

Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce

Nauki medyczne i nauki o zdrowiu

Część IV



www.mlodzinaukowcy.com

Poznań 2020

Redakcja naukowa

dr Jędrzej Nyckowiak

dr hab. Jacek Leśny, prof. UPWR

Wydawca

Młodzi Naukowcy

www.mlodzinaukowcy.com

wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com

ISBN (całość 978-83-66392-59-5)

ISBN (wydanie online 978-83-66743-14-4)

ISBN (wydanie drukowane 978-83-66743-15-1)

Ilość znaków w książce: 376 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 9,4

Data wydania: wrzesień 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

1. Wpływ polimorfizmu receptora beta2 adrenergicznego na przebieg i farmakoterapię chorób przewlekłych	7
<i>Aneta Archuła, Paweł Kozyra, Anita Płazińska</i>	
2. Przydatność badania ultrasonograficznego w diagnostyce zespołu ostrej moszny	13
<i>Karol Bochyński, Ignacy Rożek, Radosław Bernacki, Monika Rogowska, Grzegorz Jędrzejewski</i>	
3. Borelioza – podstępna i groźna choroba odkleszczowa	20
<i>Burat Magdalena, Bieniek Paulina, Modrzewska Aleksandra, Gibuła-Tarłowska Ewa, Kędzierska Ewa</i>	
4. Wpływ sposobu odżywiania pacjenta na przebieg choroby Leśniowskiego - Crohna	27
<i>Głaz Patrycja, Wojciechowska Karolina, Straszak Dominik, Widelska Gabriela, Kołodziejczyk Magdalena, Rosińska Agata</i>	
5. Biologia molekularna nowotworów głowy i szyi	32
<i>Mateusz Kciuk</i>	
6. Koewolucja: Mycobacterium tuberculosis i Homo sapiens	37
<i>Mateusz Kciuk, Dominika Szczerbiec</i>	
7. Patofizjologia niewydolności serca	42
<i>Straszak Dominik, Głaz Patrycja, Wojciechowska Karolina, Widelska Gabriela, Chodun Wiktoria, Rosińska Agata, Tabin Mateusz</i>	
8. Diagnostyka sepsy noworodkowej, wyzwanie dla XXI wieku	48
<i>Wieteska Małgorzata, Kaczyńska Agnieszka, Gorecka Adrianna, Zaremba Bartłomiej, Maj Dominik</i>	
9. Wypełniacze stosowane w modelowaniu skóry twarzy	54
<i>Wojciechowska Karolina, Głaz Patrycja, Straszak Dominik, Widelska Gabriela, Rosińska Agata</i>	
10. Trądzik różowaty – nowoczesne spojrzenie na terapię	60
<i>Wojciechowska Karolina, Głaz Patrycja, Straszak Dominik, Widelska Gabriela, Rosińska Agata</i>	
11. Aktualne wytyczne dotyczące leczenia jaskry	66
<i>Olga Wronikowska, Maria Zykubek, Łukasz Kurach, Monika Maciąg, Barbara Budzyńska</i>	
12. Choroby oczu wieku starczego	73
<i>Olga Wronikowska, Monika Maciąg, Maria Zykubek, Łukasz Kurach</i>	
13. Choroba Osgood-Schlattera – charakterystyka problemu i możliwości leczenia	79
<i>Marta Zamarlik, Natalia Kędra, Magdalena Strózik, Magdalena Karwacka, Mateusz Talarczyk, Kamila Kluczniok, Radosław Skowronek</i>	
14. Tendinopatia - charakterystyka choroby. Fizjoterapeutyczne metody leczenia na przykładzie tendinopatii ścięgna Achillesa.	86
<i>Marta Zamarlik, Natalia Kędra, Magdalena Strózik, Magdalena Karwacka, Mateusz Talarczyk, Kamila Kluczniok, Radosław Skowronek</i>	
15. Przydatność badań MR w diagnostyce i leczeniu kostniaka zarodkowego	93
<i>Witold Zardzewiały, Radosław Bernacki, Karol Bochyński, Anna Drelich-Zbroja</i>	
16. Najnowsze doniesienia dotyczące łysienia androgenowego	99
<i>Bartłomiej Zaremba, Adrianna Gorecka, Agnieszka Kaczyńska, Małgorzata Wieteska, Michał Piwoński</i>	

Przedmowa

Szanowni Państwo, wydawnictwo „Młodzi Naukowcy” oddaje do rąk czytelnika kolekcję trzynastu monografii naukowych dotyczących szerokiego spektrum nauk. Znajdują się tutaj pozycje dotyczące nauk przyrodniczych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu, szeroko pojętych nauk humanistycznych i społecznych oraz nauk technicznych i inżynierskich.

W prezentowanych monografiach poruszany jest bardzo szeroki przekrój zagadnień, jednak każda z osobna składa się z kilkunastu rozdziałów, spójnych tematycznie, dających jednocześnie bardzo dobry przegląd tematyki naukowej jaką zajmują się studenci studiów doktoranckich lub ich najmłodsi absolwenci, którzy uzyskali już stopień doktora.

Czytelnikom życzymy wielu przemyśleń związanych z tematyką zaprezentowanych prac. Uważamy, 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”, pozwoli im udoskonalać swój warsztat pracy. Dzięki temu, z pewnością wielu autorów niniejszych prac, z czasem zaczną publikować prace naukowe w prestiżowych czasopismach. Przyczyni się to zarówno do rozwoju nauki, jak i każdego autora, budując jego potencjał naukowy i osobisty.

Redakcja

1. Wpływ polimorfizmu receptora beta2 adrenergicznego na przebieg i farmakoterapię chorób przewlekłych

Effect of beta2 adrenergic receptor polymorphism on the course and pharmacotherapy of chronic diseases

Aneta Archęła, Paweł Kozyra, Anita Płazińska

Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Anita Płazińska

Aneta Archęła: aneta.banach94@o2.pl

Słowa kluczowe: terapia celowana, ADRB2, polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNP)

Streszczenie

Farmakoterapia może być w wielu przypadkach nieskuteczna lub spowodować niebezpieczne dla życia działania niepożądane. Jednym z powodów może być osobnicza wrażliwość na podany lek, związana z genotypem pacjenta. Badania kliniczne wykazują związek polimorficzności ze zwiększonym ryzykiem zachorowań na wiele przewlekłych schorzeń (np.: niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze z współistniejącą otyłością, astmę) oraz ze zmienną odpowiedzią na beta-mimetyki długodziałające, zaostrzony przebieg choroby, jak również szybszy rozwój tolerancji na stosowany lek. Pomimo, iż warianty polimorficzne Arg16Glu oraz Gln27Glu receptora β_2 -adrenergicznego są często badane, wyniki badań są nadal niejednoznaczne i w żaden sposób nie wyjaśniają molekularnych podstaw w farmakodynamice leków. Niniejszy artykuł ma na celu przybliżenie istotnych klinicznie polimorfizmów receptora β_2 -AR, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na terapię przewlekłych chorób sercowo-naczyniowych i chorób układu oddechowego.

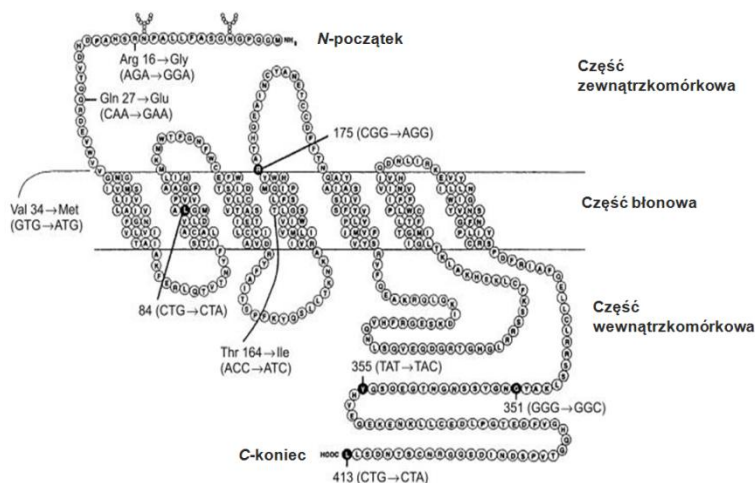
1. Wstęp

Badania nad poznaniem genomu człowieka zaowocowały ogłoszeniem na początku XXI wieku sekwencji ludzkiego DNA. Dzięki tym odkryciom stało się możliwe poznanie lokalizacji, sekwencji oraz mutacji wielu genów, które odgrywają istotną rolę w patogenezie niektórych chorób oraz są przyczyną wrażliwości osobniczej na podany lek. Farmakologiczny efekt leku uwarunkowany jest jego interakcją w miejscu działania z receptorem błonowym (ok. 50% leków) lub z enzymami (ok. 30%). Wiele genów kodujących białka wykazuje polimorfizm, który może wpływać u pacjentów na różnice w odpowiedzi na podany lek. Jednym z najlepiej poznanych receptorów, które wykazują genetyczny polimorfizm, jest receptor β_2 -adrenergiczny.

Receptor β_2 -adrenergiczny (β_2 -AR) należy do ważnej rodziny receptorów błonowych sprzężonych z białkiem G (ang. *G-Protein Coupled Receptors*, GPCRs). Jego schematyczną budowę, na którą składa się 7 domen transmembranowych połączonych trzema pętlami zewnątrzkomórkowymi i trzema pętlami wewnątrzkomórkowymi przedstawiono schematycznie na poniższym rysunku (Rys. 1). β_2 -AR pełni kluczową rolę w regulacji napięcia mięśni gładkich ściany oskrzeli i naczyń krwionośnych. Receptor ten jest punktem uchwytu dla β_2 -mimetyków, leków stosowanych w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Leki z grupy β_2 -mimetyków poprzez pobudzenie β_2 -AR powodują rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli. β_2 -AR jest również celem molekularnym dla beta-blokerów, leków stosowanych w leczeniu niewydolności krążenia oraz nadciśnienia tętniczego.

β_2 -AR kodowany jest przez gen ADRB2 występujący w ok. osiemdziesięciu odmianach polimorficznych, różniących się typami reszt aminokwasowych. Pojęcie polimorfizmu wiąże się z występowaniem różnorodnych odmian danego genu u ponad 1% populacji. Polimorfizm nawet jednego nukleotydu (ang. *Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) może prowadzić do powstania różnic w budowie i działaniu białka kodowanego przez dany gen, co z kolei wpływa na sposób oddziaływania tego białka z cząsteczką leku, na aktywację receptora i w konsekwencji na przebieg

choroby i powodzenie stosowanej terapii. Badania genetyczne wykazały obecność dziewięciu polimorfizmów genu ADRB2 zlokalizowanych w jego regionie kodującym. Pięć z nich należy do grupy polimorfizmów synonimicznych, jednak w przypadku czterech zlokalizowanych w nukleotydach: 46, 79, 100 i 491, dochodzi do zmiany niesynonimicznej, która wpływa na zmianę sekwencji aminokwasów w białku. W przypadku β_2 -AR, dotyczy to reszty aminokwasowej w pozycji 16 (zamiana glicyny na argininę), 27 (zamiana glutaminy na kwas glutaminowy), 34 (zamiana waliny na metioninę) oraz 164 (zamiana treoniny na izoleucynę) łańcucha białkowego receptora (Rys. 1).



Rys.1. Schemat budowy β_2 -AR wraz z jego polimorfizmami niesynonimicznymi. Modyfikacja rysunku z pracy autorstwa Hall (Hall 2006).

2. Opis zagadnienia

Istniejące dane literaturowe dotyczą głównie zmian polimorficznych β_2 -AR w pozycjach 16 (Arg16Gly) oraz 27 (Glu27Gln), występujących odpowiednio u około 40% oraz 30% populacji (Rys. 1). Polimorfizm Glu27 β_2 -AR jest powiązany głównie z chorobami układu krążenia. Natomiast, polimorfizm Gly16 wpływać może na zaostrenie objawów chorób obturacyjnych oskrzeli i ich terapię. Zdecydowanie mniej doniesień dotyczy polimorfizmu w pozycji 164, tj. Thr164Ile (zamiana treoniny na izoleucynę), występującego u ok. 3% populacji. Brak jest analogicznych danych w odniesieniu do pozostałych polimorfów β_2 -AR. Badania kliniczne wykazują związek polimorficzności β_2 -AR ze zwiększonym ryzykiem zachorowań na wiele przewlekłych schorzeń (np.: niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze z współistniejącą otyłością oraz astmę) oraz ze zmienną odpowiedzią na beta-mimetyki długodziałające (Martinez i in. 1997; Wechsler i in. 2009), zaostreny przebieg choroby (Litonjua i in. 2010; Wagoner i in. 2000), jak również szybszy rozwój tolerancji na stosowany lek. Ponadto, dane literaturowe wskazują, iż zmiany polimorficzne β_2 -AR, dotyczące reszt w pozycjach 16, 27 i 164 (**Rys. 1**) decydować mogą o różnicach w: (i) stopniu ekspresji β_2 -AR oraz gęstości receptorów na powierzchni błony komórkowej, gotowych do związania cząsteczki leku; (ii) aktywacji β_2 -AR; w przypadku polimorfów: Gly16 i Gln27 obserwowany jest dłuższy stan aktywacji β_2 -AR; (iii) powinowactwie do β_2 -AR. Pomimo licznych badań klinicznych, problem wpływu polimorfizmu β_2 -AR na oddziaływania typu lek-receptor występujących dla różnych polimorfów, nie został dotychczas wyjaśniony.

3. Przegląd literatury

3.1 Polimorfizmy β_2 -AR w przewlekłych chorobach układu oddechowego

Pierwsze badania rodzin z obciążeniem astmą zostały przeprowadzone w pierwszej połowie XX w. i na podstawie obserwacji częstości występowania choroby w kolejnych pokoleniach u poszczególnych członków rodzin, wykazano istotny udział obciążenia rodzinnego w podatności na

zachorowanie na astmę (Schwartz 1952). U dzieci rozwój astmy jest genetycznie predysponowany przez IL17A - gen kodujący interleukinę 17 (IL-17), gen ORMDL3 - kodujący białko transbłonowe zakotwiczone w siateczce śródplazmatycznej oraz gen ADRB2, który koduje receptor β_2 adrenergiczny. Lekami kontrolującymi chorobę są glikokortykosteroidy wziewne oraz długo (ang. *long-acting beta-agonists* (LABAs)) i krótko (ang. *short-acting beta-agonists* (SABAs)) działające β_2 -mimetyki jak również leki przeciwleukotrienowe, glikokortykosteroidy doustne i przeciwciała monoklonalne przeciwko IgE.

W przypadku astmy, istotna z klinicznego punktu widzenia wydaje się być mutacja punktowa w genie kodującym ten receptor, która powoduje zmianę aminokwasu w pozycji 16 tj. argininy na glicynę (Arg16Gly). Wykazano, że polimorfizm β_2 -AR Arg16Gly prowadzi do zmiany funkcjonowania receptora, objawiającej się m.in. niższą czynnością płuc czy słabszą odpowiedzią farmakologiczną na β_2 -mimetyki (związki wykazujące działanie agonistyczne wobec β_2 -AR). Polimorfizmy β_2 -AR nie odgrywają żadnej roli w patogenezie astmy, ale mogą powodować modyfikację choroby pod względem ciężkości i odpowiedzi na leczenie β_2 -mimetykami. Nie ma jednoznacznych wyników odnośnie bezpieczeństwa i efektywności podawania SABA i LABA w terapii astmy u pacjentów z różnymi polimorfizmami ADRB2, natomiast należy brać pod uwagę, iż odpowiedź kliniczna na β_2 -agonistów w leczeniu astmy wykazuje wysoki stopień zmienności międzypersonicznej. U nosicieli tej mutacji (genotyp Arg16//Gly16 oraz Gly16/Gly16) efekt bronchodylatoryjny był istotnie zmniejszony po zastosowaniu albuterolu (agonista receptora β_2 -AR) (Liggett 2000). Chore na astmę dzieci będące homozygotami Gly16/Gly16 i heterozygotami Arg16//Gly16 znacznie lepiej reagowały na terapię albuterolem w porównaniu z homozygotami Arg16/Arg16 (Martinez i in. 1997). Stwierdzono, że genotyp Arg16Gly wiązał się z ciężkimi atakami astmy, zatem polimorfizm β_2 -AR w kodonie 16 stanowić może wyznacznik ciężkości astmy. Część prac wykazywała, iż homozygotyczność ArgArg w pozycji 16 predysponowała do gorszej odpowiedzi na leczenie salmeterolem (Wechsler i in. 2006) i albuterolem (Israel i in. 2004), a tym samym mniejszą kontrolę choroby. Jednak inne wyniki sugerowały, że receptor z glicyną w pozycji 16 jest bardziej podatny na zjawisko wzmocnionej regulacji w dół (ang. *down regulation*) w obecności agonisty, czyli predysponuje do szybszego rozwinięcia tachyfilaksji na β_2 -mimetyki u pacjenta (Grove i Lipworth 1995). Wyjaśnia to tzw. hipoteza Liggetta, wg. której "ilość receptorów z glicyną w pozycji 16 jest już zmniejszona na skutek wystąpienia zjawiska *down regulation* po ekspozycji na endogenne katecholaminy, zatem efekty procesu *down regulation* na skutek długotrwałej ekspozycji na egzogenne agonistów (SABA lub LABA) są bardziej widoczne w przypadku receptorów mających w pozycji 16 argininę".

Badania *in vitro* z wykorzystaniem komórek mięśni gładkich wykazały, że w stosunku do Arg16 polimorf Gly16 miał wzmocnioną regulację w dół receptorów β_2 -AR promowaną przez agonistę, co skutkowało zmniejszeniem się liczby tych receptorów w błonie. Zjawisko to przekłada się na terapię astmy, będącej chorobą przewlekłą i wymagającej długotrwałej terapii. Długotrwała ekspozycja na leki z grupy β_2 -agonistów prowadzi do desensytyzacji receptora i wytworzenia tolerancji, a efektywność stosowanych przewlekle leków oraz przebieg choroby zależą od genetycznej różnorodności receptora (Liggett 2000).

W przypadku innych polimorfów β_2 -AR, również odnotowano ich związek z przebiegiem zachorowania oraz terapią astmy. Wykazano, że genotyp Glu27Glu działa ochronnie przeciwko astmie (de Paiva i in. 2014). W przypadku polimorfizmu reszty aminokwasowej 164 (Thr164Ile), badania kliniczne wykazały związek ze zmienną odpowiedzią na leki przeciwastmatyczne (Litonjua i in. 2010). Ponadto, dla wariantu receptora posiadającego izoleucynę w pozycji 164 (β_2 -AR^{Ile164}) zaobserwowano 3-4 krotnie zmniejszoną odpowiedź na salmeterol, będący długo działającym agonistą β_2 -AR w porównaniu z wariantem posiadającym Thr w pozycji 164 (β_2 -AR^{Thr164}), występującej u większości społeczeństwa (99-97% populacji) (Litonjua i in. 2010).

Polimorfizm β_2 -AR może wpływać również na przebieg przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), która zajmuje na świecie 4 miejsce wśród przyczyn zgonów. Wyniki badań klinicznych nie są jednoznaczne. Metaanaliza wskazuje na polimorfizm 16Arg/Gly jako potencjalny czynnik zwiększający ryzyko zachorowania na POChP (Wang i in. 2014). Thomsen i in. wykazali

natomiast wpływ polimorfizmu Ile164 na pogorszenie funkcjonalności płuc oraz zwiększone ryzyko zachorowań na POChP (Thomsen i in. 2012).

3.2 Polimorfizmy β 2-AR w chorobach układu krążenia

Obecnie choroby sercowo-naczyniowe (ang. *Cardio vascular diseases* - CVD) zajmują pierwsze miejsce na świecie jako jedna z głównych przyczyn śmierci. Według WHO z powodu CVD umiera rocznie 17,5 miliona ludzi, co stanowi 31% wszystkich zgonów na świecie. Około 7,4 miliona ludzi umiera z powodu choroby niedokrwiennej serca, a 6,7 miliona w wyniku udaru mózgu (Sharifi-Rad i in. 2020).

Receptor β 2-adrenergiczny odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu serca oraz naczyń krwionośnych. Bierze on udział w kontroli napięcia naczyniowego i w procesie przebudowy naczyń. β 2-AR ulega ekspresji na komórkach przedsionków serca, mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Pobudzenie β 2-AR prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, a tym samym do zmniejszenia całkowitego oporu obwodowego i obniżenia ciśnienia.

Wzrost ryzyka zachorowań na CVD wiąże się z wieloma czynnikami, jednym z nich jest polimorfizm β 2-AR. Opisano genetyczne polimorfizmy β 2-AR modulujące odpowiedzi funkcjonalne receptora na stymulację adrenergiczną (Li i in. 2019), które mogą być związane z incydentami sercowo-naczyniowymi i śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. *Coronary artery disease*, CAD). W szczególności jest to polimorfizm β 2-AR Gln27Glu. Wykazano, że pacjenci z chorobą wieńcową posiadający polimorfizm Glu27 (β 2-AR^{Glu27}) wykazują dodatni związek z problemami sercowo-naczyniowymi, ale nie u wszystkich wiąże się on ze wzrostem śmiertelności. W porównaniu z pacjentami, którzy byli homozygotami Gln27, posiadanie Glu27 wiązało się z 31% wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (Li i in. 2019). Homozygotyczność Glu27 była czynnikiem ochronnym dla ogólnej śmiertelności u pacjentów z CAD leczonych β -blokerami. Nie zaobserwowano takich efektów ochronnych u pacjentów, którzy nie byli poddani terapii β -blokerami. Wynikać to może z faktu, iż β -bloker specyficznie wiążące się z β 2-AR mogą osłabiać niekorzystne skutki obserwowane u nosicieli polimorfizmu Glu27. Wykazano również, że u kobiet po menopauzie cierpiących na chorobę wieńcową, będących jednocześnie homozygotami Glu27, wzrasta tendencja do śmiertelności w porównaniu do nosicielek Gln27 (McLean i in. 2011). Ponadto, pacjenci cierpiący na CAD z allelem Glu27 są obciążeni zwiększonym ryzykiem śmiertelności i zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do chorych z allelem Gln27. Zastąpienie kwasu glutaminowego przez glutaminę w kodonie 27 powoduje wzmocnienie funkcji receptora, co może spowodować nadmierną ekspozycję tkanek docelowych na katecholaminę, przyspieszając w ten sposób rozwój choroby wieńcowej i nasilając zaburzenia czynności serca. Ponadto, w kilku badaniach wykazano niezależne powiązanie allelu Glu27 z wieloma chorobami, takimi jak otyłość, dyslipidemia, cukrzyca i udar mózgu. Zaburzenia te zwykle współlistnieją ze sobą i mogą prowadzić do rozwoju i postępu CAD (Li i in. 2019).

Dane literaturowe dowodzą również wpływu polimorfizmu β 2-AR na zaburzenia krążenia krwi w mózgu, prowadzące do udarów. Osoby z allelem Glu27 receptora β 2-AR mają zwiększone ryzyko udaru niedokrwinnego (Stanzione R. i in. 2007). Te same znaczące wyniki uzyskano, biorąc pod uwagę tylko udary pochodzenia tętniczego. Badania kliniczne, przeprowadzone na populacji zamieszkującej północną część Indii, wykazały, że polimorfizm Gln27Glu może wpływać na zwiększenie ryzyka zachorowania na krwotoczny udar mózgu (Kumar A. i in. 2014).

Ponadto, badania *in vitro*, mające na celu zbadanie wpływu polimorfizmu β 2-AR na funkcjonalność receptora, ujawniły zmniejszoną regulację w dół receptora w obecności allelu Glu27. Dodatkowo, odnotowano zwiększone rozszerzenie naczyń w odpowiedzi na izoproterenol u zdrowych osób homozygotycznych względem allelu Glu27 (Cockroft i in. 2000).

Występowanie innych polimorfów β 2-AR może mieć również związek ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na choroby sercowo-krążeniowe. Wagoner przeprowadzając badania z udziałem 232 pacjentów cierpiących na niewydolność serca wykazał, że polimorfizm Ile164, Gly16 oraz kombinacja Gly16 z Gln27 mają związek z przebiegiem tej choroby oraz mogą stanowić czynnik genetyczny wpływający na patofizjologię niewydolności serca (Wagoner i in. 2000). Ponadto, polimorfizmy Arg16Gly oraz Thr164Ile skorelowano ze skłonnością do rozwoju nadciśnienia

tętniczego (Pereira i in. 2003), czy choroby wieńcowej (Piscione i in. 2008). Badania *in vitro* dowiodły, że receptory β_2 adrenergiczne z wariantem Ile164 wykazywały spadek aktywności z powodu wadliwego sprzężenia receptora ze stymulującym białkiem G_S i upośledzoną sekwestracją promowaną przez agonistę, co przekłada się na zmniejszenie częstości akcji serca.

4. Podsumowanie

Dane literaturowe sugerują, że polimorfy β_2 -AR, wykazują szereg różnic w oddziaływaniu zarówno z lekiem jak i z białkami G. Różnice te mogą mieć źródło w odmiennych mechanizmach oddziaływania ze sobą poszczególnych molekuł, różnej swobodzie konformacyjnej cząsteczek polimorfów lub innych, niewyjaśnionych dotychczas mechanizmach na poziomie molekularnym. Dane literaturowe wskazują na związek polimorficzności β_2 -AR z zaostrozonym przebiegiem wielu przewlekłych schorzeń np.: niewydolności krążenia, nadciśnienia tętniczego z współistniejącą otyłością, astmy, obturacyjnej choroby dróg oddechowych oraz ze zmienną odpowiedzią na stosowaną terapię, jak również szybszym rozwojem tolerancji na leki. Uwzględnianie wyników badań farmakogenetycznych w długotrwałym procesie opieki nad chorym jest niezwykle istotne ze względów klinicznych i stanowić może podstawę do wprowadzenia indywidualizacji terapii. Z punktu widzenia terapii celowanej, istnieje potrzeba dalszych badań zarówno klinicznych, jak i podstawowych w celu nakreślenia fizjologicznych konsekwencji i mechanizmów molekularnych klinicznie istotnych polimorfizmów.

Praca wykonana w ramach grantu Opus, nr 2017/25/B/NZ7/02654, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

5. Literatura

- Cockcroft JR, Gazis AG, Cross DJ et al. (2000) Beta(2)-adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans. *Hypertension*, 36(3): 371–375.
- Grove A, Lipworth BJ (1995) Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet*. 346: 201-6.
- Hall IP (2006) Pharmacogenetics of asthma. *Chest*. 130: 1873-78.
- Israel E, Chinchilli VM, Ford JG et al. (2004) Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: Genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet*. 364:1505–1512.
- Kumar A, Prasad K, Tripathi M et al. (2014) Association of genetic polymorphisms at beta-adrenergic receptor with risk of intracerebral hemorrhagic stroke in North Indian population: a case control study. *Neurol India*. 62(2):183-8.
- Li Y, Yuan H, Sun L et al. (2019) β_2 -Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Cardiovascular Events But not All-Cause Mortality in Coronary Artery Disease Patients: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 23(2):124–137.
- Liggett SB (2000) The pharmacogenetics of β_2 -adrenergic receptors: relevance to asthma *J Allergy Clin Immunol*, 105: 487–492.
- Litonjua AA, Gong L, Duan QL, et al. (2010) Very important pharmacogene summary ADRB2. *Pharmacogenetics and Genomics*, 20(1):64–69.
- Martinez FD, Graves PE, Baldini M et al. (1997) Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest*, 100: 3184.
- McLean RC, Hirsch GA, Becker LC et al. (2011) Polymorphisms of the beta adrenergic receptor predict left ventricular remodeling following acute myocardial infarction. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 25(3): 251–258.
- de Paiva ACZ, Marson FA de L, Ribeiro JD, et al. (2014) Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. *Allergy, Asthma, and*

- Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, 10(1): 8.
- Pereira AC, Floriano MS, Mota GF et al. (2003) Beta2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. *Hypertension*. 42: 685-692.
- Piscione F, Iaccarino G, Galasso G et al. (2008) Effects of Ile164 polymorphism of beta2-adrenergic receptor gene on coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 52(17): 1381-8.
- Schwartz M (1952) Heredity in bronchial asthma; a clinical and genetic study of 191 asthma probands and 50 probands with Baker's asthma. *Acta Allergol Suppl (Copenh)*; 2: 1-288.
- Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F et al. (2020) Diet, Lifestyle and Cardiovascular Diseases: Linking Pathophysiology to Cardioprotective Effects of Natural Bioactive Compounds. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(7): 2326.
- Stanzione R, Di Angelantonio E, Evangelista A et al. (2007) B2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Ischemic Stroke. *American Journal of Hypertension*, 20(6): 657–662.
- Thomsen M, Nordestgaard BG, Sethi AA et al. (2012) β 2-adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies. *Eur Respir J*. 39(3):558-66.
- Wagoner LE, Craft LL, Singh B et al. (2000). Polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heartfailure. *Circ Res*. 86(8): 834-40.
- Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM et al. (2009) Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 374: 1754.
- Wang W, Li P, Chen Y et al. (2014) Association between β 2-Adrenergic Receptor-16Arg/Gly Gene Polymorphism and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 43(7): 877–888.

2. Przydatność badania ultrasonograficznego w diagnostyce zespołu ostrej moszny

The usefulness of ultrasound in the diagnosis of acute scrotal syndrome.

Karol Bochyński⁽¹⁾, Ignacy Rożek⁽¹⁾, Radosław Bernacki⁽²⁾, Monika Rogowska⁽²⁾, Grzegorz Jędrzejewski⁽³⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Radiologii Dziecięcej Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Studenckie Koło Naukowe Przy Zakładzie Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾ Zakład Radiologii Dziecięcej Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: dr n. med. Grzegorz Jędrzejewski

Karol Bochyński: karolbochynski@gmail.com

Słowa kluczowe: jądro, diagnostyka, zespół ostrej moszny

Streszczenie

Zespół ostrej moszny to nagle rozwijające się objawy: ból, zaczerwienie i obrzęk moszny. Szybkie rozpoznanie przyczyny zespołu pozwala dobrać na skutecznej metody leczenia zachowawczego bądź operacyjnego i decyduje o rokowaniu. Po przeprowadzeniu badania podmiotowego i przedmiotowego, w diagnostyce obrazowej szczególne miejsce zajmuje badanie ultrasonograficzne. Bezpieczeństwo, dostępność i skuteczność badania USG w diagnostyce różnicowej decyduje, że jest ono niezbędne i zalecane w diagnostyce zespołu ostrej moszny.

1. Wstęp

1.1 Definicja

Zespół ostrej moszny (ZOM) jest to zespół objawów, który rozwija się nagle, charakteryzuje się najczęściej jednostronnym zaczerwienieniem, bolesnością i obrzękiem moszny. Zmiany chorobowe mogą dotyczyć wszystkich struktur moszny: jąder, powrózka nasiennego i osłon. Procesem chorobowym może być objęta osłona wewnętrzna (surowicza), osłona mięśniowo-powięziowa i osłona zewnętrzna (skórna). (Crisci i in. 2014; D'Andrea i in. 2013)

Zespół ostrej moszny, zwłaszcza ten rozwijający się u małych dzieci i chłopców w okresie dojrzewania, należy do stanów nagłych, wymagających podjęcia natychmiastowych medycznych czynności ratunkowych, optymalnie szybkiej oceny lekarskiej i leczenia, gdyż opóźnienie w diagnozie i terapii mogą spowodować nieodwracalne uszkodzenie, aż do utraty jądra włącznie (Günther i Rübben 2012; Nason i in. 2013). Tak jak we wszystkich innych stanach nagłych, w przypadku stwierdzenia ZOM niezbędne świadczenia opieki zdrowotnej powinny być udzielone niezwłocznie w izbach przyjęć bądź w szpitalnych oddziałach ratunkowych.

1.2 Przyczyny

Przyczyny zespołu ostrej moszny mogą być różne, najczęściej w literaturze wymienia się: skręt szypuły jądra, skręt przyczepka jądra lub najądrza, zapalenia najądrza lub jądra, obrzęk limfatyczny, wylew do guza nowotworowego, uraz jądra, uwięźniętą przepuklinę, plamicę Schönleina-Henocha. Czasem przyczyna zespołu pozostaje nieznana. (Nason i in. 2013)

W różnicowaniu ZOM należy brać także pod uwagę ostrej, idiopatyczny obrzęk moszny. Przebiega on zazwyczaj bezbólowo lub z niewielkimi dolegliwościami. W większości przypadków (ok.2/3) obrzęk i zaczerwienienie skóry są obustronne, czasem jednostronne. Obrzęk zazwyczaj ustępuje spontanicznie, bez leczenia, w ciągu 2-3 dni, nie pozostawiając żadnych następstw. W ok 10% przypadków ma tendencję do nawrotu. (Mesquita i Rosas 2017; Santi i in. 2018)

Przy ustalaniu przyczyny objawów zespołu ostrej moszny, szczególnie pilne jest ustalenie czy istnieje podejrzenie skrętu jądra. Skręt jądra nie jest najczęstszą przyczyną ostrej moszny, stanowi

około 25% przypadków ostrej moszny. Konsekwencje kliniczne skrętu gonady są jednak tak istotne, że rozpoznanie to należy potwierdzić lub wykluczyć w pierwszej kolejności, w każdym przypadku ostrej moszny. Brak rozpoznania lub opóźnione rozpoznanie skrętu jądra niesie ze sobą bardzo duże ryzyko utrwalonych zmian niedokrwiennych i ostatecznie martwicy gonady. Ryzyko to istotnie się zwiększa, gdy okres skrętu przekracza 6 godzin. W analizie wyników leczenia operacyjnego skrętu jądra 142 pacjentów wyliczono, że 72% pacjentom uratowano jądro, u 28% musiano wykonać orchidektomię. W pierwszej grupie średni czas trwania objawów wynosił 6 godzin, w drugiej grupie pacjentów 46 godzin (Pogorelić i in. 2016). Dowodzi to potrzeby szybkiego rozpoznania przyczyny zespołu ostrej moszny.

1.3 Występowanie

Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych przyczyn zespołu ostrej moszny jest różne w zależności od wieku pacjenta. W grupie osób starszych częściej występują zmiany zapalne, zwłaszcza bakteryjne. U dzieci i młodzieży przeważają: skręt jądra lub jego przyczepka. (Thinu i Muttarak 2009; Nason i in. 2013) Skręt szczyły jądra najczęściej zdarza się w okresie dojrzewania pomiędzy 15 a 20 rokiem życia oraz u dzieci do 3 roku życia, ale może występować w każdym wieku. Częstość rozpoznania choroby wynosi 1 na 4000 mężczyzn poniżej 25 roku życia. Schorzenie częściej dotyczy jądra lewego niż prawego. W badaniach Pogorelić i in. stwierdzono dwa szczyty częstotliwości występowania skrętu jądra: pierwszy rok życia i pomiędzy 13 a 15 r.ż.. (Pogorelić i in. 2016)

Czynnikami predysponującymi do skrętu są jądra niezstąpione, wady osłonki pochwowej, nieprawidłowy przyczep i przebieg mięśnia dźwigacza jądra, brak lub nieprawidłowe umiejscowienie przyczepu jądrovodu, czy nieprawidłowe położenie najądrza w stosunku do jądra.

2. Rozpoznanie zespołu ostrej moszny

Szybka ocena stanu pacjenta i prawidłowe rozpoznanie są konieczne ze względu na to, że pewne zaburzenia, takie jak na przykład ostry skręt jąder, mogą być odwracalne. Szansa odwracalności jest ściśle uzależniona od upływu czasu od początku powstania zaburzenia. Im wcześniej doprowadzi się powrotu prawidłowego ukrwienia jądra, tym większa szansa na utrzymanie jego żywotności, tym mniejsze prawdopodobieństwo powikłań, w tym zaniku jąder, niepłodności i innych problemów kosmetycznych i zdrowotnych (Manivel i Mirmiran 2019). Stanowi to dowód, jak istotne jest ustalenie optymalnej ścieżki diagnostycznej.

Podstawą rozpoznania jest dokładnie zebrany wywiad chorobowy i badanie przedmiotowe. Kolejnym etapem prowadzącym do postawienia rozpoznania są badania obrazowe. Całość diagnostyki uzupełniają badania laboratoryjne.

2.1 Wywiad

Dane do wywiadu warto jest zebrać zarówno od pacjenta jak i jego rodziny czy opiekunów. Jest to niezbędne zwłaszcza w przypadku dzieci i młodzieży. Znaczenie mogą mieć przebyte czy współistniejące schorzenia, na przykład przepuklina pachwinowa. Istotne jest pojawianie się objawów choroby hematologicznej takich jak powstawanie wybroczyn albo łatwe siniaczenie się.

Dla postawienia właściwego rozpoznania przyczyny dolegliwości ze strony moszny, istotne jest zebranie informacji co do czasu pojawienia się pierwszych objawów zespołu ostrej moszny. Co innego sugeruje nagły początek, a co innego stopniowy rozwój objawów. (D'Andrea i in. 2013; McConaghy i Panchal 2016)

W zależności od przyczyny rozwoju zespołu ostrej moszny, odmienny też jest charakter bólu moszny. Przy urazie i skręcie jądra pacjent z reguły podaje, że ból jest silny i wystąpił nagle. Przy zapaleniu jądra i najądrza ból ma charakter przewlekły i rozlany. Przy skręcie przyczepka jądra ból jest punktowy.

U pacjentów ze skrętem jądra ból jest objawem dominującym, ale ponadto w grupie tych pacjentów ważnym objawem są nudności i wymioty wywołane podrażnieniem splotu trzewnego.

Podczas zbierania wywiadu należy zapytać o częstość mikcji i występowanie dolegliwości bólowych w jej trakcie, o ewentualne pojawienie się krwi w moczu. (McConaghy i Panchal 2016)

Ważne są okoliczności poprzedzające pojawienie się dolegliwości. W etiologii zespołu ostrej moszny zasadniczą rolę może odgrywać uraz okolicy krocza czy znaczny wysiłek fizyczny.

W przypadku urazu moszny dopytujemy o jego mechanizm, czy to był uraz tępy czy penetrujący. Do urazu moszny dochodzi najczęściej w wyniku kolizji drogowych z udziałem roweru lub motocykla. Są to zazwyczaj urazy tępe, podobnie jak w przypadku pobić albo jako następstwo wypadków w trakcie aktywności sportowej. Innym mechanizmem są urazy penetrujące, głównie na podłożu kryminalnym: postrzały oraz rany klute.

Niezmiernie rzadko dochodzi do urazów na skutek oderwania (awulsyjnych). Urazy awulsyjne najczęściej dotyczą wypadków w miejscu pracy np. w tartaku lub przy maszynach przemysłowych czy rolniczych. (Studniarek i in. 2015)

Dokładny wywiad dotyczący kontaktów seksualnych jest także konieczny, gdyż przyczyną dolegliwości może być stan zapalny wywołany drobnoustrojami przenoszonymi drogą płciową np. chłamydia czy rzeżączka. Zapalenie jądra i najądrza wywołane przez przeniesione drogą płciową drobnoustroje jelitowe może wystąpić także u homoseksualistów, którzy odbywają stosunki analne.

U pacjentów, u których w ostatnim czasie wykonywano zabieg lub cewnikowanie dróg moczowych należy ocenić ryzyko wystąpienia zapalenia jądra i najądrza wywołanego przez Gramujemne drobnoustroje jelitowe.

Przy zbieraniu wywiadu należy uwzględnić także czynniki ryzyka rozwoju stanu zapalnego takie jak długotrwała pozycja siedząca oraz długa jazda rowerem. (McConaghy i Panchal 2016)

Zdarza się, że chłopcy wstydzą się sygnalizować ból jądra rodzicom czy nawet lekarzowi. Niepełny wywiad może nieprawidłowo ukierunkować diagnostykę i opóźnić właściwe rozpoznanie. Dlatego u każdego chłopca zgłaszającego się do lekarza z powodu bólu brzucha, nudności lub wymiotów niezbędne jest badanie jąder.

2.2 Badanie przedmiotowe

Stan ogólny pacjenta z zespołem ostrej moszny jest zróżnicowany w zależności od jego przyczyny. powstania. Jeżeli do jego rozwoju dochodzi na skutek urazu jądra bądź skrętu przyczepka jądra ogólne samopoczucie pacjenta jest dobre, pacjent nie gorączkuje. Przy zapaleniu jądra i najądrza samopoczucie jest złe, zazwyczaj pojawia się wysoka gorączka. W przypadku skrętu jądra nie ma gorączki, ale stan ogólny jest gorszy, zwłaszcza gdy występują wymioty i bóle brzucha.

