania przedsionków to: wiek (powyżej 75 lat), współistnienie chorób układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe, choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, itd.), otyłość, cukrzyca, przewlekłe choroby nerek i płuc oraz ostre zakażenia (Corlan i in. 2007).

Tachykardia ortostatyczna:

Zaburzenie to jest efektem dysfunkcji układu adrenergicznego. Najczęściej napady tachykardii występują w pozycji stojącej i słabną, gdy pacjent przyjmuje pozycję leżącą. Objawy kliniczne obejmują kołatanie serca, uczucie zmęczenia, stany przedomdleniowe, a nawet omdlenia (Huk i Domink 2006).

Tachykardia zatokowa (sinusalis):

W przebiegu sinusalis zaobserwować można trwale przyspieszenie zatokowego rytmu serca, lecz nieadekwatne do stopnia obciążenia fizycznego. Tachykardia zatokowa powstaje w wyniku nieprawidłowej regulacji lub nasilonego automatyzmu węzła zatokowego przez nadmierne napięcie układu współczulnego i osłabione napięcie układu przywspółczulnego. O tachykardii zatokowej mówimy, gdy skoordynowana częstość pobudzeń kardiomiocytów przedsionków jest większa niż 100 na minutę. W zapisie EKG zaobserwować można załamki P oraz miarowe odstępy R-R (Włodawska i in. 2004).

Oprócz wyżej wymienionych, do nadkomorowych zaburzeń rytmu serca należą: pojedyncza ekstrasystolia nadkomorowa i częstoskurcz przedsionkowy (powstają w mechanizmie reentry, automatyzmu wyzwalanego lub zaburzenia automatyzmu), napadowy nawrotny częstoskurcz węzłowy (zlokalizowany w węzle AV), częstoskurcze w zespołach preekscytacji (pętla reentry obejmuje dodatkową drogę, węzeł AV, pęczek Hisa, przedsionki i komory) (Świątecka i Kornacewicz-Jach 2007).

### 3.2 Komorowe zaburzenia rytmu serca

Migotanie komór:

Jest stanem zagrożenia życia i jest najczęstszą przyczyną nagłego zatrzymania krążenia, zespołu MAS Morgagniego-Adamsa-Stokesa (niedotlenienie mózgu w efekcie zatrzymania krążenia w następstwie migotania komór lub asystolii). Przyczyny migotania komór to min. zawał mięśnia sercowego, zwężenie lewego ujścia żylnego, farmakoterapia chinidyną lub digoksyną, kardiomiopatie. Nieskoordynowana czynność skurczowa komór wynosi w granicach 400-600 uderzeń na minutę, natomiast w zapisie EKG widać zęby piły (Klocek i in. 2014).

Inne komorowe zaburzenia rytmu serca (Ebert i in. 1998):

pojedyncze, mnogie lub wielogniskowe ekstrasystolie zlokalizowane w komorach lub węzle zatokowo-predsionkowym,

przyspieszony rytm węzłowy - rodzaj arytmii komorowej zlokalizowany w komórkach włókien Purkiniego. Amplituda skurczów komór w tym przypadku mieści się w granicach 120-330 uderzeń na minutę;

częstoskurcz z drogi odpływu prawej komory (RVOT) zlokalizowany w drodze odpływu prawej komory. RVOT powstaje w mechanizmie reentry lub automatyzmu wyzwalanego, częstość skurczów komory wynosi ok. 120-220 uderzeń na minutę;

Torsade de pointes (polimorficzny częstoskurcz komorowy) jest zaburzeniem komorowym o mechanizmie reentry i/lub automatyzmu wyzwalanego. Podczas napadu częstość skurczów kardiomiocytów komór przekracza 170 na minutę;

zespół preekscytacji w obecności dodatkowych dróg przewodzenia - zespół Wolfa-Parkinsona-White'a. Ten rodzaj zaburzenia charakteryzuje szybkie przewodzenie z przedsionków do komór za pośrednictwem dodatkowej drogi przewodzenia, a z ominięciem węzła AV. Zespół preekscytacji może przybierać postać drogi czynnej wstecznie antydromowo (długa refrakcja, częstość

do 200 na minutę) oraz droga dodatkowo czynna dwukierunkowa o krótkiej refrakcji (częstość powyżej 200 na minutę) (Trusz-Gluza 2006).

### 3.3 Leczenie

Terapia zaburzeń rytmu serca (Jankiewicz-Błoch i in. 2018; Naccarelli i in. 2003):

- tachykardia zatokowa- farmakoterapia beta-blokerami, werapamilem, diltiazemem;
- napadowy nawrotny częstoskurcz węzłowy i miarowy częstoskurcz przedsionkowo-komorowy - przy nagłych interwencjach dożylnie adenozylna lub antagoniści wapnia (diltiazem, werapamil), przy braku skuteczności wyżej wymienionych - metoprolol. W przypadku leczenia przewlekłego stosuje się digoksynę, beta-blokery (metoprolol, propranolol lub sotalol), flekainid, w dalszej kolejności amiodaron. Brak skuteczności ww. farmakoterapii jest wskazaniem do kardiowersji;
- hipotonia ortostatyczna - terapia fludrokortyzonem, zwiększenie podaży płynów i soli mineralnych;
- ogniskowy częstoskurcz przedsionkowy: kardiowersja elektryczna, sotalol, flekainid, propafenon;
- migotanie przedsionków z nadciśnieniem tętniczym, bez przerostu lewej komory serca - lekami z wyboru są beta-blokery (zapobieganie nawrotom arytmii);
- migotanie przedsionków z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca - dronedaron, amiodaron (zapobieganie nawrotom);
- utrwalony częstoskurcz komorowy - amiodaron, rewaskularyzacja wieńcowa, implantacja kardiowertera-defibrylatora;
- nieutrwalony częstoskurcz komorowy - lekami pierwszego rzutu w tym przypadku są beta-blokery, przy braku skuteczności amiodaron lub terapia skojarzona obu preparatów.
- migotanie komór - defibrylacja, lidokaina lub amiodaron w podaniu dożylnym;

## 4. Podsumowanie

Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia ze względu na swoje zróżnicowaną etiologię, morfologię i symptomatologię stanowią niejednorodną grupę chorób, które wymagają spersonalizowanego podejścia. Istotne jest szybkie zdiagnozowanie problemu zdrowotnego oraz dostosowanie terapii do rodzaju arytmii i stanu pacjenta. Priorytetem jest wyleczenie arytmii, a przynajmniej optymalne jej kontrolowanie, w tym zmniejszenie częstości i nasilenia epizodów arytmii, poprawa komfortu życia i prewencja lub opóźnienie rozwoju powikłań arytmicznych, w szczególności niewydolności serca.

## 5. Literatura

- Atkinson D, Dunne A, Parker M (2007). Torsades de pointes and self-terminating ventricular fibrillation in a prescription methadone user. *Anaesthesia* 62: 952-955.
- Baresewicz A (1996) Komórkowe mechanizmy zaburzeń rytmu serca. *Klinika* 3: 481-491.
- Corlan AD, Horacek M, De Ambroggi L (2007) Susceptibility for ventricular tachycardia and the correlation between depolarization and orthogonal components of repolarization. *The Anatolian Journal of Cardiology* 7: 139-141.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. (1998) Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 110(9): 946-952.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 19: 2369-429.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. (2014) Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 129(8): 837-847.
- Ebert SN, Liu XK, Woosley RL (1998) Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *Journal of Women's Health* 7: 547-557.

- Gong Y, Xie F, Stein KM et al. (2007) Mechanism underlying initiation of paroxysmal atrial flutter/atrial fibrillation by ectopic foci: a simulation study. *Circulation* 24(115): 2094-2102.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in pulmonary veins. *English Journal of Medicine* 339(10): 659-666.
- Huk J, Dominik A (2006) Wpływ czynników stresogennych na wystąpienie zaburzeń rytmu serca. *Annales Academiae Medicae Silesiensis* 60: 429-432.
- Irzymański R, Piechota M, Cegliński T (2004) Niedokrwienie mięśnia sercowego w aspekcie jego zaburzeń metabolicznych. *Folia Cardiologica* 11: 775-780.
- Jankiewicz-Błoch A, Zawadzki J, Kustrzycki W i in. (2018) Leczenie farmakologiczne napadów migotania przedsionków. *Folia Cardiologica* 13(4): 331-337.
- Jaszczuk E, Panaszek B (2013) Podstawy elektrofizjologiczne, przyczyny i klasyfikacja zaburzeń rytmu serca- implikacje rokownicze i terapeutyczne. *Family Medicine and Primary Care Review* 15(4): 573-580.
- Kirchof P, Benussi S, Kotecha D et al. (2016) ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the management of atrial Fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 37(38): 2893-2962.
- Kłoczek M, Skrzek A, Czarnecka D (2014) Farmakoterapia zaburzeń rytmu serca u kobiet- co wiemy, czy mamy wybór? *Przegląd Lekarski* 71(3): 155-159.
- Lemery R, Birnie D, Tang A et al. (2007) Normal atrial activation and voltage during sinus rhythm in the human heart: an endocardial and epicardial mapping study in patients with a history of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 18: 402-408.
- Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M (2003) Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *American Journal of Cardiology* 91: 15D-26D.
- Schwab JO, Eichner G, Balta O et al. (2005) Determinants of heart rate turbulence after ventricular premature beats in healthy volunteers. *Hellenic Journal of Cardiology* 46: 31-34.
- Świątecka G, Kornacewicz-Jach Z (2007) Choroby serca u kobiet. *Via Medica* 524-535.
- Trusz-Gluza M (2006) Komorowe zaburzenia rytmu serca i nagła śmierć sercowa: wytyczne ACC/AHA/ESC/PTK 2006. *Kardiologia Polska* 64: 1415-1418.
- Vaughan Williams EM (1984) A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *Journal of Clinical Pharmacology* 24(4): 129-147.
- Włodawska K (2004) Farmakoterapia zaburzeń rytmu serca. W: Baranowski R, red. *Kardiologia w praktyce*. Warszawa: eMKA: 11-16.