Badanie przedmiotowe dotyczy całego ciała pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem okolicy krocza. Ze względu na wrażliwość przy badaniu tej okolicy wymagana jest szczególna staranność i zadbanie o odpowiednie warunki. Musi być zapewniona optymalna temperatura otoczenia w czasie badania, zwłaszcza małych dzieci, oraz zapewnienie poczucia zachowania pełnej ochrony intymności pacjenta.

Badanie palpacyjne moszny jest wykonywane z reguły jako pierwsze, przed zaplanowaniem wykonania badania obrazowego. Jako że jest ono obarczone subiektywnym charakterem oceny stanu chorobowego i zależne od doświadczenia badającego, nierzadko jego wynik jest niejednoznaczny.

Istotnym czynnikiem utrudniającym przeprowadzenie badania jest odczuwany przez pacjenta ból, który dodatkowo może nasilić się w trakcie palpacji (D'Andrea i in. 2013). Badanie palpacyjne ma ograniczoną wartość u osób bardzo otyłych, z wysoko położonymi jądrami, po przebytej operacji okolicy moszny lub pachwiny. (Lorenc i in. 2016)

W badaniu przedmiotowym z reguły obserwuje się zmianę jednostronną moszny. Zawsze ocenia występowania zmian chorobowych porównując z drugą stroną. Z reguły stwierdza się zwiększoną objętość oraz spoistość jądra w porównaniu z jądrem zdrowym. Występuje zaczerwienie skóry moszny. Intensywność zaczerwienia może być różna. Przy skręcie jądra czy skręcie przyczepka jądra zaczerwienie jest niewielkie, ale przy zapaleniu i urazie jądra duże. Dodatkowo po urazie jądra może wystąpić zasinienie skóry. Przy wystąpieniu skrętu przyczepka jądra zauważyć można obecność czarnej plamki w górnym biegunie moszny. (Materny i in. 2015)

W badaniu palpacyjnym, jeśli jest to możliwe, ocenia się oddzielnie jądra i najądrza. Przeprowadza się także badanie kanału pachwinowego i jamy brzusznej.

Przy wystąpieniu skrętu jądra często obserwuje się także nieprawidłowe poprzeczne ułożenie gonady.

Jądro skręcone jest obrzęknięte i ma większą objętości oraz spoistość w porównaniu z jądrem zdrowym, po przeciwnej stronie. Powróżek nasienny może być pogrubiały, a jądro podciągnięte ku górze – jest to objaw Brunzela. Ponadto po stronie chorej można zaobserwować punktowe zaciągnięcie skóry moszny. W literaturze nosi to nazwę objawu Gera.

Objaw powróżkowy to uniesienie jądra ku górze przy drażnieniu okolicy moszny i górnej części wewnętrznych powierzchni ud. Przy skręcie jądra charakterystyczny jest brak odruchu powróżkowego. Przy innych schorzeniach zazwyczaj jest on obecny.

Dla zapalenia jądra lub najądra charakterystyczna jest obecność dodatniego objawu Prehn's, polegającego na zmniejszeniu bólu przy podniesieniu jądra. (Materny i in. 2015) W przypadku w przypadku skrętu szypuły jądra ból zwiększa się (objaw Prehn's ujemny).

Jeśli w wywiadzie podawany jest uraz krocza, badaniu podlega także prącie. Ocenie podlega skóra pod kątem możliwości jej zranienia i istnienia ewentualnych wrót zakażenia i celowości pobrania materiału do posiewów bakteriologicznych. (D'Andrea i in. 2013)

2.3 Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne odgrywają niewielką, pomocniczą rolę w diagnostyce zespołu ostrej moszny.

Najczęściej wykonuje się analizę moczu i badania krwi w tym morfologia, układ krzepnięcia, CRP w celu wykrycia stanu zapalnego. Jednak leukocytoza z granulocytozą może wystąpić także przy skręcie jelita, co może świadczyć o znacznym nasileniu toczącego się procesu lub długim czasie jego trwania.

2.4 Rewizja operacyjna moszny

Niektórzy autorzy uważają, że jednoznaczne rozpoznanie przyczyny zespołu ostrej moszny może być postawione wyłącznie tylko na podstawie wyniku przeprowadzenia rewizji operacyjnej moszny, dając maksymalną szansę uniknięcia ryzyka utraty gonady (Murphy i in. 2006). Inni autorzy wykazują konieczność wykonania rewizji chirurgicznej u pacjenta z objawami klinicznymi sugerującymi ten zespół, ale w przypadku negatywnego bądź wątpliwego wyniku badania sonograficznego. (Materny i in. 2015)

Pogorelic i wsp przeanalizowali przypadki 558 pacjentów, u których wykonano zabieg operacyjny z powodu objawów zespołu ostrej moszny. Rewizja moszny wykazała u 25% pacjentów skręt jądra, u 62% skręt przyczepka jądra, u 10% zapalenie najądra. 2% pacjentów miało wykonany zabieg z powodu urazu jądra (Pogorelic i in. 2016). U 72% pacjentów z rozpoznaniem skrętem jądra, zabieg operacyjny przywrócił prawidłową żywotność jąder. W tej grupie czas od początku rozwoju objawów do zabiegu wynosił 6 godzin. W grupie 28% pacjentów, u których musiano dokonać orchidektomii ten czas wyniósł średnio 46 godzin. (Pogorelic i in. 2016) To dowodzi, jak istotne dla dalszego rokowania jest szybkie rozpoznanie przyczyny objawów zespołu ostrej moszny.

2.5 Badania obrazowe

Tomografia komputerowa

Ze względu na dużą dawkę promieniowania, badanie tomograficzne rzadko jest wykorzystywane do oceny moszny, zwłaszcza u młodych pacjentów. Z tego powodu literatura dotycząca wykorzystania tego badania jest skąpa. Badanie tomograficzne wykonuje się wyjątkowo, w przypadkach gdy są trudności w ustaleniu przyczyny zespołu ostrej moszny. Wykorzystuje się je, gdy istnieje podejrzenie przepukliny mosznowej zawierającej moczowody czy fragment pęcherza moczowego. U dorosłych pacjentów pozwala na wykluczenie zgorzeli Fourniera. Częściej tomografię wykorzystuje się w celu diagnozy zmian pourazowych dna miednicy i moszny, zwłaszcza w przypadkach, gdy nie ma możliwości wykonania badania ultrasonograficznego lub rezonansu magnetycznego. (Mesquita i Rosas 2017)

Badanie ultrasonograficzne

Badanie ultrasonograficzne jest niezwykle przydatną metodą w diagnozowaniu zespołu ostrej moszny i poznania przyczyn jego genezy. Z reguły jest to pierwsze badanie obrazowe, które się wykonuje w tym stanie. Można uznać go za niezbędny standard w ocenie powstałych zmian

w mosznie, który umożliwia podjęcie trafnych diagnoz umożliwiających decyzję co do sposobu leczenia, jakim czasem może być bezwzględna interwencja chirurgiczna. (Dogra i Bhatt 2004; Thinyu i Muttarak 2009)

Do oceny struktur moszny używa się sondy liniowej, która charakteryzuje się znacznie wyższą częstotliwością generowanych fal ultradźwiękowych (zwykle 10-12Hz) niż sonda convex (zwykle 5-8Hz) używana przy ocenie narządów jamy brzusznej. Pozwala to na uzyskanie bardzo ostrego i wyraźnego obrazu z dużą ilością szczegółów. (Lorenc i in. 2016)

Jest to badanie niedrogie, nieinwazyjne, całkiem bezpieczne, trwa stosunkowo krótko. Przeprowadzenie badania nie wymaga wcześniejszego przygotowania, pacjent nie musi być na czczo. Można go wykonać ambulatoryjnie. Obecnie jest to metoda dość łatwo dostępna, gdyż aparaty ultrasonograficzne są na wyposażeniu wszystkich szpitali i większości poradni. Badanie zazwyczaj przeprowadza się w pracowni ultrasonograficznej zakładu radiologii, czasem w izbie przyjęć czy w oddziale ratunkowym. (Bobbia i in. 2018) Dzięki skonstruowaniu przenośnych aparatów, można także zbadać pacjenta leżącego na oddziale, a w wyjątkowych przypadkach badanie ultrasonograficzne wykonuje się także w domu chorego.

Wiarygodne badania przeprowadzają nie tylko radiolodzy, ale także lekarze innych specjalności, w tym chirurdzy i urolodzy.

Przeprowadzenie badania ultrasonograficznego musi być poprzedzone przez badanie palpacyjne moszny, niezbędne do prawidłowej interpretacji obrazu ultrasonograficznego. (Lorenc i in. 2016) Badanie można przeprowadzić w pozycji stojącej, którą rekomendują niektórzy autorzy jako pierwszą pozycję do wykonania badania. Najczęściej jednak pacjent leży na plecach ze skrzyżowanymi nogami albo podkłada się pod moszną zwój ligniny, zwinięty ręcznik lub prześcieradło, aby unieść jądra do badania. Penis przesuwa się do góry lub do pozycji górno-bocznej. Osłonięcie penisa ligniną lub ręcznikiem, zmniejsza poczucie obnażenia, zmniejszając pacjentowi dyskomfort badania. (D'Andrea i in. 2013)

Małe dzieci z trudnością wytrzymują nieruchomą pozycję przez dłuższą chwilę. Aby zmniejszyć ich niepokój i umożliwić przeprowadzenie badania warto poprosić opiekuna dziecka o współpracę. Opiekun w trakcie badania obejmuje dziecko, zapewniając mu poczucie bezpieczeństwa. Niepokój dziecka w trakcie oceny ultrasonograficznej, podobnie jak doświadczenie osoby wykonującej badanie ma duży wpływ na prawidłową interpretację wyniku badania USG. Trudności w ocenie dotyczą przepływu w małych jądrach oraz różnorodność anatomiczną np. skrętu (niepełny, przemijający). (Materny i in. 2015)

W trakcie badania ultrasonograficznego ocenia się ściany moszny i struktury zawartości worka mosznowego. W przypadku stwierdzenia w mosznie nietypowej masy, podstawowe znaczenie ma określenie czy jest in wewnątrz czy zewnątrz jądra. Jest to ważne, ponieważ większość zmian wewnątrz jądra ma charakter złośliwy, podczas gdy zmiany poza jądrem są zazwyczaj łagodne (D'Andrea i in. 2013). Jądra z uwagi na swoje powierzchowne położenie, tuż pod skórą moszny, są bardzo łatwo dostępne badaniu USG. Ocenia się ich umiejscowienie w mosznie, wielkość i strukturę. Na podstawie wyników pomiaru długości, szerokości i grubości każdego oddzielnie jądra, korzystając ze wzoru dla elipsoidy wydłużonej, można obliczyć jego objętość $V = 0,523 \times \text{długość} \times \text{grubość} \times \text{szerokość}$. Uważa się, że ultrasonograficzna ocena wielkości jąder znacznie przewyższa dokładność oceny za pomocą orchidometru Pradera, dlatego w praktyce nie używa się już tego przyrządu. (Ruth i in. 2016)

Także najądrza powinny być oceniane zarówno w długiej, jak i krótkiej osi. (D'Andrea i in. 2013)

Badanie ultrasonograficzne pozwala na uzyskanie dokładnego opisu obrazu struktury narządów moszny, a użycie opcji dopplerowskiej (color Doppler i power Doppler) umożliwi ocenę przepływów naczyniowych. (Lorenc i in. 2016; Ruth i in. 2016; D'Andrea i in. 2013)

Jeżeli w trakcie badania ultrasonograficznego rozpozna się całkowite skręcenie jądra udowodnione brakiem przepływu krwi, to można wykonując manualny manewr spowodować odwrócenia skrętu. Powrót ukrwienia jądra udowadnia skuteczność tego manewru, stosunkowo prostego i bezpiecznego, który każdy specjalista medycyny ratunkowej mógłby wykonać w oddziale ratunkowym. Dlatego zaleca się lekarzom specjalizującym się medycynie ratunkowej przeszkolenie

w zakresie przeprowadzania badania ultrasonograficznego moszny i wykonywania ręcznego wykrywania skręconego jądra. Jakkolwiek manualne odwrócenie skrętu jąder nie zastąpi leczenia chirurgicznego powinno być stosowane jako tymczasowy środek reperfuzji, aby dać więcej czasu na przygotowania warunków do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, co może znaczenie dla jego przebiegu. (Manivel i Mirmiran 2019)

W pracy Alfredo D'Andrea i in. przeanalizowano wyniki badania ultrasonograficznego moszny 164 pacjentów w różnym wieku. U 76% pacjentów objawem wiodącym był ból moszny, u 19% diagnostykę przeprowadzono z powodu wykrycia bezbólowej obecności masy czy obrzęku moszny, a u 5% z powodu przebytego urazu. Wśród 125 pacjentów z bólem moszny u 72 stwierdzono stan zapalny, 10 pacjentów miało skręt jądra, 8 uraz jądra. U 18 pacjentów wykryto żylaki powrózka nasiennego, u 20 pacjentów wodniaka jądra. U kolejnych 5 pacjentów wykryto wnetrostwo, u 5 przerzuty nowotworowe do worka mosznowego i pachwiny. U dwóch pacjentów nie udało się stwierdzić przyczyny dolegliwości bólowych moszny. Wśród ośmiu pacjentów z urazem moszny w wywiadzie badanie ultrasonograficzne u 1 jednego wykryło pęknięcie jądra, u dwóch stwierdzono krwiaka moszny. Wśród bezbólowych pacjentów 16 miało zmiany nie obejmujące jądra, u trzech zmiany występowały wewnątrz jąder. Przyczyną zmiany w obrębie jąder okazały się kolejno gruźlica, chłoniak i przerzut tłuszczakomięsaka. (D'Andrea i in. 2013)

3. Wniosek

Badanie ultrasonograficzne jest przydatnym narzędziem w diagnostyce zespołu ostrej moszny. W znacznej mierze przyczynia się do postawienia właściwego rozpoznania zespołu, wykrycia przyczyny jego wystąpienia i podjęcia decyzji do wdrożenia adekwatnego leczenia, bądź do zaplanowania dalszych badań diagnostycznych.

W przypadku ustalenia wskazań do nagłej interwencji chirurgicznej, jeśli pacjent zgłosił się szybko do lekarza, to interwencja chirurgiczna, podjęta w ciągu 6 godzin, daje szansę na pełne wyleczenie i minimalizuje ryzyko utraty jądra. Z drugiej strony, badanie ultrasonograficzne przyczyniając się do postawienia właściwej diagnozy, może ustrzec przed przeprowadzeniem niepotrzebnego zabiegu chirurgicznego.

4. Literatura

Lorenc T, Krupniewski L, Palczewski P, et al. (2016) The value of ultrasonography in the diagnosis of varicocele. *J Ultrason.* (67):359-370.

Crisci V, Esposito C, Giurin I, et al. (2014) Idiopathic Scrotal Hematoma Simulating a Testicular Torsion, in Association With Cryptorchidism: US Findings. *Pol J Radiol.* 79:219-221

Günther P, Rübgen I. (2012) The Acute Scrotum in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* (25): 449–458.

Murphy FL, Fletcher L, Pease P. (2006) Early scrotal exploration in all cases is the investigation and intervention of choice in the acute paediatric scrotum. *Pediatr Surg Int.* (5):413-416

Ruth E Belay, Gene Omar Huang, Jim Ken-Chie Shen, et al. (2016) Diagnosis of clinical and subclinical varicocele: how has it evolved? *Asian J Androl.* (2): 182–185.

Bobbia X, Abou-Badra M, Hansel N, et al. (2018) Changes in the availability of bedside ultrasound practice in emergency rooms and prehospital settings in France. *Anaesth Crit Care Pain Med.* (3): 201-205

Pogorelić Z, Mustapić K, Jukić M, et al. (2016) Management of Acute Scrotum in Children: A 25-year Single Center Experience on 558 Pediatric Patients. *Can J Urol.* (6):8594-8601

Mesquita RD, Rosas JL. (2017) Adult Acute Scrotal Edema - When Radiologists Can Help to Avoid Unnecessary Surgical Treatment. *Radiol Case Rep.* (8):24-30.

Santi M, Lava SAG, Simonetti GD, et al. (2018) Acute Idiopathic Scrotal Edema: Systematic Literature Review. *Eur J Pediatr Surg.* (3):222-226.

Dogra V, Bhatt S. Acute Painful Scrotum. (2004) *Radiol Clin North Am.* (2):349-363.

Thinyu S, Muttarak M. (2009) Role of ultrasonography in diagnosis of scrotal disorders: a review of 110 cases. *Biomed Imaging Interv J.* 5(1)

Materny J, Dymny M, Lesiewska L, i in. (2015) Ocena wartości badania ultrasonograficznego metodą Dopplera w diagnostyce ostrej moszny u chłopców. *Pom J Life Sci* 61, 2, 163–166

Studniarek M, Skrobisz-Balandowska K, Modzelewska E. Scrotal imaging. Diagnostyka obrazowa jąder. *J Ultrason* 2015; 15: 245–258

Nason GJ, Tareen F, McLoughlin D, et al. (2013) Scrotal exploration for acute scrotal pain: a 10-year experience in two tertiary referral paediatric units. *Scand J Urol.* ,47(5):418-422.

Srinath H. (2013) Acute scrotal pain. *Aust Fam Physician* ;42(11):790-792.

Manivel V, Mirmiran B. (2019) Ultrasound-Guided Manual Testicular Detorsion in the Emergency Department *J Emerg Med.* ;S0736-4679(19)30803-0.

D'Andrea A, Coppolino F, Cesarano E, et al. (2013) US in the assessment of acute scrotum. *Crit Ultrasound J.* 5 Suppl 1(Suppl 1):S8. doi:10.1186/2036-7902-5-S1-S8

McConaghy JR, Panchal B. (2016) Epididymitis: An Overview. *Am Fam Physician.* 2016;94(9):723-726.

3. Borelioza – podstępna i groźna choroba odkleszczowa

Boreliosis - an insidious and dangerous tick-borne disease

Burat Magdalena⁽¹⁾, Bieniek Paulina⁽¹⁾, Modrzewska Aleksandra⁽¹⁾, Gibuła-Tarłowska Ewa⁽²⁾,
Kędzierska Ewa⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii

z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Ewa Kędzierska

Magdalena Burat: magdaburat@gmail.com

Streszczenie

Borelioza (choroba z Lyme, krętkowica kleszczowa), jest chorobą wielonarządową. Jej wczesne wykrycie warunkuje szybką i zadowalającą terapię. Początkowe stadium choroby jest stosunkowo łatwe do wyleczenia, jednak wraz z rozprzestrzenianiem się uszkodzeń na kolejne narządy, zwiększa się ryzyko powikłań. Pierwsze przypadki tej choroby zanotowano w 1977 roku w Stanach Zjednoczonych, jednak bardzo szybko rozprzestrzeniła się na kolejne kontynenty. Borelioza towarzyszy ludzkości zarówno, jako choroba zawodowa, ale także dotyka przypadkowych osób narażonych na kontakt z zakażonymi kleszczami. Śmiertelność w jej przypadku jest bardzo mała, ale zbyt późne jej wykrycie przekłada się na obniżenie jakości życia pacjenta oraz patologiczne zmiany w organizmie. Objawy choroby zależą od stopnia zajęcia poszczególnych układów. Podstawą jest wczesna diagnoza oraz rozpoczęcie farmakoterapii. Leczenie opiera się na podawaniu antybiotyków z różnych grup. W zależności od stadium choroby stosowane są penicyliny, tetracykliny oraz cefalosporyny. W przypadku większości pacjentów terapia jest w pełni skuteczna. Jednakże początkowe, stosunkowo niegroźne stadium choroby, może rozwinąć się w chorobę przewlekłą. Należy zwrócić uwagę także na odsetek pacjentów doświadczających odległych skutków choroby tj. zespołu poboreliozowego, którego leczenie stanowi wciąż wyzwanie w medycynie. Bardzo często pierwsze objawy po zakażeniu są lekceważone przez pacjentów, dlatego niezbędne jest szerzenie informacji oraz zwrócenie uwagi na zagrożenia, które niesie ze sobą borelioza.

1. Wprowadzenie

Borelioza (krętkowica kleszczowa) jest odzwierzęcą chorobą zakaźną. Pierwsze ogniska choroby zanotowano w Stanach Zjednoczonych w 1977 r. w pobliżu Old Lyme, stąd jej druga nazwa – choroba z Lyme (*ang. Lyme disease, LD*). Natomiast w 1982 r., dr Willy Burgdorfer udowodnił związek między ukłuciem kleszcza a pojawieniem się choroby i wyizolował odpowiedzialny za nią patogen, który na jego cześć nazwano *Borrelia burgdorferi* (Stanek and Reiter 2011; Steere et al. 2004). W Ameryce Północnej występuje głównie szczep *B. burgdorferi sensu stricto*, zaś w Eurazji jest to kilka genogatunków należących do *B. burgdorferi sensu lato complex*, tj. *B. garinii*, *B. afzelii* oraz rzadziej *B. burgdorferi sensu stricto* (Zajkowska i Dunaj 2013). Dane epidemiologiczne wykazują stały wzrost liczby zachorowań na boreliozę, jest ona również najbardziej rozpowszechnioną chorobą odkleszczową w Polsce (Stefanoff i in. 2006), a wielość patogennych gatunków i występowanie form przetrwalnikowych bakterii (cysty, spory), sprawia, że obraz kliniczny choroby w Eurazji jest bardziej zróżnicowany. Poszczególne gatunki wykazują odmienny organotropizm, mogą dotrzeć do krwiobiegu i po tygodniach lub miesiącach u chorego mogą pojawić się objawy ze strony układu nerwowego, kostno-stawowego czy serca (Schoeller and Lane 1993). Uważa się, że szczepy *B. garinii* odpowiedzialne są głównie za neuroboreliozę, zakażenia *B. afzelii* powodują idiopatyczny zanik skóry, natomiast przy zakażeniu *B. burgdorferi sensu stricto* stwierdza się przede wszystkim zmiany w układzie kostno-stawowym (Kiewra i in. 2004).

Podstawowym wektorem krętków wywołujących boreliozę z Lyme są pajęczaki – kleszcze z rodzaju *Ixodes*; w Polsce zaś dokładnie kleszcz pospolity (*Ixodes ricinus L.*). Kleszcze występują w czterech postaciach rozwojowych: jako jaja, larwy, nimfy i osobniki dorosłe (Rys.1). Dwa ostatnie

mają zdolność przenoszenia choroby. Krętki mnożą się w jelitach kleszcza, przenikają do jego krwi, a następnie gruczołów ślinowych. Człowiek ulega zakażeniu *B. burgdorferi* podczas ukąszenia przez zakażonego kleszcza. Wiosną dorosłe kleszcze składają jaja, z których powstają larwy, żerujące na małych ssakach (myszy, wiewiórki, zające) lub ptakach, które w ten sposób stają się rezerwuarem krętków. Żywicielami osobników dorosłych są zwykle większe zwierzęta np. jelenie (Carriveau et al. 2019; Legatowicz-Koprowska and Walczak 2011). Zachorowania pojawiają się od maja do października, a ich szczyt przypada na okres letni, kiedy kleszcze występują w stadium nimfy, gdyż to właśnie one odpowiedzialne są za przenoszenie 90% tej choroby. Szczególnie narażone na zachorowania są osoby pracujące na obszarach leśnych, łąkach i pastwiskach, ale także wykorzystujące te obszary w celach zbieraczych czy rekreacyjnych (Krzyczmanik et al. 2012).



Rys. 1. Postacie rozwojowe kleszcza: postać dorosła (A-żeńską, B-męską), C- larwa , D-nimfa (Centers of Disease Control, <http://www.cdc.gov>).

2. Cel pracy

W rozdziale zamieszczono informacje na temat chorobotwórczości bakterii *B. burgdorferi* oraz opis boreliozy. Zwrócono uwagę na zalecenia dotyczące leczenia boreliozy (dwa podejścia terapeutyczne), które uzależnione jest od stanu chorego i zaawansowania choroby. Praca powstała w oparciu o przegląd międzynarodowego piśmiennictwa z wykorzystaniem literaturowych baz danych Google Scholar, PubMed, Scopus i Web of Science.

3. Przebieg choroby

Specyficzna budowa anatomiczna kleszcza umożliwia mu dobrą penetrację w skórę gospodarza. Posiada on hipostom – rurkę aparatu gębowego, który przymocowuje go do skóry i tworzy kanał do zasysania krwi żywiciela. Ponadto uwalniane są substancje tzw. cementowe w celu jeszcze lepszego przymocowania oraz substancje przeciwzapalne, immunosupresyjne i antykoagulujące (Carriveau et al. 2019). W tym czasie krętki przedostają się do krwiobiegu pacjenta. Nie jest to jednak jedyna droga zakażenia. Drobnoustroje te mogą wstępować także w produktach mlecznych zakażonych zwierząt lub w powietrzu, które jest zanieczyszczone odchodami kleszczy. Brak natomiast dowodów naukowych odnośnie możliwości zakażenia drobnoustrojem przez kontakt płciowy.

Należy jednak pamiętać, że borelioza nie rozwija się u wszystkich osób ugryzionych przez kleszcze. Poza podstawowym czynnikiem warunkującym rozwój choroby, czyli zarażeniem kleszcza, niezbędny jest czas ok. 24 – 48 godzin penetracji w skórę, aby nastąpiło przeniesienie patogenu do organizmu gospodarza. Dodatkowo, wzrost ryzyka zachorowania jest związany z nieprawidłowym usuwaniem kleszcza wklutego w skórę (smarowanie tłuszczem, alkoholem, naftą lub wyciskanie) (Krzyczmanik et al. 2012; Shapiro et al. 2017).

Obraz kliniczny boreliozy z Lyme jest bardzo zróżnicowany, obejmuje różne narządy i układy, zależnie od okresu choroby i stopnia jej rozprzestrzenienia. W przebiegu boreliozy wyróżniono trzy stadia, chociaż u każdego pacjenta jej przebieg może wyglądać inaczej – może obejmować tylko jedno stadium lub mogą one na siebie zachodzić. Objawy mogą być zarówno skórne jak i ogólnoustrojowe zależnie od postępującego etapu choroby (Tab.1).

Tab.1 Objawy w poszczególnym stadiach choroby wg. Wspólnej Akcji Unii Europejskiej na Rzecz Oceny Ryzyka Boreliozy z Lyme (*European Concerted Action on Lyme Borreliosis - EUCALB*), Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób (*Centers of Disease Control and Prevention - CDC*) oraz Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (Kaaijk and Luytjes 2016; Pancewicz et al. 2015; Shenoy et al. 2019; Shor et al. 2019).

Etap choroby	Objawy		
Pierwsze stadium	Rumień wędrujący (EM) Objawy grypopodobne (gorączka, zmęczenie, bóle głowy, mięśni i stawów)		
Drugie stadium	NEUROLOGICZNE Porażenie twarzy Obwodowe neuropatie Limfocytowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	KARDIOLOGICZNE Zapalenie serca	STAWOWE Zapalenie stawów
Trzecie stadium	Przewlekła neuroborelioza	Dysfunkcja układu sercowo-naczyniowego	Zapalenie stawów (pojedyncze lub mnogie)
	Przewlekłe zanikowe zapalenie skóry,		
Zespół poboreliozowy (PLDS)	Bóle mięśni i stawów, zmęczenie, Zaburzenia funkcji poznawczych Drażliwość		

Początkowe stadium – rumień wędrujący (*erythema migrans*, EM) – to lokalne uszkodzenie skóry (plamka lub grudka), które szybko rozszerza się obwodowo w postaci pierścienia, wykazując centralne przejśnienie. Powstaje po upływie kilku dni lub tygodni, w miejscu ukąszenia przez zakażonego kleszcza, niestety nie u wszystkich pacjentów. Mogą jej także towarzyszyć objawy grypopodobne. Niezauważone symptomy i nieleczona choroba może rozwinąć się w poważniejsze dolegliwości ze strony układu nerwowego lub sercowo-naczyniowego (drugie stadium, wczesne, rozsiane). Dlatego niezmiernie ważne jest wczesne zdiagnozowanie i rozpoczęcie skutecznej farmakoterapii. Bez wdrożenia leczenia, bakterie rozsiewają się drogą krwionośną i umiejscawiają w różnych narządach wewnętrznych. Uszkodzenie obwodowego układu nerwowego objawia się nerwobólami i neuropatią obwodową (parestezje, osłabienie mięśni). Ze strony układu sercowo-naczyniowego obserwuje się zapalenie mięśnia sercowego (zaburzenia przewodzenia i rytmu, najczęściej w postaci bloków przedsionkowo-komorowych). Zazwyczaj równolegle występują objawy stawowe (zapalenia stawów). W kolejnym okresie choroby (trzecie stadium) dochodzi do trwałego uszkodzenia zajętych narządów (Shapiro et al. 2017; Shor et al. 2019; Zajkowska i Dunaj 2013)

Bardzo zmiennym objawem boreliozy jest chłoniak limfocytowy skóry (*borrelial lymphocytoma*, BL), który może wystąpić w każdym okresie choroby, ale najczęściej ujawnia się u dzieci. Jest to niebolesny, sinoczerwony guzek, zlokalizowany najczęściej na płatku lub małżowinie ucha, brodawce sutkowej czy mosznie (Kaaijk and Luytjes 2016; Pancewicz et al. 2015, Zajkowska i Dunaj 2013)

4. Objawy przewlekłe

Borelioza dotyka bardzo dużego odsetka społeczeństwa, jednak jej śmiertelność jest na bardzo niskim poziomie. Zarówno dorośli jak i dzieci po szybkiej diagnozie i dobraniu antybiotyków

w pełni wracają do zdrowia. Istotny jest fakt, iż podczas badań u kobiet ciężarnych nie odnotowano uszkodzeń płodu w trakcie choroby (Mead 2015). U 2 do 40% chorych może wystąpić tzw. zespół poboreliozowy (*ang. post-Lyme disease syndrome, PLDS*). Charakteryzuje się on utrzymującymi się od kilku miesięcy do kilku lat objawami somatycznymi i neurokognitywnymi tj. zmęczeniem, bólami głowy, mięśni i stawów czy zaburzeniami pamięci. Diagnoza PLDS ma ściśle określone kryteria. Warunkuje ją przede wszystkim wcześniej stwierdzone i przebyte zakażenie *B. burgdorferi*, ukończenie antybiotykoterapii oraz występowanie wspomnianych objawów utrzymujących się ponad 6 miesięcy. Niezbędne jest wykluczenie także innych możliwych chorób i zakażeń drobnoustrojami, wywołujących podobne zmiany w organizmie (Nemeth et al. 2016; Ścieszka et al. 2015).

Patofizjologia zespołu poboreliozowego nie została w pełni poznana. Sugeruje się różne koncepcje występowania opisanych objawów. Jedną z nich jest trwała odpowiedź immunologiczna organizmu chorego, wywołana resztkami lub osłabionymi drobnoustrojami *B. burgdorferi*, które nie są wykrywalne w organizmie. Możliwe jest także występowanie zespołu poinfekcyjnego. Określany jest on jako choroba przewlekła, rozwijająca się po zakażeniu patogenem. Podobne zjawisko występuje w przypadku infekcji wirusowej. Chorzy z PLDS wykazują wiele objawów centralnego zespołu wrażliwości (*ang. Central Sensitivity Syndrome, CSS*). U podstaw CSS występuje nadmierna aktywacja neuronów centralnych prowadząca do zmian synaptycznych i neurotransmisyjnych. Objawia się to m.in. przewlekłym zmęczeniem, zespołem jelita drażliwego, napięciowym bólem głowy, migreną, allodynią i przeczulicą (Batheja et al. 2013).

5. Standardy w diagnostyce boreliozy z Lyme

Rumień wędrujący występujący u ponad 50% chorych jest objawem patognomicznym boreliozy i jego obecność jest wystarczającym powodem do rozpoczęcia właściwego leczenia. U prawie połowy pacjentów wczesna borelioza może przekształcić się w sposób niezauważalny w kolejne stadium choroby. Wówczas do zdiagnozowania choroby niezbędne jest wykrycie swoistych przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* u pacjenta z wywiadem epidemiologicznym pokłucia przez kleszcze i objawami klinicznymi wskazującymi na boreliozę. Diagnostyka laboratoryjna opiera się na „dwuetapowym protokole diagnostycznym”. Na początku wykonuje się immunoenzymatyczny test ELISA. Wyniki są następnie weryfikowane przy użyciu Western Blot, immunoblott lub multiplex, dzięki czemu odróżnia się wyniki fałszywie dodatnie od prawdziwie dodatnich. Jest to test czuły, jednak wytworzenie przeciwciał może być procesem odłożonym w czasie, stąd ryzyko niewłaściwej diagnozy (Bratton et al. 2008; Mead 2015; Shapiro et al. 2017).

6. Podejście terapeutyczne

Czas od pojawienia się pierwszych objawów do diagnozy i wdrożenia odpowiedniego leczenia odgrywa kluczową rolę w zwalczaniu boreliozy (Shenoy et al. 2019; Stefanoff i in. 2006). Wczesne rozpoczęcie farmakoterapii warunkuje dobre wyniki leczenia i powrót do zdrowia. Boreliozę, jako chorobę o podłożu bakteryjnym leczy się za pomocą antybiotyków. W zależności od stadium choroby stosowane są antybiotyki o różnych mechanizmach działania. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz EUCALB należą do nich:

a) Tetracykliny – DOKSYCYKLINA – mechanizm działania opiera się na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych poprzez blokowanie podjednostki 30S rybosomu. Stosowana jest w każdym stadium choroby.

b) Penicyliny – AMOKSYCYLINA – należy do antybiotyków β -laktamowych, blokujących syntezę ściany komórkowej bakterii na ostatnim etapie tzw. transpeptydacji. Wykazuje szerokie spektrum działania i jest stosowana zarówno w rumieniu wędrującym jak i zapaleniu serca.

c) Cefalosporyny – CEFUROKSYM (II gen.) oraz CEFTRIAKSON (III gen.) – mechanizm działania opiera się tak jak w przypadku penicylin na blokowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii. Wyróżnia się kilka generacji cefalosporyn, które mają odmienne spektrum działania. Stosowane są w każdej postaci choroby (Kościńska and Sitkiewicz 2017; Matyjasek and Zdrojewski 2016).

Stosowanie wysokich dawek wymienionych antybiotyków może się wiązać z obecnością skutków ubocznych od nich zależnych. Nie należy przyjmować ich na czczo, ponieważ mogą powodować objawy żołądkowo jelitowe tj. nudności, wymioty, biegunki. Dodatkowo – tetracykliny wykazują zdolność do wiązania wapnia, powodując przebarwienia zębów oraz odwapnienia kości. Nie powinny być stosowane u dzieci poniżej 8 roku życia, kobiet w ciąży oraz karmiących piersią (Wormser et al. 2019). Amoksycylina podobnie jak cefalosporyny podawane doustnie są stosunkowo bezpiecznymi lekami. Oprócz działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego mogą powodować objawy skórne w postaci wysypki lub świądu. Poważniejsze skutki uboczne, do których należy m.in. wstrząs anafilaktyczny obserwowane są częściej po podaniu dożylnym (Shenoy et al. 2019; Pichichero and Zagursky 2014).

W leczeniu zespołu pobjętozowego stosuje się skojarzenie kilku leków działających objawowo. Należą do nich m.in. leki przeciwbólowe, immunomodulatory, tlen hiperbaryczny, czy też leki psychotropowe. Niestety wciąż nie ma dowodów potwierdzających efektywność tych terapii (Nemeth et al. 2016).

7. Kontrowersje

Istnieją dwa różne podejścia terapeutyczne odnośnie choroby z Lyme. Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLCZ) zgodnie z wytycznymi *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) zaleca stosowanie antybiotykoterapii do 4 tygodni. Nie ma konieczności dalszego stosowania leków. Narazi to pacjenta na działania niepożądane związane z mechanizmem antybiotyków jednak nie zwiększy skuteczności terapii (Pancewicz et al. 2015).

Odmienne zdanie reprezentuje *The International Lyme and Associated Diseases Society* (ILADS). Zgodnie z definicją tej organizacji borelioza jest chorobą obejmującą wiele narządów. Uwzględniono także występowanie dodatkowych zakażeń innymi patogenami z rodziny *Borrelia burgdorferi sensu lato*, a brak występujących objawów może być tylko chwilowym okresem utajenia choroby. W takim przypadku terapia boreliozy wymaga podawania skojarzonych leków przez dłuższy okres (Shor et al. 2019).

Niestety, przebiecie boreliozy zakończone samowyleczeniem czy też wyleczeniem w wyniku zastosowania antybiotykoterapii nie daje odporności przed następnym zakażeniem *B. burgdorferi* lub jest ona tylko krótkotrwała.

8. Zapobieganie

Obecnie nie jest dostępna profilaktyka czynna (szczepionka) przeciwko boreliozie. Natomiast powszechna obecność kleszczy w Polsce, a także ich zakażenie różnymi patogenami chorobotwórczymi dla człowieka, wymaga stosowania nieswoistych metod ochrony przed tymi pajęczakami. Najlepszą metodą zapobiegania zakażeniu jest ograniczanie ekspozycji w miejscach szczególnego występowania wektorów choroby. W razie konieczności zastosowanie środków ostrożności w postaci odpowiedniej odzieży, ograniczającej ekspozycję skóry na kontakt z kleszczem, oraz używanie środków odstraszących tzw. repelentów (Kaaijk and Luytjes 2016). Ponadto, ważne jest staranne kontrolowanie skóry po każdym powrocie z terenów leśno-łąkowych, jak najszybsze, prawidłowe usunięcie kleszcza w przypadku zaobserwowania na skórze, a także niezwłoczne zgłoszenie lekarzowi objawów zauważonych po pokłuciu przez kleszcze (rumień w miejscu wkłucia) (Armstrong et al. 2001; Bratton et al. 2013; Carriveau et al. 2019; Koziańska i Sitkiewicz 2017)

W przypadkach wyjątkowych lekarz może zastosować profilaktykę poekspozycyjną w postaci jednorazowej dawki doksykliny (200 mg, p.o.) u osoby dorosłej, po ukłuciu mnogim (Pancewicz et al. 2015).

9. Podsumowanie

Pomimo dynamicznego rozwoju medycyny i diagnostyki laboratoryjnej, borelioza stanowi wciąż wyzwanie dla współczesnego leczenia. Każdego roku dotyka ona bardzo dużej liczby osób na całym świecie. Zbyt późne wykrycie choroby wynikające z braku lub zlekceważenia symptomów choroby stanowi poważny problem. Może prowadzić do licznych powikłań i w znacznym stopniu

pogarszać jakość życia pacjentów. Najczęstszym problemem są patologie w obrębie układu sercowo-naczyniowego, które w ciężkich przypadkach mogą prowadzić do nieodwracalnych zmian wymagających dodatkowego leczenia. Należy także pamiętać, iż nie tylko długotrwałe stosowanie leków podstawowych, ale i tych wspomagających np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych czy kortykosteroidów może przekładać się na wzrost ilości działań niepożądanych (Nature 2016).

Podobnie jak w przypadku wielu innych schorzeń należy pamiętać, że najlepszą metodą obrony jest profilaktyka. Szczególnie, że każde ukłucie kleszcza jest potencjalnie związane z narażeniem na zakażenie jedną lub kilkoma chorobami i wzrasta proporcjonalnie do liczby wkłutych kleszczy i czasu ich żerowania w skórze.