## 16. Farmakoterapia zaburzeń rytmu serca

### Pharmacotherapy of arrhythmias

Straszak Dominik<sup>(1)</sup>, Drózd Monika<sup>(2)</sup>, Widelska Gabriela<sup>(3)</sup>, Kasprzak Kamila<sup>(3)</sup>, Tabin Mateusz<sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Samodzielna Pracownia Radiofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(4)</sup>Oddział Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu

Opiekun naukowy: dr n. med. Mateusz Tabin

Dominik Straszak: dominik.straszak@gmail.com

Słowa Kluczowe: arytmia, chinidyna, beta-blokery

### Streszczenie

Arytmie to grupa chorób o różnej etiologii, patomechanizmie i objawach. Leki stosowane w terapii zaburzeń rytmu serca zostały podzielone w oparciu o ich podstawowy mechanizm działania na sześć grup (klasyfikacja Vaughana Williamsa). Pomimo wielu zastrzeżeń podział ten jest niezwykle pomocny w doborze odpowiedniej terapii do rodzaju zaburzenia i potrzeb pacjenta. Leki klasy Ia blokują kanały sodowe, Ib i Ic kanały sodowe, II receptory beta-adrenergiczne, III kanały potasowe, a IV wapniowe. W chwili obecnej dostępnych jest szereg nowych leków przeciwarytmicznych takich jak wernakalant czy iwabradyna o dużej skuteczności w terapii i stosunkowo niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Mimo to nadal w ciężkich postaciach zaburzeń rytmu serca niezastąpione są leki starsze takie jak amiodaron, lidokaina czy chinidyna, gdyż korzyść terapeutyczna znacznie przewyższa ryzyko związane z ich stosowaniem.

### 1. Wstęp

W 1970 roku w oparciu o podstawowy mechanizm działania wprowadzony został podział leków przeciwarytmicznych nazywany klasyfikacją Vaughana Williamsa. Mimo upływu lat jest on nadal w powszechnym użyciu znacznie ułatwiając dobór farmakoterapii zaburzeń rytmu serca. Według klasyfikacji Vaughana Williamsa wyróżniamy następujące klasy leków (Andrikopolus i in. 2015):

- klasa Ia - blokują kanały sodowe bezpośrednio działając na błony komórkowe. Do klasy Ia należą: dyzopiramid, prajmalina, ajmalina, chinidyna, prokainamid. Stosowane są w terapii arytmii komorowych oraz prewencyjnie w migotaniu przedsionków;
- klasa Ib - blokują kanały sodowe, aktywność oparta na szybkiej dysocjacji. Do tej klasy należą: lidokaina, aprindyna, tokainid, meksyletyna, fenytoina. Stosowane są tachykardii komorowej, zawałach serca (leczeni i prewencja);
- klasa Ic - blokują kanały sodowe, aktywność oparta na wolnej dysocjacji. Do klasy Ic należą: flekainid, enkainid, propafenon, lorkainid. Stosowane są w prewencji napadowego migotania przedsionków, leczeniu nawracających tachyarytmii;
- klasa II - blokery receptora beta-adrenergicznego (beta-blokery). Do tej klasy należą: propranolol, tymolol, metoprolol, atenolol. Obecnie stosowane są w prewencji zawałów mięśnia sercowego, zaburzeniach nadkomorowych i komorowych rytmu. Beta-blokery mają wysoki profil bezpieczeństwa i skuteczność, działają chronotropowo, inotropowo, lusitropowo oraz dromotropowo dodatnio;
- klasa III - blokują kanały potasowe (wydłużają repolaryzację). Do klasy III należą: amiodaron, sotalol, bretylium, ibutylid, nibendan, dofetylid, dronedaron, wernakalant.

Stosowane są w zespole Wolffa-Parkinsona-White'a, tachyarytmiiach, trzepotaniu oraz migotaniu przedsionków;

- klasa IV - blokery kanałów wapniowych. Do tej klasy należą: werapamil oraz diltiazem. Stosowane w prewencji napadów nadkomorowych tachyarytmii, zmniejszają amplitudę skurczów komorowych w przebiegu migotania przedsionków,
- leki o innym mechanizmie działania- digoksyna, adenozyne.

## 2. Przegląd literaturowy

### Chinidyna

Jest pierwszym lekiem wykorzystywanym w terapii arytmii. Chinidyna to prawoskrętny izomer mieszaniny alkaloidów otrzymywanych z kory drzewa Cinchona. Mechanizm działania chinidyny opiera się na zmniejszeniu aktywności węzła zatokowego, wydłużeniu okresu refrakcji, spadku przewodnictwa i kurczliwości mięśnia sercowego, jak również spowolnienia przewodnictwa w obrębie pęczka Hisa i włókien przedsionkowych. Dodatkowa aktywność leku w obrębie mięśni gładkich powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych z następczym spadkiem ciśnienia krwi. Chinidyna ma potencjał proarytmiczny, dlatego podczas jej stosowania może dochodzić do epizodów min. częstoskurczu komorowego (w tym torsade de pointes), wydłużenia odstępu QT, migotania przedsionków. Wskazania do stosowania leku to: zespół wczesnej repolaryzacji, napadowy częstoskurcz przedsionkowy, wrodzony zespół krótkiego QT, napadowe trzepotanie i migotanie przedsionków, chinidyna jest również podstawowym lekiem stosowanym w prewencji nadkomorowych zaburzeń po kardiowersji (Camm i in. 2012).

### Ajmalina

Jest alkaloidem z grupy ibogainy, występuje naturalnie min. w korzeniu rauwolfii. Działanie przeciwoarytmiczne leku opiera się na hamowaniu aktywności układu bodźcotwórczego mięśnia sercowego bez wpływu na kurczliwość mięśniową. Ajmalina w przeciwieństwie do większości przedstawicieli klasy 1A nie wykazuje działania obwodowego na mięśnie gładkie, tym samym nie obniża ciśnienia tętniczego. Ze względu na niską biodostępność lek stosowany jest głównie w postaci iniekcji dożylnych (Klocek i in. 2014).

### Prajmalina

W wyniku modyfikacji strukturalnej ajmaliny otrzymano prajmailinę - prolek o dużo wyższej biodostępności i długim okresie półtrwania. Lek w formie doustnej stosowany jest w napadowym migotaniu przedsionków, częstoskurczu nadkomorowym i komorowym oraz innych zaburzeniach rytmu. Podczas terapii często obserwowanymi działaniami niepożądanymi są min. zaburzenia widzenia, agranulocytoza, żółtaczka mechaniczna, nudności, wymioty, nasilenie objawów niewydolności serca. Przeciwwskazania do stosowania prajmaliny to min. bradykardia, miastenia, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, hipotonia (Blomstrom-Lundqvist i in. 2003).

### Prokainamid

Działanie antyarytmiczne leku jest efektem blokady kanałów sodowych i wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego. Prokainamid stosowany jest w zespole Wolffa-Parkinsona-White'a, nadkomorowych i komorowych zaburzeniach rytmu serca. Podczas terapii lekiem należy zachować szczególną ostrożność ze względu na ryzyko wystąpienia niebezpiecznych działań niepożądanych w tym tocznia rumieniowatego, agranulocytozy i torsades de pointes (Janion i in. 2000).

### Dyzopiramid

Lek blokuje kanały sodowe, spowalnia pracę serca, działa depresyjnie na układ bodźcotwórczo-przewodzący. Co istotne dyzopiramid silnie hamuje układ cholinergiczny, jednocześnie nie wywiera efektu adrenolitycznego. Wskazaniem do stosowania są zaburzenia rytmu serca zarówno komorowe jak i nadkomorowe (w szczególności migotanie przedsionków), kardiomiopatie. Działania niepożądane obserwowane podczas terapii dyzopiramidem związane są głównie z blokadą układu przywspółczulnego, najistotniejsze z nich to dysuria, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, problemy z widzeniem, suchość w jamie ustnej. Przeciwwskazania do terapii



lekiem to min. niewydolność krążenia, bloki przedsionkowo-komorowe, odnogi pęczka Hisa, miastenia, hipokaliemia, jaskra (Vaughan 1984).

#### Lidokaina

Jest najstarszym lekiem przeciwartymicznym klasy 1B. Hamuje odwracalnie przewodnictwo impulsów w układzie nerwowym ograniczając przepuszczalność błon komórkowych dla jonów sodu i blokując pompę sodowo-potasową. Lidokaina stosowana jest obecnie rzadko w terapii komorowych zaburzeń rytmu serca zazwyczaj przy braku skuteczności leków nowej generacji oraz amiodaronu (Jaszczuk i Panaszek 2013).

#### Meksyletyna

Lek przeciwartymiczny stosowany głównie w terapii tachykardii. Strukturą i aktywnością zbliżony do lidokainy, jednak o znacznie lepszej biodostępności. Meksyletyna działa chronotropowo ujemnie, inotropowo ujemnie, zwiększa próg depolaryzacji (Alboni i in. 1991).

#### Fenytoina

Jest pochodną hydantoiny o właściwościach przeciwartymicznych oraz przeciwdrgawkowych. Ze względu na niski indeks terapeutyczny jest obecnie rzadko stosowana. Aktywność leku opiera się na blokowaniu kanałów sodowych z następczym spadkiem stężenia jonów wapniowych w komórce. Fenytoina wywołuje szereg działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (w tym zaburzenia widzenia, drgawki), układu sercowo-naczyniowego (niedokrwistość megaloblastyczna, zaburzenia rytmu serca), a także przerost działel oraz niedoczynność tarczycy. Lek jest absolutnie przeciwwskazany w okresie ciąży i laktacji (Lafuente i in. 2006).

#### Flekainid

Spowalnia przewodzenie w układzie bodźcotwórczym serca (szczególnie w obrębie pęczka Hisa) w efekcie blokowania kanałów sodowych i oraz spadku kumulacji jonów wapniowych w komórce. Flekainid znalazł zastosowanie w terapii min. przedwczesnych komorowych skurczach dodatkowych opornych na inne rodzaje leczenia, napadowym migotaniu przedsionków bez zmian strukturalnych mięśnia sercowego, zespole Wolfa-Parkinsona-White'a. Działania niepożądane obserwowane podczas terapii lekiem dotyczą układu krwiotwórczego (spadek liczby erytrocytów, leukocytów, trombocytów), układu pokarmowego (bole brzucha, biegunki, wymioty, dyspepsja, zaburzenia apetytu), skóry (dermatozy, łysienie), układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia) (Alboni i in. 1991).

#### Propafenon

Jest lekiem antiarytmicznym wykazującym zdolność stabilizacji błony komórkowej, hamuje szybki prąd sodowy, zwalnia fazę depolaryzacji, jednocześnie nie wpływa na potencjał czynnościowy. Co istotne zmniejsza pobudliwość, wydłuża odstęp PQ, wykazuje również słabe właściwości beta-adrenolityczne, miejscowo znieczulające, blokujące kanały sodowe. Podstawowe zastosowanie propafenonu to nadkomorowe zaburzenia rytmu, szczególnie przypadki migotania przedsionków bez strukturalnej choroby serca, przerywanie napadów migotania przedsionków (terapia pill in the pocket). Przeciwwskazania do stosowania propafenonu to min. niewydolność serca, bloki: LBBB, RBBB oraz przedsionkowo-komorowy, wstrząs kardiogeny. Istotne działania niepożądane obserwowane podczas terapii lekiem to bradykardia, migotanie komór, spadki ciśnienia, zaburzenia widzenia, lęki (Włodawska 2004).

#### Propranolol

Jest nieselektywnym beta-blokerem wykazującym właściwości stabilizujące błonę komórkową. Hamuje działanie adrenaliny oraz noradrenaliny na mięsień sercowy, w efekcie zwalnia jego pracę, obniża ciśnienie krwi oraz poprawia bilans tlenowy. Lek znalazł szerokie zastosowanie w chorobach mięśnia sercowego oraz obwodowego układu krwionośnego, w tym tachykardii zatokowej, komorowych i nadkomorowych zaburzeniach rytmu serca, nadciśnieniu oraz chorobie niedokrwiennej serca. Propranolol wykorzystuje się również w terapii zaburzeń lękowych, nadczynności tarczycy. Ze względu na brak selektywności podczas stosowania leku często obserwuje się działania niepożądane ze strony układu krążenia (bradykardia, hipotonia, blok przedsionkowo-komorowy), przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka), układu nerwowego (depresja, zaburzenie widzenia, halucynacje) oraz układu oddechowego (nasilenie lub zainicjowanie napadów

astmy oskrzelowej). Terapia propranololem przeciwwskazana jest w przebiegu bradykardii zatokowej, niewydolności krążenia, blokach przedsionkowo-komorowych oraz astmie oskrzelowej (Rienstra i in. 2013).

#### Metoprolol

Należy do kardioselektywnych  $\beta_1$ -blokerów o dodatkowych właściwościach stabilizujących błonę komórkową. Ze względu na większą wybiórczość w działaniu jest lekiem bardziej bezpiecznym niż propranolol. Metoprolol stosowany jest w terapii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, zaburzeniach rytmu serca (zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym). Działania niepożądane obserwowane u pacjentów dotyczą głównie układu krążenia i są podobne jak w przypadku propranololu, jednak ich nasilenie jest dużo niższe ze względu na większą selektywność działania (Jankiewicz\_Błoch i in. 2018).

#### Atenolol

Podobnie jak metoprolol jest kardioselektywnym  $\beta_1$ -blokerem, pozbawionym jednak właściwości stabilizujących błony komórkowe. Atenolol stosowany jest podobnie jak inne leki klasy II w nadciśnieniu tętniczym, niewydolności serca, zaburzeniach rytmu oraz w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego. Wśród istotnych działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania atenololu obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, szczególnie aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (Rienstra i in. 2013).

#### Amiodaron

Lek posiada wszechstronną aktywność w obrębie układu krążenia. Wywołuje spadek wypływu jonów potasu do przestrzeni międzykomórkowej (wydłużenie czasu repolaryzacji oraz refrakcji), ogranicza wpływ katecholamin na serce (blokuje niekompetencyjnie receptory beta-adrenergiczne), rozszerza naczynia wieńcowe oraz obwodowe, osłabia czynność kanałów wapniowych typu L. Ze względu na różnice osobnicze w farmakokinetyce leku niezbędna jest kontrola jego stężenia we krwi i indywidualny dobór dawek. Obecnie podstawowe zastosowanie amiodaronu to migotanie komór, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków przy współistniejącej niewydolności serca. Podczas terapii lekiem można zaobserwować liczne działania niepożądane takie jak mikrodepozyty w rogówce, fotoalergie, zwłóknienie płuc, zaburzenia aktywności aminotransferaz wątrobowych, dysfunkcja tarczycy, spadki ciśnienia (Torp-Pedersen i in. 2007).

#### Sotalol

Jest nieselektywnym beta-blokerem, wpływa na kanały potasowe, wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego oraz okres refrakcji. Sotalol działa głównie w obrębie węzła przedsionkowo-komorowego, wykazuje właściwości chronotropowe i inotropowo ujemne, poprawia bilans tlenowy mięśnia sercowego. Lek znalazł szerokie zastosowanie w terapii komorowych i nadkomorowych zaburzeniach rytmu. Istotne przeciwwskazania do stosowania sotalolu to min. bradykardia, wstrząs kardiogeny, wydłużenie odcinka QT, astma oskrzelowa, hipokaliemia, ryzyko arytmii komorowej typu torsade de pointes (Kuhlkam i in. 1997).

#### Dronedaron

Lek blokuje kanały potasowe, ogranicza przepływ wapnia i sodu, hamuje również aktywację receptorów adrenergicznych. Stosowany jest u chorych z nawracającym migotaniem przedsionków (zarówno napadowym jak i przetrwałym), zapobiega częstoskurczom komorowym i migotaniu komór. Najistotniejsze działania niepożądane podczas terapii dronedaronem to bradykardia, wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia funkcji wątroby. Lek jest absolutnie przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz w okresie laktacji ze względu na potencjał teratogeny (Connolly i in. 2011).

#### Wernakalant

Jest lekiem nowej generacji blokującym kanały potasowe IK<sub>ACh</sub>, Ito, IK<sub>Kur</sub> jak również kanał sodowy bramkowany napięciem. Wernakalant przywraca rytm zatokowy, jest szczególnie wskazany w terapii chorych z migotaniem przedsionków i łagodną niewydolnością serca (Camm i in. 2011).

#### Diltiazem

Należy do leków z grupy antagonistów wapnia, blokuje kanały wapniowe typu L, co prowadzi do spadku stężenia jonów wapnia w komórce. Diltiazem powoduje rozkurcz naczyń tętniczych obwodowych oraz naczyń wieńcowych, zwalnia również prace serca poprzez węzeł

zatokowy. Lek charakteryzuje bardzo dobra biodostępność i wysoki indeks terapeutyczny. Zastosowanie obejmuje niewydolność serca, arytmie oraz nadciśnienie. Wśród działań niepożądanych podczas terapii najczęściej obserwuje się hipotonię, bradykardię i odczyny alergiczne (McMurray i in. 2012).

#### Werapamil

Należy do grupy antagonistów wapnia. Blokuje kanały wapniowe L min. w układzie bodźcotwórczo-przewodzącym. Werapamil posiada podobne wskazania oraz działania niepożądane jak diltiazem (Naccarelli i in. 2003).

#### Iwabradyna

Selektywnie blokuje kanały f węzła zatokowo-przedsionkowego, czego efektem jest zwolnienie depolaryzacji spoczynkowej i rytmu zatokowego. Iwabradyna hamując prąd If wyrównuje rytm serca, zmniejsza jego obciążenia oraz poprawia bilans tlenowy, nie wpływa na siłę skurczu, krążenie obwodowe i metabolizm lipidów. Działania niepożądane obserwowane podczas terapii to zaburzenia pola widzenia, bóle i zawroty głowy, bradykardia. Objawy te zazwyczaj mają niskie nasilenie i charakter przemijający (Cappato i in. 2012).

#### Adenozyna

Jest związkami z grupy nukleozydów, odgrywa istotną rolę w procesach biochemicznych organizmu. Adenozyna zwalnia przewodnictwo przez węzeł AV, stosowana jest w częstoskurczu z wąskimi zespołami QRS. Lek powoduje niebezpieczne działania niepożądane takie jak blok AV, zaburzenia komorowe, bradykardia/tachykardia zatokowa. Adenozyna wykorzystywana jest jedynie w nagłych interwencjach jako bolus dożylny (Naccarelli i in. 2003).