10. Piśmiennictwo

- Armstrong P, Brunet L, Spielman A et al. (2001) Risk of Lyme Disease: Perceptions of Residents of a Lone Star Tick-Infested Community. *Bulletin of the World Health Organization* 79(10):916–25.
- Batheja S, Nields J, Landa A et al. (2013) Post-Treatment Lyme Syndrome and Central Sensitization. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 25(3):176–86.
- Bratton R, Whiteside J, Hovan M et al. (2008) Diagnosis and treatment of Lyme disease. *Mayo Clinic Proceedings* 83(5):566-71
- Carriveau A, Poole H, Thomas A (2019) Lyme Disease. *Nursing Clinics of North America* 54(2):261–75.
- Kaaijk P, Luytjes W (2016) Vaccination against Lyme Disease: Are We Ready for It? *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 12(3):757–62.
- Kiewra D, Dobracki W, Lonc E i in. (2004) Ekspozycja na ukłucia przez kleszcze a występowanie rumienia wędrującego u pacjentów z boreliozą z lyme na terenie dolnego śląska. *Przegląd Epidemiologiczny* 58:281–8.
- Kozińska A, Sitkiewicz I (2017) „Nowe” i „stare” Antybiotyki – Mechanizmy Działania i Strategie Poszukiwania Leków Przeciwbakteryjnych. *Kosmos* 66(314):109–24.
- Krzyzmanik D, Sińczuk-Walczak H, Wittczak T et al. (2012) Borreliosis in Occupational Medicine Practice. *Medycyna Pracy* 63(4):483–92.
- Legatowicz-Koprowska M, Walczak E (2011) Borelioza — Wciąż Trudne Wyzwanie Borreliosis — Still a Difficult Challenge. *Forum Medycyny Rodzinnej* 5(4):336–44.
- Matyjasek A, Zdrojewski Z (2016) Borelioza — Najnowsze Rekomendacje w Diagnostyce i Leczeniu. *Forum Reumatologiczne* 2(2):58–64.
- Mead P (2015) Epidemiology of Lyme Disease. *Infectious Disease Clinics of North America* 29(2):187–210.
- Nemeth J, Bernasconi E, Heining U et al. (2016) Update of the Swiss Guidelines on Post-Treatment Lyme Disease Syndrome. *Swiss Medical Weekly* 146:14353.
- Nature Reviews Disease Primers (2016) Lyme borreliosis 2:16091
- Pancewicz S, Garlicki A, Moniuszko-Malinowska A et al. (2015) Diagnosis and Treatment of Tick-Borne Diseases Recommendations. *Przegląd Epidemiologiczny* 69(2):309–16, 421–28.
- Pichichero M, Zagursky R (2014) Penicillin and Cephalosporin allergy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 112(5):404-12
- Schoeller G, Lane R (1993) Efficiency of transovarial transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, in the western blacklegged tick, *Ixodes pacificus* (Acari: Ixodidae) *Journal of Medical Entomology* 30: 80-86.
- Shapiro E, Baker P, Wormser G (2017) False and Misleading Information About Lyme Disease. *American Journal of Medicine* 130(7):771–72.
- Shenoy E, Macy E, Rowe T et al. (2019) Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA* 321(2):188-199
- Shor S, Green C, Szantyr B et al. (2019) Chronic Lyme Disease: An Evidence-based Definition by the ILADS Working Group. *Antibiotics* 8(4): 269
- Stanek G, Reiter M (2011) The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species? *Clinical Microbiology and Infection* 17(4):487–493.

- Stefanoff P, Rosińska M, Zieliński A (2006) Epidemiologia chorób przenoszonych przez kleszcze w Polsce. Przegląd Epidemiologiczny 60:151-159.
- Steere A, Coburn J, Glickstein L (2004) The emergence of Lyme disease. Journal of Clinical Investigation 113(8):1093–1101
- Ścieszka J, Dąbek J, Cieślik P (2015) Post-Lyme Disease Syndrome. Reumatologia 53(1):46–48.
- Wormser G , Wormser R , Strle F et al. (2019) How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breastfeeding women?. Diagnostic Microbiology & Infectious Disease 93(3):238-242
- Zajkowska J, Dunaj J (2013) Borelioza z Lyme. Diagnostyka laboratoryjna, trudności i wyzwania. Forum Zakażeń 4(4):241–249

4. Wpływ sposobu odżywiania pacjenta na przebieg choroby Leśniowskiego - Crohna

Influence of nutrition methods on a patient with Crohn's disease

Głaz Patrycja⁽¹⁾, Wojciechowska Karolina⁽¹⁾, Straszak Dominik⁽¹⁾, Widelska Gabriela⁽²⁾, Kołodziejczyk Magdalena⁽³⁾ Rosińska Agata⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁽²⁾Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁽³⁾Katedra i Zakład Biologii z Genetyką, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. farm. Dariusz Matosiuk

Głaz Patrycja: patrycjaglass@gmail.com

Słowa Kluczowe: jelito wrzodzące, żywienie, dieta

Streszczenie

W XXI wieku coraz częściej potykane są choroby, których przebieg jest zależny od diety i modelu żywieniowego pacjenta. Kompleksowa współpraca lekarzy z dietetykami w kwestii chorób układu pokarmowego oraz innych chorób dieto-zależnych jest uznaną i zwyczajowo stosowaną w Europie metodą leczenia lub wspomagającą leczenie. Dieta pacjenta powinna być współmierna z metodami leczenia farmakologicznego, stanem zdrowia oraz zapotrzebowaniem. Celem wprowadzania diet wspomagających terapię u pacjentów jest przede wszystkim poprawa ich jakości życia. Choroba Leśniowskiego - Crohna, to przewlekłe schorzenie układu pokarmowego o nie w pełni zbadanej patogenezie. Choroba Leśniowskiego - Crohna charakteryzuje się przewlekłością i nieswoistością, w wyniku czego chory uzależniony jest zarówno od leczenia farmakologicznego lub operacyjnego, ale również od sposobu odżywiania. Przebieg choroby Leśniowskiego - Crohna w wielu poznanych przypadkach znacząco koreluje z rodzajem diety pacjenta, co może dowodzić o jego wysokiej zależności.

1. Wstęp

Chorobę Leśniowskiego - Crohna jako pierwszy opisał polski uczonej Antoni Leśniowski na początku XX wieku. Więcej informacji na temat choroby zostało dostarczone w roku 1932 przez Burrilla Bernarda Crohna, z czego wynika dwuczłonowość nazwy choroby, w nomenklaturze zagranicznej choroba ta nazywana jest zwyczajowo chorobą Crohna (Crohn disease). Etiopatogeneza choroby do dziś nie została w pełni określona, wśród objawów choroby najczęściej spotyka się przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit. (Leśniowski 1903; Crohn i in. 1932). Statystyki przedstawione przez polski rejestr chorych jako liczba zarejestrowanych pacjentów chorych na chorobę Leśniowskiego - Crohna w roku 2011 wynosiła 6324 przypadków (www1). Spoglądając szerzej na etiopatogenezę choroby Leśniowskiego - Crohna wyróżnia się charakterystyczne składowe. Zaobserwowano wyższą zachorowalność wśród dzieci oraz w krajach wysoko rozwiniętych (Europa, Ameryka Północna, Azja). Wyżej wymienione zależne mogą warunkować tendencje zachorowalności choroby Leśniowskiego - Crohna oraz świadczyć o tym, że rozwój choroby posiada korelację ze środowiskiem życia. Warto podkreślić, że styl życia obejmuje również sposób odżywiania (www2). Chorobę Leśniowskiego - Crohna rozpatruje się również pod kątem choroby genetycznej poprzez odnotowywane korelacje pomiędzy zachorowalnością a dodatnim wywiadem rodzinnym. Wykazano, że chorzy u których stwierdzono chorobę Leśniowskiego - Crohna do drugiej dekady życia, aż w 30% przypadków była obciążona wywiadem rodzinnym - w rodzinie były obecne choroby nieswoistego zapalenia jelit. O dziedziczności choroby może świadczyć współwystępowanie choroby wśród bliźniąt dwujajowych i 50% bliźniąt jednojajowych. Wywiad diagnostyczny w kierunku choroby Leśniowskiego - Crohna wykazał niejednokrotne współistnienie chorób

autoimmunologicznych m.in. rumienia guzowatego, łuszczycy, oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa czy choroby trzewnej (www3). Badania genetyczne prowadzone w celu poprawy diagnostyki choroby Leśniowskiego – Crohna wykazały, że mutacja chromosomu 16, a dokładnie genu NOD2 może warunkować występowanie choroby. Gen NOD2 jest odpowiedzialny za produkcję receptora występującego wewnątrz komórki monocytu, który służy łączeniu toksyn bakterii oraz sygnalizacji aktywacji czynnika NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Jedną z roli czynnika NFκB jest odpowiedź immunologiczna na infekcję. Stwierdzono, że 30 mutacji genu NOD2 wśród chorych na chorobę Leśniowskiego -Crohna, - jeden rodzaj mutacji występował u co najmniej 50% badanych, zaś u 17% dwie mutacje. Występowanie mutacji może wywoływać efekt na przebieg choroby. Osoby z mutacją wykrytą we wczesnym wieku posiadały ich większą ilość oraz częstokrotnie jako objaw choroby występowało u nich zwężenie jelita niż u chorujących bez niej (Hugot i in. 2001; Kosłowski i in. 2012; www3). W patogenezie choroby wyróżnia się udział określonych przeciwciał - podwyższony poziom przeciwciał ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies) Przeciwciała ASCA nakierowane są wobec antygenów obecnych w ścianie komórkowej drożdży Saccharomyces, występują nawet u 70% zdiagnozowanych na chorobę Leśniowskiego – Crohna (www3). Choroba Leśniowskiego – Crohna charakteryzuje się wzmożoną reaktywnością układu odpornościowego- odnotowuje się nadmierne reagowanie układu pokarmowego na florę bakteryjną oraz składniki żywienia. U pacjentów z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu odpornościowego większość antygenów, które w warunkach prawidłowych nie wywoływałyby negatywnych skutków może być uznawana za patogeny. Zburzenia w układzie immunologicznym mogą prowadzić do zachwiania równowagi pomiędzy pro i przeciw zapalnymi czynnikami (Buchner i in. 2002). W patogenezie choroby Leśniowskiego – Crohna pojawia się teoria czynników infekcyjnych, które razem z zaburzeniami układu immunologicznego i uwarunkowaniem genetycznym mogą charakteryzować pełny obraz choroby. Choroba Leśniowskiego - Crohna to heterogeniczna choroba, w której odnotowuje się wzmożoną agresywność limfocytów T wobec komensalnych bakterii jelitowych (Sartor 2006). Wśród mikroorganizmów o potencjalnej współodpowiedzialności za przyczynę choroby Leśniowskiego - Crohna wyróżnia się: Mycobacteria, Yersinia, Campylobacter, Clostridium, Chlamydiae oraz wirusy: rotawirus, wirus HSV, pierwotny wirus odry (Karlinger i in. 2000).

2. Opis zagadnienia

Choroba Leśniowskiego – Crohna jest chorobą o niespecyficznym objawach, rzadko wykrywaną we wczesnym stadium. Wykrycie choroby przewlekłej w początkowym etapie umożliwia choremu dostosowanie metod leczenia oraz zmniejszenie skutków ubocznych jej występowania. W przypadku choroby Leśniowskiego – Crohna ostry stan choroby znacząco pogarsza jakość życia i powoduje liczne dysfunkcje. Chorzy na Leśniowskiego – Crohna mogą wspomagać leczenie farmakologiczne odpowiednim odżywianiem – przestrzeganie zasad żywienia dostosowanego do choroby powoduje mniejszą częstotliwość stanów ostrych, a co za tym związane zmniejsza potrzebę hospitalizacji i pogorszenia stanu zdrowia. Niniejsza praca ma za zadanie scharakteryzować przebieg choroby Leśniowskiego – Crohna z uwzględnieniem sposobów żywienia chorych.

3. Przegląd literatury

Obraz kliniczny choroby związany jest z jej rozpoznaniem, jednak rzadko kiedy wczesne sygnały choroby są kojarzone z jej występowaniem. Większość dysfunkcji w obrazie klinicznym dotyczy układu pokarmowego. W chorobie Leśniowskiego – Crohna charakterystyczne są bóle brzucha w okolicy biodrowej przypominające zapalenie otrzewnej bądź wyrostka robaczkowego. W trakcie choroby bóle mogą być ostre, ale również przewlekłe i przebiegać z różną intensywnością. Z innych niedogodności ze strony układu pokarmowego chorzy skarżą się na kolki, poczucie wypełnienia, wzdęcia, symptomy przypominające wrzody oraz biegunki, wymioty i poczucie przelewania się treści jelitowych. W chorobie Leśniowskiego-Crohna stolec może mieć różną postać, nierzadko śluzową, a w stolcu może pojawiać się również krew. Jelita w chorobie Leśniowskiego Crohna są najbardziej narażone na zmiany patofizjologiczne – mogą pojawiać się przetoki oraz ropnie

w odcinku odbytniczym lub w części jelita grubego. Poza zmianami zachodzącymi w jelicie chorego choroba Leśniowskiego – Crohna warunkuje szereg innych mniej specyficznych objawów wobec układu pokarmowego – stan zapalny może być rozpoznawany zarówno w jamie ustnej, przełyku i żołądka (www4). Stan jelit chorych na Leśniowskiego -Crohna obserwowany był w latach sześćdziesiątych XX wieku w USA, z których przedstawiono następujące dane statystyczne, zmiany obejmowały: jelito kręte u 41% pacjentów, jelito cienkie 28,6%, okrężnicę 27% oraz odbytnicę u 3,4% poddanych obserwacji. Dodatkowo oszacowano, ile pacjentów potrzebowało wskutek zmian określonych partii jelit operacji chirurgicznych - 73% pacjentów z zajęтым odcinkiem jelita krętego i 51% ze zmianami jelita cienkiego i okrężnicy (Farmer i in.1975). Inne badania nad chorobą Leśniowskiego – Crohna dowodzą, że jedna trzecia chorych posiadała zaangażowane zmiany w jelicie krętym lub cienkim. Znacząca większość chorych z rozpoznaniem choroby posiadała zmiany jelitowe w ciągu dwudziestu lat od jej zdiagnozowania. Potrzebę terapii sterydami wykazano u jednej trzeciej pacjentów, zaś metody leczenia chirurgicznego zastosowano u jednej trzeciej chorych mimo zastosowania wyżej wymienionego leczenia farmakologicznego. W przeciągu 10 lat od zdiagnozowania 50% chorych musiała poddać się leczeniu chirurgicznemu, a u 44-50% pacjentów nawrót choroby po 10 latach utrzymywał się na istotnym poziomie (Peyrin-Biroulet i in. 2010).

Leczenie w chorobie Leśniowskiego - Crohna składa się z trzech głównych filarów – leczenia farmakologicznego, leczenia chirurgicznego oraz diety i związanych z nią metod żywienia. Wpływ diety na pacjenta rozpatruje się w kilku kierunkach, zarówno jako możliwości predysponowania do wystąpienia choroby jak i czynnika warunkującego przebieg choroby u osoby zdiagnozowanej. Dieta o wysokiej zawartości tłuszczu oraz węglowodanów prostych czy produktów przetworzonych może predysponować do wystąpienia objawów choroby Leśniowskiego - Crohna. Wykazano zależności pomiędzy niedoborami mikroelementów i witamin z współistnieniem choroby np. magnezu i witaminy C. Badania wykazały, że karmienie naturalnym mlekiem matki może znacząco obniżyć predyspozycje do wystąpienia choroby Leśniowskiego - Crohna (Kargulewicz i in. 2010).

Częstym skutkiem choroby Leśniowskiego – Crohna jest utrata masy ciała, która może wynikać z nieodpowiedniego stosowania diety eliminacyjnej lub na skutek zaburzeń wchłaniania treści pokarmowej w jelitach. Częstokrotnie chorzy charakteryzują się poprawnymi wartościami BMI, ale obniżonymi wartościami beztłuszczowej masy ciała. Chorzy w dużym odsetku nie są odpowiednio nawodnieni oraz posiadają nieprawidłowości w gospodarce wodno- elektrolitowej. U dużej części badanych stwierdzona zostaje niedokrwistość oraz niedobory zarówno makroskładników (białka) jak i mikroskładników np. witaminy B₁₂. W odniesieniu do wyżej wymienionych nieprawidłowości należy zwrócić szczególną uwagę na opiekę nie tylko lekarską, ale również dietetyczną pacjentów. Dobór optymalnych metod żywienia – ograniczenie niedoborów ilościowych i jakościowych może znacząco poprawić stan zdrowia pacjenta chorego na Leśniowskiego -Crohna. Szczególnie ważne dla chorych jest ustabilizowanie dawek mikroelementów i witamin w tym cynku, żelaza, witaminy C oraz witamin z grupy B. (Kargulewicz i in. 2010; Hartman i Eliakim, 2009). Zalecenia dietetyczne wobec chorych na Leśniowskiego - Crohna obejmują przede wszystkim określenie zapotrzebowania kalorycznego z uwzględnieniem odpowiednich proporcji makroskładników i mikroskładników. Zwyczajowo w okresie remisji choroby zapotrzebowanie kaloryczne powinno być utrzymywane na wysokim poziomie i może sięgać nawet 150%, zaś zapotrzebowanie na białko jest znacząco wyższe od normy i sięga wartości 1- 1,5 grama na kilogram masy ciała. W trakcie silnych nawrotów choroby i w stanie podostrym kaloryczność diety powinna być utrzymana na poziomie 25-30 kcal na kilogram należnej masy ciała w ciągu dnia. W zależności od metod leczenia farmakologicznego może dochodzić do niedoborów witaminy D₃ oraz wapnia, w nieprawidłowych warunkach pogorszeniu ulega stan układu kostnego i utrata jego masy. Kolejnym skutkiem przewlekłości choroby Leśniowskiego – Crohna może być anemia wynikająca z nieprawidłowych wartości żelaza we krwi, witamin z grupy B oraz możliwych krwawień wewnętrznych układowych (Moorthy i Cappellano 2008; Sasaki i Johtatsu 2010).

Ostremu stanowi zapalnemu w czasie silnych nawrotów choroby mogą towarzyszyć biegunki oraz niskie wchłanianie składników odżywczych. Dieta chorującego w ostrej fazie winna opierać się na podstawowych zasadach - podaży prawidłowej ilości posiłków oraz otrzymanej w ich

skutku odpowiedniej kaloryczności. Posiłki chorego powinien spożywać co najmniej trzykrotnie w ciągu doby, ale zaleca się zwiększyć ich ilość odpowiednio zmniejszając porcje. Białko powinno być przyjmowane w ilości 1,2-3,0 gramów na kilogram masy ciała, a jego źródłem powinny być chude mięsa, ryby, jaja i ewentualnie bez-laktozowy nabiał. Negatywne skutki dla przebiegu choroby w stanie ostrym ma wysoka podaż błonnika, który wzmacnia podrażnienie jelit i może wpływać na nadmierne wypróżnianie pacjenta. W diecie chorego w stanie ostrym zaleca się węglowodany proste: kaszę manną, kleik, suchary lub jasne wypieki piekarnicze. Wśród technik kulinarnych zalecana jest całkowita rezygnacja ze smażenia na głębokim tłuszczu na rzecz metod lekkostrawnych np. gotowania na parze. Chorzy na Leśniowskiego – Crohna powinni całkowicie ograniczyć podaż alkoholu, napojów gazowanych oraz zmniejszyć częstotliwość picia kawy. Z racji problemu z wzmocnionymi wzdęciami chorujących na Leśniowskiego – Crohna w diecie powinni ograniczyć spożycie roślin strączkowych, grzybów, orzechów, kapusty, kukurydzy, nasion, surowych owoców i warzyw, szczególnie z pestkami lub skórką. W czasie remisji choroby chorego nie powinien przestać kontrolować swojej diety, szczególnie ważne w tym okresie jest zdroworozsądkowe podejście, utrzymanie racjonalnej i zdrowej diety. Pacjenci w trakcie remisji mogą jeść o wiele bardziej różnorodnej niż w przypadku nawrotu stanów ostrych. Najlepszym rozwiązaniem dla chorego jest dobór składników pokarmowych w oparciu o własne doświadczenia – wyłączenie z diety żywności wskutek, której pacjent czuje się niekomfortowo. Charakterystyczną cechą żywienia osób z chorobą Leśniowskiego – Crohna jest potrzeba wprowadzania diet eliminacyjnych. Bardzo ważne w żywieniu chorego jest pokrycie zapotrzebowania energetycznego oraz odpowiednie nawodnienie. Czas remisji choroby jest dobrym momentem na wyrównanie niedoborów i stosowanie suplementacji. Pacjent pomimo poprawy samopoczucia w czasie remisji nie powinien wprowadzać do swojego życia używek takich jak: alkohol, papierosy, wysoce przetworzona żywność, fast-foody oraz mocna kawa lub inne napoje energetyzujące. Spożywana żywność powinna być bogata w cynk, żelazo, kwas foliowy, witaminę C. W diecie chorego bardzo ważna jest suplementacja prebiotyków oraz probiotyków wraz z przyjmowanymi posiłkami. Żywe kultury bakterii wpływają pozytywnie na pracę jelit, wśród nich wyróżnia się: *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Saccharomyces boulardi*. Prebiotyki to składniki pokarmu, których zadaniem jest zwiększać namnażanie prawidłowej flory jelitowej w jelicie grubym. Wśród prebiotyków wyróżnia się głównie poli-, oligo-, oraz mannanooligosacharydy, które wykazują oporność na trawienie. Korzystny wpływ prebiotyków związany jest nie tylko z poprawą funkcjonowania jelit, ale również układu immunologicznego (www5).

4. Podsumowanie

Żywienie odgrywa znaczącą rolę w chorobie Leśniowskiego -Crohna, przeprowadzenie dokładnego wywiadu żywieniowego, dostosowanie żywienia do wskazań i przeciwwskazań oraz terapii farmakologicznej może pozytywnie wpływać na przebieg choroby nie tylko w przypadku zaostrzeń choroby, ale również remisji. Leczenie farmakologiczne uwzględnia zarówno długotrwałe stosowanie antybiotyków, glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, czy preparatów biologicznych, a pacjent często wymaga stosowania dodatkowych leków wpływających na zmniejszenie niepożądanych skutków choroby. Prawidłowa dieta utrzymana przez pacjenta długotrwałe może ograniczyć niedobory i wynikające z nich objawy oraz zmniejszyć ryzyko niedrożności jelit a w związku z tym leczenia za pomocą metod chirurgicznych. Wśród chorych na Leśniowskiego – Crohna w 60% przypadkach konieczna jest ingerencja chirurgiczna w przeciągu 10 lat od rozpoczęcia chorowania, a w dużej mierze przypadków operacja wymaga wielokrotnego powtarzania. Chirurgia jelit związana jest z potrzebą usuwania powikłań wynikających z obrazu klinicznego i przebiegu choroby, wobec której stosowanie leków lub diety nie przynosi efektów. Usunięciu chirurgicznemu podlegają ropnie, odcinki jelit niedrożnych oraz przetoki. W zależności od stanu wyżej wymienionych zmian patofizjologicznych podjęcie się operacji może być konieczne natychmiastowo lub z uprzednim zaplanowaniem zabiegu. Korzystniej zarówno dla pacjenta, jak i kadry medycznej jest zaplanowanie operacji, a niżeli wykonywanie jej w stanach zagrożenia życia w wyniku perforacji jelita, bądź krwawienia. Przewlekłość choroby i schematyczność objawów nakazują stosowanie zasady oszczędnego usuwania fragmentów jelit, żeby zapobiegać powstawaniu

zespołu krótkiego jelita. Planowane zabiegi chirurgiczne wskazane są szczególnie u pacjentów, na których leczenie farmakologiczne nie wywiera skutecznych rezultatów (Łodyga i in. 2012). Dieta jest wyłącznie lub aż częścią postępowania wobec chorych na chorobę Leśniowskiego – Crohna. Należy również zwrócić uwagę, że nieprawidłową dietę wymienia się również jako faktor predysponujący do wystąpienia choroby. Patogeneza choroby wskazuje na korelację innych czynników poza dietą, zauważa się dużą rolę nieprawidłowości genetycznych, infekcyjnych oraz immunologicznych. Prawidłowe żywienie wpływa nie tylko na przebieg i rozwój choroby Leśniowskiego – Crohna, ale również innych chorób przewodu pokarmowego. Społeczeństwa wysokorozwiniętych państw powinny zdawać sobie sprawę z potęgi modelu odżywiania i wynikających z nich konsekwencji.

5. Literatura

- Buchner A, Iwańczak F (2002) Etiopatogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Borgis - Nowa Pediatria* 3: 174-178.
- Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer IG (1932) Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. *Journal of the American Medical Association* (Chicago) 99: 1323-1329.
- Farmer R., Hawk W, Turnbull R (1975) Clinical Patterns in Crohn's Disease: A Statistical Study of 615 Cases. *Gastroenterology journal* 68(4): 627-635.
- Hartman C, Eliakim R (2009) Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel disease. *World Journal Gastroenterology* 15: 2570-2578.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali IH (2001) Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature international journal of science* 411(6837): 599-603.
- Karlinger K, Györke T, Makö E et al. (2000) The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European Journal of Radiology* 35(3): 154-167.
- Kargulewicz A, Stankowiak H, Kulpa M i inn. (2010) Rola leczenia żywieniowego w chorobie Leśniowskiego-Crohna. *Gastroenterologia Polska* 17(4): 300-303.
- Kosłowski MJ, Teltschik Z, Beisner J et al. (2012) Association of a functional variant in the Wnt co-receptor LRP6 with early onset ileal Crohn's disease. *PLoS Genetics*.
- Leśniowski A (1903) Przyczynek do chirurgii kiszek. *Medycyna* (Warszawa) 31: 460-464, 483-489, 514-518.
- Łodyga M, Eder P, Bartnik W i in. (2012) Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Przegląd Gastroenterologii* 7(6): 317-338.
- Moorthy D, Cappellano K (2008) Nutrition and Crohn's disease: an update of print and Webbased guidance. *Nutrition Reviews* 66: 387-397.
- Peyrin-Biroulet L, Loftus E, Colombel JE et al. (2010) The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *The American Journal of Gastroenterology* 105: 289-297.
- Sartor RB (2006) Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 3: 390-407.
- Sasaki M, Johtatsu T (2010) Energy metabolism in Japanese Patients with Crohn's disease. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 46: 68-72.
- www1: <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/>
- www2: <https://j-elita.org.pl/czestosc-zachorowan/>
- www3: <https://j-elita.org.pl/przyczyny-choroby/czynniki-genetyczne/>
- www4: <https://j-elita.org.pl/rozpoznanie/objawy-kliniczne/>
- www5: <https://j-elita.org.pl/wp-content/uploads/2017/05/Choroba-Le%20niowskiego-Crohna-Co-warto-wiedzie%2087.pdf>

5. Biologia molekularna nowotworów głowy i szyi

Molecular biology of head and neck cancer

Mateusz Kciuk ^(1,2)

⁽¹⁾ Katedra Biotechnologii Molekularnej i Genetyki, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

⁽²⁾ Szkoła Doktorska Nauk Ścisłych i Przyrodniczych UŁ Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

Opiekun naukowy: dr hab. Renata Kontek

Mateusz Kciuk: mateusz.kciuk94@gmail.com

Słowa kluczowe: HNC, szlaki przekazywania sygnałów, transformacja nowotworowa

Streszczenie

Współczesny tryb życia, dieta oraz ekspozycja organizmu na karcynogeny, przyczynia się do gwałtownego wzrostu liczby chorych na nowotwory, w tym okolic głowy i szyi. Kluczowe dla opracowania nowych, skutecznych terapii przeciwnowotworowych jest zrozumienie genetyki oraz biologii molekularnej tej grupy nowotworów. Celem artykułu jest przybliżenie czytelnikowi molekularnych podstaw transformacji nowotworowej charakteryzującej nowotwory głowy i szyi.

1. Wstęp

Nowotwory głowy i szyi (HNC – ang. Head and Neck Cancer) stanowią grupę heterogennych, różniących się epidemiologią, etiologią i sposobem leczenia jednostek chorobowych, obejmujących guzy powstałe najczęściej z komórek epitelialnych części kraniowej i ustnej gardła (85% przypadków), warg, jamy ustnej, nosogardzieli oraz krtani. Nowotwory głowy i szyi stanowią około 6% wszystkich przypadków onkologicznych i są przyczyną 1-2% zgonów na świecie (Lo i in. 2017, Cognetti i in. 2008). W Polsce odnotowuje się około 60,000 nowych przypadków nowotworów głowy i szyi rocznie, z czego około 4000 z nich kończy się śmiercią (Dylawerska i in. 2017). Ekspozycja na karcynogeny, dieta, higiena jamy ustnej, czynniki zakaźne oraz inne choroby mogą wpływać na ryzyko rozwoju HNC.

2. Czynniki ryzyka

2.1 Palenie wyrobów tytoniowych

Palenie wyrobów tytoniowych jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów głowy i szyi. Czynna, jak i bierna ekspozycja na dym papierosowy niesie ze sobą większą szansę zachorowania na ten typ nowotworu, a tym samym stanowi czynnik ryzyka rozwoju HNC (Pai i Westra 2009). W przypadku nowotworów głowy i szyi zerwanie z nałogiem na krótki okres (1 – 4 lata) zmniejsza ryzyko zachorowania na HNC o około 30% w porównaniu z osobami palącymi (Shaw i Beasley 2016). Za zwiększone ryzyko zachorowania na HNC odpowiadają genotoksyczne substancje zawarte w dymie tytoniowym, w tym: nitrozoaminy lub policykliczne węglowodory aromatyczne (Stadler i in. 2008).

2.2 Spożywanie alkoholu

Alkohol należy do niezależnych czynników prowadzących do rozwoju nowotworu. Wykazuje efekt synergistyczny z działaniem dymu tytoniowego. Kombinacja obu tych czynników nie wykazuje efektu addytywnego tj. nie jest sumą indywidualnych ekspozycji, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nowotworu głowy i szyi. Alkohol w organizmie człowieka metabolizowany jest do aldehydu octowego, który tworzy z DNA addukty zaburzające proces replikacji i transkrypcji (Pai i Westra 2009).

2.3 Wirus HPV

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV), zwłaszcza wysoce onkogenny typ HPV16, odpowiada za rozwój nowotworów płaskonabłonkowych jamy ustnej i gardła. DNA wirusa HPV16/18

wykrywany jest w 25% przypadków biopsji pochodzących od pacjentów chorujących na nowotwory płaskonabłonkowe głowy i szyi (HNSCC) (Cognetti i in. 2008). Badania opublikowane w latach 2006 – 2009 wykazują, że HPV16 odpowiada za około 55% (z 654 wykorzystanych w badaniu) nowotworów płaskonabłonkowych nosogardzieli (Shaw i Beasley 2016). Za onkogenny charakter wirusa odpowiadają onkogeny wirusowe E6 oraz E7, które inaktywują odpowiednio białka TP53 oraz RB (Husain i Neyaz 2017).

2.4 Zmiany przednowotworowe

Leukoplakia oraz erytroplakia stanowią najczęstsze przednowotworowe zmiany prowadzące do rozwoju raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. Dysplazję nabłonkową potwierdza 25% biopsji leukoplakii oraz erytroplakii (Shaw i Beasley 2016).

2.5 Wiek i płeć

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, ryzyko rozwoju HNSCC wzrasta wraz z wiekiem. Największą zachorowalność obserwuje się u osób powyżej 50 roku życia. Średni wiek rozwoju HNSCC wynosi 78 lat w przypadku osób niepalących, 60 lat w przypadku palących wyroby tytoniowe, 58 lat w przypadku HPV-pozytywnych mężczyzn i 61 lat w przypadku HPV-pozytywnych kobiet (Vigneswaran i Williams 2014).

3. Biologia nowotworów głowy i szyi

Molekularne podstawy transformacji nowotworowej w przypadku nowotworów głowy i szyi, różnią się w zależności od miejsca powstawania nowotworu, rodzaju komórki, z której się wywodzą oraz czynnika uszkadzającego DNA. Poznanie podstaw genetycznych transformacji nowotworowej oraz progresji nowotworów może prowadzić do usprawnienia diagnostyki, czy monitorowania postępów choroby (Pai i Westra 2009).

Karcynogeneza jest procesem wieloetapowym, w którym wyróżniamy trzy główne etapy: inicjację, promocję i progresję, podczas których następuje stopniowe nagromadzenie mutacji oraz zmian epigenetycznych w DNA komórki (Stadler i in. 2008). Zmiany te dotyczą najczęściej genów, których produkty zaangażowane są w kluczowe dla komórki procesy: regulacje wzrostu, zdolność do metastazy, sygnalizacja międzykomórkowa (Pai i Westra 2009).

Z kolei, pierwszym morfologicznie rozpoznawanym etapem karcynogenezy jest hiperplazja komórkowa, która wraz z nagromadzeniem się zmian genetycznych w kolejnych podziałach komórkowych, rozwija się w dysplazję komórkową. W końcowym etapie powstaje nowotwór złośliwy charakteryzujący się różnym stopniem inwazyjności (Pai i Westra 2009).

3.1 Szlak TP53

TP53 jest białkiem supresorowym, odrywającym główną rolę w regulacji ekspresji genów zaangażowanych w prawidłowy przebieg cyklu komórkowego. Najlepiej poznaną funkcją białka TP53 jest jego zdolność do zatrzymania cyklu komórkowego na skutek pojawienia się uszkodzenia DNA w materiale genetycznym. Poziom białka TP53 regulowany jest przez ligazę ubikwitynową MDM2, która wiąże się z TP53 i prowadzi do jego proteosomalnej degradacji. Aktywność MDM2 jest negatywnie kontrolowana (hamowana) przez białko p14^{ARF} (ang. ARF tumor suppressor, inhibitor kinaz zależnych od cyklin; produkt genu *CDKN2a*), które chroni TP53 przed degradacją. W odpowiedzi na uszkodzenie DNA aktywowane zostają kinazy ATM oraz ATR, które na drodze fosforylacji, aktywują kinazy punktów kontrolnych CHK1 i CHK2. Ich celem jest aktywacja białka TP53, które w formie tetrameru funkcjonuje jako czynnik transkrypcyjny wielu genów (Ribezzo i in. 2016, Alshafii i in. 2019).

Mutacje w genach szlaku TP53 nadają komórce nieograniczony potencjał replikacyjny. Większość mutacji TP53 dotyczy sekwencji kodujących domeny wiążącej DNA. Mutacje w genie *TP53* są najczęściej wykrywane w początkowych etapach transformacji nowotworowej (50-80% przypadków). Ponad 50% HNSCC charakteryzuje się utratą heterozygotyczności w locus 17p13 genu *TP53* (Alshafii i in. 2019, Pai i Westra 2009).

3.2 Szlak RB

Innym białkiem o charakterze supresorowym jest białko retinoblastoma (pRB). Decyduje ono o wejściu komórki w cykl komórkowy. W postaci aktywnej uniemożliwia komórce przejście

z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego. Rolą pRB jest wiązanie czynnika transkrypcyjnego E2F, który reguluje ekspresję genów fazy S cyklu komórkowego. Sygnały mitotyczne pochodzące od sąsiadujących komórek aktywują kompleks cyklin D1/CDK4/CDK6, które dokonują fosforylacji pRB, a tym prowadzą do uwolnienia czynnika transkrypcyjnego E2F z kompleksu pRB-E2F. Ponadto, kompleks D1/CDK4/CDK6 jest celem białek inhibitorowych p16^{INK4A} i p21, które wiążąc się do niego, zapobiegają fosforylacji pRB, co zatrzymuje fazę S cyklu podziałowego (Alsahafi i in. 2019). Gdy pRB jest nieobecne w komórce (np. na skutek mutacji) lub gdy dojdzie do mutacji genów kodujących białka kontrolujące fosforylację pRB (np. *CYKLINA D*, *CDK-4*, *CDKN2a*), komórka może swobodnie i w sposób niekontrolowany wejść w cykl komórkowy.

Najczęściej zmutowanym genem szlaku RB jest *CDKN2A*, który koduje p16^{INK4A} oraz p14^{ARF}. Inaktywacja p16^{INK4A} może zachodzić na drodze mutacji (7 – 9%), utraty liczby kopii (20 – 30%) lub hipermetylacji promotora genu. Utrata heterozygotyczności w *locus* genu (9p21), obecna jest w 80% przypadków HNSCC. Ponadto, nadekspresja p16^{INK4A} jest wysoce skorelowana z infekcją HPV, co czyni białko istotnym markerem infekcji wirusowej w przypadku nowotworów głowy i szyi.

Innym komponentem szlaku pRB jest cyklina D1 kodowana przez gen *CCND1*, którego *locus* mieści się na chromosomie 11 (11q13). W 80% HNSCC gen ten ulega amplifikacji czego następstwem jest wyższy potencjał proliferacyjny komórek (Alsahafi i in. 2019, Pai i Westra 2009, Stadler i in. 2008).

3.3 Szlak EGFR

EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ErbB1) należy do rodziny receptorowych kinaz tyrozynowych ErbB/HER2. Pełni istotną rolę w proliferacji, różnicowaniu i migracji komórek (Vigneswaran i Williams 2014). Podobnie jak większość receptorowych kinaz tyrozynowych EGFR składa się z zewnątrzkomórkowej domeny receptorowej odpowiedzialnej za wiązanie ligandu, najczęściej o charakterze czynnika wzrostu, domeny transbłonowej kotwiczącej receptor w błonie komórkowej oraz domeny wewnątrzkomórkowej (cytoplazmatycznej) o aktywności kinazy tyrozynowej. Związanie ligandu, którym może być np: czynnik wzrostu naskórka (EGF), transformujący czynnik wzrostu alfa (TGF α), betacelulina lub amphiregulina przez receptorową kinazę tyrozynową, prowadzi do dimeryzacji receptora z innym receptorem rodziny ErbB, transfosforylacji domen wewnątrzkomórkowych receptorów, a tym samym do utworzenia miejsc wiązania białek adaptorowych przekazujących sygnał kolejnym białkom w szlaku sygnalizacyjnym (Xu i in. 2017). Szlakami powiązanymi z sygnalizacją EGFR są:

- szlak MAPK (Ras/Raf/MAPK)
- szlak kinaz fosfoinozytolu (PI3K/AKT)
- szlak fosfolipazy-C γ /kinazy białkowej C (PLC γ /PKC)
- szlak kinaz Janusa (JAK/STAT3)

EGFR po związaniu z EGF staje się czynnikiem transkrypcyjnym. Ulega translokacji do jądra, gdzie reguluje ekspresję genów m.in. genu *CCND1*, kodującego cyklinę D1 związanego z progresją cyklu komórkowego (Alsahafi i in. 2019).

EGFR wykrywany jest immunohistochemicznie w 90% – 100% przypadków HNSCC, z czego 10 – 30% wykazuje nadekspresję genu *EGFR* (Alsahafi i in. 2019). Z kolei, mutacje punktowe genu kodującego receptor EGFR wykrywane są w przypadku 1 – 7% pacjentów (Stadler i in. 2008). Delecje egzonów 2-7 w domenie zewnątrzkomórkowej występują w 40 – 42% przypadków HNSCC (Alsahafi i in. 2019, Stadler i in. 2008).

3.4 Szlak Ras-Raf-MEK-MAPK

Za informacje przekazane z receptorów powierzchniowych do białek wykonawczych odpowiadają tzw. przekaźniki drugiego rzędu. Wśród nich można wyróżnić białko RAS. Mutacje protoonkogenu *H-RAS* występują w przypadku 20 – 30% nowotworów, w tym 4 – 5% dotyczy HNSCC (Alsahafi i in. 2019).

3.5 Szlak PI3K/AKT/mTOR

Białko RAS może aktywować szlak kinaz fosfoinozytolu (PI3K) zaangażowany we wzrost komórki, jej różnicowanie oraz przetrwanie. Główną funkcją PI3K jest fosforylacja grup

hydroksylowych (3'OH) fosfatydyloinozytolu. Fosforylacja fosfatydylo-1,4-bisfosforanu (PIP₂) prowadzi do utworzenia fosfatydyloinozytolo-1,4,5-trifosforanu (PIP₃), który rekrutuje zależną od fosfoinozytolo kinazę 1 (PDK1) oraz kinazę AKT w okolicie błony komórkowej (Alsahafi i in. 2019). Aktywne białko AKT fosforyluje kolejne białka zaangażowane w podziały komórkowe. Ponadto, indukuje ekspresję wielu białek o funkcjach proliferacyjnych oraz antyapoptycznych, w tym: Bcl-2, Bcl-x oraz NF-Kb (Stadler i in. 2008).

Z kolei, kinaza serynowo-treoninowa mTOR należy do białek, związanych ze szlakiem PI3K/Akt. Akt aktywuje mTOR, które w konsekwencji fosforyluje kinazę białka rybosomalnego S6 (SK6) i inaktywuje białko wiążące eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 4E (4E-BP1). mTOR koordynuje wzrost komórki, głównie poprzez zwiększoną translację mRNA (Stadler i in. 2008).

Ważnym regulatorem szlaku PI3K/AKT/mTOR jest białko PTEN, które przeprowadza defosforylację PIP₃, a tym samym uniemożliwia aktywację białka AKT. Zwiększoną aktywację szlaku PI3K/AKT/mTOR obserwuje się w 50 – 80% przypadków HNSCC (Stadler i in. 2008).