#### Digoksyna

Jest glikozydem występującym naturalnie w naparstnicy wełniastej stosowanym w niewydolności oraz nadkomorowych zaburzeniach rytmu serca. Lek blokuje ATP-azę  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  w kardiomiocytach, co powoduje wzrost stężenia jonów sodu w komórce, ograniczenie funkcji wymiennika sodowo-wapniowego, kumulację jonów wapnia i w konsekwencji zwiększenie siły i szybkość skurczów włókien mięśnia sercowego. Digoksyna działa inotropowo i batmotropowo dodatkowo, chronotropowo i dromotropowo ujemnie, spowalnia akcję serca w wyniku: bezpośredniego hamowania węzła, aktywacji układu przywspółczulnego, blokowania układu współczulnego. Lek blokuje również pompę sodową w kanalikach nerkowych wywołując min. spadek wytwarzania angiotensyny i rozszerzenie naczyń krwionośnych. Obecnie digoksyna ma co raz mniejsze znaczenie w farmakoterapii ze względu na częste interakcje i bardzo niski indeks terapeutyczny. Najistotniejsze działania niepożądane leku to: zaburzenia rytmu serca (blok przedsionkowo-komorowy, skurcze dodatkowe, trzepotanie i migotanie komór, bradykardia), bezsenność, omdlenia zawroty głowy, depresja, zaburzenia widzenia oraz dolegliwości ze strony układu pokarmowego (Blomstrom-Lundqvist i in. 2003).

### 3. Podsumowanie

Leczenie zaburzeń rytmu serca opiera się przede wszystkim na farmakoterapii, jednak częste występowanie działań niepożądanych i interakcji leków przeciwarytmicznych sprawia, że co raz większą popularnością cieszy się elektrostymulacja mięśnia sercowego. Z roku na rok wzrasta liczba pacjentów z wszczepionym kardiostymulatorem, który w razie potrzeby inicjuje czynność elektryczną, a jego parametry można bardzo precyzyjnie dostosować do rodzaju choroby i potrzeb pacjenta. Stosunkowo nowym rozwiązaniem jest wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD), urządzenie rozpoznaje i przerywa napady tachyarytmii komorowej jak i stymuluje w przypadku bradykardii, jego głównym zastosowaniem jest prewencja nagłej śmierci sercowej.

### 4. Literatura

Alboni P, Botto GL, Boriani G et al. (1991) A double-blind crossover comparison of flecainide and slow-release mexiletine in the treatment of stable premature ventricular complexes. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 11(1): 23-33.

- Andrikopolus GK, Pastomas S, Tzeis S et al. (2015) Current status and perspectives in arrhythmia management. *World Journal of Cardiology* 7(2): 76-85.
- Blomstrom-Lundqvist C, Scheinam MM et al. (2003) ACC/AHA/ESC guidelines of the management of patients with supraventricular arrhythmias- executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology* 42: 1493-1531.
- Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH et al. (2011) A randomized active controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 57: 313-321.
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 33: 2719-2747.
- Cappato R, Castelvaccgio S, Ricci C et al. (2012) Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo controlled, double blind, crossover evaluation. *Journal of the American College of Cardiology* 60: 1323-1329.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al. (2011) Dronedarone in high risk permanent atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 365: 2268-2276.
- Janion M, Sielski J, Ciuraszewicz K (2000) Ustawiczny częstoskurcz komorowy u chorego po zawale serca, opanowany farmakoterapią. *Folia Cardiologica* 2: 141-147.
- Jankiewicz-Błoch A, Zawadzki J, Kustrzycki W i in. (2018) Leczenie farmakologiczne napadów migotania przedsionków. *Folia Cardiologica* 13(4): 331-337.
- Jaszczuk E, Panaszek B (2013) Podstawy elektrofizjologiczne, przyczyny i klasyfikacja zaburzeń rytmu serca- implikacje rokownicze i terapeutyczne. *Family Medicine and Primary Care Review* 15(4): 573-580.
- Klocek M, Skrzek A, Czarnecka D (2014) Farmakoterapia zaburzeń rytmu serca u kobiet- co wiemy, czy mamy wybór? *Przegląd Lekarski* 71(3): 155-159.
- Kuhlkamp V, Mermi J, Mewis C et al. (1997) Efficacy and proarrhythmia with the use of d,l-sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 29: 373-381.
- Lafuente C, Mouly S, Longas-Terejo MA et al. (2006) Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systemic review of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine* 166(7): 719-728.
- McMurray JV, Adamopoulos S, Anker SD et al. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 33: 1787-1847.
- Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M (2003) Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *American Journal of Cardiology* 91: 15D-26D.
- Rienstra M, Damman K, Mulder BA et al. (2013) Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Failure* 1(1): 21-28.
- Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P et al. (2007) COMET investigators. The safety of amiodarone in patients with heart failure. *Journal of Cardiology Failure* 13: 340-345.
- Vaughan Williams EM (1984) A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *Journal of Clinical Pharmacology* 24(4): 129-147.
- Włodawska K (2004) Farmakoterpia zaburzeń rytmu serca. W: Baranowski R, red. *Kardiologia w praktyce*. Warszawa: eMKA: 11-16.

## **17. Farmakoterapia ostrej choroby wysokogórskiej**

Gabriela Widelska<sup>(1)</sup>, Kamila Kasprzak<sup>(1)</sup>, Dominik Straszak<sup>(2)</sup>, Monika Drózd<sup>(3)</sup>, Anna Oniszczuk<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra Chemii Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup> Katedra Chemii Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Gabriela Widelska: gabrielachodun@yahoo.com

Słowa kluczowe: aklimatyzacja, acetazolamid, wysokogórski obrzęk mózgu

### **Streszczenie**

Choroba wysokościowa w ostatnich latach dotyka coraz większy odsetek wspinaczy, ludzi lubiących wyzwania czasem na granicy zdrowego rozsądku. Z różnym natężeniem jej objawy pojawiają się u jednego na czterech wspinaczy, którzy osiągną 2500 m n.p.m.. Statystyki te wzrastają do 75% u osób przebywających na wysokości 4500 m n.p.m.. Do najpoważniejszych i najczęstszych chorób związanych z wysokością należą: ostra choroba górská (Acute Mountain Sickness, AMS), wysokościowy obrzęk płuc (High Altitude Pulmonary Edema, HAPE), wysokościowy obrzęk mózgu (High Altitude Cerebral Edema, HACE). Większość dolegliwości obserwowanych przed osiągnięciem wysokości 5000 – 6000 m n.p.m. spowodowanych chorobą wysokościową pochodzi z nieprawidłowo przebiegających procesów aklimatyzacji. Dlatego też, za najlepszą ochronę przed wystąpieniem chorób wysokościowych uznawana jest odpowiednia profilaktyka pierwotna. Równie ważne jest jednak wczesne rozpoznanie choroby i w razie konieczności zastosowanie odpowiedniej i skutecznej terapii, co na ogół jest jedynym ratunkiem w niesprzyjających warunkach wysokogórskich.

### **1. Wstęp**

Każda podróż na wysokość powyżej 2500 m niesie ze sobą ryzyko wystąpienia jednej lub więcej postaci ostrej choroby wysokościowej tj.: ostrej choroby górskiej (AMS, Acute Mountain Sickness), wysokościowego obrzęku mózgu (HACE, High Altitude Cerebral Edema) i wysokościowego obrzęku płuc (HAPE, High Altitude Pulmonary Edema). Z roku na rok coraz większa liczba osób podróżując osiąga takie lub wyższe wysokości, często bez odpowiedniego przygotowania fizycznego, medycznego i logistycznego. Coraz częściej wśród przyszłych zdobywców szczytów można zaobserwować poszukiwania najlepszych sposobów zapobiegania tym zaburzeniom. Nie wszyscy oni niestety przejdą bowiem odpowiednią aklimatyzację w górach wysokich i nie każdy z nich zna swój organizm na tyle by odpowiednio zareagować i we właściwym momencie zrezygnować z dalszej wspinaczki, czasem ratując tym życie. Istnieje wiele opracowań dotyczących najlepszych praktyk w górach wysokich, opartych na dowodach i wieloletniej praktyce lekarzy zajmujących się medycyną wysokogórską.

### **2. Opis zagadnienia**

Chociaż niektóre wcześniejsze badania donoszą, że ostrą chorobę wysokogórską i wysokogórski obrzęk płuc można zaobserwować na niższych wysokościach (2000–2500 m), to jednak znacznie częściej występują one powyżej 2500 m n.p.m. (Hackett i in. 2019). Na dużych wysokościach cechy środowiskowe różnią się od tych na poziomie morza. Wraz ze wzrostem wysokości, temperatura i wilgotność maleją, promieniowanie ultrafioletowe wzrasta, a co najważniejsze, maleje ciśnienie barometryczne i ciśnienie cząstkowe tlenu. Ciśnienie barometryczne na poziomie morza utrzymuje się na poziomie 760 mmHg i spada do 370 mmHg przy wysokości około 6000 m n.p.m. (Kurtzman i Caruso 2018). Hipoksja hipobaryczna na dużej wysokości jest spowodowana niskim ciśnieniem parcjalnemu tlenu w powietrzu, a co za tym idzie ilość pierwiastka jest niewystarczająca do pokrycia zapotrzebowania organizmu wspinacza. Utrudnia to dyfuzję tlenu

do naczyń włosowatych w płucach, chociaż proporcje składników w powietrzu pozostaje takie same (Leissner i Mahmood 2009). Przyjmuje się, że na poziomie morza cząstkowe ciśnienie tlenu wynosi 90–100 mmHg, wraz ze wzrostem wysokości ulega jednak obniżeniu i wynosi odpowiednio: 65–80 mmHg na 1610 m n.p.m., 45–70 mmHg na 2440m n.p.m., 42–53 mmHg na 3660m n.p.m. i poniżej 50 mmHg na 5300m n.p.m. (Davis i Hackett 2017). Takie zmiany ciśnienia otoczenia mogą wywołać szereg reakcji fizjologicznych, w tym zasadowicę oddechową, która rozwija się z powodu wyższego ciśnienia parcjalnego O<sub>2</sub> w pęcherzykach płucnych i niższego ciśnienia parcjalnego CO<sub>2</sub> w pęcherzykach płucnych, co prowadzi do zaburzenia równowagi kwasowo – zasadowej krwi. Na skutek tak poważnych zmian ciśnienia atmosferycznego może wzrosnąć stopień agregacji czerwonych krwinek i poziom hematokrytu, ponad to zwiększeniu ulega mózgowy przepływ krwi, a to w celu zrekompensowania zmniejszonej zawartości tlenu w krwi tętniczej (Willie i in. 2014). Najlepszym i najskuteczniejszym rozwiązaniem problemów z wysokością i ciśnieniem jest odpowiednia aklimatyzacja, z uwzględnieniem zarówno przewidywanej wysokości, możliwych temperatur jak i czasu ekspozycji (Dempsey i Morgan 2015). W przypadku niewystarczającej aklimatyzacji może rozwinąć się obrzęk mózgu i płuc, głównie z powodu nadmiernej perfuzji złożeń mikronaczyniowych, podwyższonego ciśnienia kapilarnego i wycieku zarówno na poziomie bariery krew-mózg, jak i bariery krew-gaz w płucach (Davis i Hackett 2017). Zdolność adaptacyjna osoby do niedotlenienia hipobarycznego, określanego jako aklimatyzacja trwająca od kilku godzin do tygodni, zależy zarówno od wielkości planowanych przewyższeń, jak i szybkości wystąpienia początków niedotlenienia. Warto także zwrócić uwagę na fakt, że na dużych wysokościach pojemność minutowa serca i ciśnienie tętnicze krwi wzrastają z powodu zwiększonego napięcia układu współczulnego. Po kilku dniach natomiast pojemność minutowa serca spada z powodu wzrostu diurezy, która jest również definiowana jako diureza dużych wysokości, tak że ostatecznie zmniejsza się maksymalne dostarczanie tlenu do tkanek (Leissner i Mahmood 2009).

Początek jak i nasilenie choroby wysokogórskiej może przejawiać się zarówno szeregiem objawów niespecyficznych dla chorób zagrażających życiu, a dodatkowo może rozwinąć się w dowolnym momencie od rozpoczęcia wspinaczki. Chociaż diagnoza HACE i HAPE nie jest zbyt skomplikowana, to już diagnoza AMS dostarcza wielu trudności. Ostra choroba góraska (AMS), która jest najczęściej występującą odmianą chorób związanych z wysokością, jest stanem nie kończącym się a ogół zgonem, podczas gdy wysokogórski obrzęk mózgu i wysokogórski obrzęk płuc są poważnymi chorobami, które mogą doprowadzić do śmierci w ciągu kilku godzin lub dni, jeśli nie zostaną odpowiednio wcześniej zdiagnozowane i wyleczone (Kurtzman i Caruso 2018).

Objawy kliniczne ostrej choroby wysokogórskiej (AMS) mogą być bardzo niespecyficzne, do tego stopnia, że nie rzadko przypisywane są innym schorzeniom i na odwrót, mogą być błędnie zakwalifikowane jako objawy AMS. Najczęstsze objawy to ból głowy, nudności lub/i wymioty, uczucie pustki w głowie, bezsenność i zmęczenie (Leissner i Mahmood 2009)(Tab.1).

Według oceny ostrej choroby wysokogórskiej z Lake Louise, która została opracowana w 1993 r. a następnie zaktualizowana w 2018 r., jeśli dana osoba miała co najmniej 1 punkt za ból głowy i co najmniej 3 punkty (w sumie) z czterech objawów (ból głowy, objawy ze strony przewodu pokarmowego, zmęczenie lub/i osłabienie, zawroty głowy) i nie stwierdzono żadnych objawów neurologicznych, wówczas można zdiagnozować AMS. Sugeruje się również zastosowanie tego algorytmu dla osób, które osiągnęły znaczną wysokość i były narażone na niedotlenienie przez co najmniej 6 godzin. Chociaż niektórzy badacze sugerują różne progi, autorzy oceny według skali The Lake Louise sklasyfikowali nasilenie ostrej choroby wysokogórskiej według łącznej oceny jako: 3–5 punktów łagodne, 6–9 punktów umiarkowane i 10–12 punktów ciężkie AMS (Roach i in. 2018).

### 3. Przegląd literatury

Zapobieganie wystąpieniu ostrej choroby wysokogórskiej powinno być priorytetem. Stopniowe zdobywanie wysokości jest najlepszą strategią mającą na celu uniknięcie pojawienia się niepokojących objawów ze strony organizmu wspinacza. Ponieważ głównymi czynnikami ryzyka dla ostrej choroby wysokogórskiej jest nagła zmiana wysokości bezwzględnej jak i prędkości w pokonywaniu przewyższeń, stopniowe wspinanie zapewnia wystarczającą ilość czasu na osiągnięcie odpowiedniego stopnia aklimatyzacji wysokogórskiej (Scherrer i in. 1996). Stwierdzono,

że ekspozycja na wysokości 2200m n.p.m. przez 6 dni przed wejściem na 4300 m n.p.m. znacząco zmniejszyła częstość występowania i nasilenie ostrej choroby wysokogórskiej (Beidleman i in. 2009). Chociaż istnieją doniesienia o niepewnym wpływie wcześniejszej aklimatyzacji na późniejsze wystąpienie AMS, nadal rozsądne jest zalecanie stopniowego pokonywania przewyższeń, co jest zgodnie z wynikami badań oraz rozległym doświadczeniem klinicznym badaczy i wspinaczy (Aksel i in. 2019). Zaleca się, aby podróżni spędzili 6–7 dni na umiarkowanej wysokości, takiej jak 2200–3000 m n.p.m., przed przejściem na większą wysokość. Jest to konieczne tylko wtedy, gdy indywidualne plany wspinania przewidują osiągnięcie wysokości znacznie powyżej 2500 m. n.p.m.. Zaleca się również, aby wznoszący się powyżej 3000 m n.p.m. nie zwiększali wysokości spania o więcej niż 500 m dziennie. Jak mówi jedna z ważniejszych zasad himalaizmu: wspinaj się wysoko, śpij nisko.

**Tab.1** Kryteria Lake Louise dla chorób wysokościowych.

Stan chorobowy	Objawy
Ostra choroba wysokogórska (AMS)	Ból głowy oraz przynajmniej jeden z następujących symptomów: zmieszanie lub osłabienie, zawroty głowy, nudności lub wymioty, jadłowstręt, trudności w zasypianiu.
Wysokogórski obrzęk mózgu (HACE)	Zmiana stanu psychicznego lub zaburzenia koordynacji ruchowej u osób z już rozwiniętą ostrą chorobą wysokogórską. Zmiana stanu psychicznego i zaburzenia koordynacji ruchowej u osób bez rozwiniętej ostrej choroby wysokogórskiej.
Wysokogórski obrzęk płuc (HAPE)	Co najmniej dwa z następujących objawów: bezdech w stanie spoczynku, osłabienie lub spadek wydolności fizycznej organizmu, ucisk w klatce piersiowej lub zator, oraz osłuchowo trzaski lub świsty w przynajmniej jednym płucu, sinica, przyspieszony oddech, przyspieszona akcja serca.

Przyjmowanie leków profilaktycznie nie są zalecane dla osób o niskim ryzyku wystąpienia choroby (planowana wysokość podejścia nie więcej niż 2500m n.p.m. i bez dotychczasowych epizodów chorób wysokogórskich), jednak już osoby ze średnim lub wysokim ryzykiem (znana wcześniej historia wystąpienia wysokogórskiego obrzęku płuc lub wysokogórskiego obrzęku mózgu, pokonywanie dużych przewyższeń w ciągu dnia, nocleg na dużych wysokościach, brak wcześniejszej aklimatyzacji) powinny zaplanować awaryjną farmakoterapię.

**Acetazolamid** jest głównym lekiem stosowanym w celu zapobiegania zarówno ostrej chorobie wysokościowej, jak i wysokogórskiemu obrzękowi płuc. Wiele analiz i badań porównujących acetazolamid z placebo donosiło, że acetazolamid jest skuteczny w zapobieganiu ostrej chorobie wysokościowej (van Patot i in. 2008). Wykazano również, że acetazolamid we wszystkich dawkach (250, 500 lub 750 mg dziennie) skutecznie zapobiega ostrej chorobie wysokogórskiej w porównaniu z placebo i dowiedziono, że 250 mg dziennie jest najniższą skuteczną dawką. W systematycznym przeglądzie Cochrane wykonano 16 badań z udziałem 2301 uczestników i stwierdzono, że ryzyko ostrej choroby wysokogórskiej zostało zmniejszone o prawie połowę podczas stosowania acetazolamidu (Aksel i in. 2019). Niektórzy badacze donoszą o skuteczności stosowania mniejszej dawki acetazolamidu (125 mg na dzień), jednak w tym przypadku niezbędne są dalsze badania nad zmniejszeniem dawki leku. Zdecydowanie zaleca się schemat przyjmowania acetazolamidu, rozpoczynając dzień przed wejściem dawką 125 mg przyjmowaną, co 12 godzin (250 mg na dobę) i kontynuowaną aż do rozpoczęcia zejścia (Pollard i in. 2001). Niektóre badania sugerują, że acetazolamid może mieć niekorzystny wpływ na maksymalną zdolność wysiłkową, wystąpienie duszności podczas maksymalnych testów wysiłkowych oraz ograniczenie czynności mięśni oddechowych przy wysokim natężeniu pracy (Gonzales i Scheuermann 2013). Niewielkie obserwowane zmiany raczej nie wpływają na ogólną wydajność wysiłkową w czasie większości

działań podczas ekspozycji w terenie wysokogórskim. Co ważniejsze zmiany te nie powinny być postrzegane jako powód do uniknięcia stosowania acetazolamidu.