3.6 Szlak NOTCH

Sygnalizacja NOTCH obejmuje cztery receptory błonowe (NOTCH1 – 4), zaangażowane w wiele procesów biologicznych (samoodnowa, przetrwanie, różnicowanie). Związanie ligandu należącego do jednej z dwóch rodzin (Delta – 1,3,4 oraz Jagged – 1,2) prowadzi do rozkładu receptora NOTCH1 z udziałem enzymu konwertującego TNF α (TACE) oraz γ -sekreazy, a w konsekwencji jego uwolnienia z wewnątrzkomórkowej domeny (NCID), która ulega translokacji do jądra, gdzie kieruje transkrypcją genów rodziny *HRT* (*Hairy-Related Transcription factorS*) oraz *HES* (*Hairy/Enhancers of Split*).

Mutacje w genie *NOTCH1* wykrywa się w 14 – 15% HNSCC. Mutacje w pozostałych genach rodziny NOTCH wykrywane są w około 3 – 5% przypadków HNSCC. W 5% HNSCC wykrywa się również mutacje w genie *FBXW7* (*F-box/WD repeat-containing protein 7*), którego produktem jest ligaza ubikwitynowa odgrywająca kluczową rolę w regulacji NOTCH1. Defektywny szlak NOTCH przyczynia się do rozwoju nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi w 66% przypadków chorych (Alsahafi i in. 2019).

3.7 Szlak MET

Protoonkogen *c-MET* koduje receptorowa kinazę tyrozynową zaangażowaną w proces przejścia mezenchymalno–epitelialnego (MET). Głównym aktywatorem kinazy jest czynnik wzrostu hepatocytów (HGF), którego związanie prowadzi do aktywacji kaskad sygnalizacyjnych, w których biorą udział białka RAS, PI3K, STAT3 oraz NOTCH (Kashyap i Abdel-Rahman 2018). HGF i MET ulegają nadekspresji w 80% HNSCC, co prowadzi do zwiększonej angiogenezy oraz zwiększonego potencjału metastatycznego komórek nowotworowych (Kashyap i Abdel-Rahman 2018). Z kolei, zjawisko amplifikacji genu *MET* obserwuje się w 13% przypadków HNSCC (Alsahafi i in. 2019).

3.8 Białko szoku cieplnego HSP90

Białko szoku cieplnego (Hsp90) jest białkiem chaperonowym odpowiedzialnym za prawidłowe fałdowanie oraz zmiany konformacyjne wielu białek. Celem Hsp90 są różnorodne czynniki transkrypcyjne oraz kinazy białkowe. Hsp90 związane jest z kluczowymi szlakami proliferacji oraz przetrwania komórki, czy przerzutowania m.in. sygnalizacją p53, EGFR, IGF-R, Akt, ERK, czy STAT3. Hsp90 ulega nadekspresji w komórkach nowotworowych, osiągając 10-krotnie wyższy poziom w komórkach w porównaniu do komórek prawidłowych. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem klinicznym inhibitorów Hsp90 w leczeniu nowotworów głowy i szyi (Stadler i in. 2008).

4. Podsumowanie

Nowotwory głowy i szyi stanowią istotny problem współczesnej medycyny. Wiedza o ich patogenezie niesie szansę na opracowanie nowych skuteczniejszych oraz bezpieczniejszych celowanych terapii przeciwnowotworowych. Kluczowa dla tego procesu jest identyfikacja miejsca, celu terapeutycznego potencjalnego związku przeciwnowotworowego. Różnorodność defektów

szlaków przekazywania międzykomórkowych sygnałów stanowi istotny problem, ale również szanse na zaprojektowanie nowych leków przeciwnowotworowych.

Zwraca uwagę fakt, że wymienione oraz opisane w sposób niezwykle okrojony w przedstawionym artykule defekty szlaków przekazywania sygnałów stanowią niewielką frakcję istniejącej puli zaburzeń molekularnych. Wśród pozostałych należy wymienić sygnalizację indukowaną insulinopodobnym czynnikiem wzrostu, szlak kinaz Janusa (szlak Jak/STAT), szlak czynnika wzrostu nowotworów (TGF- β) oraz szlaki prowadzące do angiogenezy.

Dokładne poznanie i zrozumienie funkcjonowania wszystkich szlaków prowadzących do transformacji nowotworowej oraz poznanie wzajemnych interakcji między nimi wydaje się być niezwykle istotne dla bardziej efektywnego leczenia chorób nowotworowych.

5. Literatura

- Alsahafi E, Begg K, Amelio I, Raulf N, Lucarelli P, Sauter T, Tavassoli M. (2019). Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. *Cell death & disease*. 5:e1018.
- Cognetti DM, Weber RS, Lai SY. (2008). Head and neck cancer: an evolving treatment paradigm. *Cancer*. 113(7 Suppl):1911-32.
- Dylawerska A, Barczak W, Wegner A, Golusinski W, Suchorska WM. (2017). Association of DNA repair genes polymorphisms and mutations with increased risk of head and neck cancer: a review. *Medical oncology*. 34(12):197.
- Husain N, Neyaz A. (2017). Human papillomavirus associated head and neck squamous cell carcinoma: Controversies and new concepts. *Journal of oral biology and craniofacial research*. (3):198-205.
- Kashyap MK, Abdel-Rahman O. (2018). Expression, regulation and targeting of receptor tyrosine kinases in esophageal squamous cell carcinoma. *Molecular cancer*. 17(1):54.
- Lo Nigro C, Denaro N, Merlotti A, Merlano M. (2017). Head and neck cancer: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Cancer management and research*. 9:363-371.
- Pai SI, Westra WH. (2009). Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annual review of pathology*. 4:49-70.
- Ribezzo F, Shiloh Y, Schumacher B. (2016). Systemic DNA damage responses in aging and diseases. *Seminars in cancer biology*. 37-38:26-35.
- Shaw R, Beasley N. (2016). Aetiology and risk factors for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology*. 130(S2):S9-S12.
- Stadler ME, Patel MR, Couch ME, Hayes DN. (2008). Molecular biology of head and neck cancer: risks and pathways. *Hematology/oncology clinics of North America*. (6):1099-124.
- Vigneswaran N, Williams MD. (2014). Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. (2):123-41.s
- Xu MJ, Johnson DE, Grandis JR. (2017). EGFR-targeted therapies in the post-genomic era. *Cancer metastasis reviews*. 36(3):463-473.

6. Koewolucja: *Mycobacterium tuberculosis* i *Homo sapiens*

Co-evolution: *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*

Mateusz Kciuk^(1,3), Dominika Szczerbiec^(2,3)

⁽¹⁾ Katedra Biotechnologii Molekularnej i Genetyki, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

⁽²⁾ Katedra Biologii Bakterii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

⁽³⁾ Szkoła Doktorska Nauk Ścisłych i Przyrodniczych UŁ Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

Opiekun naukowy: dr hab. Renata Kontek

Mateusz Kciuk: mateusz.kciuk94@gmail.com

Słowa kluczowe: gruźlica, ewolucja, prątek gruźlicy

Streszczenie

Gruźlica to choroba wywoływana przez prątek gruźlicy (*M. tuberculosis*), zdaje się towarzyszyć człowiekowi od bardzo dawna, a współcześnie jest przyczyną ponad 1.5 mln zgonów każdego roku na świecie. Na przestrzeni dziejów patogenna bakteria wielokrotnie powodowała epidemie i pandemie. Bakteryjny DNA zmieniał się w procesie ewolucji w odpowiedzi na zmiany cech ludzkiego układu odpornościowego i rozprzestrzeniał się wraz z migrującymi populacjami *Homo sapiens*.

1. Wstęp

Gruźlica (TB) jest chorobą wywoływaną przez grupę filogenetycznie pokrewnych bakterii określanych kompleksem prątków gruźlicy (MTBC – *Mycobacterium Tuberculosis Complex*). U ludzi chorobę wywołuje *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) i *Mycobacterium africanum*, natomiast u zwierząt *Mycobacterium bovis* (bydło), *Mycobacterium caprae* (owce i kozy), *Mycobacterium microti* (wilki) oraz *Mycobacterium pinnipedi* (foki i lwy morskie). Bakterie z gatunku *Mycobacterium canettii* są również zaliczane do MTBC, przy czym różnią się od innych gatunków fizjologią oraz kształtem powierzchni komórki (Gagneux 2012).

Prątek gruźlicy jest obligatoryjnym patogenem, który ewoluował wraz ze zmianami ludzkiej puli genowej. Bakterie MTBC infekują praktycznie każdy narząd jednak najczęściej atakują płuca, co ma kluczowe znaczenie w procesie transmisji choroby (Brites i Gagneux 2015).

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), jedna trzecia populacji światowej zainfekowana jest prątkiem gruźlicy, a u około 10% infekcja przejawia się fenotypowo. Współistniejące choroby, takie jak AIDS i nowotwory, mogą zwiększać liczbę chorych (Donoghue i in. 2015, Kwan i Ernst 2011, Deffur i in. 2013, Shankar i in. 2014). Występowanie gruźlicy jest ściśle związane z przeludnieniem, niedożywieniem i uzależnieniami, co nadało jej przydomek „choroby ludzi biednych” (Kwan i Ernst 2011, Perrin 2015).

Powszechnie wiadomo, że gruźlica w przeszłości powodowała zarówno epidemie jak i pandemie. Badanie występowania chorób w przeszłości, w tym wywoływanych przez prątki gruźlicy, jest niezbędnym czynnikiem pozwalającym zrozumieć mechanizm ewolucji i rozprzestrzeniania się szeregu patogenów w populacjach ludzkich (Spigelman i in. 2015)

2. Koewolucja

Koewolucja to proces powstawania zmian w organizmie gospodarza i komórkach patogenu. W odpowiedzi na zmiany zwiększające infekcyjność patogenu gospodarz wytwarza mechanizmy odpornościowe przeciwdziałające temu procesowi, które patogen ponownie próbuje pokonać. Do powstania wyżej wymienionych zależności wymagana jest infekcyjność patogenu i odporność gospodarza, która musi wykazywać działanie antagonistycznie i mieć związek ze zdolnością obydwu organizmów do przeżycia. Zmiany koewolucyjne muszą mieć przynajmniej częściowe uwarunkowanie genetyczne, a wynik wzajemnego oddziaływania organizmów musi być

uwarunkowany genotypowo (Brites i Gagneux 2015). Rozwój wielu chorób zakaźnych, w tym powodowanych przez mykobakterie, zależy nie tylko od czynników genetycznych, ale także środowiskowych. Tylko 10% spośród nosicieli *M. tuberculosis* rozwija patologiczny fenotyp, co dowodzi występowania alleli ochronnych u pozostałych nosicieli, które warunkują fenotyp odporności. Należy jednak zwrócić uwagę na pozagenetyczne czynniki, które mają wpływ na wrażliwość infekcyjną człowieka. Znaczenie profilu genowego gospodarza zostało potwierdzone wynikami wielu badań, m.in. z udziałem bliźniąt jedno- i dwujajowych. Obserwowana oporność na gruźlicę rozwinęła się pod wpływem silnej presji selekcyjnej na pulę genową populacji. Epidemie selekcionowały cechy warunkujące przeżywanie nosicieli ochronnych alleli i tym samym przyczyniły się do zmian składu lokalnych pul genowych (Witas i in. 2015).

3. *Mycobacterium tuberculosis* i *Homo sapiens*

Wśród zidentyfikowanych alleli ochronnych znajdują się warianty genów kodujących białka układu odpornościowego, w tym niektórych cytokin, chemokin i receptorów. Przykładem genów biorących udział w odporności na infekcję są allele szeregu genów, w tym kodującego lektynę wiążącą mannozę (MBL2), interleukinę (IL-1, 6, 8, 10), interferon (INFG), receptory (PR2X7, TLR1, TLR2) oraz główny układ zgodności tkankowej (HLA). Te ostatnie różnicują poszczególne grupy etniczne, pod względem wrażliwości na choroby wywoływane przez mykobakterie (Perrin 2015, Witas i in. 2015). Region HLA charakteryzuje się znacznie większym stopniem polimorfizmu niż inne regiony ludzkiego genomu, koduje szereg białek związanych z odpowiedzią immunologiczną, w tym także elementy dopełniacza i czynnik martwicy nowotworów (TNF α). Kompleks HLA składa się z cząsteczek klasy I (HLA-A,-B,-C) oraz klasy II (HLA-DM,-DO,-DR,-DQ,-DP), które prezentują obce antygeny odpowiednio limfocytom CD4+ oraz CD8+. Wyniki opublikowanych badań potwierdziły związek występowania polimorficznych postaci HLA-DRB1 (*04,*09,*10,*15 i *16) ze zwiększoną wrażliwością na gruźlicę, zwłaszcza w populacji wschodnioazjatyckiej. Inny wariant genu – HLA-DQB1*0503 związany jest z większą wrażliwością na chorobę w populacji kambodżańskiej. Jest to prawdopodobnie efekt zmniejszonej produkcji INF- γ przez limfocyty T CD4+, co warunkuje upośledzoną odpowiedź immunologiczną. Eksperymentalnie potwierdzono związek innych alleli DQB1, w tym *0301, *0303, *0402, *0503, *0601, *0602 oraz *0603, w kształtowaniu wrażliwości na gruźlicę. Największą rolę w warunkowaniu wrażliwości na infekcję MTB przypisuje się białku SLC11A1, dawniej NARMP1, znanemu również jako białko makrofagowe 1, związane z naturalną odpornością, będącym integralnym białkiem błonowym ulegającym ekspresji w lizosomach makrofagów. Funkcjonuje ono jako transporter dwuwartościowych kationów w komórce makrofaga (Fol i in. 2015). Tuż po fagocytozie bakterii przez makrofaga białko jest włączane do błony fagosomalnej i transportuje jony Zn²⁺, Mn²⁺ oraz Fe²⁺. Szczególną uwagę zwraca się na transport jonów żelaza, które pełnią istotną rolę z punktu widzenia wzrostu mykobakterii, ale także odporności immunologicznej organizmu człowieka. W efekcie wyżej wymieniony transporter pełni ważną rolę w obronie przeciwbakteryjnej organizmu (van Crevel i in. 2009). Zidentyfikowano cztery różne miejsca polimorficzne w genie *SLC11A1* – D543N, 3'UTR, 5'(GT)_n, INT4 i ustalono częstość ich występowania w populacji afrykańskiej, azjatyckiej oraz europejskiej. Wariant D543N, w którym ujemnie naładowana cząsteczka kwasu asparaginowego jest zastąpiona przez obojętną cząsteczkę asparaginy, został określony jako czynnik warunkujący wrażliwość na infekcję *M. tuberculosis* w Japonii, Korei i Gambii (Fol i in. 2015). Badania wykazały korelację pomiędzy czasem trwania urbanizacji danego obszaru a częstością występowania ochronnego allelu SLC11A1 1729+ 55del4 (Perrin 2015). Kolejną grupą cząsteczek związanych z wrażliwością na gruźlicę, są receptory limfoidalne (KIR- killer cell receptors). Receptory KIR obecne na powierzchni komórek NK, kontrolują ich aktywność poprzez przyłączanie stymulatorowych i inhibitorowych ligandów. Rozpoznają również cząsteczki HLA klasy I zapewniając ochronę prawidłowych komórek. Znanych jest przynajmniej 517 genotypów białek KIR. Geny *KIR* cechuje wysokie podobieństwo sekwencji oraz wysoka zdolność do rekombinacji homologicznej. Różnice w częstości występowania haplotypów przyczyniają się do zmiennej ekspresji cytokin, wpływając na ostateczny obraz infekcji (Braun i in. 2015). Udowodniono większą polimorficzność inhibitorowych genów KIR w porównaniu z genami aktywującymi u pacjentów

z gruźlicą oraz bezpośredni związek pewnych receptorów KIR z genami HLA-C w przypadku wrażliwości na postać płucną gruźlicy (Witas i in. 2015). Wrodzony układ odpornościowy odpowiedzialny za rozpoznawanie czynnika infekcyjnego, stanowi pierwszą linię obrony przeciwko patogenom. W rozpoznawaniu patogenu pośredniczą znajdujące się na powierzchni komórek fagocytarnych i dendrytycznych receptory identyfikujące wzorce molekularne PPR (pattern recognition receptors). Wykrywają one obecność wzorców molekularnych patogenów PAMPs (pathogen associated molecular patterns), które znajdują się na powierzchni mikroorganizmów, a interakcja ta prowadzi do uruchomienia adaptacyjnej reakcji immunologicznej. Receptory rozpoznające PAMP (toll-like receptors, TLRs) stanowią konserwatywną rodzinę białek transbłonowych klasy I, ulegają ekspresji na wielu komórkach, również na tych, które nie stanowią składnika układu odpornościowego. Polimorfizm pojedynczych nukleotydów w genach kodujących TLRs wpływa na interakcję ligand-receptor i określa wrażliwość oraz oporność na wiele czynników infekcyjnych. Antygeny mykobakteryjne mogą wiązać się z TLR2, 4, 9 i LR1/TLR6, który heterodimeryzuje z TLR2, przyczyniając się do kaskady sygnałowej obejmującej wiele białek, w tym MyD88 i białka adaptorowe, w których występuje domena TIR (TIRdomain adaptor proteins, TIRAP). Kaskada prowadzi do aktywacji NF- κ B, co powoduje sekrecję cytokin prozapalnych (TNF α oraz IL-12). Badania prowadzone w Hiszpanii i Tanzanii potwierdziły, że czynnikiem ryzyka u pacjentów zarażonych HIV i gruźlicą jest polimorfizm genu receptora TLR4 – Asp299Gly (Fol i in. 2015). Wykazano także, zwiększone ryzyko zachorowania na gruźlicę osobników o genotypie *TLR2* rs3804100 CC i *TLR9* rs352139 GA i GG. Obniżone ryzyko zachorowania było natomiast związane z genotypem AG *TLR1* rs4833095. Interakcja pomiędzy makrofagem, a *M. tuberculosis* poprzez TLRs jest przełomowa, w definiowaniu profilu cytokinowego związanego z rozwojem choroby (Mukherjee i in. 2015)

Efekt procesu infekowania zależy od wielu cytokin, które rekrutują komórki zapalne do miejsca infekcji i koordynują adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Jedną z najważniejszych cytokin w odpowiedzi na infekcję *M. tuberculosis* jest interferon gamma (INF γ). Udowodniono wpływ trzech polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (A1616G, T874A, C3234T), w warunkowaniu wrażliwości na gruźlicę, wśród różnych grup etnicznych. Mutacja T+874A, w regionie promotora genu INF γ , upośledza wytwarzanie cytokin, związanych z miejscem wiążącym czynnik NF- κ B. Istnieją również dowody, że różne allele genu kodujące receptor INF γ , mogą warunkować wrażliwość infekcyjną (Fol i in. 2015). Czynniki martwicy nowotworów (TNF α) jest odpowiedzialny za silną odpowiedź immunologiczną przeciwko *M. tuberculosis*. Działa on synergistycznie z INF γ , aktywując makrofagi i pozwalając im usuwać replikujące wewnątrzkomórkowe patogeny. Dwie mutacje w regionie promotorowym, genu TNF α (-238 G/A oraz -308G/A), zostały powiązane z gruźlicą płucną w populacji kolumbijskiej, korelacji takiej nie zaobserwowano w populacji tureckiej, indyjskiej i kambodżańskiej. Również polimorfizm w genach receptorów czynnika martwicy nowotworu TNFR1 i TNFR2 został pozytywnie skorelowany z wrażliwością organizmu na patogen, w populacji Ugandy, Południowej Afryki i Ghany (Fol i in. 2015).

Receptory lektynowe typu C, są grupą cząsteczek, które rozpoznają konserwatywne reszty cukrowe na powierzchni patogenów. W procesie odpowiedzi immunologicznej funkcjonują jako cząsteczki adhezyjne na powierzchni komórek oraz receptory rozpoznające patogeny. Mykobakteryjne PAMPs rozpoznawane są przez receptory lektynowe typu C, takie jak receptory mannozowe (MR), DC-swoiste, wewnątrzkomórkowe cząsteczki adhezyjne-3 wychwytyjące molekuły, które nie są integralnymi (DC-SIGN), Mincle oraz Dektyne-1. MR odgrywa rolę w wychwycie komórkowym *M. tuberculosis*, wiążąc lipidowe ligandy: lipoarabinomannan oraz jego mannozylowaną formę (LAM i ManLAM). Prowadzi to do uwalniania przeciwzapalnych cytokin, m.in. IL-10 i agonisty IL-1R, oraz hamuje produkcję IL-12. Związanie mykobakterii z ww. receptorami, prowadzi do hamowania fuzji fagosomu z lizosomem i może promować rozwój choroby. DC-SIGN rozpoznaje LAM na powierzchni mykobakterii. Polimorfizm 336A promotora genu tej molekuły, zwiększa ryzyko gruźlicy w populacji południowo-afrykańskiej. Innym typem receptorów są receptory zmiatacze, których polimorfizm może również warunkować wynik infekcji (Stamm i in. 2015).

MTBC (*Mycobacterium Tuberculosis Complex*) prawdopodobnie wyewoluował z przodka *M. canettii*, bakterii będącej w stanie przeżyć zarówno wewnątrz gospodarza, a także w środowisku zewnętrznym. W wyniku utraty, nabycia oraz dywersyfikacji rodzin genów, zdolność do replikacji poza gospodarzem została utracona, natomiast patogen rozwinął mechanizmy pozwalające na pokonanie układu odpornościowego gospodarza. Rozwój wirulencji mógł być zatem początkiem koewolucji tego patogenu oraz człowieka (Brites i Gagneux 2015). Zachodząca adaptacja zostawia swoje ślady w genach antygenów patogenu. Dane oparte na sekwencjach genetycznych genomów 21 ludzkich szczepów MTBC, potwierdzają większą konserwatywność sekwencji istotnych dla odpowiedzi immunologicznej w porównaniu z genami o mniejszej istotności. Wyjątkiem, okazały się epitopy, rozpoznawane przez limfocyty T, które wykazywały największą konserwatywność. Ze względu na fakt, że MTBC wchodzi w interakcje z limfocytami CD4+ i CD8+ poprzez specyficzne oddziaływania antygenowe, oczekiwano, że antygeny te powinny być bardziej zmienne niż inne geny, co gwarantowałoby „ucieczkę” przed rozpoznaniem przez limfocyty T. Jednak konserwatywność *M. tuberculosis* sprawia, że chce być rozpoznawany przez układ odpornościowy, gdyż odpowiedź ze strony limfocytów T gospodarza, jest konieczna do ustabilizowania infekcji utajonej oraz przyczynia się do niszczenia tkanki płucnej. Hiperkonserwatywność epitopów może funkcjonować jako czynnik, odwracający uwagę układu odpornościowego przed rozpoznawaniem ważniejszych białek prątką gruźlicy (Brites i Gagneux 2015).

Demografia, oraz tło genetyczne patogenu, odgrywają znaczącą rolę w kształtowaniu wirulencji prątką gruźlicy. Badania przeprowadzone na makrofagach wykazały, że stopień infekcji różni się w zależności od szczepu bakterii. Ponadto, infekcja „współczesnymi” szczepami wiązała się z krótszą latencją oraz jednocześnie słabszą reakcją zapalną która mogła być związana z większą wirulencją. Wysoka wirulencja „współczesnych” linii *M. tuberculosis* prawdopodobnie wyewoluowała jako odpowiedź adaptacyjna na zwiększającą się gęstość populacji, począwszy od Przejścia Neolitycznej około 10 000 lat temu. Latencja pozwala na utrzymanie infekcji bez objawów chorobowych, funkcjonując jako strategia unikania ekstynkcji, w małych populacjach żywiciela (gospodarza). Różnicowanie genetyczne MTBC nie wynika jedynie z polimorfizmów genów, ale również z ich duplikacji i ekspansji. Oporność wielolekowa jest jednym z najlepszych przykładów zmian adaptacyjnych prątką gruźlicy. Zmaganie się z nią stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Inna koncepcja przemawia za ewolucyjnym optimum między patogenem, a gospodarzem. Pojawiające się nowe mutacje w genomie patogenu nie będą powodowały zmian ze względu na swoją neutralność lub nieznaczną szkodliwość. W konsekwencji zmiany te będą zanikać z czasem w populacji, co nie oznacza, że koewolucja nie będzie zachodzić, gdyż może ona obejmować mniejsze, trudniejsze do zauważenia efekty. Mutacje niesynonimiczne pojedynczych nukleotydów zwykle eliminowane przez naturalną selekcję będą utrzymywane w genomie (Brites i Gagneux 2015).

4. Podsumowanie

Badania sugerują, że prątki gruźlicy pojawiły się w Afryce i podlegały różnicowaniu oraz ekspansji klonalnej wraz z ludźmi migrującymi z Afryki (Gutierrez 2005). Zainteresowanie różnorodnością linii rodowodowych *M. tuberculosis* było częściowo związane ze świadomością istnienia kombinacji czynników genetycznych *H. sapiens* oraz *M. tuberculosis*, które podlegają zmianom w procesie koewolucji. Tym samym określają wrażliwość człowieka na infekcję i wpływają na obraz choroby. Wiek procesu wzajemnej interakcji jest obecnie przedmiotem intensywnych badań, przy czym powszechnie wiadomo, że poszczególne linie rodowodowe MTBC są wynikiem różnicowanego geograficznie, lokalnego oddziaływania bakterii i człowieka (Brites i Gagneux 2015). Ocena zmian w obrębie koewoluujących DNA będzie mieć znaczenie dla opracowania nowych metod terapeutycznych i przyczyni się do ulepszenia warsztatu diagnostycznego.

5. Literatura

Braun K, Wolfe J, Kiazky S, Kaushal Sharma M. (2015). Evaluation of host genetics on outcome of tuberculosis infection due to differences in killer immunoglobulin-like receptor gene frequencies and haplotypes. BMC Genet. 16:63.

- Brites D, Gagneux S. (2015). Co-evolution of Mycobacterium tuberculosis and Homo sapiens. *Immunol Rev.* 264(1):6-24.
- Deffur A, Mulder NJ, Wilkinson RJ. (2013). Co-infection with Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus: an overview and motivation for systems approaches. *Pathog Dis.* 69(2):101-13.
- Donoghue HD, Spigelman M, O'Grady J, Szikossy I, Pap I, Lee OY, Wu HH, Besra GS, Minnikin DE. (2015). Ancient DNA analysis - An established technique in charting the evolution of tuberculosis and leprosy. *Tuberculosis (Edinb).* 95 Suppl 1:S140-4.
- Fol M, Druszczynska M, Wlodarczyk M, Ograczyk E, Rudnicka W. (2015). Immune response gene polymorphisms in tuberculosis. *Acta Biochim Pol.* 62(4):633-40.
- Gagneux S. (2012). Host-pathogen coevolution in human tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* ;367(1590):850-9.
- Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omaïs B, Marmiesse M, Supply P, Vincent V. (2005). Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog.* 1(1):e5.
- Kwan CK, Ernst JD. (2011). HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev.* 24(2):351-76.
- Mukherjee S, Karmakar S, Babu SP (2016). TLR2 and TLR4 mediated host immune responses in major infectious diseases: a review. *Braz J Infect Dis.* 20(2):193-204.
- Perrin P. (2015) Human and tuberculosis co-evolution: An integrative view. *Tuberculosis (Edinb).* 95 Suppl 1:S112-6.
- Shankar EM, Vignesh R, Ellegård R, Barathan M, Chong YK, Bador MK, Rukumani DV, Sabet NS, Kamarulzaman A, Velu V, Larsson M. (2014). HIV-Mycobacterium tuberculosis co-infection: a 'danger-couple model' of disease pathogenesis. *Pathog Dis.* 70(2):110-8.
- Spigelman M, Donoghue HD, Abdeen Z, Ereqat S, Sarie I, Greenblatt CL, Pap I, Szikossy I, Hershkovitz I, Bar-Gal GK, Matheson C. (2015). Evolutionary changes in the genome of Mycobacterium tuberculosis and the human genome from 9000 years BP until modern times. *Tuberculosis (Edinb).* Suppl 1:S145-9.
- Stamm CE, Collins AC, Shiloh MU. (2015) Sensing of Mycobacterium tuberculosis and consequences to both host and bacillus. *Immunol Rev.* 264(1):204-19.
- van Crevel R, Parwati I, Sahiratmadja E, Marzuki S, Ottenhoff TH, Netea MG, van der Ven A, Nelwan RH, van der Meer JW, Alisjahbana B, van de Vosse E. (2009). Infection with Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains is associated with polymorphisms in SLC11A1/NRAMP1 in Indonesian patients with tuberculosis. *J Infect Dis.* 200(11):1671-4.
- Witas HW, Donoghue HD, Kubiak D, Lewandowska M, Gładkowska-Rzeczycka JJ. (2015). Molecular studies on ancient M. tuberculosis and M. leprae: methods of pathogen and host DNA analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 34(9):1733-49.

7. Patofizjologia niewydolności serca

Pathophysiology of heart failure

Straszak Dominik⁽¹⁾, Głaz Patrycja⁽¹⁾, Wojciechowska Karolina⁽¹⁾, Widelska Gabriela⁽²⁾, Chodun Wiktoria⁽³⁾, Rosińska Agata⁽¹⁾, Tabin Mateusz⁽⁴⁾

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

⁽²⁾Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾Katedra Kosmetologii, Wydział Wychowania Fizycznego i Zdrowia, Akademia Wychowania Fizycznego w Warszawie, Filia w Białej Podlaskiej

⁽⁴⁾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: PNS, EKG, VADs

Streszczenie

Według szacunków w Europie na przewlekłą niewydolność serca (PNS) choruje około 10 milionów osób, jest ona obecnie najczęstszą przyczyną hospitalizacji osób po 65 roku życia. PNS nie jest chorobą pierwotną, a dekomensacją innych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego min. nadciśnienia tętniczego, kardiomiopatii, wad zastawek, arytmii, choroby niedokrwiennej czy zapalenia mięśnia sercowego. Ze względu na wysoką śmiertelność niezwykle istotne jest jak najszybsze zdiagnozowanie choroby oraz wdrożenie prawidłowego postępowania terapeutycznego. Na dzień dzisiejszy podstawa leczenia przewlekłej niewydolności serca to stosowane w monoterapii jak i w połączeniu z innymi lekami inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACEI) i beta-adrenolityki. Poza farmakoterapią co raz większe znaczenie zyskuje elektrostymulacja. Wykorzystanie wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD), stymulatorów resynchronizujących (CRT) i urządzeń wspomagających pracę lewej komory (VADs) znacznie poprawia stan kliniczny pacjenta. W terapii PNS stosuje się również metody operacyjne min. rewaskularyzację naczyń wieńcowych, plastykę lewej komory serca czy pierścienia zastawki mitralnej, a w skrajnych przypadkach przeszczep serca.

1. Wstęp

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) niewydolność serca dotyka 1-2% populacji. Przewlekła niewydolność serca (PNS) jest obecnie w grupie najczęściej diagnozowanych chorób wśród osób starszych, szczególnie u kobiet. Wraz z wiekiem zwiększa się sztywność naczyń krwionośnych oraz ścian serca, czemu towarzyszą dysfunkcje śródbłonna, problemy z relaksacją i nasilające się stany zapalne. Równocześnie pojawiają się zaburzenia regulacji krążenia oraz rytmu, w wyniku czego dochodzi do włóknienia myocardium (Connolly i in. 2000). Dodatkowo mięsień sercowy może zostać uszkodzony w wyniku przebytych chorób: kardiomiopatii rozstrzeniowej, zapalenia osierdzia, zawału serca, wad zastawek, co prowadzi do zmian w miocytach i patologiczną przebudowę. Wszystkie te czynniki powodują, że osoby starsze są bardziej narażone na wystąpienie niewydolności serca (Krasek i in. 2008).

Układ sercowo-naczyniowy dąży do zachowania stałego ciśnienia tętniczego, co zapewnia prawidłowy, stały przepływ krwi do mózgu i innych narządów ośrodkowego układu nerwowego. Serce w zależności od lokalnych przepływów tkankowych i przepływu wieńcowego odpowiednio dostosowuje swoją pojemność minutową. Przepływ krwi jest uzależniony od oporu naczyniowego oraz ciśnienia perfuzyjnego. Pracę serca można podzielić na siedem etapów: fazę szybkiego napływu krwi do komór (bierny napływ z przedsionków i naczyń), skurcz przedsionków (faza wolnego napełniania), zamknięcie zastawek przedsionkowo-komorowych, czemu towarzyszy pierwszy ton

serca, skurcz izowolumetryczny (przy tej samej, stałej objętości komorowej), wyrównanie ciśnienia między lewą komorą a aortą prowadzące do skurczu auksometrycznego, fazę protodiastoliczną skurczu związaną z zamknięciem zastawek półksiężycowatych i drugim tonem serca, ostatnim etapem jest rozkurcz izolometryczny (Cowie 1999).

Z przepływem krwi przez serce wiąże się podstawowe pojęcie określające jego wydolność (Colucci i Braunwald 2007):

- objętość wyrzutowa (SV) - różnica pomiędzy objętością końcoworozkurczową a objętością końcowoskurczową, średnio wynosi 70 - 75ml;
- pojemność minutowa (CO) - objętość krwi wytłoczonej z jednej komory serca w ciągu minuty, średnio wynosi 5 litrów;
- afterload - wielkość siły z jaką krew rozciąga ściany komory serca w wyniku otwarcia zastawek półksiężycowatych;
- preload - siła niezbędna do pełnego rozciągnięcia mięśnia sercowego;
- kurczliwość - zdolność mięśnia do skurczu przy braku jakiegokolwiek obciążenia.

Praca serca podlega wielu mechanizmom regulatorowym zarówno humoralnym (układ renina-angiotensyna-aldosteron, peptydy diuretyczne) jak i ośrodkowym (min. układ współczulny i przywspółczulny, mechanoreceptory sercowo-płucne, chemoreceptory tętnicze, ergoreceptory w mięśniach) (Fleg i Straint 2012).

2. Przegląd literaturowy

Niewydolność serca (*insufficiencia cordis*) jest patologicznym stanem, w którym w efekcie nieprawidłowej funkcji lub morfologii serca następuje niewystarczający przepływ krwi w stosunku do potrzeb komórek organizmu. Najczęściej niewydolność serca jest zaburzeniem wtórnym powstałym w następstwie innych chorób układu krążenia min. nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego, kardiomiopatii, wrodzonych i nabytych wad zastawek. Bezpośrednią przyczyną niewydolności krążenia są obciążenia wstępne oraz/lub następcze, problem z kurczliwością kardiomiocytów, opór naczyń, zaburzenia składu i lepkości krwi (Gottdiener i in. 2002).

Istnieją trzy zasadnicze podziały niewydolności serca: ze względu na czas trwania i intensywność objawów (przewlekła, ostra, przemijająca); hemodynamiczną funkcję serca (skurczowa, rozkurczowa); dominujące objawy zastoju (lewokomorowa, prawokomorowa, obukomorowa).

W przypadku niewydolności lewej komory mamy do czynienia z zastojem krwi w krążeniu płucnym. Dominujące objawy tej postaci to duszność, kaszel, świsty oddechowe, bezdech senny, łatwe męczenie się, nietolerancja wysiłku fizycznego oraz objawy niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego (Lewartowski 2008).

Niewydolności prawej komory jest wywołana zastojem krwi w obwodowych naczyniach żylnych, co prowadzi do obrzęków kończyn (szczególnie dolnych), częstomoczu oraz problemów z krążeniem wątrobowym, co może objawiać się w postaci powiększenia wątroby, a nawet żółtaczki (Handoko i Paulus 2008).

Przewlekła niewydolność serca (PNS, *insufficiencia cordis chronica*) to stan kliniczny, w którym dochodzi do zaburzeń metabolizmu i funkcji narządów wynikający z trwałej dysfunkcji mięśnia sercowego (spadek objętości minutowej). PNS jest najczęściej powikłaniem choroby niedokrwiennej serca, kardiomiopatii rozrzeniowej, zapalenia mięśnia sercowego (upośledzenie kurczliwości miocytów, spadek masy mięśniowej), nadciśnienia tętniczego, wad serca wrodzonych i nabytych (przeciążenia objętościowe i ciśnieniowe), chorób osierdzia utrudniających rozkurcz miocytów (kardiomiopatia przerostowa, zapalenie osierdzia), a także zaburzeń rytmu serca, niedokrwistości, chorób tarczycy i nerek. Objawy podmiotowe PNS to min. bóle brzucha, nietolerancja wysiłku, kaszel, duszność, skąpomocz, objawy przedmiotowe: oddech Cheyne'a-Stokesa, poszerzenie tętnic szyjnych, obecność płynu w jamie opłucnowej i otrzewnowej, trzeci ton serca, tachykardia, powiększenie wątroby, wzrost ciśnienia żylnego (nadmierne napełnienie), błądź i ochłodzenie skóry, a nawet sinica (Gębalska i Omelańczuk-Więch 2015).

Zgodnie z klasyfikacją czynnościową NYHA (New York Heart Association) wyróżniamy cztery stopnie przewlekłej niewydolności serca: I klasa (brak objawów przy normalnym obciążeniu, zwykła aktywność nie powoduje zmęczenia, kołatania, duszności, śmiertelność do 10%), II klasa (spadek wydolności przy większym wysiłku fizycznym, przy normalnym obciążeniu objawy o niskim nasileniu, brak objawów w spoczynku, śmiertelność 10-20%), III klasa (znaczne ograniczenie wydolności fizycznej nawet przy niedużym obciążeniu, brak objawów w spoczynku, śmiertelność 20-40%), IV klasa (duszność spoczynkowa, każda aktywność fizyczna nasila dolegliwości) (McMurray 2010).

Według klasyfikacji ACC-AHA (American College of Cardiology-American Heart Association) niewydolność serca dzieli się na cztery fazy (Abete i in. 2013):

- faza A - brak objawów podmiotowych i przedmiotowych, obecność czynników ryzyka wystąpienia niewydolności serca;
- faza B - stwierdzenie organicznej choroby serca, która potencjalnie może doprowadzić do rozwoju niewydolności, brak objawów podmiotowych i przedmiotowych;
- faza C - objawowa niewydolność serca, stwierdzona organiczna choroba serca;
- faza D - zaawansowana organiczna choroba serca i niewydolność pełnobjawowa, duszność spoczynkowa.

Ostra niewydolność serca (ONS, *insufficiencia cordis acuta*) to stan niedotlenienia komórek w wyniku upośledzenia czynności serca, który charakteryzuje szybki rozwój objawów zarówno podmiotowych jak i przedmiotowych. Choroba jest zazwyczaj dekomensacją przewlekłej niewydolności serca lub innych poważnych chorób serca, może przybierać postać wstrząsu kardiogenego, niewydolności serca z dużym rzutem, prawostronnej niewydolności serca, obrzęku płuc, przelomu nadciśnieniowego lub ostrej niewyrównanej niewydolności serca. Według klasyfikacji Killpa-Kimballa ONS można podzielić na 4 stopnie zgodnie z objawami przedmiotowymi: I (brak objawów klinicznych u pacjenta, brak cech zastojów w krążeniu płucnym, brak trzeciego tonu serca); II (objawowa niewydolność serca z wilgotnymi rżęciami i/lub trzecim tonem serca); III (pełnobjawowy obrzęk płuc, rżenia), IV (objawy wstrząsu kardiogenego, spadek ciśnienia tętniczego, hiperfuzja obwodowa). Objawy choroby są manifestacją zastojów krwi (duszność, blada, chłodna skóra, kaszel, rżenia) lub/oraz małego rzutu (sinica, spadki ciśnienia, senność, skąpomocz, zwolnienie tętna). Skrajnym przypadkiem ONS jest wstrząs kardiogeny, który cechuje spadek klirensu nerkowego poniżej 2,2 l/min/m², hipotonia, hipoperfuzja obwodowa, oliguria, PCWP powyżej 18 mmHg (Dickstein i in. 2008).

2.1 Diagnostyka

Objawy przewlekłej niewydolności serca są zazwyczaj niecharakterystyczne, dlatego w diagnostyce istotne jest wykluczenie bądź potwierdzenie współistnienia innych chorób układu krążenia. Podstawowe badania diagnostyczne w przypadku podejrzenia PNS (McMurray i in. 2012):

- elektrokardiografia (EKG) - jest istotne we wstępnej diagnostyce PNS, w przypadkach prawidłowego elektrokardiogramu ryzyko PNS jest niewielkie, należy podkreślić, że badanie EKG nie ma znaczenia różnicującego;
- RTG klatki piersiowej - pozwala ocenić budowę sylwetki i funkcjonowanie serca, stwierdzić obecność przesiądek, obrzęku śródmiąższowego, pęcherzykowego, zmiany w strukturze płuc, zastojów w krążeniu płucnym;
- Echokardiografia (ECHO serca) - jedno z podstawowych badań w diagnostyce PNS. Pozwala na szybką i nieinwazyjną ocenę funkcji skurczowej lewej komory, frakcji wyrzutowej, pracę zastawek, wymiaru jam, budowy i grubości ścian. Połączenie ECHO serca z badaniem dopplerowskim pozwala również na ocenę parametrów napełniania;
- morfologia i badania biochemiczne: pełna morfologia krwi (hemoglobina, leukocyty, płytki krwi), oznaczenie stężenia elektrolitów, kreatyniny, glukozy, aminotransferaz wątrobowych i LDH, badanie ogólne moczu. Dodatkowo stężenia białka CRP, tyreotropiny, kwasu moczowego, mocznika, peptydów natriuretycznych: N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP), N-końcowego przedsionkowego peptydu natriuretycznego (NT-ANP).

2.2 Leczenie farmakologiczne

Zasadnicze cele terapii niewydolności serca to: stabilizacja stanu chorego, poprawa komfortu życia, zahamowanie rozwoju choroby i ograniczenie śmiertelności. Podstawę farmakoterapii niewydolności serca stanowią inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACEI) i beta-adrenolityki. Dodatkowo stosuje się antagonistów receptora aldosteronowego i/lub sartany (podwójna/potrójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron). W przypadkach, w których wyżej wymienione leki są nieskuteczne, przeciwwskazane lub u pacjenta występują działania niepożądane można stosować azotany (szczególnie w przypadku wzrostu ciśnienia napełniania lewej komory). W celu zwiększenia przesączania kłębuszkowego stosuje się diuretyki (głównie tiazydy). Natomiast w terapii ostrej niewydolności serca zazwyczaj wykorzystuje się nitraty, diuretyki, leki o działaniu inotropowym dodatnim (dopamina, adrenalina, digoksyna), czasami również leki przeciwarrytmiczne. Niezwykle istotne w leczeniu niewydolności serca jest stała kontrola poziomu elektrolitów u pacjenta, szczególnie potasu (ze względu na ryzyko hiperkaliemii) i sodu. Niewyrównana gospodarka elektrolitowa u chorego może być powodem braku skuteczności farmakoterapii (Rywik i in. 2000).

Farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca według wytycznych ESC w klasach NYHA (Hunt i in. 2009):

klasa I - ACEI + beta-bloker + antagonist aldosteronu;

klasa II - ACEI + beta-bloker + antagonist aldosteronu + tiazydy;

klasa III - ACEI + antagonist receptora angiotensyny + antagonist aldosteronu + diuretyk + digoksyna;

klasa IV - ACEI + antagonist receptora angiotensyny + antagonist aldosteronu + diuretyk pętłowy + leki inotropowo dodatnie (z wyjątkiem glikozydów naparstnicy).

2.3 Elektroterapia

Elektroterapia jest wykorzystywana w zaawansowanej niewydolności serca. Obecnie w terapii stosuje się wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (ICD), stymulatory resynchronizujące (CRT) i urządzenia wspomagające pracę lewej komory (VADs). Zastosowanie elektroterapii znacznie obniża procent zgonów (Cleland i in. 2003). ICD, zmniejsza ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu, dlatego jest szczególnie wskazany u chorych z ciężką niewydolnością serca u których stwierdzono niebezpieczne arytmie min. zatrzymanie krążenia w mechanizmie migotania komór, utrwalonego częstoskurczu komorowego oraz u pacjentów w klasie II lub III według klasyfikacji NYHA, u których farmakoterapia nie przynosi oczekiwanych rezultatów (Moss i in. 2009). W przypadku zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego stosuje się terapię resynchronizującą. Koordynacja pracy przedsionków i komór prowadzi do zwiększenia objętości wyrzutowej i ograniczenia niedomykalności zastawki mitralnej. CRT stosuje się u chorych w klasie III i IV według NYHA, u których stwierdzono: frakcję wyrzutową poniżej 35%, czas trwania zespołu QRS powyżej 120 ms, rytm zatokowy (Rose i in. 2001).

2.4 Leczenie operacyjne

Rewaskularyzacja naczyń wieńcowych jest częstym zabiegiem chirurgicznym szczególnie wskazanym przy współistniejącym odwracalnym niedokrwieniu mięśnia sercowego lub dławicy piersiowej. Rzadziej wykonuje się plastykę lewej komory serca i plastykę pierścienia zastawki mitralnej. Zabiegiem „ostatniej szansy” dla chorych cierpiących na zaawansowaną niewydolność serca jest przeszczep mięśnia sercowego (Velasquez i in. 2007).

2.5 Czynniki środowiskowe

Niezwykle istotne znaczenie w rozwoju PNS ma tryb życia, dieta oraz inne czynniki środowiskowe. U osób ze zdiagnozowaną chorobą, jak także w prewencji zaleca się zmianę nawyków żywieniowych (wprowadzenie diety bogatej w źródła nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) w tym ryby, owoce morza, oliwę, ograniczenie spożywania produktów smażonych, mięsa, tłuszczów zwierzęcych), zbilansowanie spożywania płynów, redukcję podaży soli, unikanie alkoholu i palenia papierosów. Równie istotny jest codzienny wysiłek fizyczny, szczególnie korzystny efekt na stan pacjenta mają ćwiczenia aerobowe. W profilaktyce zaostrzeń choroby ważne są również szczepienia,

szczególnie przeciw grypie, co pozwala uniknąć ryzyka związanego z infekcjami, które mogą spowodować nasilenie objawów choroby (Remme i Swedberg 2001).

3. Podsumowanie

PNS jest chorobą o stałej dynamice wzrostu. Obecnie stosowane terapie farmakologiczne, elektrostymulacja oraz leczenie operacyjne pozwalają poprawić komfort życia pacjenta i zahamować rozwój niewydolności serca. Mimo ciągłego rozwoju medycyny rokowania są niekorzystne, przewlekła niewydolność serca jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji osób po 65 roku życia, a niemal połowa chorych umiera w pierwszym roku od postawienia diagnozy.

4. Literatura

- Abete P, Testa G, Della-Morte D et al. (2013) Treatment for chronic heart failure in the elderly: current practice and problems. *Heart Failure Review* 18: 529-551.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F i in. (2003) The Euro Heart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part I: Patients characteristic and diagnosis. *European Heart Journal* 24: 442-462.
- Colucci WS, Braunwald E (2007) Patofizjologia niewydolności serca. W: Braunwald E, Banasiak W, Opolski G, Poloński L, red. *Choroby serca*, Urban Partner, Wrocław, 1: 493-522.
- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R et al. (2000) Metaanalysis of the implantable cardioverter - defibrillator secondary prevention trials: On behalf of the investigators of the AVID, CASH, and CIDS studies. *European Heart Journal* 21: 2071-2078.
- Cowie M (1999) Incidence and aethiopatology of heart failure: A population study. *European Heart Journal* 20: 421-428.
- Dickstein L, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. (2008) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute heart failure 2008 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European Journal of Heart Failure* 10: 933-989.
- Fleg JL, Strait J (2012) Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Failure Review* 17: 545-554.
- Gębalska J, Omelańczuk-Więch E (2015) Niewydolność serca u osób starszych. *Diagnostyka i leczenie. Postępy Nauk Medycznych* 28(11B): 20-25.
- Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP et al. (2002) Predictors of congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Heart Study. *Journal of American College of Cardiology* 35: 1628-1637.
- Handoko ML, Paulus WJ (2008) New Statement of the European Society of Cardiology on diagnosis diastolic heart failure: what are the key messages. *Polish Archives of Internal Medicine* 18: 100-111.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. (2009) Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American Collage of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119(14): 391-479.
- Krasko D, Kubica A, Sinkiewicz W i in. (2008) Epidemiologia niewydolności serca - problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiologica Excerpta* 3: 242-248.
- Lewartowski B (2008) Patofizjologia rozkurezowej niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 66: 1096-1101.
- McMurray JJV, Adamopoulous 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.
- McMurray JJV (2010) Clinical practice. Systolic heart failure. *The New England Journal of Medicine* 362: 228-238.

- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. (2009) Cardiac - resynchronization therapy for the prevention of heart - failure events. *New England Journal of Medicine* 361: 1329-1338.
- Remme WJ, Swedberg K (2001) Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 22: 1527-1560.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. (2001) Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *New England Journal of Medicine* 345: 1435-1443.
- Rywik SL, Wagrowska H, Broda G i in. (2000) Heart failure in patients seeking medical help at outpatients clinics. Part I: General characteristic. *European Journal of Heart Failure* 2: 413-421.
- Velasquez EJ, Lee KL, O'Connor CM et al. (2007) The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 134: 1540-1547.

8. Diagnostyka sepsy noworodkowej, wyzwanie dla XXI wieku

Diagnosics for neonatal sepsis the challenge of the 21st century

Wieteska Małgorzata⁽¹⁾, Kaczyńska Agnieszka⁽¹⁾, Gorecka Adrianna⁽¹⁾, Zaremba Bartłomiej⁽²⁾,
Maj Dominik⁽³⁾

⁽¹⁾ Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Wydział Lekarski,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Zakład Psychologii Stosowanej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾ Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet
Medyczny

Opiekun naukowy: dr n. med. Halina Piecewicz-Szczęsna

Wieteska Małgorzata: malgosia.wieteska@onet.eu

Słowa kluczowe: badanie mikrobiologiczne, krew pępowinowa, PCR, biomarkery

Streszczenie

Szacuje się, że rocznie około 3 milionów noworodków na świecie choruje na sepsę. Pomimo kilkukrotnego spadku zachorowań w ciągu ostatnich 30 lat, diagnostyka sepsy noworodków wciąż opiera się głównie na tradycyjnej diagnostyce mikrobiologicznej. Celem pracy jest analiza tradycyjnych oraz najnowocześniejszych metod diagnostycznych sepsy noworodków. Materiałami wykorzystanymi do prowadzonej analizy są rekomendacje WHO, dane z raportu WHO „Sepsis” oraz dane pozyskane z publikacji naukowych. Złotym standardem w diagnostyce sepsy noworodków pozostaje badanie mikrobiologiczne, którego wyniki mogą być zaburzone przez wiele czynników. Wyniki fałszywie dodatnie grożą wytworzeniem oporności na antybiotyki, natomiast wyniki fałszywie ujemne mogą skutkować nawet śmiercią noworodka. Konieczne jest zatem wprowadzenie bardziej czułych metod diagnostycznych. Należą do nich: biomarkery (CRP i prokalcytonina), badanie krwi pępowinowej (jej skład jest zbliżony do składu krwi obwodowej płodu, a jej pobranie jest nieinwazyjne), badanie surowicy matczynej (przydatne w diagnostyce zapalenia błon płodowych oraz łożyska – czynnika rozwoju posocznicy noworodków), analiza proteomiczna i metabolomiczna, czy diagnostyka molekularna (szczególnie PCR). Diagnostyka posocznicy u noworodków wciąż pozostaje wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Badania powinny koncentrować się na udoskonalaniu szybkich, wrażliwych i specyficznych narzędzi diagnostycznych, co pozwoliłoby na skuteczniejszą diagnostykę oraz leczenie, a co za tym idzie dałoby wielu noworodkom większą szansę na przeżycie.

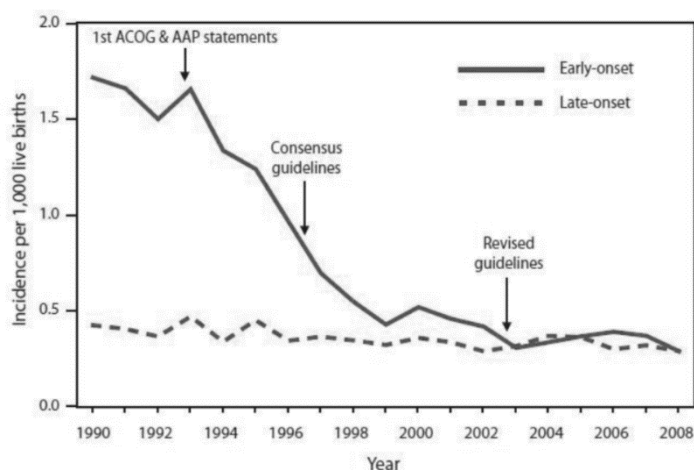
1. Wstęp

Sepsa to zagrażająca życiu niewydolność narządów spowodowana nieprawidłową odpowiedzią organizmu na zakażenie. Wśród noworodków bakteriemia prowadząca do klinicznej posocznicy jest najczęstszą wczesną infekcją. Szacuje się, że rocznie około 3 milionów noworodków na świecie choruje na sepsę. Śmiertelność waha się od 15% do 33% i jest największa wśród noworodków urodzonych przedwcześnie. Wzrost śmiertelności na sepsę noworodkową notuje się także w krajach rozwijających się, które cechuje niski rozwój społeczno-ekonomiczny. Wyróżnia się sepsę noworodkową o wczesnym początku (early onset sepsis) oraz sepsę noworodkową o późnym początku (late onset sepsis). Sepsa noworodkowa o wczesnym początku rozwija się w pierwszych trzech dniach życia noworodka, natomiast sepsa noworodkowa o późnym początku w późniejszym okresie. U dzieci urodzonych o czasie patogenem najczęściej wywołującym sepsę noworodkową jest *Streptococcus Agalactiae*, natomiast u dzieci urodzonych przedwcześnie *Escherichia Coli* (Stoll i in. 2011). Pozostałe patogeny wywołujące posocznice noworodkową to: *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, a nawet grzyby z rodzaju *Candida*. Bakterie te wywołują najczęściej zakażenia krwi, zapalenie płuc i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Objawy posocznicy noworodków nie są swoiste. Są to niewydolność oddechowa, bezdech, brak apetytu, niestabilność temperaturowa, hipoglikemia lub hiperglikemia,

hipotensja oraz żółtaczka. Ze względu na liczne objawy nieswoiste, posocznicę noworodkową należy różnicować z zespołem zaburzeń oddychania (RDS), wadami wrodzonymi serca, kardiomiopatiami, wrodzonym zapaleniem płuc, kwasica metaboliczną, niedokrwistością hemolityczną oraz wrodzonym przerostem nadnerczy. Istnieje wiele czynników ryzyka rozwoju posocznicy noworodkowej. Do matczynych czynników ryzyka rozwoju posocznicy noworodkowej należą: przedwczesne pęknięcie błon płodowych, kolonizacja paciorkowcami z grupy B, a także zapalenie błon płodowych i łożyska, natomiast inne czynniki ryzyka rozwoju posocznicy noworodkowej to niedojrzałość układu odpornościowego noworodka i wiążąca się z tym obniżona odporność, niska masa urodzeniowa oraz poród przedwczesny. Diagnostyka posocznicy noworodkowej powinna skupiać się na szybkiej identyfikacji noworodków o dużym ryzyku sepsy i rozpoczęciu u nich antybiotykoterapii, identyfikacji noworodków z grupy dużego ryzyka, które jednak nie wymagają antybiotykoterapii oraz przerwaniu antybiotykoterapii u noworodków, u których posocznica jest mało prawdopodobna (Simonsen i in. 2014).

2. Opis zagadnienia

Szacuje się, że rocznie około 3 milionów noworodków na świecie choruje na sepsę. Śmiertelność waha się od 15% do 33% i jest największa wśród noworodków urodzonych przedwcześnie. Oznacza to, że rocznie 450 tysięcy dzieci na świecie umiera z powodu posocznicy noworodkowej. Pomimo kilkukrotnego spadku zachorowań w ciągu ostatnich 30 lat (Rys. 1.), diagnostyka sepsy noworodkowej wciąż opiera się głównie na tradycyjnej diagnostyce mikrobiologicznej.



Rys.1. Zachorowania na sepsę noworodkową w latach 1990-2008.

Badanie to polega na pobraniu krwi na posiew, którego wyniki uzyskuje się po 48-72 godzinach. U wszystkich noworodków z podejrzeniem sepsy należy pobrać krew na posiew w minimalnej objętości 1 ml. Krew należy pobrać z żyły obwodowej lub ewentualnie z tętnicy pępowinowej. Według statystyk badanie mikrobiologiczne wykrywa tylko 25% przypadków posocznicy noworodkowej. Jego wyniki mogą być zaburzone ze względu na małą objętość pobranej krwi, leczenie przeciwdrobnoustrojowe matki, czy przerywaną bakteriemię. Liczbę leukocytów we krwi obwodowej należy oznaczyć 6-12 h po urodzeniu. Najbardziej przydatnym wskaźnikiem w analizie obrazu odsetkowego leukocytów we krwi obwodowej jest wskaźnik I/T opisujący stosunek liczby niedojrzałych neutrofilów do liczby wszystkich neutrofilów krążących we krwi obwodowej noworodka. U 96% wcześniaków, które urodziły się przed 32 tygodniem ciąży wskaźnik ten nie przekracza wartości 0,22. Jednocześnie u zdrowych noworodków urodzonych w fizjologicznym terminie porodu wskaźnik I/T wynosi średnio 0,27. Wskaźnik ten jest przydatnym narzędziem diagnostycznym sepsy noworodkowej o wczesnym początku, jednak jego czułość i swoistość nie

pozwalają na poleganie na nim jako na jedynym narzędziu diagnostycznym posocznicy noworodkowej (Saboo i in. 2019). Wyniki fałszywie dodatnie grożą wytworzeniem oporności na antybiotyki, natomiast wyniki fałszywie ujemne mogą skutkować nawet śmiercią noworodka. Inne możliwe powikłania antybiotykoterapii to toksyczność wtórna do niewłaściwego dawkowania antybiotyku, zwiększone ryzyko kolonizacji grzybami z rodzaju *Candida* przy długotrwałym stosowaniu antybiotyków o szerokim spektrum działania, a nawet rzadko występująca ototoksyczność. Konieczne jest zatem wprowadzenie bardziej czułych metod diagnostycznych. Należą do nich: biomarkery (CRP i prokalcytonina), badanie krwi pępowinowej, badanie surowicy matczynej (przydatne w diagnostyce zapalenia błon płodowych oraz łożyska – czynnika rozwoju posocznicy noworodków), analiza proteomiczna i metabolomiczna, czy diagnostyka molekularna (szczególnie PCR). Należy przy tym pamiętać, że idealne narzędzie diagnostyczne powinno cechować się: dobrze określoną wartością punktu odcięcia, bardzo wysoką czułością, bardzo wysoką swoistością, wysoką dodatnią i ujemną wartością predykcyjną, wczesnym wykryciem infekcji, możliwością monitorowania leczenia oraz niską ceną.

3. Przegląd literatury

Białko C-reaktywne, czyli CRP, to białko ostrej fazy będące glikoproteiną, której stężenie w osoczu rośnie w odpowiedzi na stan zapalny. Syntetyzowane jest w wątrobie w odpowiedzi na działanie cytokin prozapalnych (przede wszystkim interleukiny-6 wytwarzanej przez makrofagi oraz limfocyty T). CRP wzrasta już w czasie od 6 do 8 godzin od momentu zakażenia, a najwyższy poziom osiąga w drugiej i trzeciej dobie. CRP posiada ujemną wartość predykcyjną u 99% noworodków, co oznacza, że brak wzrostu stężenia CRP w osoczu prawie na pewno wyklucza zakażenie. Nie jest to jednak wysoce swoisty marker, ponieważ wzrost stężenia CRP w osoczu występuje także w infekcjach wirusowych, zespole aspiracji smółki, krwiałku podokostnowym, czy po urazach. Z tego powodu może być to narzędzie pomocnicze w diagnostyce sepsy noworodkowej, jednak nie jest na tyle specyficzne żeby można było polegać na nim jako na jedynym wskaźniku (Hisamuddin i in. 2015).

Prokalcytonina (PCT) to 114-aminokwasowy peptydowy prekursor kalcytoniny. Przy braku zakażenia ekspresja genu prokalcytoniny ogranicza się do komórek neuroendokrynych tarczycy, natomiast w przebiegu zakażenia bakteryjnego prokalcytonina wydzielana jest również przez inne tkanki niż tarczyca (syntetyzowana jest przez makrofagi, monocyty, czy komórki wątroby). Fizjologiczne stężenie prokalcytoniny u zdrowego człowieka wynosi mniej niż 0.05 µg/L, natomiast w przypadku sepsy rośnie powyżej 1000 µg/L. Wzrost stężenia prokalcytoniny następuje już 4 godziny od zakażenia, a maksymalne stężenie osiąga między 18 a 24 godziną od zakażenia. Charakteryzuje ją czułość na poziomie 82% oraz swoistość odpowiadająca wartości 86%. Najnowsze badania wskazują, że znaczący wzrost stężenia prokalcytoniny w osoczu może być czynnikiem prognostycznym ryzyka rozwoju wstrząsu septycznego oraz śmiertelności wśród noworodków, u których zdiagnozowano posocznice (Kayode-Adedeji 2017).

Skład krwi pępowinowej jest zbliżony do składu krwi obwodowej płodu w ostatnim trymestrze ciąży. Pobranie krwi pępowinowej to nieinwazyjne badanie, które pozwala zminimalizować powikłania jatrogenne, a także nie wiąże się z odczuwaniem bólu przez noworodka. Badanie to umożliwia pobranie dużej objętości krwi bez zagrożenia niestabilnością hemodynamiczną (z objawami małego rzutu takimi jak wstrząs, ból w klatce piersiowej o charakterze stenokardialnym, omdlenia, cechy zastojów w krążeniu płucnym) spowodowaną zmniejszeniem objętości wyrzutowej serca. Badanie krwi pępowinowej cechuje czułość na poziomie 100% oraz swoistość na poziomie 95% (Iroh Tam i Bendel 2017).

Surowica to część osocza krwi pozbawiona fibrynogenu. Analiza surowicy matczynej pozwala na identyfikację ogólnoustrojowego zakażenia w organizmie matki, w tym zapalenia błon płodowych oraz łożyska, które może być następstwem przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. Na stan ten wskazuje podwyższone stężenie interleukin (IL-1 oraz IL-6), czynnika martwicy nowotworów (TNFα), interferonu gamma ((IFN γ) i naskórkowego czynnika wzrostu (EGF) (Su i in. 2014). Podobne wyniki uzyskuje się w analizie płynu owodniowego pobranego metodą amniopunkcji u pacjentek, u których doszło do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i łożyska (Shobokshi

i Shaarawy 2002). Najnowsze badania wskazują, że stężenie witaminy D w surowicy matczynej jest odwrotnie proporcjonalne do prawdopodobieństwa wystąpienia sepsy u noworodków, a przyjmowanie preparatów witaminy D w czasie ciąży znacząco zmniejsza ryzyko rozwoju sepsy noworodkowej o wczesnym początku (early onset sepsis). U podstaw tego zjawiska leży działanie witaminy D polegające na zwiększeniu obrony przeciwko drobnoustrojom, między innymi wirusom oraz bakteriom, poprzez wyzwalanie syntezy peptydów antydrobnoustrojowych. Witamina D wykazuje także działanie immunomodulujące przez tłumienie cytokin prozapalnych, wśród których szczególnie istotną rolę pełni IL-6. Witamina D wykazuje zatem ochronne działanie w zapobieganiu rozwojowi sepsy noworodkowej o wczesnym początku (Saboute i in. 2019).

Analiza proteomiczna oraz analiza metabolomiczna należą do nowoczesnych metod diagnostycznych sepsy noworodkowej. Analiza proteomiczna skupia się na badaniu składu białkowego tkanek i komórek ze szczególnym uwzględnieniem ekspresji jednego z wariantów surowiczego białka amyloidowego A i proapolipoproteiny CII. Surowicze białko amyloidowe A jest apolipoproteina i białkiem ostrej fazy syntetyzowanym w wątrobie, którego poziom w osoczu krwi rośnie nawet tysiąc razy w odpowiedzi na zapalenie. Jest to szczególnie przydatny marker w diagnostyce sepsy noworodkowej o późnym początku (late onset sepsis) u dzieci urodzonych przedwcześnie (Yuan i in. 2013). Apolipoproteina CII jest syntetyzowana w wątrobie oraz przewodzie pokarmowym jako proapolipoproteina CII i pełni kluczową rolę w metabolizmie i transporcie trójglicerydów w osoczu. Jest kofaktorem i niezbędnym aktywatorem lipazy lipoproteinowej, której niższą aktywność zaobserwowano u noworodków urodzonych przedwcześnie, u których zdiagnozowano posocnicę, w porównaniu z noworodkami zdrowymi. Zatem zmniejszone stężenie apolipoproteiny CII w osoczu powoduje spadek aktywności lipazy lipoproteinowej, co prowadzi do obniżenia hydrolizy triglicerydów. W tym mechanizmie dochodzi do klinicznej hiperlipidemii., która według najnowszych badań może chronić przed infekcją poprzez neutralizowanie bakteryjnego lipopolisacharydu (LPS). Jest to szczególnie obiecujące odkrycie w kontekście diagnostyki sepsy noworodkowej o późnym początku (Cheung Ng i in. 2010). Analiza metabolomiczna to badanie profilu metabolicznego, a wzrost metabolitów (głównie acylokarnityn i glicerofosfatydylocholin) może być czynnikiem predykcyjnym rozwoju sepsy noworodkowej. Zakłócenie utleniania kwasów tłuszczowych powoduje wzrost stężenia acylokarnityn krążących w osoczu. Może prowadzić to do rozwoju wstrząsu septycznego oraz uszkodzeń licznych narządów. W przypadku zdiagnozowanego niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych, czynnik zakaźny może skutkować dekompensacją metaboliczną. Badania wykazały korelację pomiędzy podwyższonym stężeniem acylokarnityn w osoczu a zwiększoną śmiertelnością wśród noworodków ze zdiagnozowaną posocnicą noworodkową o wczesnym początku (early onset sepsis). Lecytyna (fosfatydylocholina) wiążąca mannozę jest również badana jako potencjalny biomarker rozwoju sepsy. Pełni istotną funkcję w aktywacji dopełniacza drogą lektynową. Aktywowany dopełniacz odpowiada za lizę komórek bakteryjnych i niektórych wirusów, ułatwienie fagocytozy poprzez opsonizację między innymi bakterii oraz wykazuje działanie chemotaktyczne i aktywujące na fagocyty.

Diagnostyka molekularna sepsy noworodkowej, szczególnie prowadzona z użyciem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR), niesie nadzieję na szybkie i czułe wyniki uzyskane w czasie krótszym niż 12 godzin. Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR) pozwala na wykrycie podjednostki 16S rybosomalnego RNA wspólnego dla wszystkich bakterii. Przeciwwskazaniem dla tej metody nie jest stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych, a zastosowana może być w przypadku, gdy badanie mikrobiologiczne będące złotym standardem diagnostyki posocznicy noworodkowej dało wynik ujemny (w hodowli nie wykryto bakterii będących czynnikiem etiologicznym sepsy noworodkowej). Zwiększoną czułość tej metody odnotowano w badaniach, w których próbki były uprzednio inkubowane, natomiast niska czułość obserwowana była w badaniach, w których materiał w postaci DNA izolowano z krwi pełnej noworodka. Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR) nie jest jednak preferowaną metodą w przypadku nieznacznej bakteriemii, która może nie zostać wykryta w tym badaniu, a także ze względu na możliwość obecności inhibitorów PCR, czy degradację materiału genetycznego, które mogą zafałszować wyniki. Mimo, że łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR) nie jest badaniem wystarczającym do zastąpienia obecnie dostępnej diagnostyki, to pozostaje

istotnym badaniem pomocniczym charakteryzującym się czułością na poziomie 90% oraz swoistością wynoszącą 96%. Szczególnie obiecujący wydaje się być rozwój PCR/ESI-MS, czyli łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) połączonej ze spektrometrią masową z jonizacją przez rozpylanie w polu elektrycznym. Badanie to stanowi połączenie reakcji PCR genów, między innymi 16S rRNA, oraz spektroskopii masowej. Metoda PCR/ESI-MS umożliwia jednoczesną identyfikację wielu organizmów w próbce (w tym również bakterii Gram-ujemnych oraz bakterii Gram-dodatnich) bez potrzeby uzyskania oddzielnych kultur drobnoustrojów. Czas wykonania oznaczenia wynosi od 5 do 6 godzin (Jaroszewska i Misiewicz 2012).

4. Podsumowanie

Diagnostyka posocznicy noworodkowej wciąż pozostaje wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Badanie mikrobiologiczne, które stanowi złoty standard w diagnostyce sepsy noworodkowej, cechują niska czułość oraz niska swoistość. Z tego powodu badania powinny koncentrować się na poszukiwaniu oraz udoskonalaniu szybkich, wrażliwych i specyficznych narzędzi diagnostycznych, co pozwoliłoby na skuteczniejszą diagnostykę, lepsze leczenie i spadek śmiertelności wśród noworodków. Profilaktyka sepsy noworodkowej skupia się przede wszystkim na zminimalizowaniu matczynek czynników ryzyka, które prowadzą do rozwoju tej choroby i obejmuje badanie wszystkich kobiet między 35 a 37 tygodniem ciąży pod kątem kolonizacji paciorkowcami grupy B (*Streptococcus agalactiae*), a także ewentualne wdrożenie antybiotykoterapii u matki w celu zmniejszenia szybkości przenoszenia bakterii drogą wertykalną w okresie okołoporodowym. Interwencja ta polega na dożylnym podawaniu matce w trakcie porodu penicyliny, ampicyliny lub cefazolinę cztery godziny lub więcej przed urodzeniem się dziecka. Wskazania do śródporodowej profilaktyki antybiotykowej obejmują wspomniane wyżej wykrycie u ciężarnej paciorkowców z grupy B (*Streptococcus agalactiae*) w posiewie lub testach molekularnych (z wyjątkiem cięcia cesarskiego wykonanego przed rozpoczęciem się akcji porodowej i przed pęknięciem błon płodowych), bakteriomocz wywołany przez paciorkowce grupy B w aktualnej ciąży, inwazyjne zakażenie wywołane przez paciorkowce z grupy B u noworodków z wcześniejszych ciąż oraz poród przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży, któremu towarzyszą przedwczesne pęknięcie błon płodowych oraz gorączka u matki powyżej 38 stopni przy jednoczesnym braku informacji na temat kolonizacji paciorkowcami. Do tej pory diagnostyka posocznicy noworodkowej była oparta na badaniu mikrobiologicznym, jednak kombinacja nowych narzędzi diagnostycznych, od biomarkerów po diagnostykę molekularną, daje nadzieję na szybsze i bardziej czułe wykrywanie sepsy noworodkowej. Do czasu uzyskania wyników szczegółowych badań, postępowanie terapeutyczne u noworodka z podejrzeniem sepsy powinno opierać się na analizie czynników ryzyka pacjenta połączonej z kompleksowym badaniem fizykalnym. Całościowe podejście do leczenia posocznicy noworodkowej w przyszłości będzie obejmować interdyscyplinarną terapię opartą na współpracy między diagnostami laboratoryjnymi a pracownikami służby zdrowia.

5. Literatura

- Iroh Tam PY, Bendel CM et al. (2017) Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Nature* 82(4): 574-583.
- Kayode-Adedeji BO et al. (2017) Early Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Review of the Current Methods in Clinical Practice. *Asian Journal of Medicine and Health* 4(2): 1-9.
- Saboo E, Saeed F, Khan RN i in. et al. (2019) Immature to total neutrophil ratio as an early indicator of early neonatal sepsis. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 35(1): 241-246.
- Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S i in. et al. (2015) Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 31(3): 527-553.
- Saboute M, Yavar R, Kashaki M i in. et al. (2019) Investigation of association between maternal 25-OH vitamin D serum levels and neonatal early onset sepsis in newborns by evaluating key factors. *Lipids Health Disease* 18(1): 153-159.

- Shobokshi A, Shaarawy M et al. (2002) Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 79(3): 209-215.
- Cheung Ng P, Ling Ang I, Wai Kwun Chiu R i in. et al. (2010) Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *The Journal of Clinical Investigation* 120 (8): 2989-3000.
- 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.
- Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ i in. et al. (2011) Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues, *Pediatrics* 127: 817-826.
- Su H, Chang SS, Han CM i in. et al. (2014) Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis - a systemic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology* 34: 268-274.
- Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF i in. et al. (2014) Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.* 27: 21–47.
- Yuan H, Huang J, Lv B et al. (2013) Diagnosis value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2013:520294.

9. Wypełniacze stosowane w modelowaniu skóry twarzy

Fillers used in modeling facial skin

Wojciechowska Karolina⁽¹⁾, Gład Patrycja⁽¹⁾, Straszak Dominik⁽¹⁾, Widelska Gabriela⁽²⁾, Rosińska Agata⁽¹⁾

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

⁽²⁾Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. farm. Dariusz Matosiuk

Wojciechowska Karolina: wojciechowska.karolina141@gmail.com

Słowa kluczowe: wypełniacze, kwas hialuronowy, hydroksyapatyt wapnia, kwas L-polimlekowy, kolagen

Streszczenie

W starzeniu się skóry dochodzi do degradacji włókien obecnych w skórze, przez co traci swój młodzięczy wygląd. Poprzez zachodzące zmiany na tle morfologicznym, biochemicznym i biofizycznym skóra traci swoje właściwości ochronne. Stosowane są techniki pozwalające na stymulowanie skóry do autoregeneracji, oraz techniki modelowania twarzy, polegające na wypełnianiu ubytków i uwypukleniu miejsc, które utraciły jędrność. W uzupełnianiu ubytków i korekcji owalu twarzy używane są: kwas hialuronowy, hydroksyapatyt wapnia, kwas L-polimlekowy, poliprolakton i kolagen. Kwas hialuronowy jest najczęściej stosowaną substancją do wypełniania ubytków. Hydroksyapatyt wapnia po poddaniu metod bioinżynierii służy jako pół trwały wypełniacz tkanek miękkich tworzący rusztowanie dla komórek w tym: osteoblastów i fibroblastów. Kwas L-polimlekowy stosowany jest w miejscach o widocznym ubytku tkanki miękkiej, nie stosuje się go do wypełniania pojedynczych zmarszczek. Kolagen w celach estetycznych jest wykorzystywany jako składnik formułacji kosmetycznych, ale równie często pełni rolę wypełniacza tkankowego. Stosowanie preparatów kosmetycznych pozwala na niwelowanie drobnych zmarszczek i niedoskonałości skóry, aby uzyskać pożądane efekty odbudowania ubytków niezbędne jest zastosowanie technik z użyciem wypełniaczy. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, czasem o nieodwracalnych skutkach, zabiegi z użyciem wypełniaczy powinny być przeprowadzane przez wykwalifikowaną i doświadczoną osobę.

1. Wstęp

Starzenie się organizmu jest złożonym procesem. Wpływ na szybkość i postępowanie zmian mają czynniki egzogenne i endogenne, w tym głównie predyspozycje genetyczne, starzenie biologiczne organizmu, palenie tytoniu, nadmierna ekspozycja na promieniowanie UV. Wewnętrzne starzenie się organizmu powoduje szereg zmian w skórze, dochodzi do spłaszczenia brodawek skórnych na granicy skórno-naskórkowej, osłabienia bariery naskórkowej, zmniejszenia liczby komórek Langerhansa, fibroblastów, i naczyń krwionośnych, oraz atrofii skóry. Objawem starzenia się skóry jest utrata napięcia i elastyczności. W spowolnieniu procesu ma znaczenie wiele czynników. Utrata kolagenu, elastyny i kwasu hialuronowego w macierzy zewnątrzkomórkowej prowadzi do powstawania zmarszczek i zwióczenia skóry. Remodeling skóry i zachodzące w tym czasie procesy zostały określone jako dermatoporoza. Obecnie poszukuje się substancji silnie hamujących lub odwracających proces starzenia się skóry. Stosowane są techniki pozwalające na stymulowanie skóry do autoregeneracji, oraz techniki modelowania twarzy, polegające na wypełnianiu ubytków i uwypukleniu miejsc, które utraciły jędrność. (Fakhari i Berkland 2013; Macierzyńska i in. 2014; Pawlaczyk i in. 2011)

2. Opis zagadnienia

W starzeniu się skóry dochodzi do degradacji włókien obecnych w skórze, przez co traci swój młodzięczy wygląd. Poprzez zachodzące zmiany na tle morfologicznym, biochemicznym

i biofizycznym skóra traci swoje właściwości ochronne. Dodatkowo ze względu na ubytek tkanki podskórnej naturalne wypukłości na twarzy się spłaszczają, pojawiają się zmarszczki. Pracujące mięśnie powodują powstawanie zmarszczek dynamicznych, początkowo są widoczne jedynie w skurczu mięśnia, wraz z upływem czasu się utralają. Zmarszczki statyczne są spowodowane utratą napięcia i elastyczności tkanek. Naskórek i skóra właściwa w starzeniu chronologicznym ulegają zanikowi, przez zmniejszenie liczby fibroblastów i mastocytów, produkcji kolagenu typu I i III, natomiast wzrasta synteza metaloproteinaz. W obu typach starzenia aktywność ochronna skóry jest zaburzona, gojenie ran jest opóźnione, dochodzi do szeregu zmian prowadzących do coraz silniejszych uszkodzeń. (Fakhari i Berkland 2013; Macierzyńska i in. 2014; Pawlaczyk i in. 2011)

3. Przegląd literatury

Techniki wolumetryczne wymagają precyzji i kwalifikacji od osoby wykonującej zabieg. W uzupełnianiu ubytków i korekcji owalu twarzy używany jest najczęściej kwas hialuronowy. Do zabiegów są stosowane również wypełniacze takie jak: hydroksyapatyt wapnia, kwas L-polimlekowy, poliprolakton i kolagen, które dodatkowo stymulują fibroblasty do produkcji kolagenu. Wypełniacze tkankowe muszą charakteryzować się wysokim bezpieczeństwem stosowania. W zależności od techniki podania można uzyskać różnorodne efekty estetyczne. Dwuwymiarowe modelowanie twarzy polega na wypełnieniu odpowiednim wypełniaczem jedynie zmarszczek, bez wpływu na kontur twarzy. Trójwymiarowe modelowanie pozwala na rekonstrukcję ubytków tkanek, w tym policzków, nosa, fałd nosowo-wargowych, ust. Wypełniacze tkanek miękkich uzupełniają przestrzeń w tkance, dodatkowo stymulując fibroblasty do syntezy kolagenu. Ze względu na czas pozostawania w skórze dzieli się na tymczasowe, półtrwałe (utrzymujące się co najmniej 18 miesięcy) i stałe. (Fakhari i Berkland 2013; Macierzyńska i in. 2014; Pawlaczyk i in. 2011)

Idealny wypełniacz powinien charakteryzować się:

- Bezpieczeństwem,
- Łatwością użycia,
- Powtarzalnością uzyskanych efektów,
- Jak najkrótszym czasem rekonwalescencji,
- Brakiem dyskomfortu dla pacjenta,
- Przewidywalnymi efektami,
- Brakiem przemieszczania się miejsca aplikacji,
- Brakiem reakcji alergicznych, podrażnień i działań niepożądanych,
- Długotrwałą, ale nie permanentną trwałością w tkance. (Macierzyńska i in. 2014; Żelaszczyk i in. 2012)

Do wprowadzenia wypełniaczy w głąb skóry najczęściej są stosowane techniki:

- Promieniowa (wachlarzowa) - pozwala na uzupełnienie objętości na większym obszarze zabiegowym, polega na wprowadzeniu igły a następnie częściowym wycofaniu, tak aby ponowić iniekcję, tak aby przypominała wachlarz,
- Wkluc seryjnych - stosowana w przypadku płytkich zmarszczek, wykonywane są seryjne wklucia na całej długości zmarszczki, poszczególne depozyty zlewają się ze sobą w skórze tworząc ciągłą linię,
- Naprzemienna (krzyżowa) - technika w zabiegach modelujących policzki i kości policzkowe, w trakcie zabiegu wykonywane są równoległe wklucia, a następnie prostopadłe, tak aby uzyskać kształt kwadratu,
- Liniowa - przeznaczona głównie do korekty zmarszczek średnio głębokich, oraz zmarszczek wokół ust, preparat podaje się pod kątem 30°, następnie delikatnie wyciąga igłę ze skóry. W zależności od kierunku zwrócenia ścicia igły, w przypadku zwrócenia ku górze preparat

jest podawany w okolicę powierzchniową skóry właściwej, w odwrotnym ułożeniu preparat jest deponowany w warstwie głębokiej skóry właściwej.