**Deksametazon**, drugi z podstawowych leków stosowanych w warunkach wysokogórskich nie jest wcale gorszy od acetazolamidu, a nawet okazał się lepszy w niektórych przypadkach, co udowodniono przeprowadzając randomizowane badania (Ellsworth i in. 1991). Jednak to acetazolamid jest powszechnie zalecany jako lek pierwszego rzutu w zapobieganiu ostrej chorobie wysokogórskiej ze względu na mniejszą ilość działań niepożądanych. Jest on również bardziej przebadany pod kątem zastosowania w medycynie górskiej. Deksametazon może być bardzo dobrym środkiem alternatywnym i należy go wziąć pod uwagę u osób, które nie tolerują acetazolamidu. Sugerowana dawka deksametazonu wynosi 2 mg co 6 godzin lub 4 mg co 12 godzin (Davis i Hackett 2017). Zaleca się także zaprzestanie przyjmowania deksametazonu wraz z rozpoczęciem zejścia, a także kategorycznie odradza się jego stosowanie powyżej 7 dni ze względu na ryzyko zahamowania czynności nadnerczy (Aksel i in. 2019). Ponadto deksametazon jest kategorycznie zabroniony w profilaktyce ostrej choroby wysokogórskiej u dzieci. Niektórzy autorzy zalecają skojarzone leczenie acetazolamidem i deksametazonem, dotyczy to jednak w szczególności osób takich jak wojskowi lub ratownicy, którzy muszą szybko i bez wcześniejszej aklimatyzacji osiągnąć wysokość powyżej 3500m n.p.m.

**Ibuprofen** wedle najnowszych doniesień może stanowić dobrą alternatywę dla użycia deksametazonu w zapobieganiu ostrej chorobie wysokogórskiej. Chociaż wyniki badań wykazały, że ibuprofen był skuteczny w porównaniu z placebo, wyniki przy porównaniu z acetazolamidem były już niejednoznaczne (Gertsh i in. 2012). Biorąc jednak pod uwagę poważne działania niepożądane, takie jak krwawienie z przewodu pokarmowego, sensowne jest stosowanie ibuprofenu (1800 mg dziennie), wówczas gdy dana osoba nie toleruje zarówno acetazolamidu, jak i deksametazonu.

**Paracetamol** w dawce 1000 mg 3 razy dziennie był tak samo skuteczny jak ibuprofen w zapobieganiu ostrej chorobie wysokogórskiej u trekkerów podróżujących na wysokości od 4370 do 4940 m n.p.m. (Kanaan i in. 2017). Jednakże nie zaleca się stosowania paracetamolu jako środka zapobiegawczego.

**Namiot hipoksyjny** jest komercyjnym produktem, który pozwala osobom spać lub ćwiczyć w warunkach niedotlenienia w celu ułatwienia aklimatyzacji przed podróżą na dużą wysokość. Badanie wykazało niższą częstość zapadalności na ostrą chorobę wysokogórską u osób, które spały w symulowanych warunkach na dużej wysokości, jednakże trudności techniczne z systemem spowodowały, że znaczna liczba uczestników badania nie otrzymała zamierzonej dawki niedotlenienia. Stąd nie do końca można opierać się na wynikach tego eksperymentu (Aksel i in. 2019). Chociaż systemy są sprzedawane jako przydatne podczas wyprawy, a niepotwierdzone raporty sugerują, że są szeroko stosowane przez wspinaczy i innych sportowców rywalizujących na dużych wysokościach, nie ma danych wskazujących na zwiększone prawdopodobieństwo sukcesu na szczycie lub lepszą wydajność fizyczną.

#### **Inne opcje**

Od wieków wspinacze i ludy zamieszkujące Andy w celu uniknięcia objawów ostrej choroby wysokogórskiej przeżuwali liście koki, pili herbatę z koka, a także stosowali inne produkty pochodne koki i czynili to dość powszechnie. Ich przydatność w zapobieganiu chorobom wysokościowym nie została jednak właściwie zbadana, dlatego nie należy ich zastępować innymi ustalonymi lekami. W wielu badaniach próbowano ustalić, czy inne środki, w tym przeciwutleniacze (Baillie i in. 2009), żelazo, zwiększona ilość azotanów w diecie, zastosowanie blokerów receptora leukotrienowego, inhibitorów fosfodiesterazy, mogą zapobiegać ostrej chorobie wysokogórskiej. Obecny stan wiedzy nie przemawia jednak za ich wykorzystaniem.

#### **4. Podsumowanie**

Ostra choroba wysokogórska to oczywiście nie jedyna choroba wysokościowa jaka może dotknąć wspinaczy, jest ona jednak jedną z najczęściej występujących. Jak zaznaczono wyżej, niezmiernie ważne jest wcześniejsze rozpoznanie i umiejętne zdiagnozowanie choroby, a także zastosowanie właściwej farmakoterapii.



## 5. Literatura

- Aksel G, Corbacioglu SK, Ozen C i in. (2019) High-altitude illness: Management approach. *Turkish Journal of Emergency Medicine* 19(4): 121-126
- Baillie JK, Thompson AA, Irving JB i in. (2009) Oral antioxidant supplementation does not prevent acute mountain sickness: double blind, randomized placebo-controlled trial. *An International Journal of Medicine* 102(5): 314-348
- Beidleman BA, Fulco CS, Muza SR i in. (2009) Effect of six days of staging on physiologic adjustments and acute mountain sickness during ascent to 4300 meters. *High Altitude Medicine & Biology* 10(3): 253-260
- Davis C, Hackett PH (2017) Advances in the prevention and treatment of high altitude illness. *Emergency Medicine Clinics of North America* 35(2): 241-260
- Dempsey JA, Morgan BJ (2015) Humans in hypoxia: a conspiracy of maladaptation?! *Physiology* 30(4): 304-316
- Ellsworth AJ, Meyer EF, Larson EB (1991) Acetazolamide or dexamethasone use versus placebo to prevent acute mountain sickness on Mount Rainier. *Western Journal of Medicine* 154(3): 289-293
- Gertsh JH, Corbet B, Holck PS i in. (2012) Altitude Sickness in Climbers and Efficacy of NSAIDs Trial (ASCENT): randomized, controlled trial of ibuprofen versus placebo for prevention of altitude illness. *Wilderness and Environmental Medicine* 23(4): 307-315
- Gonzales JU, Scheuermann BW (2013) Effect of acetazolamide on respiratory muscle fatigue in humans. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 185(5): 386-392
- Hackett PH, Yarnell PR, Weiland DA i in. (2019) Acute and evolving MRI of high altitude cerebral edema: microbleeds, edema, and pathophysiology. *American Journal of Neuroradiology* 40(3): 464-469
- Kurtzman RA, Caruso JL (2018) High-altitude illness death investigation. *Academic Forensic Pathology* 8(1): 83-97
- Kanaan NC, Peterson AL, Pun M i in. (2017) Prophylactic acetaminophen or ibuprofen results in equivalent acute mountain sickness incidence at high altitude: a prospective randomized trial. *Wilderness and Environmental Medicine* 28(2): 72-78
- Leissner KB, Mahmood FU (2009) Physiology and pathophysiology at high altitude considerations for the anesthesiologist. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 23(4): 543-553
- Pollard AJ, Niermeyer S, Barry P i in. (2001) Children at high altitude: an international consensus statement by an hoc committee of the International Society for Mountain Medicine. *High Altitude Medicine & Biology* 2(3): 389-403
- Roach RC, Hackett PH, Oelz O i in. (2018) The 2018 Lake Louise acute mountain sickness score. *High Altitude Medicine & Biology* 19(1): 4-6
- Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A i in. (1996) Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *The New England Journal of Medicine* 334: 624-629
- van Patot MC, Leadbetter 3rd G, Keyes LE i in. (2008) Prophylactic low-dose acetazolamide reduces the incidence and severity of acute mountain sickness. *High Altitude Medicine & Biology* 9(4): 289-293
- Willie CK, Smith KJ, Day TA (2014) Regional cerebral blood flow in humans at high altitude: gradual ascent. *Journal of Applied Physiology* 116(7): 905-910

## 18. Dieta – niedoceniany element w leczeniu endometriozy

Diet - an underestimated element in the treatment of endometriosis

Gabriela Widelska<sup>(1)</sup>, Jarosław Widelski<sup>(2)</sup>, Kamila Kasprzak<sup>(1)</sup>, Dominik Straszak<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra Chemii Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup> Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Gabriela Widelska: gabrielachodun@yahoo.com

Słowa kluczowe: żywność funkcjonalna, przewlekły stan zapalny, suplementacja

### Streszczenie

Endometrioza jest w dalszym ciągu bardzo zagadkową chorobą, która jak twierdzą naukowcy może mieć swój początek już w chwili urodzenia. Patogeneza endometriozy jest bardzo złożona i poparta jest różnymi teoriami. Kumulujące się fakty wiążą tę chorobę z zaburzeniami wielogenowymi. Endometrioza obejmuje trzy główne warianty: powierzchowną chorobę otrzewnej, endometriozę głęboko naciekającą i endometriomy jajników. W ostatnich latach coraz większy nacisk, oprócz klasycznych terapii farmakologicznych i chirurgicznych, kładziony jest na poszukiwanie alternatywnych metod leczenia. Na pierwszy plan wysuwa się dobrze ułożona, dopasowana do jednostki dieta, bogata w substancje o działaniu przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym.