- Płaska (wsteczna) - igła jest wprowadzona na całą długości, preparat jest wstrzykiwany w trakcie wyciągania igły z tkanki. Wypełniacz podawany w ten sposób jest rozłożony równolegle na całą długości. (Przyłipiak 2014)

Kwas hialuronowy (Hyaluronic Acid, HA) jest najczęściej stosowaną substancją do wypełniania ubytków, jest zdolny do wiązania 1000 cząsteczek wody ze swoją 1 cząsteczką. Jest naturalnie występującym w skórze polisacharydem. Charakteryzuje się wysoką biogodnością i zdolnością do biodegradacji. Nie powoduje alergii, nie wykazuje specyficzności gatunkowej ani tkankowej jak kolagen. W skórze jest elementem strukturalnym, oraz pełni szereg funkcji związanych z interakcjami receptorów na powierzchni komórek. Działa immunosupresyjnie i angiogennie. Największe nagromadzenie HA występuje w tkance mózgowej, chrząstce szklistej i płynie mazi stawowej. Wraz z wiekiem zmniejsza się jego ilość w skórze. Jego struktura jest jednolita, przez co pozbawiony jest potencjalnych właściwości immunogennych. Okres półtrwania HA w tkance wynosi jedynie od 1 do 2 dni. Aby wydłużyć jego żywotność HA poddaje się sieciowaniu. Produktem reakcji są stabilne makrocząsteczki o tych samych właściwościach, ale nie rozpuszczające się w wodzie. Usieciowanie modeluje właściwości mechaniczne, lepkość, rozpuszczalność, szybkość degradacji i właściwości biologiczne kwasu hialuronowego. Stopień usieciowania określa trwałość i biokompatybilność preparatu. W zależności od usieciowania może być stosowany jako stymulator do regeneracji skóry, redukcji zmarszczek, wypełnienia bruzd nosowo-wargowych, powiększenia ust, bądź do technik wolumetrycznych. Wypełniacze z kwasem hialuronowym dzieli się na jednofazowe, czyli kombinację HA o wysokiej i niskiej masie cząsteczkowej, oraz dwufazowe, składające się z stabilizowanego HA zawieszonogow nieusieciowanym HA. Preparaty jednofazowe są bardziej wrażliwe na czynniki mechaniczne, mogą się odkształcać pod wpływem nacisku. Ze względu na właściwości stabilizujące, nawilżające i amortyzujące, wysoką kompatybilność HA wykazuje wysokie bezpieczeństwo stosowania i jest idealnym materiałem do wypełniania tkanek miękkich. Jest stosowany w procedurach chirurgicznych i diagnostyce. Rozpad kwasu hialuronowego jest procesem stopniowym, mogącym zachodzić na drodze enzymatycznej bądź nie. W degradacji HA biorą udział: hialuronidaza, β -D-glukuronidaza i β -N-acetylohekszoaminidaza. Hialuronidaza rozcina cząsteczki o wysokiej masie na mniejsze fragmenty, pozostałe enzymy rozkładają pocięte fragmenty poprzez usunięcie redukujących cukrów końcowych. Preparaty z HA różnią się źródłem pochodzenia, stężeniem, wielkością cząstek w preparacie (jeśli są obecne), stopniem i rodzajem usieciowania, oraz obecnością lub brakiem znieczulenia w składzie. Dawniej HA był pozyskiwany z kogucich grzebieni, aktualnie stosuje się techniki biotechnologiczne. (Anderegg et al. 2014; Burdick i Prestwich 2011; Chun et al. 2016; Fakhari i Berkland 2013; Khunmanee et al. 2017; Macierzyńska i in. 2014; Przyłipiak 2014;)

Hydroksyapatyt wapnia (CaHa) naturalnie występuje w zębach i kościach. Jako wypełniacz składa się z cząsteczek syntetycznego CaHa zawieszonych w wodnym żelu z wody, gliceryny i karboksymetylocelulozy. Hydroksyapatyt wapnia po poddaniu metod bioinżynierii służy jako pół trwałe wypełniacz tkanek miękkich tworzący rusztowanie dla komórek w tym: osteoblastów i fibroblastów. W zależności od głębokości zdeponowania preparatu będzie stymulował inny typ komórek. Jeśli zostanie podany do przestrzeni podokostnej wzmocni syntezę komórek tkanki kostnej, po podaniu do tkanek miękkich będzie stymulował produkcję kolagenu przez fibroblasty. Nieprawidłowe zdeponowanie wypełniacza będzie owocować brakiem skuteczności preparatu, bądź nieprawidłowym miejscem odkładania się kolagenu. Najczęściej CaHa podaje się w fałdy nosowo-wargowe, linie marionetki, zagłębienia w okolicach przedpoliczkowych, zmarszczki wokół ust, okolicę jarzmową, kąciki ust, zagłębienie brody, oraz grzbietową powierzchnię dłoni. Preparat nie jest przeznaczony do wykonywania powierzchniowych iniekcji, oraz do iniekcji w ruchomych obszarach takich jak usta, czy okolica nad krawędzią oczodołu. Podanie preparatu w te miejsca. grozi powstaniem przemieszczających grudek. Hydroksyapatyt wapnia oprócz wypełnienia ubytków działa jako stymulator tkankowy, długotrwale pobudza syntezę kolagenu, zapewnia uzyskanie długotrwałych efektów. Efekty pozabiegowe utrzymują się około 1 roku, jednak na trwałość efektów wpływa

również technika podania, miejsce wykonania depozytów, wiek pacjenta oraz szybkość metabolizmu. (Macierzyńska i in. 2014; Nicer 2016; Przyłipiak 2014)

Kwas L-polimlekowy (PLLA - poly-L lactic acid) jest syntetycznym biodegradowalnym i bioresorbowalnym polimerem. Po podaniu do tkanki ulega wchłanianiu i powolnej biodegradacji. Stosowany jest w miejscach o widocznym ubytku tkanki miękkiej, nie stosuje się go do wypełniania pojedynczych zmarszczek. Występuje w postaci proszku. Minimalny czas pomiędzy rozpuszczeniem produktu a jego iniekcją wynosi 2 godziny, po 12-24 godzinach produkt może ulegać granulacji i zamykać światło igły. Osoba wykonująca zabieg musi przestrzegać ściśle zaleceń technik iniekcji, aby zapobiec działaniom niepożądanych. Wstrzykiwany jest w 0,1-0,2 ml depozytach. Efekt wypełnienia tkanki pojawia się po kilku tygodniach od zabiegu. W miejscach podania preparatu dochodzi do zwiększonej syntezy kolagenu typu I, uzyskany efekt wypełnienia tkanki może się utrzymywać nawet do 2-3 lat. Kwas L-polimlekowy stosuje się do wypełniania ubytków takich jak bruzdy, zmarszczki, fałdy skórne, blizny, oraz do rewitalizacji skóry starzejącej się. Aby zachować wysoki margines bezpieczeństwa należy przestrzegać zasad takich jak: wykonanie 5 minutowego manualnego masażu w celu równomiernego rozprowadzenia produktu, preparatu nie podaje się w trakcie wysuwania igły (zapobiega to przemieszczeniu się wypełniacza w skórze właściwej) oraz unikanie nadmiernego wypełniania tkanki poddanej zabiegowi ze względu na długotrwałe oczekiwanie na efekty zabiegowe. Należy unikać iniekcji domięśniowych ze względu na możliwość zbierania się preparatu w grudki. (Macierzyńska i in. 2014; Nicer 2016)

Poliprolakton (PCL) jest bioresorbowalnym poliestrem stosowanym w formułacjach wielu substancji medycznych. W pierwszej fazie bioresorpcji tuż po wstrzyknięciu wypełniacza średnia długość łańcucha PCL ulega skróceniu. Masa i objętość podanego preparatu są niezmienione. Faza druga polega na utracie masy całkowitej na drodze bioresorpcji, a następnie wydaleniu preparatu z organizmu. Po podaniu preparatu dochodzi do stymulowania naturalnej odpowiedzi organizmu na wstrzyknięty implant. Nośnik żelowy jest stopniowo resorbowany przez makrofagi. Gładkie mikrosfery PCL obecne w preparacie stymulują neokolagenezę, aby uzupełnić ubytki w objętości zresorbowanego nośnika. Mikrosfery nie są fagocytywane przez makrofagi ze względu na rozmiar i charakterystyczną idealnie gładką powierzchnię. Mikrosfery PCL zostają otoczone pojedynczą warstwą makrofagów, wytwarzana jest struktura nowego kolagenu. Wytworzony kolagen w pierwszych dwóch tygodniach od podania stymulatora jest kolagenem typu I i III, powyżej 2 tygodni wytwarzany jest jedynie kolagen typu I. Nowe struktury kolagenu tworzą rusztowanie, które zwiększa objętość tkanki miękkiej. Wielkość mikrosfer powinna wynosić 25-50 µm, cząsteczki poniżej 15 µm, oraz nieregularnym kształtem powierzchni ulegają fagocytozie i mogą zostać przetransportowane do węzłów limfatycznych. Działaniem niepożądanym stosowania mikrosfer o nieodpowiednim kształcie może być stan zapalny i ziarniniaki jako reakcja na ciało obce. (Nicer 2016)

Kolagen jako składnik skóry właściwej również ma wpływ na proces starzenia się skóry. Ze względu na swoje właściwości od dawna był stosowany do rekonstrukcji tkanek w medycynie, w tym naczyń krwionośnych i serca. Należy do grupy naturalnych polimerów, jest dominującym składnikiem macierzy pozakomórkowej. Jest białkiem strukturalnym, wpływa na właściwości tkanek w których się znajduje. Swoje szerokie zastosowanie w medycynie estetycznej zawdzięcza nietoksyczności, biozgodności oraz powszechnemu występowaniu. W celach kosmetycznych kolagen jest wykorzystywany jako składnik formułacji kosmetycznych, ale równie często pełni rolę wypełniacza tkankowego. Wbrew powszechnemu przekonaniu kolagen zawieszony w preparatach kosmetycznych nie penetruje w głąb naskórka, przez co działa jedynie na jego powierzchni. Zapobiega jedynie przetransportowi wody, oraz tworzy film zabezpieczający przed działaniem negatywnych czynników z zewnątrz. Ze względu na pochodzenie produkty kolagenowe dzieli się na syntetyczne, pozyskiwane metodami biotechnologicznymi przez hodowanie żywych fibroblastów, oraz naturalne. Kolagen pochodzenia naturalnego może być pozyskiwany z tkanek zwierzęcych (ksenogeniczny), otrzymywany z tkanek ludzkich (allogeniczny), bądź pozyskiwany z własnych tkanek (autogeniczny). Wypełniacze na bazie kolagenu wykorzystuje się głównie w korekcji zmarszczek, modelowaniu konturu twarzy, wypełnianiu ubytków, blizn zanikowych. Ze względu na czas wchłaniania preparatu można go podzielić na wypełniacze czasowe,

czyli wchłanialne, bądź preparaty stałe, niewchłanialne. Wypełniacze z kolagenem stanowią grupę najstarszych preparatów stosowanych w technikach wolumetrycznych. Kolagen jest produktem tanim i łatwym w produkcji, daje powtarzalne wyniki, nie wykazuje działania toksycznego i rakotwórczego. Podstawową wadą wypełniaczy z kolagenem jest ilość występujących działań niepożądanych. Dodatkowo istnieje niewielka szansa transmisji, wraz z podaniem preparatu ksenogenicznego lub allogenicznego, wirusów i prionów. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po podaniu kolagenu ludzkiego jest znacznie niższe niż w przypadku preparatów zawierających kolagen odzwierzęcy. Najnowszym osiągnięciem jest produkt zawierający w swoim składzie zawiesinę żywych kultur fibroblastów i macierzy zewnątrzkomórkowej pochodzących ze skóry pacjenta. Wadą jest wysoka cena terapii w odniesieniu do innych wypełniaczy. (Lee et al. 2001; Żelazarczyk i in. 2012)

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, czasem o nieodwracalnych skutkach, zabiegi z użyciem wypełniaczy powinny być przeprowadzane przez wykwalifikowaną i doświadczoną osobę. Możliwe komplikacje pozabiegowe można podzielić na wczesne i późne. Wczesne występują do kilku godzin po zabiegu, zazwyczaj ustępują do jednego tygodnia. Niejednokrotnie wystąpienie nagłych działań niepożądanych może prowadzić do zagrożenia zdrowia i życia pacjenta. Do najczęstszych powikłań po zabiegach z użyciem wypełniaczy zalicza się reakcje o charakterze przemijającym. Są to głównie: zaczerwienienie, obrzęk tkanek, podbiegnięcia krwawe, tkliwość, ból, uczucie dyskomfortu w miejscach wkłuć. Do znacznie poważniejszych powikłań zalicza się reakcje alergiczne na podany preparat lub użyty środek znieczulający, niewłaściwe umiejscowienie się preparatu, prześwitywanie preparatu przez skórę, pojawienie się grudek. Ciężkie powikłania występujące niezwykle rzadko. Zalicza się do nich: martwica tkanek poprzez podanie preparatu do światła naczynia i jego zaczerwienie, co prowadzi do niedotlenienia i martwicy tkanki w okolicy zabiegowej, embolizacja tętnicy środkowej siatkówki poprzez nieprawidłowe podanie wypełniacza w okolicy gładziny czoła, reakcja zapalna spowodowana zakażeniem, często związane z niecałkowitym zachowaniem zasad aseptyki. (Cohen et al. 2015; Grunebaum et al. 2009; Zielke et al. 2008)

4. Podsumowanie

Starzenie się skóry jest stymulowane przez wiele czynników. Zmiany zachodzące w skórze pogłębiają się wraz z wiekiem. Stosowanie preparatów kosmetycznych pozwala na niwelowanie drobnych zmarszczek i niedoskonałości skóry, aby uzyskać pożądane efekty odbudowania ubytków tkanek niezbędne jest zastosowanie technik z użyciem wypełniaczy. Obecnie na rynku są dostępne preparaty pełniące rolę wypełniaczy i stymulatorów tkankowych, pozwalają one na uzyskanie zadowalających efektów bez korzystania z mocno inwazyjnych zabiegów. Dodatkowo nie wymagają długiego czasu rekonwalescencji. Pozwalają nie tylko na wypełnienie ubytków w tkankach, ale również stymulują fibroblasty do syntezy kolagenu. Najczęściej stosowany jako wypełniacz kwas hialuronowy jest naturalnie występującym składnikiem ludzkiej skóry. Ze względu na duże bezpieczeństwo znalazł zastosowanie w wielu gałęziach medycyny i kosmetologii. Decydując się na wykonywanie zabiegów z użyciem wypełniaczy należy bezwzględnie wykluczać przeciwwskazania do zabiegu, a także stosować się do zalecanych technik iniekcji preparatu.

5. Literatura

- Anderegg U, Simon JC, Averbek M (2014) More than just a filler - the role of hyaluronan for skin homeostasis. *Experimental Dermatology* 23: 295–303.
- Burdick JA, Prestwich GD (2011) Hyaluronic Acid Hydrogels for Biomedical Applications. *Advanced Materials* 23(12): 1–31.
- Chun C, Lee DY, Kim JT et al. (2016) Effect of Molecular Weight of Hyaluronic Acid (HA) on Viscoelasticity and Particle Texturing Feel of HA Dermal Biphasic Fillers. *Biomaterials Research* 20(24): 1–7.

- Cohen JL, Biesman BS, Dayan SH et al. (2015) Treatment of Hyaluronic Acid Filler-Induced Impending Necrosis with Hyaluronidase: Consensus Recommendations. *Aesthetic Surgery Journal* 35(7): 844–849.
- Fakhari A, Berkland C (2013) Applications and Emerging Trends of Hyaluronic Acid in Tissue Engineering, as a Dermal Filler, and in Osteoarthritis Treatment. *Acta Biomaterialia* 9(7): 1–29.
- Grunebaum LD, Allemann IB, Dayan S et al. (2009) The Risk of Alar Necrosis Associated with Dermal Filler Injection. *Dermatologic Surgery* 35: 1635–40.
- Khunmanee S, Younghyen J, Park H (2017) Crosslinking Method of Hyaluronic-Based Hydrogel for Biomedical Applications. *Journal of Tissue Engineering* 8: 1–16.
- Lee CH, Singla A, Lee Y (2001) Biomedical Applications of Collagen. *International Journal of Pharmaceutics* 221: 1–22.
- Macierzyńska A, Pierzchała E, Placek W (2014) Volumetric Techniques: Three-Dimensional Midface Modeling. *Postepy Dermatologii i Alergologii* 31(6): 388–91.
- Nicer K (2016) Stymulatory Tkankowe – Jedna Kategoria, Wiele Możliwości Terapeutycznych ... *Dermatologia i Kosmetologia* 11(4).
- Pawlaczyk M, Lelonkiewicz M, Witkowska A (2011) Dermatoporoza Chorobą Skóry Indukowaną Procesem Starzenia. *Geriatrics* 5: 303–8.
- Przyłipiak A (2014) Podstawy Medycyny Estetycznej Podręcznik Dla Studentów Kosmetologii.
- Zielke H, Wölber LW, Wiest L et al. (2008) Risk Profiles of Different Injectable Fillers: Results from the Injectable Filler Safety Study (IFS Study). *Dermatologic Surgery* 34(3): 326–335.
- Żelaszczyk D, Waszkielewicz A, Marona H (2012) Kolagen – Struktura Oraz Zastosowanie w Kosmetologii i Medycynie Estetycznej. *Estetologia Medyczna i Kosmetologia* 2(1): 14–20.

10. Trądzik różowaty – nowoczesne spojrzenie na terapię

Acne Rosacea – a modern look on therapy

Wojciechowska Karolina⁽¹⁾, Gład Patrycja⁽¹⁾, Straszak Dominik⁽¹⁾, Widelska Gabriela⁽²⁾,
Rosińska Agata⁽¹⁾

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

⁽²⁾Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. farm. Dariusz Matosiuk

Wojciechowska Karolina: wojciechowska.karolina141@gmail.com

Słowa kluczowe: rumień, teleangiektazje, rhinophyma, eksfoliacja, zabiegi kosmetyczne

Streszczenie

Trądzik różowaty jest przewlekłym stanem zapalnym skóry. Zmiany skórne dotyczą głównie okolicy twarzy w części środkowej. Patomechanizm jest złożony, indukowany przez wiele czynników. Leczenie oraz pielęgnacja skóry uzależnione jest od stadium choroby, a także jej nasilenia. Całkowite wyleczenie jest niemożliwe. Wiele substancji aktywnych wykazuje działanie antyoksydacyjne, wzmacniające i uszczelniające naczynia krwionośne, zapobiegając powstawaniu zacerwienia. Stosowane peelingi chemiczne wspomagają terapię, dodatkowo zmniejszając zmiany obecne na skórze. W terapii zmian przerostowych obecnie największe znaczenie mają techniki laserowe, pozwalają na uzyskanie najlepszych efektów kosmetycznych, przy zachowaniu dużego marginesu bezpieczeństwa.

1. Wstęp

Trądzik różowaty (Rosacea, Acne rosacea) jest częstą przypadłością osób w wieku dojrzałym. Spotykany jest wśród jasnych fototypów skóry, rzadziej w innych, u dzieci niezwykle rzadko. Dotyczy od 1 do 10% populacji. Mechanizm patogenezy nie jest jednoznaczny i do końca poznany. W trakcie terapii najważniejsze jest ograniczanie działania czynników drażniących, odpowiednia pielęgnacja skóry, oraz przestrzeganie zaleceń lekarza prowadzącego. (Chudek i Urtnowska-Jopek 2018; Picardo et al. 2017; Sobottka i Lehmann 2009; Surgiel-Gemza i Gemza 2018)

2. Opis zagadnienia

Trądzik różowaty jest przewlekłym stanem zapalnym skóry. W przeciwieństwie do trądziku pospolitego pierwsze objawy choroby pojawiają się ok. 20-30 roku życia, najczęściej u osób z tendencją do powstawania rumienia na wypukłych częściach twarzy. Charakterystyczna jest progresja zmian w kolejnej dekadzie życia, oraz maksimum nasilenia ok. 40-50 roku życia. Problem ten znacznie częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn, w stosunku 3:1. Natomiast typ przerostowy częściej dotyka mężczyzn. Zaostrzenie u kobiet następuje w okresie menopauzalnym, w czasie ciąży, miesiączki i jajeczkowania. Choroba ma charakter przewlekły z okresami zaostrzeń i remisji. Każde kolejne zaostrzenie skutkuje postępującymi uszkodzeniami skóry, oraz nasila objawy choroby. Nie ma terapii znoszącej wszystkie objawy chorobowe. Największe znaczenie ma wczesna diagnoza, oraz jak najszybsze rozpoczęcie leczenia wraz z wyeliminowaniem czynników zaostrzających przebieg choroby, takie jak promieniowanie słoneczne, stres, bardzo niskie i wysokie temperatury. (Brzeziński 2010; Chudek i Urtnowska-Jopek 2018)

3. Przegląd literatury

Zmiany skórne dotyczą głównie okolicy twarzy w części środkowej. Patomechanizm jest złożony, indukowany przez wiele czynników, w tym czynniki genetyczne, łojotokowy typ skóry, zaburzenia naczyniowe, hormonalne, czynniki infekcyjne, atmosferyczne, stres, nieprawidłową

pielęgnacją skóry. Leczenie jest zindywidualizowane i dobrane do podtypu klinicznego, nasilenia zmian skórnych. Promieniowanie UV zaostrza objawy trądziku różowatego. Aż u 81-85% pacjentów zmiany ulegają nasileniu po ekspozycji. UV powoduje poszerzenie naczyń krwionośnych i powstawania rumienia w skórze zdrowej, osłabiona skóra objęta trądzikiem różowatym jest jeszcze bardziej narażona. Promieniowanie słoneczne stymuluje formowanie wolnych rodników uszkadzających błony biologiczne. Wzrasta ekspresja czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) na keratynocytach oraz ilość cytokin prozapalnych. Zwiększa się aktywność metaloproteinaz, które przenikając do głębszych warstw naskórka uszkadzają macierz zewnątrzkomórkową naczyń krwionośnych i skóry. Stymulowana jest reakcja zapalna. Makrofagi i neutrofile, w odpowiedzi na produkty rozpadu tkanek i uwolnione cytokiny prozapalne z udziałem wolnych rodników, kumulują się w naskórku zaostrzając toczący się proces. Promieniowanie UV wpływa na zaburzenia naczyniowe jak i na proces zapalny. Równie ważną rolę w patogenezie trądziku różowatego odgrywają bytujące na skórze drobnoustroje. Najczęściej u pacjentów ze zmianami na skórze potwierdza się obecność *Demodex folliculorum*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus oleronius*, *Bacillus quintana*, *Staphylococcus epidermidis* czy *Chlamydia pneumoniae*. Drobnoustroje te bytując na powierzchni skóry indukują proces zapalny stymulując keratynocyty do wydzielania chemokin, cytokin prozapalnych i proangiogennych. W wyniku zachodzących zmian naturalna równowaga mikroflory bakteryjnej zostaje zaburzona. Stymulowany przez drobnoustroje układ immunologiczny nasila procesy zapalne, naczynia krwionośne się poszerzają. Początkowy mijający rumień ewoluuje do postaci utrwalonej, a następnie typu grudkowo-krostkowego. Rozwój objawów wskazuje na istotność zaburzeń naczyniowych w rozwoju choroby. Pierwsze oznaki rozpoczynają się od stadium prerosacea, czyli przemijającego rumienia, którego czas utrzymywania stopniowo wydłuża się aż do powstania rumienia trwałego. Dodatkowo dochodzi do poszerzenia drobnych naczyń krwionośnych, czyli powstania teleangiektazji. Badania wykazują wzmożony przepływ krwi u chorych na trądzik różowaty. W zmienionych chorobowo naczyniach krwionośnych wzmożony jest przepływ krwi. (Brzeziński 2010; Chudek i Urtnowska-Jopek 2018; Mehrholz i in. 2016; Picardo et al. 2017; Placek i Wolska 2016; Steinhoff et al. 2016; Surgiel-Gemza i Gemza 2018)

Od 2002 roku trądzik różowaty został podzielony na cztery główne klasy przez Międzynarodowe Towarzystwo Trądziku Różowatego:

- Postać rumieniowa z teleangiektazjami (erythematotelangiectatic rosacea),
- Postać grudkowo-krostkowa (papulopustular rosacea),
- Postać ze zmianami przerostowymi (phymatous rosacea),
- Postać oczna (ocular rosacea). (Surgiel-Gemza i Gemza 2018)

Postać rumieniowa jest najczęściej spotykaną postacią, dotyczy przemijającego rumienia w środkowej części twarzy. Zaczerwienienie ma charakter nawracający, utrzymujący się do 10 minut, lub może występować w postaci trwałej. W przypadku postaci umiarkowanej lub ciężkiej pojawiają się teleangiektazje. Najczęściej chorzy nie sygnalizują uczucia świądu, czasem pojawia się kłujący ból lub pieczenie. Lokalizacja zmian na małżowinach usznych, karku, górnej części klatki piersiowej, oraz owłosionej skóry głowy jest stosunkowo rzadka, często związana z nadmierną ekspozycją na UV lub czynniki zaostrzające. (Robak i Kulczycka 2010; Surgiel-Gemza i Gemza 2018)

W postaci grudkowo-krostkowej charakterystyczne są kopulaste grudki rumieniowo-obrzękowo na podłożu utrwalonego rumienia. Zmiany najczęściej są zlokalizowane na wypukłych częściach twarzy, jednak z czasem mogą zajmować okolice czerwieni wargowej, nosa, oczu przypominając trądzik pospolity. Trądzik młodzieńczy różnicuje się z Rosacea ze względu na obecność zaskórników, których brak w trądziku różowatym. Obie choroby mogą ze sobą współistnieć, co utrudnia postępowanie terapeutyczne. (Robak i Kulczycka 2010; Surgiel-Gemza i Gemza 2018)

Postać guzkowa, oprócz wykwitów charakterystycznych dla typu rumieniowego i grudkowo-krostkowego jest związana zmianami przerostowymi, prowadzącymi do nierównomiernej architektury skóry oraz formowaniem guzów. Podtyp ten może pojawić się w każdej fazie trądziku różowatego. Najbardziej powszechną postacią jest rhinophyma (grec. Rhis - nos, phyma - wzrost), łagodny guzowaty przerost tkanki nosa. Nos staje się powiększony, sinoczerwony, często ze

znacznymi teleangiektazjami o nierównej powierzchni. Ujścia gruczołów łojowych są poszerzone, a po uciśnięciu tkanki z ujść gruczołów wydobywa się tłusta, mazista wydzielina. W leczeniu zmian przerostowych nosa najlepszy efekt kosmetyczny uzyskuje się stosując metody pozwalające na pozbycie się zmienionej tkanki. Stosowanie antybiotykoterapii nie przynosi pożądanych efektów. Najczęściej stosuje się kriochirurgię, dermabrazję, wycięcie skalpelem, elektrochirurgię, elektrokoagulację, metody ablacji laserem, bądź kombinację powyższych zabiegów. Znacznie rzadziej mogą wystąpić zmiany przerostowe dotyczące środkowej części czoła (metophyma), zmiany przerostowe uszu (otophyma), czy zmiany przerostowe powiek (blepharophyma), zmiany przerostowe podbródka (gnatophyma), czy zmiany przerostowe tkanek nad górną wargą w obrębie rynienki (philtrophyma). (Fink et al. 2018; Robak i Kulczycka 2010)

W około 10-20% przypadków trądziku różowatego choroba przyjmuje postać oczną. Pojawiające się zmiany są trudne w zdiagnozowaniu, zwłaszcza kiedy zmiany chorobowe są umiarkowane, bądź jest ich brak w okolicy twarzy. Nasilenie się zmian grozi ryzykiem utraty wzroku. Pacjenci objęci tym typem choroby są objęci opieką okulistyczną, ze względu na ryzyko poważnych powikłań. (Robak i Kulczycka 2010; Sobottka i Lehmann 2009)

Leczenie oraz pielęgnacja skóry uzależnione jest od stadium choroby, a także jej nasilenia. Całkowite wyleczenie jest niemożliwe, ważne jest aby określić wraz z pacjentem możliwe efekty jakie można uzyskać w trakcie terapii. Brak prawidłowej pielęgnacji skóry, z każdym kolejnym nawrotem choroby będzie prowadzić do pogorszenia się ogólnego stanu skóry, oraz zaostrzenia powstałych zmian. Dobór odpowiedniej pielęgnacji dla skóry objętej trądzikiem różowatym jest trudny ze względu na nadreaktywność naczyń krwionośnych, oraz liczne uszkodzenia w barierze naskórkowej. Ważnym aspektem jest przywrócenie odpowiednich właściwości bariery lipidowej naskórka, pozwalającej na złagodzenie występujących objawów. Preparaty kosmetyczne powinny mieć pH zbliżone jak najbardziej do naturalnego. (Nikiel 2016)

Wśród składników aktywnych wskazane są o właściwościach:

- Uszczelniających i obkurczających naczynia krwionośne,
- Poprawiające mikrokrążenie,
- Przeciwzapalnych, łagodzących,
- Przeciwułtleniających,
- Przeciwobrzękowych,
- Wzmacniających barierę lipidową naskórka,
- Ochronnych,
- Nawilżających. (Nikiel 2016)

Bioflawonoidy wykazują szerokie działanie antyoksydacyjne. Dodatkowo wzmacniają i uszczelniają naczynia krwionośne, zapobiegając powstawaniu zaczerwienienia. W preparatach kosmetycznych charakteryzują się działaniem przeciwzapalnym, przeciwobrzękowym, łagodzącym, oraz delikatnie ściągającym. Najczęściej stosowany jest wyciąg z kasztanowca, ekstrakt z zielonej herbaty, arniki, miłorzębu japońskiego, ruszczyka, żeń-szenia, hibiskusa, oczaru wirginijskiego, cyprysu, diosmina, algi czerwone i brunatne, trokserutyna, hesperydyna. Algi stosowane w trakcie terapii posiadają w swoim składzie tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMPS). Wykazują działanie ochronne na naczynia krwionośne, oraz zapobiegają ścięczeniu skóry. Hamują procesy zapalne, nie dopuszczając do zaostrzenia zmian. (Nikiel 2016)

Oprócz pielęgnacji domowej można dodatkowo stosować zabiegi z zakresu pielęgnacji profesjonalnej. (Chudek i Urtnowska-Joppek 2019)

Kwas migdałowy wykazuje działanie podobne do kwasu glikolowego, jednak ze względu na większą cząsteczkę znacznie wolniej penetruje w głąb skóry, a zatem jest znacznie łagodniejszy. Alfa-hydroksykwasy swoje działanie złuszczące zawdzięczają zdolności do rozrywania wiązań jonowych, przez co zmniejszają przyleganie keratynocytów w warstwie rogowej naskórka. Kwas migdałowy jest bezpieczny nawet dla skór wrażliwych. Alergia na migdały i orzechy wyklucza możliwość wykonania zabiegu. Nie powoduje uwrażliwienia skóry na promieniowanie słoneczne. Dzięki obecności pierścienia aromatycznego wykazuje właściwości lipofilowe. Hamuje wzrost

bakterii. Normalizuje pracę gruczołów łojowych, delikatnie złuszcza martwy naskórek. (Chudek i Urtnowska-Joppek 2019; Stasiorowska i Rodak 2020)

Kwas salicylowy należy do grupy β -hydroksykwasy (BHA). Cząsteczka ma charakter lipofilowy, co ułatwia jej penetrację w cement lipidowy warstwy rogowej naskórka. Kwas salicylowy nie wpływa na skórę właściwą. Przez powinowactwo do tłuszczów dobrze penetruje w głąb mieszków włosowych, oraz gruczołów łojowych upłynniając znajdującą się tam wydzielinę i ułatwiając jej ewakuację na powierzchnię skóry. Dodatkowo wykazuje działanie bakteriostatyczne, przeciwgrzybicze, przeciwzapalne, komedolityczne, seoregulujące. (Chudek i Urtnowska-Joppek 2019; Stasiorowska i Rodak 2020)

Kwas azelainowy jest stosowany głównie w terapii przebarwień. Działa bakteriobójczo, bakteriostatycznie, antyoksydacyjnie, przeciwzapalne, wspomaga leczenie trądziku różowatego. Zmniejsza rumień, działa seoregulująco, hamuje działanie 5-alfa-reduktazy, przez co znacząco obniża ilość wolnych kwasów tłuszczowych w lipidach na powierzchni skóry, które mogą być pożywką dla bakterii. (Chudek i Urtnowska-Joppek 2019; Stasiorowska i Rodak 2020)

Stosunkowo nowym składnikiem terapii w trądziku różowatym są polihydroksykwasy (PHA). Ich mechanizm działania jest analogiczny do AHA, jednak ze względu na znacznie większą cząsteczkę delikatniej złuszcza naskórek, a tym samym. Powoli przenikają w głąb skóry, nie powodując podrażnień. Wykazują działanie antyoksydacyjne, przeciwzmarszczkowe. (Chudek i Urtnowska-Joppek 2019; Stasiorowska i Rodak 2020)

Glukonolakton nie dociera do najniższych warstw naskórka, działa łagodnie, nie powoduje podrażnienia skóry. Wzmacnia barierę naskórkową, spowalnia fotostarzenie skóry, chroni przed szkodliwym działaniem promieniowania UV. (Stasiorowska i Rodak 2020)

Kwas laktobionowy jest substancją silnie higroskopijną, zawdzięcza to 8 grupom hydroksylowym w swojej strukturze. Wykazuje silne właściwości absorpcyjne i retencyjne wody. Tworzy na powierzchni skóry film zapobiegający przetranskórkowej utracie wody (TEWL – Trans Epidermal Water Loss). Działa przeciwzapalnie, regenerująco i łagodząco, przez co ma duże znaczenie w terapii trądziku różowatego i łojotokowego zapalenia skóry. Po regularnym stosowaniu dochodzi do znacznego zmniejszenia w miejscu aplikacji teleangiektazji, oraz stanu zapalnego skóry. Stymuluje syntezę kolagenu znacznie poprawiając gęstość i elastyczność skóry. Dodatkowo kwas laktobionowy wykazuje właściwości regeneracyjne w preparatach przeznaczonych do pielęgnacji pozabiegowej po zabiegach laseroterapii ablacyjnej, peelingach chemicznych, oraz mezoterapii igłowej. (Stasiorowska i Rodak 2020)

Kwas traneksamowy jest syntetycznym aminokwasem o działaniu przeciwkrwotocznym. Od dawna stosowany w zabiegach medycznych, w trakcie zabiegów kardiochirurgicznych, w leczeniu świądu, obrzęku i rumienia, od niedawna został wprowadzony do formułacji produktów kosmetycznych. Jest dedykowany skórom wrażliwym, płytko unaczynionym, z trądzikiem różowatym. Wyrównuje nierówny kolor skóry, niweluje zaburzenia naczyniowe. Blokuję syntetyzowanie i kumulowanie się melaniny w naskórku. Nie może być stosowany w trakcie laktacji ze względu na przedostawanie się do mleka matki. Kwas traneksamowy może być łączony terapią IPL (Intense Pulsed Light), laserem i innymi kwasami. (Stasiorowska i Rodak 2020)

Kwas ferulowy jest pochodną kwasu cytrynowego. W kosmetologii stosowany od niedawna, przeznaczony głównie dla skór wrażliwych. Może być stosowany przez cały rok z zastosowaniem odpowiedniej ochrony przeciwśłonecznej. Delikatnie eksfoliuje naskórek, nie powodując podrażnienia. Wykazuje właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwobrzękowe, fotochronne, rozjaśnia przebarwienia. Działa przeciwzmarszczkowo, oprócz neutralizowania wolnych rodników dodatkowo hamuje syntetyzowanie metaloproteinaz degradujących włókna kolagenowe. (Stasiorowska i Rodak 2020)

Mezoterapia bezigłowa, polega na zjawisku elektroporacji, czyli wspomaganie przenikania cząsteczek aktywnych do głębszych warstw skóry. Zabieg jest bezbolesny, oraz nieinwazyjny. Najczęściej stosowane są preparaty z chlorkiem wapnia. Mezoterapia mikroigłowa charakteryzuje się wysoką skutecznością i krótkim czasem rekonwalescencji. Dzięki mikronakłuciom skóra jest stymulowana do biorewitalizacji, a tym samym składniki aktywne są dostarczane do głębszych warstw. (Chudek i Urtnowska-Joppek 2019; Gawel i Urtnowska-Joppek 2019)

W celu usunięcia zmian naczyniowych, jak i podtypu phyma stosowanych jest wiele metod. Jedną z najbardziej popularnych i najbardziej skutecznych jest laseroterapia. Zmiany naczyniowe są usuwane za pomocą metody selektywnej fototermolizy. Celem działania wiązki laserowej w przypadku skórnych naczyń krwionośnych jest hemoglobina. Spektrum absorpcji hemoglobiny wynosi 418 nm, 542 nm, 577 nm. Przy długości fali 577 nm hemoglobina najsilniej pochłania wiązkę laserową względem innych struktur skóry. Promieniowanie najskuteczniej dociera wtedy do naczyń krwionośnych. Dochodzi do miejscowego podniesienia temperatury w miejscu zabiegowym, w przestrzeni okołonaczyniowej i otaczającej tkance łącznej. Dzięki terapii laserem zostaje skutecznie zmniejszona liczba erytrocytów, a zmiana skóra przybiera jaśniejszy kolor. Najczęściej stosowane są lasery impulsowe. Parametry są dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta. Odpowiednio wybrany laser, długość fali, czas trwania impulsu, przerwy między impulsami i gęstość energii pozwala na skuteczne zamknięcie światła naczynia bez uszkodzenia okolicznych tkanek. W zabiegach laserowych można stosować metodę przezskórną, nie powodującą przerwania ciągłości tkanek, pozwalającą na usunięcie zmian do 3 mm średnicy, oraz technikę wewnątrznaczyniową EVLT (Endovenous Laser Treatment). EVLT polega na wprowadzeniu do wnętrza naczynia światłowodu lasera, a pojedynczy impuls powoduje zamknięcie jego światła. Metoda ta musi zostać poprzedzona wykonaniem badania dopplerowskiego układu naczyniowego. W celu usunięcia zmian powstałych w wyniku poszerzenia większych naczyń krwionośnych najczęściej używany jest laser neodymowo-jagowy Nd:Yag. Szerokie zastosowanie w niwelowaniu teleangiektazji ma również IPL. W odróżnieniu od laserów wiązka emitowana przez IPL nie jest spójna i jednolita. Pożądany efekt jest modulowany poprzez wymienne filtry. Do zamykania naczyń krwionośnych stosowane są długości fal od 585 do 1200 nm. Kierowana wiązka światła z dużą dokładnością, działa jedynie na naczynia zmienione chorobowo. Oprócz zamknięcia światła poszerzonych naczyń krwionośnych dochodzi do pobudzenia syntezy kolagenu i elastyny, stymulowania regeneracji skóry, hamowania powstawania przebarwień. (Krysiak-Zielonka i Kałużna 2019)

Zabieg elektrokoagulacji polega na termicznej denaturacji białek, a tym samym zamknięciu poszerzonych naczyń krwionośnych. W zabiegu stosowany jest prąd stały, który po podniesieniu temperatury w naczyniu powoduje jego natychmiastowe zamknięcie. Metoda jest skuteczna, jednak czasochłonna, oraz niesie ze sobą ryzyko powstawania blizn. Najczęściej zabieg ten jest stosowany w przypadku pojedynczych zmian na niewielkim obszarze zabiegowym. Alternatywą dla pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania elektrokoagulacji jest zabieg krioskleroterapii. Inny zabiegiem stosowanym w celu zamknięcia poszerzonych naczyń krwionośnych jest termokoagulacja. Powoduje termiczną denaturację białek po wprowadzeniu igły do naczynia emitującej falę radiową o wysokiej częstotliwości. Zabiegi polegające na denaturacji białek w naczyniach wymagają bardzo dużej precyzji, a także doświadczenia osoby przeprowadzającej zabieg. W przypadku nieprawidłowo przeprowadzonego zabiegu, bądź nieodpowiedniego przygotowania się pacjenta może dojść do wystąpienia działań niepożądanych takich jak poparzenia skóry w miejscu zabiegowym, powstawanie blizn, keloidów, owrzodzeń, przebarwień bądź miejscowej zakrzepicy. Krioterapia jest stosowana w zależności od wielkości i charakteru zmian na skórze. Czas i sposób schładzania jest dobierany indywidualnie do pacjenta. Zabieg jest alternatywą dla osób z przeciwwskazaniami do farmakoterapii ogólnej i miejscowej. Najbardziej zadowalające efekty są widoczne w początkowym stadium trądziku różowatego. Zaczerwienienie jest widocznie zmniejszone. Terapia przynosi również efekty w fazie grudkowo-krostkowej. (Chudek i Urtnowska-Jopek 2019; Krysiak-Zielonka i Kałużna 2019)

4. Podsumowanie i wnioski

Trądzik różowaty jest powszechnym przewlekłym schorzeniem dotyczącym najczęściej osób dorosłych. Zmiany najczęściej lokalizują się w obrębie skóry twarzy, inne lokalizacje spotykane są znacznie rzadziej. Rosacea oprócz sfery fizycznej dotyczy również sfery psycho-społecznej chorego. Przebieg jest niejednorodny, z częstymi okresami zaostrzeń i remisji. Zmiany najczęściej nasilają się wraz z wiekiem. Znanych jest wiele typów trądziku różowatego, dodatkowo mogą występować znacznie mniej charakterystyczne objawy. Brak jednolitej etiologii powoduje trudności w dopasowaniu odpowiedniego leczenia. Wiele niezależnych od siebie czynników może wpływać na

zaostrenie się choroby. Terapia musi zostać dopasowana do typu i stadium zaawansowania zmian. Całkowite wyleczenie jest niemożliwe, jednak można kontrolować przebieg choroby przy stosując odpowiednią terapię. Zmiany chorobowe można skutecznie ograniczać stosując metody eksfoliacji chemicznej. Laseroterapia jest obecnie bardzo szeroko stosowana zarówno w kosmetologii i dermatologii, pozwala na usuwanie i niwelowanie zmian skórnych, które do tej pory były uznane za nieusuwalne. Brak zadowalających efektów terapii może być spowodowany niedostosowaniem się pacjentek do wskazanych zaleceń.

5. Literatura

- Brzeziński P (2010) Leczenie miejscowe w trądziku różowatym. *Forum Medycyny Rodzinnej* 4(4): 263–272.
- Chudek E, Urtnowska-Joppek K (2018) Rosacea as a disease of modern times - epidemiology, recognition. *Journal of Education, Health and Sport* 8(9): 1139–1150.
- Chudek E, Urtnowska-Joppek K (2019) Postępowanie w terapii trądziku różowatego Cz. I – Profesjonalna pielęgnacja gabinetowa. *Kosmetologia Estetyczna* 8(4): 441–445.
- Fink C, Lackey J, Grande DJ (2018) Rhinophyma: A treatment review. *Dermatologic Surgery* 44(2): 275–282.
- Gawęł E, Urtnowska-Joppek K (2019) Mezoterapia mikroigłowa – aparatura oraz wskazania. *Kosmetologia Estetyczna* 8(5): 607–611.
- Krysiak-Zielonka I, Kałużna O (2019) Problemy cery naczyniowej – charakterystyka i niwelowanie zmian. *Kosmetologia Estetyczna* 8(4): 427–432.
- Mehrholz DM, Nowicki R, Barańska-Rybak WM (2016) Infectious agents in the pathogenesis of rosacea. *Przegląd Dermatologiczny* 103(4): 323–329.
- Nikiel A (2016) Trądzik różowaty – leczenie oraz pielęgnacja skóry. *Kosmetologia Estetyczna* (6): 641–647.
- Picardo M, Eichenfield LF, Tan J (2017) Acne and Rosacea. *Dermatology and Therapy* 7(1): 43–52.
- Placek W, Wolska H (2016) Rosacea - New data on pathogenesis and treatment. *Przegląd Dermatologiczny* 103(5): 387–399.
- Rill JS, Lev-Tov H, Liu G et al. (2019) Dose, duration, and cost: opportunities to improve use of long-term oral antibiotics for people with rosacea. *Journal of Dermatological Treatment* 30(1): 63–67.
- Robak E, Kulczycka L (2010) Trądzik różowaty – współczesne poglądy na patomechanizm i terapię. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 502: 439–450.
- Sobottka A, Lehmann P (2009) Rosacea: A challenging condition with multiple therapeutic options. *Expert Review of Dermatology* 4(4): 413–421.
- Stasiorowska S, Rodak I (2020) Chemoeksfoliacja w gabinecie kosmetologicznym. *Kosmetologia Estetyczna* 9(2): 199–210.
- Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J (2016) Facial erythema of rosacea – Aetiology, different pathophysiologies and treatment options. *Acta Dermato-Venereologica* 96(5): 579–589.
- Surgiel-Gemza A, Gemza K (2018) Trądzik różowaty – metody terapii oraz ocena skuteczności zastosowania kwasu azelainowego i laktobionowego. *Kosmetologia Estetyczna* 7(5): 543–550.

11. Aktualne wytyczne dotyczące leczenia jaskry

Current recommendations for treatment of glaucoma

Olga Wronikowska⁽¹⁾, Maria Zykubek⁽¹⁾, Łukasz Kurach⁽¹⁾, Monika Maciąg^(1,2), Barbara Budzyńska⁽¹⁾

⁽¹⁾Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Barbara Budzyńska

Wronikowska Olga: olga.wronikowska@gmail.com

Słowa kluczowe: okulistyka, farmakoterapia, uszkodzenie widzenia

Streszczenie

Jaskra jest schorzeniem, w którym dochodzi do zwiększenia ciśnienia w gałce ocznej, co z kolei prowadzi do stopniowego uszkodzenia nerwu wzrokowego i pogorszenia, bądź utraty wzroku. Ze względu na fakt, że w najczęściej występującym rodzaju jaskry, zachodzące zmiany są powolne i trudno zauważalne, pacjenci często zgłaszają się do lekarza zbyt późno, gdy nerw wzrokowy jest już znacząco uszkodzony. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie jaskry jako jednostki chorobowej, uwzględniając jej różne rodzaje, związane z odmiennym patomechanizmem powstawania. Przybliżone zostały również dostępne możliwości leczenia, koncentrując się na porównaniu różnych grup leków stosowanych w farmakoterapii jaskry w kontekście ich skuteczności, sposobów stosowania oraz możliwości powodowania działań niepożądanych. Omówione zostały także rekomendacje dotyczące profilaktyki i zapobiegania rozwojowi jaskry, które stanowią element programów zdrowotnych, mających na celu szerzenie wiedzy dotyczącej chorób narządu wzroku, jak również popularyzację regularnych badań kontrolnych.

1. Wstęp

Jaskra (łac. *glaucoma*) stanowi grupę chorób oczu, w których dochodzi do uszkodzenia nerwu wzrokowego i stopniowego pogorszenia widzenia, a w skrajnych przypadkach nawet utraty wzroku (Rękas 2018). Na jaskrę cierpi około 4% światowej populacji, a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Według szacunków, w 2040 roku liczba chorych na jaskrę może wynieść nawet około 110 milionów (w porównaniu do około 65 milionów chorych w 2013 roku) (Tham et al. 2014). Choć w klasyfikacji jaskry figuruje wiele jej rodzajów, wspólną ich cechą jest zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, spowodowane nieprawidłowościami w przepływie cieczy wodnistej. Ciecz wodnista jest to substancja produkowana w komorze tylnej, a gromadząca się w komorze przedniej oka, której głównym zadaniem jest odprowadzanie szkodliwych produktów przemiany materii oraz odżywanie rogowki i soczewki. Prawidłowe ciśnienie cieczy wodnistej utrzymywane jest dzięki jej ciągłemu napływowi i odpływowi, który w przypadku jaskry zostaje zaburzony, a gromadzenie się cieczy zwiększa ciśnienie śródgałkowe stopniowo uszkodzając nerw wzrokowy (European Glaucoma Society 2014). Zazwyczaj do uszkodzenia włókien nerwowych dochodzi bardzo powoli, przez co zdarza się, że niektórzy pacjenci przez lata żyją z chorobą bez świadomości jej posiadania. Ze względu na to, że objawy sugerujące występowanie choroby niekiedy są łagodne i w wielu przypadkach ignorowane, osoby będące w grupie ryzyka powinny regularnie przechodzić badania kontrolne. Wśród alarmujących symptomów, sugerujących konieczność wizyty u lekarza wymienia się pogorszenie widzenia, zwężenie pola widzenia (widzenie tunelowe), widzenie tzw. aureoli wokół źródeł światła, zaczerwienienie i ból oka, jak również niekiedy objawy ogólne obejmujące nudności i wymioty. W zaawansowanych etapach choroby dochodzi do znacznego zwężenia pola widzenia (tzw. widzenie przez dziurkę od klucza), a oko staje się niesprawne, rozróżniając tylko światło, kontury i ruch (Rękas 2018; Wierzbowska i in. 2017).

Ze względu na mnogość rodzajów jaskry, właściwą farmakoterapię dobiera się na podstawie etiologii choroby stale monitorując jej skuteczność. Skuteczność terapii zależna jest nie tylko od

zaordynowanych leków, ale również w dużej mierze od współpracy pacjenta. Większość leków stosowanych w leczeniu jaskry stanowią leki podawane miejscowo do oka, a pożądany efekt terapeutyczny zależy jest między innymi od właściwej metody aplikacji leku. Według raportu Instytutu Ochrony Zdrowia z 2016 roku, choroby oczu stanowią istotny problem społeczny, którego następstwem jest utrudnienie funkcjonowania w społeczeństwie i pogorszenie jakości życia. W porównaniu z osobami zdrowymi, osoby z niepełnosprawnością wzroku częściej doznają upadków i złamań, częściej potrzebują pomocy w wykonywaniu codziennych czynności oraz częściej doświadczają wykluczenia społecznego bądź zawodowego (Raport Instytutu Ochrony Zdrowia 2016). Sprawia to, że choroby oczu, w tym jaskra, stanowią nie tylko fizyczny, ale również psychiczny problem zdrowotny wymagający szerszej analizy w kontekście proponowanej pacjentowi terapii.

2. Opis zagadnienia i przegląd literatury

2.1 Przyczyny występowania i klasyfikacja jaskry

Powszechnie określając omawianą jednostkę chorobową używa się terminu jaskra, mimo iż samo określenie jaskra nie wskazuje z jakim typem choroby mamy do czynienia. Istnieje wiele rodzajów tego schorzenia, związanych z różną przyczyną ich powstawania oraz różnym obrazem klinicznym. Choć klasyfikacja jaskry jest dosyć złożona, ułatwieniem może być podział uwzględniający dwa rodzaje czynników wpływających na jej rozwój. Pierwszym z nich jest przyczyna powstawania choroby, dzięki której możemy rozróżnić jaskrę pierwotną, związaną z powstawaniem zmian w obrębie narządu wzroku bez towarzyszących jej chorób współistniejących oraz jaskrę wtórną, powstającą jako skutek występowania innych dolegliwości bądź urazów w obrębie narządu wzroku lub jako skutek występowania chorób współistniejących. Drugi podział opiera się na obserwowanych zmianach w obrębie oka i klasyfikuje jaskrę na jaskrę otwartego kąta przesączania i zamkniętego kąta przesączania. Kąt przesączania (dokładniej kąt tęczówkowo-rogówkowy) to struktura odpowiedzialna za odpływ cieczy wodnistej z komory przedniej oka. Badanie kąta przesączania przeprowadza się przy użyciu gonioskopii – badania pozwalającego na ocenę jego szerokości. Kiedy kąt przesączania jest zwężony lub zamknięty, odpływ cieczy wodnistej jest utrudniony, a jej nagromadzenie prowadzi do zwiększenia ciśnienia w gałce ocznej. W jaskrze otwartego kąta, mimo że nie dochodzi do zwężenia kąta tęczówkowo-rogówkowego, ciecz wodnista zostaje uwięziona w oku, gdyż uszkodzone zostają struktury odpowiedzialne za jej odpływ. Ciśnienie w oku wzrasta, stopniowo uszkadzając nerw wzrokowy. Ze względu na fakt, że do zmian dochodzi w bardzo powolny sposób, początkowe objawy są tak subtelne, że często są niezauważalne dla pacjenta, a chorzy zazwyczaj zgłaszają się do lekarza dopiero przy silnie zawężonym polu widzenia i dotkliwie uszkodzonym nerwie wzrokowym. W jaskrze zamkniętego kąta, kanał w którym ciecz wodnista odpływa z komory przedniej oka zostaje zwężony lub zamknięty. W przypadku całkowitego zamknięcia kąta, może dojść do tzw. ostrego ataku jaskry. Atak jaskry związany jest z występowaniem bardzo wysokiego ciśnienia w oku, któremu towarzyszą silne objawy, takie jak, ból i drażliwość gałki ocznej, ból głowy, nudności i wymioty. Ostry atak jaskry może być niebezpieczny dla zdrowia i wymaga natychmiastowej konsultacji i pomocy lekarskiej (European Glaucoma Society 2014; Wierzbowska i in. 2017).

Klasyfikacja jaskry, uwzględniająca patomechanizm jej powstawania oraz charakterystyczne objawy (Wierzbowska i in. 2017):

Jaskra otwartego kąta o charakterze pierwotnym

Jaskra pierwotna otwartego kąta

Ryzyko wystąpienia jaskry pierwotnej otwartego kąta zwiększa się wraz z wiekiem a choroba ta występuje u około 1-2% populacji po 40 roku życia, częściej dotykając rasę czarną. Objawia się charakterystycznymi ubytkami w polu widzenia oraz w wyglądzie tarczy nerwu wzrokowego. Do głównych czynników ryzyka wystąpienia tego rodzaju jaskry zalicza się ciekłą rogówkę, krótkowzroczność powyżej 3 dioptrii, nadciśnienie bądź niedociśnienie tętnicze, występowanie migreny, jak również dodatni wywiad rodzinny. Istnieją dwa podtypy jaskry pierwotnej otwartego kąta. Pierwszym z nich jest jaskra z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym,

natomiast, co ciekawe, drugim podtypem jest jaskra normalnego ciśnienia wewnątrzgałkowego, w przypadku której za wystąpienie neuropatii jaskrowej odpowiedzialne są inne czynniki niż ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Jaskra młodzieńcza otwartego kąta

Charakterystyka młodzieńczej postaci jaskry jest podobna do klasycznej jaskry pierwotnej otwartego kąta, jednak początek choroby występuje pomiędzy 10 a 35 rokiem życia. Na rozwój choroby głównie ma wpływ podłoże genetyczne i dodatni wywiad rodzinny.

Nadciśnienie oczne z otwartym kątem przesączania

Nadciśnienie oczne charakteryzuje się podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym przy jednoczesnym zachowaniu prawidłowego pola widzenia, wyglądu tarczy nerwu wzrokowego i włókien nerwowych siatkówki. Nadciśnienie oczne może ulec konwersji do jaskry otwartego kąta, a do czynników ryzyka zalicza się głównie wiek i występowanie niektórych charakterystycznych cech budowy anatomicznej narządu wzroku.

Jaskra otwartego kąta o charakterze wtórnym

Jaskra wtórna otwartego kąta spowodowana przez choroby oczu

Wystąpienie niektórych chorób narządu wzroku może przyczynić się do rozwoju jaskry wtórnej. Zalicza się do nich między innymi: zespół pseudoeksfoliacji, w którym odpływ cieczy wodnistej jest utrudniony z powodu odkładania się materiału ekxfoliacyjnego w przednim odcinku oka, jaskrę barwnikową, w której odpływ cieczy wodnistej jest zmniejszony ze względu na odkładanie się złogów barwnika w siateczce beleczkowania, jaskrę wywołaną patologicznymi zmianami w soczewce, jaskrę związaną z krwotokiem lub guzem wewnątrzgałkowym, jaskrę o podłożu zapalnym, jaskrę pourazową oraz jaskrę wtórną do odwarstwienia siatkówki.

Jaskra wtórna otwartego kąta pochodzenia jatrogennego

Mianem czynników jatrogennych określa się czynniki związane z procesem leczenia. Czynnikiem ryzyka wystąpienia jaskry pochodzenia jatrogennego może być leczenie kortykosteroidami (tzw. jaskra posteroidea), stosowanymi zarówno miejscowo do oka, jak i ogólnie. Jaskra jatrogenna może wystąpić również wtórnie po operacji wewnątrzgałkowej lub wskutek leczenia laserowego.

Jaskra wtórna otwartego kąta spowodowana przyczynami pozagałkowymi

Wśród przyczyn pozagałkowych wymienia się głównie zwiększone ciśnienie w żyłach nadtwardówkowych, zmniejszające odpływ cieczy wodnistej.

Jaskra zamkniętego kąta o charakterze pierwotnym

W przypadku charakterystyki jaskry pierwotnej zamkniętego kąta, należy rozróżnić pojęcia pierwotnego zamknięcia kąta, które charakteryzuje się bezpośrednim kontaktem tęczówki z beleczkowaniem oraz patologicznego zamknięcia kąta, które dodatkowo związane jest z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym i/lub obecnością zrostów. Jaskra pierwotna zamkniętego kąta jest definiowana jako neuropatia nerwu wzrokowego, która rozwija się na skutek zamknięcia kąta przesączania. Pierwotne zamknięcie kąta może ulec konwersji do jaskry pierwotnej zamkniętego kąta, w której obserwuje się opisywaną neuropatię jaskrową.

Ostre zamknięcie kąta

Może wystąpić w przypadku nagłej blokady beleczkowania i związane jest z nagłym wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego. Objawia się osłabieniem ostrości widzenia, widzeniem aureoli wokół źródeł światła, silnym bólem i obrzękiem gałki ocznej, jak również bólem głowy oraz możliwymi nudnościami i wymiotami. Związane jest z koniecznością konsultacji lekarskiej.

Podostre lub okresowe zamknięcie kąta

Charakteryzuje się podobnymi objawami jak ostre zamknięcie kąta, jednak ma dużo łagodniejszy przebieg, a objawy ustępują samoistnie.

Przewlekłe zamknięcie kąta

W przypadku przewlekłego zamknięcia kąta zazwyczaj nie występuje ból ani inne objawy podmiotowe, natomiast dochodzi do powolnego tworzenia się zrostów, co skutkuje przemieszczaniem się tęczówki do przodu w kierunku beleczkowania. W wyniku tego może dojść do uszkodzenia nerwu wzrokowego, co z kolei związane jest z możliwymi ubytkami w polu widzenia.

Jaskra zamkniętego kąta o charakterze wtórnym

Jaskra zamkniętego kąta o charakterze wtórnym związana jest zazwyczaj z występującymi patologiami anatomicznymi bądź funkcjonalnymi różnych elementów narządu wzroku.

2.2 Leczenie jaskry

Według Polskiego Towarzystwa Okulistycznego ogólnym celem leczenia jaskry jest utrzymanie funkcji widzenia i zależnej od niej jakości życia, a wśród celów bezpośrednich wymienia się osiągnięcie docelowego ciśnienia wewnątrzgałkowego, zatrzymanie progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego oraz ustabilizowanie parametrów w badaniu pola widzenia. (Wierzbowska i in. 2017). Na ten moment, leczenie mające na celu obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego jest jedyną udowodnioną metodą, zmniejszającą ryzyko utraty wzroku. Wybierając odpowiedni rodzaj terapii dla pacjenta należy wziąć pod uwagę stopień obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego przez dany lek i odpowiednio dobrać go do stopnia zaawansowania choroby. Należy również przeanalizować obecną sytuację zdrowotną pacjenta, choroby współistniejące i inne przyjmowane na stałe leki, by zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i interakcji. Dobrane leczenie powinno również uwzględniać stopień realnego zaangażowania pacjenta w proces leczenia i możliwość przestrzegania regularnego dawkowania, jak również powinno być dopasowane do jego możliwości finansowych. Farmakoterapię powinno rozpoczynać się od jednego leku, do którego można dołączyć kolejny w przypadku niewystarczającej skuteczności monoterapii. Za skuteczność monoterapii uważa się redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego o co najmniej 20%. Zmniejszenie ciśnienia o mniej niż 10% uważane jest jako brak odpowiedzi na lek i podstawę do wdrożenia politerapii. W przypadku łączenia dwóch różnych leków, zaleca się kojarzenie leków o różnych mechanizmach działania, by nie zwiększać ryzyka wystąpienia działań niepożądanych charakterystycznych dla danej grupy leków. Obecnie, wychodząc naprzeciw wygodzie pacjenta, na rynku dostępne są preparaty złożone zawierające 2 leki jednocześnie. Stosowanie preparatów złożonych w przypadku konieczności wdrożenia politerapii niesie ze sobą wiele zalet, między innymi większą szansę na stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich, większą wygodę podania oraz mniejszą podaż konserwantów w porównaniu do stosowania dwóch leków oddzielnie (Colon et al. 2017; Górska i in. 2017; Mulak 2014; Wierzbowska i in. 2017).

Mając na uwadze fakt, że większość preparatów stosowanych w leczeniu jaskry stanowią preparaty miejscowe stosowane do oka, należy pamiętać, że przewlekłe stosowanie preparatów zawierających konserwanty może mieć negatywny wpływ na powierzchnię oka. Z tego względu, najlepszym wyjściem dla pacjentów z chorobą powierzchni oka bądź alergią na środki konserwujące jest stosowanie preparatów jednodawkowych bez konserwantów (w postaci tzw. jednorazowych minimsów) (Erb et al. 2011; Wierzbowska i in. 2017). Część z tych preparatów powinna być jednak przechowywana w lodówce, co w niektórych sytuacjach życiowych może stanowić utrudnienie. Obecnie do leków najczęściej stosowanych w leczeniu jaskry zalicza się analogi prostaglandyn, β -blokerzy, α_2 -agonistów oraz inhibitory anhidrazy węglanowej. Ważną składową terapii jaskry stanowią również metody operacyjne.

Analogi prostaglandyn

Analogi prostaglandyn znalazły swoje zastosowanie w terapii jaskry ze względu na wykazywanie podobnego działania do naturalnie wytwarzanej prostaglandyny F_{2α} (PGF_{2α}), która ma zdolność zmniejszania ciśnienia śródgałkowego. Obecnie w Polsce, w terapii jaskry stosowane są miejscowo 4 pochodne prostaglandyn, do których należą latanoprost, trawoprost, bimatoprost i tafluprost, różniące się między sobą długością działania i siłą działania hipotensyjnego. Analogi PGF_{2α} mogą być stosowane zarówno w mono- jak i politerapii w połączeniu z innymi lekami. Nie powinno się jednak stosować jednocześnie więcej niż jednego analogu PGF_{2α}, gdyż może prowadzić

to do niepożądanego, paradoksalnego wzrostu ciśnienia w gałce ocznej. Analogi prostaglandyn są podawane raz dziennie i są obecnie lekami pierwszego rzutu w terapii jaskry, które najsilniej obniżają ciśnienie śródgałkowe (25-35%). Analogi prostaglandyn są zazwyczaj dobrze tolerowane i rzadko powodują poważne działania niepożądane, jednak do łagodnych i najbardziej charakterystycznych należy trwała zmiana zabarwienia tęczówki na kolor brązowy. Wynika ona ze zwiększenia ilości melaniny w melanocytach i obserwowana jest zazwyczaj po dłuższym czasie terapii. Kolejnym charakterystycznym skutkiem ubocznym analogów prostaglandyn jest zwiększenie pigmentacji, grubości, długości i ilości rzęs. Działanie to zostało przewrotnie wykorzystane w produkcji odżywek do rzęs, które zawierają niskie stężenia bimatoprostu. Związek ten jednak, poza wydłużeniem i pogrubieniem rzęs, charakteryzuje się również największym potencjałem do powodowania miejscowych reakcji nadwrażliwości, podrażnień, nadżerek rogówki, przekrwienia spojówek czy ciemnienia skóry i powiek. Z cech charakterystycznych poszczególnych związków należy również zaznaczyć, że w przypadku stosowania tafluprostu należy zadbać o skuteczne metody antykoncepcji, gdyż lek ten może mieć szkodliwy wpływ na rozwój płodu. Trawoprost z kolei jest jedynym lekiem z tej grupy, znajdującym swoje zastosowanie w terapii nadciśnienia ocznego lub jaskry u dzieci, gdyż może być stosowany już od 2 miesiąca życia (Baza Leków; Erb et al. 2011).

β-blokery

β-blokery, blokując receptory adrenergiczne, znajdujące się między innymi w różnych częściach gałki ocznej, zmniejszają wytwarzanie płynu śródgałkowego i zwiększają odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, co skutkuje obniżeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego. Leki z tej grupy stosowane są miejscowo w postaci kropli do oczu, zarówno w postaci mono-, jak i politerapii. Wśród β-blokerów w terapii jaskry zastosowanie znalazł tymolol, karteolol oraz betaksolol (kiedyś używany był również metypranolol). Tymolol jest nieselektywnym lekiem β-adrenolitycznym, który występuje na rynku w postaci monopreparatu, jak również w postaci preparatu złożonego z dorzolamidem, latanoprostem, trawoprostem, bimatoprostem, brymonidyną oraz brynzolamidem. Szeroki wachlarz dostępnych preparatów świadczy o użyteczności i skuteczności tego związku w terapii jaskry. Karteolol również należy do grupy nieselektywnych leków β-adrenolitycznych, dobrze przenikających przez rogówkę po podaniu miejscowym. Obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej przez ciało rzęskowe. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą działania miejscowe, między innymi ból oka, uczucie ciała obcego, światłowstręt, zamazane widzenie, zaczerwienienie i pieczenia spojówek i zmniejszenie wydzielania filmu łzowego. W przypadku wchłonięcia do krążenia ogólnego, rzadko mogą pojawiać się działania niepożądane ogólne, wśród których można wymienić spadek ciśnienia tętniczego i związane z nim osłabienie, przejściowe bóle i zawroty głowy oraz duszności i skurcz oskrzeli (szczególnie u astmatyków). Betaksolol, będący wybiórczym blokerem receptorów β₁, jest bezpieczniejszy dla pacjentów chorych na astmę, jednak jego skuteczność w kontekście obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego jest nieco mniejsza. W przypadku terapii z zastosowaniem β-blokerów należy również pamiętać, że ich hamujący wpływ na wytwarzanie cieczy wodnistej ulega osłabieniu wraz z wiekiem oraz przy ich długotrwałym stosowaniu (Baza Leków; Conlon et al. 2017; Mulak 2014).

Agoniści receptora α₂

Obecnie, jedynym przedstawicielem tej grupy leków, stosowanych w przypadku jaskry jest brymonidyna. Brymonidyna jest silnym selektywnym agonistą receptora α₂, zmniejszającym wytwarzanie cieczy wodnistej i zwiększającym odpływ naczyniówkowo-twardówkowy. Na polskim rynku występuje zarówno w postaci monopreparatów, jak również w postaci preparatów złożonych z tymololem lub brynzolamidem. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych, związanych z miejscowym stosowaniem brymonidyny wymienia się podrażnienie oka, uczucie swędzenia, pieczenia czy klucia, alergiczne zapalenie spojówek, jak również obrzęk i przekrwienie powiek, suchość oczu i światłowstręt. W trakcie stosowania leku mogą także wystąpić działania niepożądane ogólne, takie jak, ból i zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, zmęczenie, senność i zaburzenia smaku (Baza Leków; Conlon et al. 2017).

Inhibitory anhydryzy węglanowej

Anhydraza węglanowa jest enzymem, występującym w wielu tkankach organizmu (m.in. oku), katalizująca odwracalną reakcję powstawania jonu wodorowęglanowego z wody i dwutlenku węgla. Inhibitory anhydryzy węglanowej hamują jej odpowiedni izoenzym w wyrostkach ciała rzęskowego oka, prowadząc do zmniejszenia produkcji cieczy wodnistej. Mechanizm tego działania jest związany ze zmniejszeniem szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych, co skutkuje ograniczeniem transportu sodu i płynu, obniżając ciśnienie wewnątrzgałkowe. Wśród leków z tej grupy, stosowanych w terapii jaskry wymienia się dorzolamid, brynzolamid i acetazolamid. Dwa pierwsze stosowane są miejscowo w postaci kropli do oka, a wśród najczęściej występujących działań niepożądanych wymienia się reakcje miejscowe, takie jak ból oka, świąd, pieczenie, przekrwienie, występowanie wydzielin, ale wystąpić mogą również suchość w jamie ustnej i zaburzenia smaku. Ze względu na fakt, że po podaniu do worka spojówkowego, niewielka ilość leku może ulec wchłonięciu do krążenia ogólnego, nie zaleca się równoczesnego stosowania inhibitorów anhydryzy węglanowej miejscowo i doustnie, by nie doprowadzić do wystąpienia silnych działań niepożądanych. Acetazolamid jest przykładem leku z tej grupy stosowanego doustnie, który znalazł swoje zastosowanie nie tylko w terapii jaskry, ale również wykorzystywany jest w leczeniu padaczki, zmniejszania obrzęków czy łagodzenia objawów choroby wysokościowej (Baza Leków; Conlon et al. 2017).

3. Podsumowanie i wnioski

Jaskra jest chorobą zdecydowanie utrudniającą pacjentowi funkcjonowanie w społeczeństwie. Dostępne metody leczenia umożliwiają indywidualizację farmakoterapii, uwzględniając skuteczność i tolerancję na lek, jak również przeciwwskazania do stosowania niektórych z nich ze względu na choroby współistniejące. Prawidłowo dobrana farmakoterapia może zapobiec dalszemu uszkodzeniu nerwu wzrokowego i pogorszeniu widzenia, jednak nie należy zapominać, że najskuteczniejszą metodą zapobiegania rozwojowi jaskry jest odpowiednia profilaktyka. Według raportu Instytutu Ochrony Zdrowia wiedza polskiego społeczeństwa o zakresie chorób oczu jest niewystarczająca, co negatywnie wpływa na zapobieganie i wczesne wykrywanie problemu. Rozwiązaniem może być wdrażanie programów edukacyjnych, mających na celu przybliżyć problematykę chorób oczu i ich leczenia, jak również popularyzacja wykonywania regularnego badania wzroku. Dotyczy to głównie osób po 50. roku życia, u których regularna diagnostyka pozwala na wczesne wykrycie nie tylko jaskry, ale również zaćmy oraz zwyrodnienia plamki żółtej. O regularnych badaniach kontrolnych nie mogą zapominać osoby, u których w wywiadzie rodzinnym występowała jaskra, gdyż znajdują się one w grupie ryzyka pojawienia się choroby. W przypadku jaskry zamkniętego kąta, wczesne rozpoznanie jego zamknięcia pozwala zmniejszyć ryzyko zachorowania na jaskrę, jak również ograniczyć ilość ostrych ataków, które mogą prowadzić do trwałego uszkodzenia wzroku (Raport Instytutu Ochrony Zdrowia, 2016; Wierzbowska i in. 2017).

4. Piśmiennictwo

- Conlon R, Saheb H, Ahmed II (2017) Glaucoma treatment trends: a review. *Can J Ophthalmol* 52(1): 114-124.
- Erb C, Lanzl I, Seidova SF et al. (2011) Preservative-free tafluprost 0,0015% in the treatment of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther* 28(7): 575-585.
- European Glaucoma Society (2014) Terminology and guidelines for glaucoma. The fourth edition, Dogma, Savona, Italy
- Górska M, Terelak-Borys B, Pietruszyńska M i in. (2017) Farmakoterapia jaskry na przełomie XX i XXI wieku – osiągnięcia i nowe możliwości. *Post N Med* 2017; 30(03): 130-134.
- Mulak M (2014) Podstawy diagnostyki i leczenia jaskry według czwartej edycji zaleceń Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego. *Ophtatherapy* 1(3): 177-182.
- Oficjalna Baza Leków (witryna dla lekarzy): <https://bazalekow.mp.pl>

- Raport Instytutu Ochrony Zdrowia: Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwania cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. Warszawa 2016.
- Rękas M (red. wyd. pol. 2018) Jaskra - Basic and Clinical Science Course. Edra Urban & Partner. wyd.2.
- Tham YC, Li X, Wong TY et al. (2014) Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology* 121(11): 2081 – 2090.
- Wierzbowska J, Grabska-Liberek I, Majszyk-Ionescu J i in. Wytoczne diagnostyki i leczenia jaskry (aktualizacja 2017), Polskie Towarzystwo Okulistyczne.

12. Choroby oczu wieku starczego

Age-related eye diseases

Olga Wronikowska⁽¹⁾, Monika Maciąg^(1,2), Maria Zykubek⁽¹⁾, Łukasz Kurach⁽¹⁾

⁽¹⁾Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Barbara Budzyńska

Wronikowska Olga: olga.wronikowska@gmail.com

Słowa kluczowe: okulistyka, uszkodzenie wzroku, starzenie

Streszczenie

Starzenie się organizmu wiąże się z wieloma zmianami w funkcjonowaniu układów i narządów ciała człowieka. Jednym z narządów, dotkniętych procesem starzenia jest narząd wzroku, w którym postępujące zmiany prowadzą do pogorszenia widzenia. Procesy związane ze starzeniem narządu wzroku są nieuniknione i opisuje się je jako naturalne zmiany funkcjonowania wzrokowego. Odrębną grupę stanowią natomiast choroby narządu wzroku, w rozwoju których wiek stanowi podstawowy czynnik ryzyka. Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie problemu chorób narządu wzroku związanych z wiekiem. Przedstawione została charakterystyka chorób takich jak, zaćma, zwyrodnienie plamki żółtej, retinopatia cukrzycowa i cukrzycowy obrzęk plamki oraz zakrzep żyły środkowej siatkówki. W opisie wspomnianych schorzeń zostały uwzględnione ich objawy, etiologia, czynniki ryzyka, jak również możliwe powikłania i metody leczenia. Przedstawione zostały również możliwe działania profilaktyczne, zmniejszające ryzyko rozwoju chorób narządu wzroku związanych z wiekiem.

1. Wstęp

Wraz z wiekiem dochodzi do powstawania szeregu zmian w narządzie wzroku, przy czym tylko część z tych zmian uznaje się za naturalne, wynikające z procesu starzenia. Drugą część stanowią zmiany patologiczne, prowadzące do rozwoju procesów chorobowych. Rozgraniczenie pomiędzy osłabieniem wzroku związanym z wiekiem oraz z tym, związanym z procesem chorobowym bywa trudne do zdefiniowania, a postawienie granicy pomiędzy starością a chorobą wydaje się być bardzo zmienne indywidualnie. Uważa się jednak, że pogorszenie widzenia związane z wiekiem nie powinno zaburzać zdolności funkcjonalnych pacjenta, a jeśli wpływa na zdolności funkcjonalne negatywnie, powinno być podatne na łatwe sposoby korekty (Kilian 2012).

Wraz z wiekiem może dochodzić do upośledzenia funkcji wzrokowych, przy czym nie muszą one być początkiem rozwoju zmian patologicznych. Jednym z przykładów naturalnie postępującego uszkodzenia wzroku związanego z wiekiem jest ograniczenie pola widzenia. Zmniejszenie pola widzenia jest związane z postępującymi zmianami anatomicznymi i funkcjonalnymi w obrębie oka i tkanek sąsiadujących. Do najbardziej prawdopodobnych przyczyn tego zjawiska zalicza się zmniejszenie liczebności komórek nerwu wzrokowego i komórek w obrębie struktur mózgowych odpowiedzialnych za widzenie. Dodatkowo, napięcie mięśnia dźwignacza powieki górnej ulega zmniejszeniu, co przyczynia się do ograniczenia górnego pola widzenia. Widzenie może być również ograniczone wskutek obserwowania linii, plam czy skupisk kropeł przed oczami, które powstają w wyniku zmian jednorodności i funkcjonowania ciała szklistego. Wraz z wiekiem, oprócz ograniczenia pola widzenia, obserwuje się również pogorszenie ostrości wzroku, związane ze zmniejszeniem przejrzystości rogówki i soczewki, jak również w upośledzeniu funkcjonowania fotorceptorów. W wieku starczym, najczęściej obserwowaną wadą wzroku związaną z zaburzeniem ostrości widzenia jest przebiopia (tzw. starowzroczność), w której obserwuje się problemy z odczytaniem małego druku i z wyraźnym widzeniem przedmiotów blisko położonych. Zmiany w widzeniu powstające na skutek przebiopii związane są z twardzeniem soczewki, utratą elastyczności mięśnia rzęskowego oraz pogorszeniem funkcjonowania odżywczej dla oka błony, naczyniówki. Wraz z wiekiem dochodzi również do zmniejszenia ilości receptorów siatkówki,

odpowiedzialnych za widzenie w warunkach niedostatecznego oświetlenia. Następuje zmiana wrażliwości na światło, manifestująca się pogorszeniem widzenia o zmroku i w nocy. Wynika to najprawdopodobniej ze zmętnienia ciała szklistego i soczewki i zmiany w rozpraszaniu światła, szczególnie po zmroku, gdy źrenica się rozszerza. Oprócz zmiany wrażliwości na światło, wraz z wiekiem dochodzi również do zaburzeń w adaptacji do zmieniających się warunków świetlnych. Niedostatecznie szybka adaptacja do warunków świetlnych powoduje uczucie osłepienia przy nagłej zmianie oświetlenia, jak również wolniejsze przyzwyczajanie się oka do nagłej ciemności. Przyczynę stanowi zmiana szybkości zwężania i rozszerzania źrenicy, jak również upośledzenie rozszerzania światła przez mętną soczewkę. U osób starszych obserwuje się również zaburzenie percepcji widzenia głębi i trudności w ocenie odległości. Wraz z wiekiem ograniczeniu ulega również umiejętność rozpoznawania i rozróżniania kolorów, które wydają się bardziej poszarzałe i mniej intensywne. Zmniejsza się również wrażliwość na kontrast, co bezpośrednio przekłada się na większą łatwość w rozpoznawaniu przedmiotów silnie kontrastujących z otaczającym ich otoczeniem (Edbom-Kolarz i Marcinkowski 2011; Kilian 2012; Klein B i Klein R 2013; Srilatha 2011).

Choć opisane powyżej zjawiska uważa się za naturalnie występujące zmiany wynikające ze starzenia się narządu wzroku, istnieje również wiele patologicznych schorzeń, których częstość występowania koreluje ze wzrastającym wiekiem. Procesy chorobowe narządu wzroku mogą być związane zarówno ze zmianami anatomicznymi i funkcjonalnymi oka, jak również mogą być wynikiem występowania chorób współistniejących. Do najczęściej występujących patologicznych zmian w narządzie wzroku, związanych z wiekiem zalicza się zaćmę, zwyrodnienie plamki żółtej, retinopatię cukrzycową i cukrzycowy obrzęk plamki oraz zakrzep żyły środkowej siatkówki. Do schorzeń narządu wzroku związanych z wiekiem i nieujętych w niniejszym opracowaniu można również zaliczyć jaskrę, w której w wyniku zwiększonego ciśnienia w gałce ocznej dochodzi do stopniowego uszkodzenia nerwu wzrokowego i pogorszenia widzenia (Raciborski i in. 2016).

2. Opis zagadnienia i przegląd literatury

2.1 Zaćma

Zaćma (łac. *cataracta*) jest wrodzonym lub degeneracyjnym schorzeniem, prowadzącym do zmętnienia soczewki oka, najczęściej występującym u osób starszych. Obok wad refrakcji, zaćma odpowiada za większość występujących problemów okulistycznych na świecie. Nieleczona, prowadzi do progresywnego pogorszenia wzroku, a niejednokrotnie również jego utraty. W zdrowym oku, promienie światła skupiane są przez soczewkę dokładnie na powierzchni siatkówki, umożliwiając wyraźne widzenie, zarówno z daleka, jak i z bliska. W przypadku rozwoju zaćmy, soczewka ulega zmętnieniu i staje się mniej elastyczna. Prowadzi to do zniekształcenia promieni świetlnych i zmniejszenia ilości światła, które ulega rozproszeniu. Dochodzi do pogorszenia ostrości widzenia, jak również upośledzenia widzenia kolorów, a w przypadku braku leczenia – ślepoty. U chorych na zaćmę obserwuje się pogorszenie widzenia w ciemności, przy jednoczesnym zwiększeniu wrażliwości na światło, które może wywoływać ból (Iwaszkiewicz-Bilikiewicz 2008; Szaflik i in. 2000).