### 1. Wstęp

Endometrioza jest schorzeniem przewlekłym, którego obraz histopatologiczny cechuje się występowaniem tkanki wyściełającej jamę macicy (endometrium), poza nią. Patologiczną lokalizację endometrium można zaobserwować podotrzewnowo, na jajnikach, w okolicy moczowodów, a także co nieoczywiste na jelitach i płucach. Ogniska endometriozy tak samo jak tkanka wyściełająca macicę, są bardzo wrażliwe na zmieniający się poziom hormonów, co więcej podobnie co miesiąc krwawią i jest to bezpośrednią przyczyną powstawania torbieli endometrialnych na jajnikach. Ponieważ krew działa drażniaco na otrzewną skutkuje to rozwojem miejscowego stanu zapalnego, który z kolei przyczynia się do powstawania niebezpiecznych zrostów. Choroba ta powoduje bóle miednicy, bolesne miesiączkowanie, a także może prowadzić do niepłodności nawet u 10% kobiet w wieku rozrodczym (Giudice i Kao 2004). Bardzo wczesne etapy choroby są na ogół ciężkie do zaobserwowania i dlatego też może minąć wiele lat zanim właściwa diagnoza zostanie postawiona, a zatem wiele lat zanim wdrożona zostanie odpowiednia terapia. Niestety metody leczenia endometriozy w stadium zaawansowanym są już znacznie ograniczone. Zazwyczaj ulgę, choć na ogół tymczasową przynosi chirurgiczne usunięcie zmian. Operacja niesie za sobą jednak ryzyko upośledzenia czynności jajników, co więcej nie ma gwarancji jej całkowitego powodzenia gdyż choroba ta cechuje się bardzo wysoką częstotliwością nawrotów (Shah i in. 2014). Dodatkowo sprawę skutecznej terapii endometriozy komplikuje fakt, że część pacjentek może nie reagować na leczenie hormonalne, a u części może rozwinąć się oporność na leki (Taylor 2017). Stąd właśnie niezwykle ważny jest rozwój profilaktyki oraz wdrażanie alternatywnych strategii terapeutycznych.

W ciągu ostatnich 20 lat choroby zakaźne w ujęciu globalnym zostały skutecznie wyparte przez choroby przewlekłe. Znane są oczywiście liczne czynniki ryzyka wielu tych chorób (palenie tytoniu, picie alkoholu, zła dieta, brak aktywności fizycznej), dzięki czemu łatwiej jest ich uniknąć. Według wielu naukowców to właśnie niewłaściwa dieta jest wiodącym czynnikiem ryzyka przedwczesnej śmierci (ustępuje jedynie paleniu). W rzeczywistości około 60% wszystkich rodzajów raka można powiązać z otyłością, zespołami metabolicznymi, współistniejącą cukrzycą typu 2, co w dużej mierze wynika z błędów w diecie (Steele i in. 2017). W ostatnich latach endometrioza jest

coraz częściej łączona z rakiem jajnika i rakiem piersi. Znaczna część nowotworów hormonozależnych powiązana jest z występowaniem zaburzeń metabolicznych. Najpowszechniejszym czynnikiem wywołującym zespół metaboliczny jest stan zapalny zapoczątkowany przez nadprodukcję cytokin prozapalnych. Kobiety z nadmiernym przyrostem endometrium wykazują przewlekły stan zapalny (Ruderman i Pavone 2017).

## **2. Opis zagadnienia**

Endometrioza jest powszechnym zaburzeniem zależnym od estrogenu, charakteryzującym się podobnymi do endometrium implantami zlokalizowanymi poza macicą. Jest to przewlekły stan zapalny związany z bólem miednicy i niepłodnością. Szacuje się, że częstość występowania endometriozy wynosi około 10% u kobiet w wieku rozrodczym i nawet 50% u kobiet z niepłodnością.. Endometrioza często objawia się we wczesnym okresie życia, co może dotyczyć dorastających dziewcząt i młodych kobiet, które mogą cierpieć z powodu wyniszczającego bólu i ryzyko niepłodności w przyszłości. Związek pomiędzy endometriozą a układowymi dysfunkcjami immunologicznymi choć dobrze znany, w dalszym ciągu można opisać dylematem „jajka i kury”, czyli co było pierwsze? Mimo lat badań w dalszym ciągu nie wiadomo czy to endometrioza predysponuje do występowania rozległych stanów zapalnych, czy to właśnie przewlekły stan zapalny skutkuje rozwojem endometriozy. Niemniej jednak środowisko zapalne współistniejące z endometriozą przyczynia się do bezpłodności, głównie na skutek działania prozapalnych cytokin na wrażliwą tkankę endometrium co skutkuje trudnościami z zagnieżdżeniem zarodka (Miller i in. 2017). Istnieją również doniesienia iż objawy ogólnoustrojowe endometriozy mogą świadczyć o współistnieniu innych chorób takich jak nowotwory, choroby układu krążenia lub choroby autoimmunologiczne. Istnieje wiarygodny mechanizm oparty na inhibicji i nadekspresji progesteronu i estrogenu sugerujący, że to właśnie zapalenie na poziomie endometrium może być przyczyną endometriozy. Dodatkowo coraz częściej zwraca się uwagę na wielogenowy charakter schorzenia, oraz przewiduje się, że czynniki dietetyczne mogą znacząco wpływać na przewlekły stan zapalny, a w związku z tym na postęp i ewentualny nawrót endometriozy (Saguyod i in. 2018). Czynniki dietetyczne mają wpływ na rozwój i nasilenie endometriozy. Wpływ ten może być spowodowany zmianami poziomu estrogenu, mechanizmu działania prostaglandyn, stanem zapalnym lub kurczliwością mięśni gładkich. Do tej pory literatura dotycząca diety i endometriozy koncentrowała się przede wszystkim na diagnozowaniu incydentów endometriozy u kobiet w oparciu o spożycie dietetyczne w wieku dorosłym. Jednak okres dojrzewania może być krytycznym oknem dla ekspozycji wpływających z przyczyn etiologicznych.

Ponieważ diagnoza jest opóźniona (średnio 7 lat), skutkuje to zgłoszonym szczytem zapadalności w wieku 25–29 lat, a seria przypadków sugeruje, że objawy endometriozy występują najczęściej w okresie dojrzewania. Jednakże prawdziwy początek choroby może wystąpić jeszcze wcześniej. Dlatego właśnie uważa się, że dzieciństwo i dorastanie mogą być krytycznym lub wrażliwym oknem etiologicznym początku endometriozy, a badanie ekspozycji w tym okresie może pomóc w identyfikacji wczesnych czynników prognostycznych ryzyka endometriozy.

## **3. Przegląd literatury**

Przeprowadzone dotychczas badania na większej populacji kobiet sugerują powiązanie występowania endometriozy ze wskaźnikiem masy ciała (BMI). Co ciekawe, endometrioza pojawia się częściej u kobiet, które cechowały się szczupłą sylwetką zarówno w dzieciństwie, w wieku dojrzewania, jak i już w dorosłości. Związek ten wydaje się być bardzo zaskakujący, ale może tłumaczyć go fakt, że otyłe kobiety często cierpią na zaburzenia lub brak owulacji, mniejszą ilość cykli menstruacyjnych, a zatem rozrost endometrium jest u nich spowolniony (Farland i in. 2017). Ponieważ jednak istnieją również doniesienia o występowaniu powiązania między otyłością przedpokwitaniową a endometriozą (Nagle i in. 2009), nasuwa się pytanie czy otyłość sprzyja powstawaniu endometriozy, czy to endometrioza powoduje otyłość.

Zaburzenia metaboliczne zwykle współistnieją z otyłością, nie jest to jednak warunek konieczny, gdyż mogą one rozwijać się niezależnie od masy ciała. Znacznie łatwiej zaburzenia

metaboliczne powiązać z występującymi epizodami sercowo-naczyniowymi oraz aktywnością prozapalną (Kip i in. 2004). W badaniach na mysim immunologicznym modelu choroby testowano związek między dietą a endometriozą. Odpowiednie diety różniły się tylko zawartością tłuszczu (dieta wysokotłuszczowa 45% tłuszczu i dieta kontrolna 17% tłuszczu). W trakcie eksperymentu zaobserwowano wzrost zmian zapalnych oraz zaburzenie równowagi redoks w organizmie myszy. Nie stwierdzono jednak różnic w masie ciała i poziomach estrogeny, insuliny i progesteronu w surowicy krwi obu grup zwierząt. Wyniki te potwierdzają pogląd, że otyłość nie ma większego wpływu na ryzyko wystąpienia endometriozy. Ponad to sugerują, że dieta o właściwościach prozapalnych oraz wywołująca stres oksydacyjny może przyspieszać rozwój endometriozy (Heard i in. 2016).

W ostatnich latach coraz wnikliwiej analizuje się powiązania diety z rozwojem chorób przewlekłych. Warto zwrócić uwagę na to, że niektóre składniki diety o znanym działaniu przeciwzapalnym, mogą łagodzić samą chorobę, a także ograniczać jej postęp. Wiele składników diety (antocyjany z zielonej herbaty, resweratrol, oleje rybne, izoflawony sojowe) w badaniach eksperymentalnych zarówno na zwierzętach jak i ludziach wykazywało prozdrowotne korzyści. Dlatego też ich zdolność łagodzenia ognisk endometriozy nie jest całkowitym zaskoczeniem dla badaczy. Ponadto wielonienasycone kwasy tłuszczowe są stosowane jako potencjalne remedium na ból endometriozowy oraz w celu zapobiegania rozprzestrzeniania komórek endometrium w całym organizmie (Missmer i in. 2010). Według najnowszych doniesień zastosowanie diety bezglutenowej znacząco wpłynęło na zmniejszenie dolegliwości wśród pacjentek z endometriozą (Marziali i in. 2012). Dieta bezglutenowa zalecana jest przede wszystkim osobom z celiakią, charakteryzującą się nadaktywnością cytokin prozapalnych. Te same cytokiny przyczyniają się do częstszego występowania endometriozy i bezpłodności u pacjentek z celiakią (Stephansson i in. 2011). Zasadne wydaje się więc zastosowanie pewnego reżimu dietetycznego użytecznego w tym przypadku w łagodzeniu przewlekłego stanu zapalnego powiązanego z endometriozą. Aktualna literatura podkreśla bogactwo przeciwzapalnych produktów spożywczych zalecanych przez ekspertów żywieniowych. Podkreślają oni przede wszystkim korzyści płynące ze spożywania owoców, warzyw, produktów pełnoziarnistych, tłustych ryb i przypraw. Fitoestrogeny obecne w wielu roślinach znacząco wpływają na złagodzenie dolegliwości związanych z endometriozą. Zaliczamy do nich izoflawony, lignany i stilbenoidy. Uważa się, że izoflawony mogą łagodzić przewlekły stan zapalny za pośrednictwem wielu mechanizmów, między innymi poprzez promowanie autofagii, ograniczenie działalności transkrypcyjnego czynnika jądrowego (NF- $\kappa$ B), zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych, a także na skutek hamowania stresu oksydacyjnego (Jamilian i Asemi 2016). Biorąc pod uwagę przeciwzapalne działanie izoflawonów postanowiono przetestować je na kobietach z endometriozą. Pacjentki spożywały produkty wzbogacone o izoflawony, a ich poziom w organizmie oznaczany był poprzez pomiary genisteiny i daidzeiny w moczu. Przeprowadzony eksperyment wykazał zmniejszone ryzyko wystąpienia zaawansowanych form endometriozy. Ponadto wykazano na modelu mysim, że na skutek włączenia do diety genisteiny nastąpiła regresja zmian pozamacicznych w porównaniu do diety bez genisteiny (Saguyod i in. 2018). Innym ciekawym izoflawonem jest pueraryna, pozyskiwana z endemicznych gatunków roślin Japonii i Chin. Wykazuje ona silne działanie hamujące proliferację i unaczynienie indukowane estradiolem. W badaniach prowadzonych na szczurach wykazano zmniejszenie zmian endometrium po podaniu pueraryny. Uszkadza ona proces wytwarzania estrogeny poprzez hamowanie lokalnej ekspresji aromatazy. Uzyskane wyniki dają duże nadzieje na to, że pueraryna stanie się jednym z lepszych leków w endometriozie.

Innym ciekawym składnikiem żywności są polifenole, a wśród nich największą uwagę skupia resweratrol. Kojarzony jest on głównie z czerwonym winem i winogronami ale występuje również w orzeszkach ziemnych, pistacjach i borówkach. Na skutek podania wraz z dietą resweratrolu stwierdzono zmniejszenie rozmiaru zmian pozamacicznych w mysim modelu endometriozy. Ponadto wykazano obniżenie poziomu śródbłonkowego czynnika wzrostu, a także poziomu białek chemoaktywnych. W badaniach przeprowadzonych na mysim modelu choroby wykryto, że ogólnoustrojowe podawanie resweratrolu zmniejszyło w znacznym stopniu (o ok. 60%) zarówno liczbę zmian jak i ich rozległość. Wy tłumaczono to zmniejszeniem zdolności komórek zrębu

endometrium do inwazji na nową, zdrową matrycę komórkową, w wyniku zastosowania resweratrolu. Inne potencjalne mechanizmy działania resweratrolu oparte są głównie na jego przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych właściwościach (Saguyod i in. 2018).

Godną uwagi substancją, często suplementowaną w diecie, jest także witamina D, dająca wiele efektów ze strony układu endokrynologicznego. Naturalna witamina D w wysokich stężeniach występuje w tłustych rybach (łosoś, tuńczyk, makrela), w niższych zaś w serze, jajach czy wątrobie. Wiele zaś pokarmów spożywanych przez ogół populacji jest dodatkowo wzbogacany w witaminy, w tym w witaminę D. Udział witaminy D w etiologii endometriozy badany był zarówno na modelach zwierzęcych jak i na kobietach, ohotniczках ze stwierdzoną endometriozą. W podwójnie ślepej próbie klinicznej z udziałem kobiet ze zdiagnozowaną endometriozą suplementacja witaminą D nie miała wpływu na zmniejszenie bolesnego miesiączkowania i bólu miednicy. Jednakże w innym eksperymencie z udziałem kobiet z zaobserwowanymi zmianami endometrialnymi na jajnikach wykazano, że pacjentki z niższym poziomem witaminy D w surowicy (hipowitaminoza) były bardziej narażone na rozprzestrzenienie się endometriozy, niż pacjentki z prawidłowym poziomem witaminy D w surowicy krwi (Ciavattini i in. 2017). Ponadto dodanie witaminy D wywoływało działanie przeciwzapalne, objawiające się zmniejszonym wydzielaniem interleukiny-8. W modelach zwierzęcych suplementacja witaminą D powodowała zmniejszenie zmian endometrialnych aż w 48% (Almassinokiani i in. 2016).

Pozyskiwany z zielonej herbaty galusan epigallockatechiny ma silne właściwości antyangiogenne i przeciwutleniające. Właśnie ze względu na nie zastosowano go na modelach mysich celem zahamowania zmian endometrialnych. W efekcie zaobserwowano zmniejszenie zmian już istniejących oraz zaprzestanie tworzenia się nowych (Saguyod i in. 2018).

#### **4. Podsumowanie**

Po latach mniej lub bardziej skutecznych terapii lekami syntetycznymi, po latach leczenia endometriozy chirurgicznie, na pierwszy plan w walce z endometriozą wysuwa się odpowiednia dieta i odżywianie. W oparciu o najnowsze badania wykorzystujące w dużej mierze zwierzęcy model choroby ale i kobiety borykające się z tą przypadłością, wykazano skuteczność i zasadność stosowania produktów o silnych właściwościach przeciwzapalnych. Jednakże i tym razem na badania należy spojrzeć trochę krytycznym okiem i nie popaść w skrajność, odrzucając leczenie konwencjonalne. Po pierwsze w czasie badań na modelach zwierzęcych wykorzystywano głównie oczyszczone substancje (składniki dietetyczne) o wiadomych i ściśle przestrzeganych dawkach. Po drugie, w badaniach przeprowadzanych na myszach z niedoborem odporności zaobserwowane mechanizmy obronne i naprawcze mogą być mylące. Stąd sugestia ponownego zbadania danego modelu i potwierdzenia wyników testami immunologicznymi. Po trzecie koniecznym jest dokładne zaplanowanie ilości i czasu w jakim należałoby stosować dietę, o ile jest to trudne w przypadku zwierząt laboratoryjnych, o tyle u ludzi już tak. Należałoby wziąć pod uwagę wiele czynników, takich jak wiek pacjentek ( w wieku rozrodczym endometrium znacznie różni się od endometrium dojrzałej kobiety), ich wagę (czy występuje otyłość, a jeśli tak to jak duża) oraz stopień nasilenia choroby. Po czwarte modele zwierzęce mogą jednak odbiegać od ludzi pod względem biodostępności substancji działającej. Należy mieć świadomość, że nie istniałaby jedna idealna dieta dla wszystkich kobiet. Tych diet byłoby tak wiele, jak wiele jest kobiet dotkniętych endometriozą. Miały by one jednak wspólny mianownik, a mianowicie silne działanie przeciwzapalne. Modyfikacja diety mogłaby stanowić uzupełnienie terapii w kierunku zlikwidowania ognisk zapalnych. Niemniej jest to jednak trudne zadanie gdyż nie ma jednoznacznych markerów inicjujących endometriozę. Dlatego właśnie niezwykle ważne są dalsze badania nad endometriozą i jej etiopatologią, dzięki temu w przyszłości będzie można niwelować jej skutki i spowalniać rozwój tylko modyfikacją codziennej diety.

#### **5. Literatura**

Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-Dodaran M i in. (2016) Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. *Medical Science Monitor* 22: 4960-4966

- Chen Y, Chen C, Shi S i in. (2011) Endometriotic implants regress in rat models treated with puerarin by decreasing estradiol level. *Reproductive Sciences* 18(9): 886-891
- Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G i in. (2017) Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecological Endocrinology* 33(2): 164-167
- Farland LV, Missmer SA, Bijon A i in. (2017) Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. *Human Reproduction* 32(8): 1732-1742
- Giudice LC, Kao LC (2004) Endometriosis. *Lancet* 364: 1789-1799
- Heard ME, Melnyk SB, Simmen FA i in. (2016) High-fat diet promotion of endometriosis in an immunocompetent mouse model is associated with altered peripheral and epicopic lesion redox and inflammatory status. *Endocrinology* 157(7): 2870-2882
- Jamilian M, Asemi Z (2016) The effects of soy isoflavones on metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101(9): 3386-3394
- Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE i in. (2004) Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 109(6): 706-713
- Marziali M, Venza M, Lazzaro S (2012) Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chirurgica* 67(6): 499-504
- Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP i in. (2017) Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget* 8(4): 7138-7147
- Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S (2010) A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Human Reproduction* 25(6): 1528-1535
- Nagle CM, Bell TA, Purdie DM i in. (2009) Relative weight at ages 10 and 16 years and risk of endometriosis; a case-control analysis. *Human Reproduction* 24(6): 1501-1506
- Ruderman R, Pavone MC (2017) Ovarian cancer in endometriosis: an update on the clinical and molecular aspects. *Minerva Ginecologica* 69(3): 286-294
- Saguyod SJU, Kelley AS, Velarde MC i in. (2018) Diet and endometriosis-revisiting the linkages of inflammation. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* 00(0): 1-8
- Shah DK, Mejia RB, Lebovic DI (2014) Effect of surgery for endometrioma on ovarian function. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 21(2): 203-209
- Steele CB, Thomas CC, Henley SJ i in. (2017) Vital signs: trends in incidence of cancers associated with overweight and obesity—United States, 2005–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 66(39): 1052-1058
- Stephansson O, Falconer H, Ludvigsson JF (2011) Risk of endometriosis in 11000 women with celiac disease. *Human Reproduction* 26(10): 2896-2901
- Taylor HS (2017) Clinical diagnosis of endometriosis and optimal medical therapy. *Fertility and Sterility* 108(5): 759-760