Ze względu na przyczynę powstawania zaćmę można podzielić na:

- zaćmę wrodzoną - występującą najczęściej jako następstwo zmian genetycznych, schorzeń gałki ocznej lub toksycznego działania leków przyjmowanych w ciąży bądź promieniowania jonizującego;
- zaćmę wtórną - powstającą na skutek różnych patologii, np. schorzeń gałki ocznej, cukrzycy, atopowego zapalenia skóry lub wskutek przyjmowania niektórych leków, np. sterydów lub amidaronu;
- zaćmę pourazową - powstającą jako efekt uboczny urazów gałki ocznej;
- zaćmę starczą - związaną z procesem starzenia narządu wzroku

Wśród przyczyn powstawania zaćmy starczej wymienia się najczęściej fizyczne i biochemiczne zaburzenia białek soczewki, stężenia białek nierozpuszczalnych oraz uszkodzenia półprzepuszczalności torebki soczewki. Biorąc pod uwagę lokalizację zmian w zaćmie starczej, wyróżnia się najczęściej występującą zaćmę jądrową, która związana jest ze wzrostem wartości

współczynnika załamania światła i powoduje krótkowzroczność refrakcyjną oraz zaćmę korową, w której oprócz osłabienia ostrości widzenia, obserwuje się również podwojenie konturów oglądanych obiektów (Wilczyńska i in. 2012)

Na chwilę obecną nie jest znane skuteczne leczenie farmakologiczne, cofające lub zapobiegające rozwojowi zmętnienia soczewki. Zmiany powstałe w trakcie choroby są nieodwracalne, a jedynym efektywnym sposobem poprawy widzenia jest usunięcie uszkodzonej soczewki i zastąpienie jej sztuczną. Początkowo, przy niewielkim zaawansowaniu zmian, zabieg można opóźnić stosując odpowiednie okulary korekcyjne. Należy mieć jednak na uwadze, że konieczna jest stała kontrola okulistyczna, by nie dopuścić do trwałego uszkodzenia wzroku. Zabieg chirurgicznej wymiany soczewki jest dosyć prostą i często wykonywaną procedurą. Zmętniałą soczewkę usuwa się poprzez nacięcie po stronie rogówki i zastąpienie jej sztuczną. Usunięcie niesprawnej soczewki przeprowadza się najczęściej z użyciem fakoemulsyfikacji, polegającej na ultradźwiękowym rozdrobnieniu, a następnie usunięciu zmętniałej soczewki. Zabieg usunięcia zaćmy uważa się za jedną z najskuteczniejszych procedur medycznych (Grabska-Liberek i in. 2013; Wilczyńska i in. 2013).

Mimo, iż ciężko jest zapobiec zmianom w funkcjonowaniu soczewki związanym z wiekiem, rola profilaktyki w przypadku zaćmy nie powinna być ignorowana. Regularne badania kontrolne mogą przyczynić się do wczesnego wykrycia problemu i zmniejszenia ryzyka uszkodzenia wzroku w stopniu utrudniającym funkcjonowanie przed wykonaniem chirurgicznego zabiegu wymiany soczewki.

2.2 Zwyródnienie plamki żółtej (age-related macular degeneration, AMD)

Zwyródnienie plamki żółtej związane z wiekiem to choroba rozwijająca się w plamce żółtej, będącej częścią siatkówki. Patogeneza powstawania zwyródnienia plamki żółtej jest złożona i wiąże się z uszkodzeniem komórek plamki. Śródbłonek naczyń włosowatych naczyniówki oka wytwarza naczyniowy czynnik wzrostu (*vascularendothelial growth factor*, VEGF), którego działanie w fizjologicznych warunkach jest korygowane przez czynnik korygujący (*transforming growth factor*, TGF- β 2). Brak TGF- β 2 w zwyródnieniu plamki żółtej prowadzi do powstawania patologicznych naczyń krwionośnych i podsiatkówkowych wylewów krwi. To z kolei skutkuje powstawaniem podsiatkówkowych błon naczyniowo-włóknistych, które utrudniają odpowiednie utlenienie zewnętrznych warstw siatkówki. Utrzymujące się niedotlenienie prowadzi do uszkodzenia zniszczenia prawidłowej struktury siatkówki i powstania tarczowego zwyródnienia plamki żółtej (Fryczkowski 2008).

Schorzenie to początkowo objawia się pogorszeniem ostrości widzenia oraz pojawieniem się pustego miejsca w centrum pola widzenia. Charakterystycznym objawem jest również metamorfopsja (nieznaczne skrzywienie obrazu), a także pogorszenie widzenia kolorów i kontrastu. W zaawansowanej chorobie pojawia się ciemna plama w centrum pola widzenia. Objawy zwyródnienia plamki żółtej związanej z wiekiem najczęściej początkowo dotyczą tylko jednego oka, rozwijając się powoli, a z czasem przenosząc się również na drugie oko. Gdy zmiany dotyczą tylko jednego oka, mogą być niezauważalne dla pacjenta, jednak w miarę upływu czasu choroba znacząco utrudnia funkcjonowanie. Proste linie zaczynają falować, dochodzi do zniekształcenia konturów, chorzy często mają problem z czytaniem, a złapanie ostrości jest możliwe jedynie gdy obiekt znajduje się tuż przed oczami. Doświadczony chorobą pacjent ma problemy z rozpoznaniem twarzy, odczytaniem godziny i wykonywaniem podstawowych czynności codziennych (Raciborski i in. 2016).

Choć z zwyródnienie plamki żółtej to schorzenie, za które w największej mierze odpowiedzialny jest postępujący wiek, istnieje również wiele innych czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Jednym z nich jest dodatni wywiad rodzinny i obciążenie genetyczne tą chorobą. Zwyródnienie plamki żółtej częściej również dotyka kobiety, osoby otyłe i palące papierosy, a także takie, u których występuje zwiększone ryzyko chorób serca. Wśród czynników ryzyka wymienia się również przebytą operację zaćmy, przewlekłą ekspozycję na światło widzialne oraz jasną tęczęwkę oka (Raciborski i in. 2016).

Zwyrodnienie plamki żółtej jest najczęstszą przyczyną utraty wzroku w krajach rozwiniętych, co jest szczególnie widoczne wśród osób powyżej 60. roku życia. Wcześniej postawiona prawidłowa diagnoza choroby zdecydowanie zmniejsza ryzyko rozwoju ślepoty. Choroba ta należy do schorzeń przewlekłych, których obecnie nie da się wyleczyć, a postępowanie terapeutyczne ma na celu kontrolę przebiegu zwyrodnienia i zapobieganiu pogorszeniu istniejących zmian. W leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki żółtej obecnie najpowszechniejszą metodą jest terapia inhibitorami VEGF podawanymi do ciała szklistego w formie iniekcji. Terapia ta ma na celu spowolnić patologiczną neowaskularyzację oraz doprowadzić do stabilizacji, a nawet poprawy ostrości widzenia (Edbom-Kolarz i Marcinkowski 2011; Raciborski i in. 2016).

2.3 Retinopatia cukrzycowa (diabetic retinopathy, DR) oraz cukrzycowy obrzęk plamki (diabetic macular edema, DME)

Retinopatia cukrzycowa charakteryzuje się uszkodzeniem naczyń krwionośnych w obrębie siatkówki oka, które pojawia się jako skutek rozwoju cukrzycy. Na stan zaawansowania retinopatii cukrzycowej ma wpływ rodzaj cukrzycy (większe ryzyko w cukrzycy typu I), stan zaawansowania cukrzycy oraz stopień kontroli glikemii (Raciborski i in. 2016). Retinopatię cukrzycową dzieli się na (Wilczyński i Borucka 2008):

- retinopatię nieproliferacyjną (prostą) – (*non-proliferative diabetic retinopathy*, NPDR)

Ten rodzaj jest stadium początkowym retinopatii i zazwyczaj przebiega bezobjawowo. Mogą być jednak obserwowane zaburzenia funkcjonalne (np. w przepływie krwi w siatkówce) oraz morfologiczne (np. mikrotętniaki, wysięki twarde, obrzęk siatkówki i drobne krwotoki podsiatkówkowe).

- retinopatię przedproliferacyjną (stadium retinopatii nieproliferacyjnej) – (*pre-proliferative diabetic retinopathy*, PPDR)

Mianem tej retinopatii określa się zmiany nieproliferacyjne, które predysponują do rozwoju retinopatii proliferacyjnej, wynikające z niedotlenienia i niedokrwienia siatkówki. Wymienia się wśród nich śródsiatkówkowe nieprawidłowości dotyczące drobnych naczyń, nieprawidłowości dotyczące naczyń tętniczych (np. zwężenie tętniczek) i żylnych (powstawanie rozszerzeń i pętli żylnych) oraz krwotoki śródsiatkówkowe.

- retinopatię proliferacyjną – (*proliferative diabetic retinopathy*, PDR)

Retinopatia proliferacyjna występuje u około 5-10% chorych na cukrzycę, a do jej głównych symptomów zalicza się proliferacje naczyń i włókniste oraz krwotoki podsiatkówkowe i do ciała szklistego.

Cukrzycowy obrzęk plamki (tzw. makulopatia) związany jest z obecnością płynu lub twardych wysięków w średnicy tarczy nerwu wzrokowego od centrum plamki żółtej. Makulopatia może wystąpić w każdym stadium rozwoju retinopatii cukrzycowej, powodując poważne osłabienie ostrości widzenia. Do najważniejszych postaci tego schorzenia zalicza się (Raciborski i in. 2016):

- **Postać ogniskową** – związaną z utratą szczelności mikrotętniaków i ogniskowymi zmianami naczyń z towarzyszącymi ogniskami wysięków twardych;
- **Postać rozlaną** – związaną z uogólnionym przeciekaniem z poszerzonych naczyń włosowatych, zazwyczaj bez obecności wysięków;
- **Postać torbielowatą** – związaną z obecnością obrzęku rozlanego w kształcie płatków kwiatu;
- **Postać mieszaną** – łączącą elementy zarówno obrzęku ogniskowego, jak i rozlanego

Podobnie jak w przypadku zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem, pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki jest pogorszenie ostrości widzenia, jak również zniekształcenie oglądanych obiektów (falowanie i załamywanie linii prostych) oraz obecność nieruchomej plamy przed oczami. Dodatkowo, chory może doświadczać trudności w czytaniu, nadwrażliwości na światło, zaburzenia widzenia barw i kontrastów oraz pojawiających się mroczków przed oczami (Raciborski i in. 2016).

Do głównych czynników ryzyka rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki zalicza się czas trwania i stopień kontroli cukrzycy. Im dłuższy czas trwania choroby tym większe prawdopodobieństwo rozwoju zarówno retinopatii cukrzycowej, jak i cukrzycowego obrzęku plamki. Czynnikiem ryzyka rozwoju tej choroby jest również niedostateczna kontrola parametrów cukrzycy

i przewlekła hiperglikemia. Negatywny wpływ ma również występowanie chorób współistniejących, takich jak, nadciśnienie i zaburzenia profilu lipidowego krwi (Raciborski i in 2016; Wilczyński i Borucka 2008).

Patomechanizm rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki związany jest z uszkodzającym działaniem nadmiernego stężenia glukozy na drobne naczynia krwionośne siatkówki, pozbawiając ją odpowiedniej ilości tlenu i składników odżywczych. Niedostatecznie dotleniona tkanka wydziela wspomniane wcześniej białko VEGF, powodujące patologiczną neowaskularyzację, co indukuje powstanie obrzęku, drobnych krwotoków i skupisk lipidów (tzw. wysięków twardych). Na nasilenie objawów wpływa hiperglikemia, zaburzenia w przepływie krwi, niedokrwienia siatkówki oraz szeroko pojęty proces zapalny. Schorzenie to odpowiedzialne jest za większość przypadków upośledzenia wzroku u pacjentów zmagających się z cukrzycą. Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki jest dosyć kosztowne i opiera się, podobnie jak w przypadku zwyrodnienia plamki żółtej, na doszklistym podawaniu leków skierowanych przeciwko VEGF, a w zaawansowanych postaciach wykorzystuje się metody chirurgiczne (Raciborski i in 2016).

2.4 Zakrzep żyły środkowej siatkówki (central retinal vein occlusion, CRVO)

Zadaniem żyły środkowej siatkówki jest odprowadzanie odtlenowanej krwi i usuwanie zbędnych produktów przemiany materii. Za dostarczenie niezbędnego tlenu i produktów odżywczych do siatkówki odpowiedzialna jest natomiast tętnica środkowa, która po rozgałęzieniu na drobne naczynia włosowate zbiera się w żyłę środkową. Zaburzenie przepływu krwi w pętli naczyń krwionośnych odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowego funkcjonowania siatkówki w postaci zakrzepu żyły środkowej i zamknięciem jego światła skutkuje miejscowym niedokrwieniem i niedotlenieniem siatkówki. Do zwężenia światła naczyń żylnych dochodzi zazwyczaj wskutek nacisku stwardniałych tętnic, prowadząc do zwolnienia w przepływie krwi i uszkodzenia śródbłonna. Uszkodzenie śródbłonna i zaistniały proces zapalny predysponuje naczynia do powstania zakrzepu i blokady w dopływie krwi. Ciśnienie w naczyniach żylnych wzrasta, prowadząc do niedotlenienia. Uszkodzenie śródbłonna i niedotlenienie prowadzą do złamania bariery krew-siatkówka i przesięku osocza, skutkując obrzękiem siatkówki, cały czas zmniejszając szybkość przepływu krwi (Raciborski i in. 2016).

Wyróżnia się dwie postaci zakrzepu żyły środkowej siatkówki:

- **Postać bez niedokrwienia**

Postać ta stanowi około 75-80% przypadków zakrzepów żyły środkowej siatkówki i cechuje się łżejszym przebiegiem. Objawy, do których należą początkowe zamglenie widzenia z następczym pogorszeniem wzroku zazwyczaj ustępują same, ale u części pacjentów postać ta może ulec przekształceniu do postaci niedokrwiennej.

- **Postać niedokrwienna**

Ta postać występuje stosunkowo rzadziej, ale cechuje się cięższym przebiegiem i wystąpieniem nagłego pogorszenia wzroku. Upośledzenie widzenia postępuje szybciej niż w postaci bez niedokrwienia, a samoistna naprawa jest niemal niemożliwa.

Rozważając czynniki zwiększające ryzyko rozwoju zakrzepu żyły środkowej, należy wymienić triadę Virchowa, na którą składają się wzmózona krzepliwość, uszkodzenie ściany naczyniowej i zwolnienie przepływu krwi. Najczęściej występującym czynnikiem są zaburzenia występujące w przepływie krwi spowodowane miażdżycą naczyń krwionośnych, w większości przypadków skorelowane z wiekiem. Wśród innych ogólnoustrojowych czynników wymienia się również występowanie nadciśnienia, hiperlipidemii, cukrzycy i otyłości. Swoją rolę mogą odgrywać również zmiany w parametrach krwi, takie jak wzmózona lepkość krwi, zaburzenia krzepnięcia, niedobór antykoagulantów czy plazminogenu, jak również stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych i ciąża. Do wystąpienia zakrzepu predysponują również czynniki związane z narządem wzroku, takie jak, stany zapalne oka, występowanie skomplikowanej sieci naczyniowej w oku oraz nadwzroczność. Najbardziej zmiennym powikłaniem wynikającym z wystąpienia zakrzepu w żyłę środkowej siatkówki jest wzmózona neowaskularyzacja, prowadząca do wtórnej jaskry (Raciborski i in. 2016).

3. Podsumowanie i wnioski

Choroby oczu stanowią problem zarówno dla młodszych, jak i starszych osób ich doświadczających. Niektóre schorzenia jednak występują w większości przypadków tylko u osób starszych, a ich rozwój związany jest zarówno ze zmianami anatomicznymi i funkcjonalnymi narządu wzroku, jak również z występowaniem chorób współistniejących. Scharakteryzowane z niniejszym opracowaniu schorzenia mogą prowadzić do poważnego pogorszenia, a nawet utraty wzroku. Mając to na uwadze, szczególnie istotne wydaje się szybkie postawienie diagnozy i wdrożenie leczenia, by zapobiec progresji zmian i możliwej utracie wzroku. Jednym z czynników mogących przyczynić się zarówno do wcześniejszego wykrycia choroby, jak i do spowolnienia jej postępowania, jest wdrożenie odpowiednich działań profilaktycznych. Niektóre z chorób, na przykład zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, wykryte odpowiednio wcześnie może być uleczalne. Problem stanowi jednak fakt, że w wielu przypadkach pierwsze objawy są ignorowane bądź lekceważone, przez co często diagnoza postawiona jest zbyt późno. Jednym z działań profilaktycznych w chorobach oczu związanych z wiekiem jest ograniczenie lub eliminacja modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju danej choroby. Zważając na fakt, że w większości z tych chorób problemem są pośrednio zmiany naczyniowe, profilaktyka może opierać się na ograniczaniu czynników ryzyka rozwoju chorób układu krwionośnego. Przykładem może być ograniczenie bądź rzucenie palenia, dbałość o dietę czy regularne badanie ciśnienia. W przypadku cukrzycowego obrzęku plamki, szczególnie uwagę powinno zwrócić się na prawidłową i skuteczną kontrolę cukrzycy, która bezpośrednio może przełożyć się na częstość występowania problemów w narządzie wzroku. Opisane powyżej działania wymagają zaangażowania pacjenta, natomiast jedną z podstawowych zmian jaką można wprowadzić w swoje życie by zmniejszyć ryzyko starczych chorób wzroku jest wykonywanie regularnych badań kontrolnych u okulisty, gdyż w wielu przypadkach, wczesne wykrycie problemu pozwala na ograniczenie zaawansowanego rozwoju choroby (Edbom-Kolarz i Marcinkowski 2011; Klein B i Klein R 2013; Srilatha 2011).

4. Piśmiennictwo

- Edbom-Kolarz A, Marcinkowski JT (2011) Zmiany zwyrodnieniowe w narządzie wzroku postępujące wraz z wiekiem – i możliwości działań profilaktycznych w tym obszarze. *Hygeia Public Health* 46(4): 442-447.
- Fryczkowski A., Zwyrodnienie plamki żółtej oka związane z wiekiem, „*Studia Medyczne*” 2008; 10: 11–15.
- Grabska-Liberek I, Derlacka D, Skowyr A (2013) Nowoczesne metody leczenia zaćmy. *Postępy Nauk Medycznych* 26(12): 880-883.
- Iwaskiewicz-Bilikiewicz B (2008) Zaćma (cataracta). *Geriatrics* 2: 252-254
- Kilian M (2012) Naturalne i patologiczne zmiany oczne w starszym wieku i ich subiektywne objawy. *Niepełnosprawność i Rehabilitacja*, 2: 91-105
- Klein B, Klein R (2013) Projected Prevalences of Age-Related Eye Diseases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54(14): 14-17.
- Raciborski F, Gujski M, Kłak A i in. (2016) Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwania cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia, Warszawa 2016.
- Srilatha B (2011) A Review on Age Related Eye Diseases and their Preventive Measures *J Clinic Experiment Ophthalmol* 2(12): 1-5.
- Szaflik J, Izdebska J, Zaleska A. Zaćma – najczęstsza przyczyna uleczalnej ślepoty. *Przewodnik Lekarza*. 2000; 2(10):78–86.
- Wilczyńska J, Bogusławski S i in. (2012) Leczenie zaćmy jedną z największych niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych polskiego społeczeństwa. Patronat Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, Kraków 2012.
- Wilczyński M, Borucka A (2008) Program edukacyjny „Kompedium Okulistyki”: Powikłania okulistyczne cukrzycy. 3: 1-34.

13. Choroba Osgood-Schlattera – charakterystyka problemu i możliwości leczenia

The Osgood-Schlatter disease - characteristics of the problem and possibilities of treatment

Marta Zamarlik⁽¹⁾, Natalia Kędra^(1,4), Magdalena Strózik^(2,3), Magdalena Karwacka⁽¹⁾, Mateusz Talarczyk⁽¹⁾, Kamila Klucznik^(1,4), Radosław Skowronek⁽¹⁾

⁽¹⁾ Galen Rehabilitacja Sp. z o.o.

⁽²⁾ Galen - Ortopedia Sp. z o.o.

⁽³⁾ Studia doktoranckie AWF w Katowicach

⁽⁴⁾ Szkoła doktorska AWF w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. prof. nadzw. Krzysztof Ficek

Marta Zamarlik: m.zamarlik94@gmail.com

Słowa kluczowe: staw kolanowy, ból, skok wzrostowy, aktywność fizyczna.

Streszczenie

Choroba Osgood-Schlattera dotyczy zarówno chłopców i dziewcząt często w okresie skoku wzrostowego. Mimo, że ta jednostka chorobowa znana jest od wielu lat, nadal prowadzone są spekulacje na temat przyczyn jej powstania. Choroba ta obejmuje stawy kolanowe i może występować jednostronnie lub obustronnie. Głównie dotyka młodych sportowców. Wśród dyscyplin sportowych predysponujących do jej rozwoju wyróżnia się aktywności związane z bieganiem, skakaniem, lądowaniem, dynamiczną zmianą kierunku oraz hamowaniem. Według dużej liczby autorów, jednym z powodów rozwoju tej choroby jest intensywna praca aparatu wyprostnego stawu kolanowego. Z biomechanicznego i anatomicznego punktu widzenia, nie należy kończyć diagnostyki na stawach kolanowych, gdyż często są one objawem, a nie źródłem problemu. Mimo, że choroba ta jest zwykle stanem samoograniczającym w przeciągu 12-24 miesięcy, to nie powinno bagatelizować się tego problemu, gdyż może się on wiązać z późniejszymi wtórnymi dolegliwościami. Podstawą jest prawidłowa diagnostyka, badanie funkcjonalne i wprowadzenie odpowiedniego leczenia, tak by zminimalizować dolegliwości bólowe i skrócić czas absencji sportowej.

1. Wstęp

Choroba Osgood-Schlattera (ang. *Osgood-Schlatter disease, OSD*) jest jednostką chorobową znaną od wielu lat, lecz pomimo to nadal jej etiologia nie jest do końca wyjaśniona. Występuje najczęściej wśród dzieci i młodzieży, szczególnie w okresie skoku wzrostowego. Już w 1903 roku Robert Osgood i Carl Schlatter w niezależnych badaniach zwrócili na tę chorobę uwagę. Wtedy najpopularniejszą teorią określającą przyczynę powstania tej choroby była jałowa martwica guzowatości kości piszczelowej. Niewiele później, bo w 1958 roku Rappa i LaZetrea przeprowadzili badania i wspólnie wykazali, że w tej jednostce chorobowej nie występują cechy martwicze. Kolejne spekulacje spowodowały, że zwrócono uwagę na urazy, infekcje oraz procesy degeneracyjne więzadła rzepki. Inne źródła podają, że przyczyną jej rozwoju jest intensywna praca aparatu wyprostnego stawu kolanowego, powodująca defragmentację jąder kostnienia guzowatości piszczelowej. Co raz częściej poszukując przyczyny zwraca się uwagę na całego pacjenta, nie tylko na stawy kolanowe, gdyż z pewnych punktów widzenia ich dolegliwości mogą być objawem, a nie źródłem problemu (Ciechanowska 2019; Iwańczyk i in. 2015; Lewandowska i in. 2017).

2. Opis zagadnienia

Choroba Osgood-Schlattera jest jedną z najczęstszych przyczyn dolegliwości stawów kolanowych wśród młodych sportowców. Występuje u obu płci, jednak z większą częstotliwością wśród chłopców. Najczęściej dotyka ona dzieci i młodzież w okresie intensywnego wzrostu pomiędzy 10, a 15 rokiem życia u chłopców i 8, a 13 rokiem życia wśród dziewcząt. Zaobserwowano, że

powstawanie tej choroby wiąże również z aktywnością fizyczną. Do dyscyplin sportowych predysponujących do jej rozwoju zalicza się piłkę nożną, koszykówkę, siatkówkę, gimnastykę, taniec, łyżwiarstwo figurowe czy lekkoatletykę. Wymienione dyscypliny sportowe charakteryzuje powtarzalność czynności ruchowych związanych z bieganiem, skakaniem czy lądowaniem. Dodatkowo w tych sportach często dochodzi do nagłego hamowania i dynamicznej zmiany kierunku ruch. Badania przeprowadzone przez Itoh i in. w 2018 roku wykazały, że ruchem najbardziej obciążającym okolice guzowatości kości piszczelowej i przedni przedział stawu kolanowego jest lądowanie jednonóż po wyskoku. W związku z tym, że w większości wymienionych aktywności ruch ten zachodzi często to wiąże się on z ryzykiem rozwoju choroby Osgood-Schlattera. Choroba ta może obejmować jeden lub oba stawy kolanowe. Obustronne występowanie obserwuje się w 20-30% przypadkach (Ciechanowska 2019; Halilbasic i in. 2012; Iwańczyk i in. 2015)

Obraz kliniczny choroby u obu płci jest podobny. Początkowo pojawiają się dolegliwości bólowe stawu kolanowego kilka centymetrów poniżej rzepki, które nasilają się po wysiłku fizycznym. Dodatkowo można zaobserwować miejscowy obrzęk i zwiększenie ciepłoty. Dolegliwości bólowe mogą zaostrzać się w momencie klęczenia na kończynie dolnej z zajęтым chorobowo stawem kolanowym lub w momencie kucania. Z postępem choroby dolegliwości bólowe mogą się nasilać i występować w trakcie aktywności fizycznej lub nawet w momencie absencji sportowej. (Lewandowska 2017). W 1998 roku Eric J. Wall wyróżnił 3 stopnie zaawansowania choroby na podstawie intensywności dolegliwości bólowych i stopnia aktywności fizycznej (Tab. 1).

Tab. 1. Podział zaawansowania choroby Osgood-Schlattera wg E.J.Wall'a

Stopień choroby	Dolegliwości bólowe a aktywność fizyczna
I	Ból pojawiający się po aktywności fizycznej ustępujący w przeciągu 24 godzin
II	Ból pojawiający się po aktywności fizycznej utrzymujący się powyżej 24 godzin
III	Ból podczas aktywności fizycznej i czynności dnia codziennego

Podstawą diagnostyki jest wywiad skorelowany z badaniem klinicznym. Wywiad powinien być uzupełniony o rozmowę z rodzicem lub trenerem, aby posiadać kompleksowe spojrzenie na sprawę. Pacjenci podczas wywiadu najczęściej uskarżają się na:

- dolegliwości bólowe z przodu stawu kolanowego, około 5-7cm poniżej rzepki,
- tkliwość guzowatości kości piszczelowej,
- zwiększenie dolegliwości bólowych w trakcie aktywności fizycznej,
- obrzęk i zwiększenie ciepłoty okolicy bolesnej,
- uczucie sztywności tkanek w obrębie stawu kolanowego oraz mięśnia czworogłowego,
- w zaawansowanym stopniu choroby niemożność klęczenia na zajętej chorobowo kończynie dolnej,
- nasilenie dolegliwości bólowych podczas biegu, przysiadów, skoku obunóż lub jednonóż.

Podczas wywiadu warto uzyskać informacje co powoduje zwiększenie i zmniejszenie dolegliwości. Bardzo ważne jest, by podczas rozmowy z rodzicami i/lub trenerem uzyskać informację na temat skoku wzrostowego pacjenta. Przybranie przez dziecko nawet kilku centymetrów w niedługim czasie jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby Osgood-Schlattera (Iwańczyk i in. 2015; Lewandowska 2017; Wantanabe i in 2019).

Zdaniem wielu autorów, wykonanie zdjęcia rentgenowskiego jest pomocne, aby wykluczyć inne możliwe patologie, jak złamania czy guz kości, oraz by określić wysokość ustawienia rzepki w stawie kolanowym. Część autorów podaje za stosowne wykonanie badania USG, które może wykazać obrzęk kaletki podrzepkowej powierzchownej i głębokiej oraz zwiększone ukrwienie więzadła właściwego rzepki (Iwańczyk i in. 2015; Jia Hong Lam i in. 2019; Lewandowska i in. 2017).

Z fizjoterapeutycznego punktu widzenia dodatkowym badaniem, o które warto poszerzyć diagnostykę jest badanie elektromiografii powierzchownej. Badanie to jest nieinwazyjne, bezbolesne i obiektywne. Pozwala na ocenę aktywności poszczególnych grup mięśniowych w trakcie aktywności

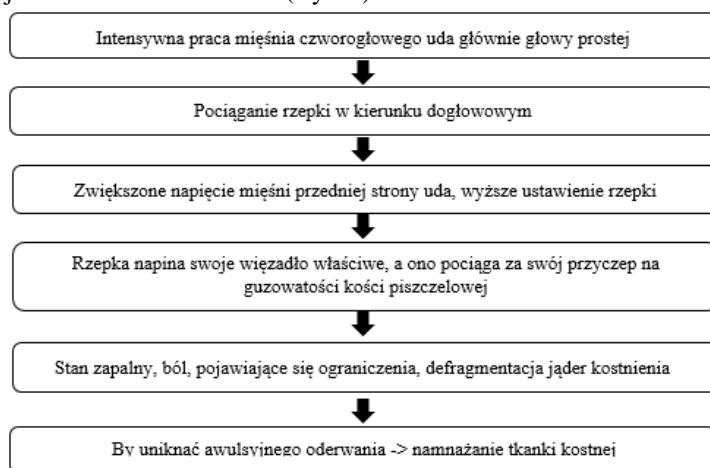
fizycznej czy normalnego chodu. Dzięki temu badaniu można wychwycić zaburzenia w obrębie wzorców aktywności mięśniowej. W związku z tym, że jest to badanie obiektywne i możliwie powtarzalne służy ono także jako źródło informacji zwrotnej odnośnie stosowanej terapii i treningu (Michalik 2016). W związku z tym, że jednym z powodów ryzyka rozwoju choroby Osgood-Schlattera jest intensywna praca aparatu wyprostnego stawu kolanowego w tym mięśnia czworogłowego uda, badanie to wydaje się być bardzo istotne podczas całej diagnostyki.

Oprócz zebranego wywiadu z pacjentem kolejną kluczową rolę odgrywa badanie kliniczne. Należy kompleksowo zbadać pacjenta, skupiając się na postawie całego ciała, a nie tylko lokalnie na stawach kolanowych. Badanie kliniczne powinno obejmować ocenę:

- Postawy ciała z przodu i boku, uwzględniając ustawienie miednicy,
- Zakresu ruchomości stawów biodrowych, kolanowych, skokowych obu kończyn,
- Siły kluczowych grup mięśniowych kończyn dolnych i obręczy biodrowej,
- Podstawowych wzorców ruchowych jak przysiad, wyrok, wyskok,
- Elastyczności mięśni kulszowo-goleniowych i czworogłowego uda obu kończyn,
- Stabilności tułowia, mięśni stabilizacji centralnej
- Palpacyjną tkanek miękkich kończyn dolnych,
- Szczegółową w obrębie stawu kolanowego uwzględniając: ustawienie rzepki, jej ruchomość, palpację więzadła właściwego rzepki oraz przyczepu do guzowatości kości piszczelowej. Podczas oceny stawu kolanowego należy wykonać również testy stabilności przedniej i tylnej.

Dopiero kompleksowo zebrany wywiad, dokładnie wykonane badanie kliniczne i w razie konieczności badania dodatkowe stanowią pełną diagnostykę (Halilbasic 2012; Iwańczyk i in. 2015; Lewandowska 2017).

Prawdopodobny wpływ intensywnej pracy aparatu wyprostnego stawu kolanowego w szczególności mięśnia prostego uda na rozwój choroby Osgood-Schlattera można wyjaśnić na podstawie znanej anatomii i biomechaniki (Rys. 1).



Rys. 1. Wpływ mięśnia czworogłowego uda, a w szczególności głowy prostej na rozwój choroby Osgood-Schlattera.

Z fizjoterapeutycznego punktu widzenia podczas oceny postawy ciała z przodu (Rys. 2) należy zwrócić uwagę na ustawienie stawów biodrowych, kolanowych oraz stóp. Ustawienie kończyn dolnych w nadmiernej rotacji wewnętrznej w stawach biodrowych może mieć swoje przełożenie w ustawieniu miednicy w zwiększonym przodopochyleniu, co może pociągnąć za sobą ustawienie stawów kolanowych w koślawości, a to powodować nierównomierny rozkład obciążeń. Koślawość w stawach kolanowych predysponuje do koślawego lub płasko-koślawego ustawienia stóp, co wiąże się z brakiem odpowiednich proporcji w rozkładzie obciążenia. Przeprowadzone badania wśród

młodych sportowców wykazały związek pomiędzy wystąpieniem choroby Osgood-Schlattera a pronacyjnym ustawieniem stopy. (Iwańczyk i in. 2015).

Oceniając postawę ciała z boku (Rys. 3) należy zwrócić uwagę na ustawienie miednicy. Według znacznej liczby autorów u dzieci z chorobą Osgood-Schlattera występuje nadmierne przodopochylenie miednicy zarówno w badaniu statycznym jak i podczas ruchu. Przeprowadzone badania dowodzą, że jedną z przyczyn takiego ustawienia jest nadmierne napięcie mięśnia prostego uda, którego przyczep początkowy znajduje się na kolcu biodrowym przednim dolnym. Jako, że jest to mięsień dwustawowy oddziałuje na staw biodrowy zginając go oraz na staw kolanowy odpowiadając za wyprost. Według Chaitow'a mięsień ten ma tendencję do przykurczu ze względu na swoją toniczną budowę, dlatego może mieć udział w zwiększeniu przodopochylenia miednicy, ograniczeniu wyprostowania stawu biodrowego, co w konsekwencji może doprowadzić do przeciążenia więzadła właściwego rzepki. Oprócz nadmiernego przodopochylenia miednicy istnieje możliwość ustawienia miednicy w tyłopochyleniu, co może również oddziaływać na zwiększenie napięcia mięśnia prostego uda, poprzez pociąganie go w kierunku dogłowym. (Iwańczyk i in. 2015; Lewandowska i in. 2017).



Rys. 2. Ocena postawy ciała z przodu.



Rys. 3. Ocena postawy ciała z boku.

Ograniczenie ruchomości w stawach kończyn dolnych może być spowodowane nieprawidłową budową stawu, ale również ograniczeniem przez nadmiernie napięte struktury mięśniowe. Często u osób z chorobą Osgood-Schlattera występuje bólowo ograniczony zakres zgięcia stawu kolanowego w zajętej kończynie dolnej. Badanie siły mięśniowej powinno obejmować mięśnie zginające, prostujące, odwodzące i przywodzące staw biodrowy, mięśnie zginające i prostujące staw kolanowy oraz staw skokowy. Kluczowym testem jest oporowany wyprost stawu kolanowego, oceniający siłę mięśnia czworogłowego. Często siła mięśniowa jest zmniejszona przez występujące dolegliwości bólowe (Iwańczyk i in. 2015).

Ocenę elastyczności mięśnia czworogłowego można przeprowadzić podczas testu Duncan-Ely, obserwując zakres ruchu i występujące dolegliwości bólowe. Badanie to przeprowadza się w pozycji leżenia przodem. Badający pasywnie zgina staw kolanowy, rozciągając przy tym mięsień czworogłowy i stara się skierować piętę w stronę pośladka. Konieczne jest porównanie ze stroną zdrową. Występujący ból, ograniczenie zakresu w porównaniu ze stroną zdrową świadczy o dodatnim wyniku testu (Iwańczyk 2015). Elastyczność mięśni grupy kulszowo-goleniowej można ocenić za pomocą testu Tomayer'a zwanego potocznie testem palce-podłoga. Poleca się osobie badanej wykonanie pełnego możliwego zgięcia, skłonu w przód. Normą jest dotknięcie opuszkami palców III prawej i lewej kończyny górnej podłoga.

Po globalnej ocenie kolejnym etapem badania klinicznego jest badanie szczegółowe, podczas którego ocenie podlegają stawy kolanowe oraz tkanki miękkie uda oraz podudzia. Należy zbadać ruchomość powięzi, określić napięcie mięśniowe w obu kończynach dolnych, wykonać testy stabilności przedniej i tylnej stawu kolanowego (Iwańczyk 2015). Ważnym elementem tego badania jest ocena ustawienia i ruchomości rzepki. Dodatkowo wykonuje się palpację wokół rzepki poszukując miejsc najbardziej bolesnych, palpację więzadła rzepki, guzowatości kości piszczelowej, o ile dolegliwości bólowe na to pozwalają.

Badanie byłoby niekompletne, gdyby nie badanie funkcjonalne. Powinno ono opierać się przede wszystkim na wzorcach ruchowych, które najczęściej towarzyszą pacjentowi i które wywołują u niego dolegliwości. Dzięki temu badaniu można ocenić prawidłowość danych wzorców, wychwycić słabe ogniwa i uwzględnić to w procesie rehabilitacyjnym. Podstawowymi wzorcami ruchowymi, które należy sprawdzić jest przysiad (Rys. 4; Rys. 5), wykrok (Rys. 6) oraz wyskok z zwróceniem uwagi na fazę lądowania, gdyż są to wzorce które mogą wywołać lub nasilić dolegliwości (Iwańczyk i in. 2015; Wantanabe 2019).



Rys. 4. Ocena wzorca przysiadu przodem.

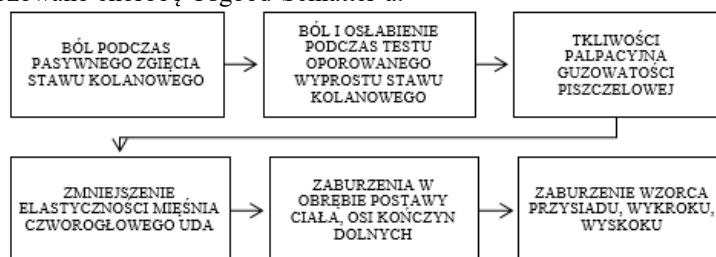


Rys. 5. Ocena wzorca przysiadu bokiem.



Rys. 6. Ocena wzorca wykroku.

Poniższa rycina (Rys.7) prezentuje częsty obraz badania fizjoterapeutycznego u osób, wśród których zdiagnozowano chorobę Osgood-Schlatter'a:



Rys.7. Częsty obraz badania fizjoterapeutycznego u osób z chorobą Osgood-Schlatter'a.

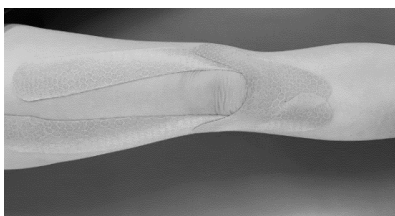
3. Przegląd literatury

Proponowane przez wielu autorów leczenie w chorobie Osgood-Schlattera w głównej mierze opiera się na leczeniu zachowawczym. Obecnie nie istnieje żaden protokół postępowania poparty dowodami naukowymi (Iwańczyk i in. 2015), jednak w większości schematów leczenia można odnaleźć dużą spójność. Wśród nich można wyróżnić następujące zalecenia: ograniczenie aktywności zaostrzającej dolegliwości, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, wprowadzenie ćwiczeń rehabilitacyjnych i elementów terapii manualnej oraz zabiegów fizjoterapeutycznych (Iwańczyk i in. 2015, Wantanabe i in. 2019). Dodatkowo można zastosować kinesiotaping odciążający więzadło właściwe rzepki i tonizujący mięsień czworogłowy uda (Rys. 8) oraz rolowanie mięśniowo-powięziowe (Rys.9) (Iwańczyk i in. 2015). Postępowanie fizjoterapeutyczne powinno zawierać techniki stretchingu mięśnia czworogłowego uda oraz mięśni kulszowo-goleniowych i relaksacji mięśniowo-powięziowej (Ciechanowska 2019; Iwańczyk i in. 2015; Wantanabe i in. 2019).

Pierwszym działaniem powinno być ograniczenie aktywności fizycznej, która wywołuje i nasila dolegliwości. Wśród młodych sportowców wiąże się to z rezygnacją na czas leczenia z treningów sportowych. Według jednych badań czas absencji sportowej waha się pomiędzy 3,2 a 7,3 miesiące (Ciechanowska 2019; Itoh i in. 2018). Inne badania przeprowadzone w 2008 roku przez Stricklanda i in. wykazały, że właściwe postępowanie oparte na stretchingu mięśni kończyn dolnych

i relaksacji mięśniowo-powięziowej pozwoliło po 20 dniach terapii u pacjentów z OSD na wykonanie pełnego bezbolesnego przysiadu (Iwańczyk i in. 2015). Jak widać, czas leczenia może być różny, zależny jest od stadium choroby i stosowanych środków terapii.

W 2015 roku Iwańczyk i in. zwrócili uwagę na postępowanie fizjoterapeutyczne w trakcie leczenia pacjentów z chorobą Osgood-Schlattera. Podstawowymi działaniami, które prezentują jest rozluźnianie mięśniowo-powięziowe przedniej części uda obejmujące mięsień czworogłowy. Techniki te mają za zadanie zmniejszyć sztywność tkankową oraz zwiększyć zakres ruchomości. Ponadto, jeśli w badaniu klinicznym zaobserwuje się u pacjenta nieprawidłowe ustawienie miednicy to nie powinno się przechodzić obok tego obojętnie. Przedstawiony przez wielu autorów związek pomiędzy rozwojem choroby Osgood-Schlattera, a ustawieniem miednicy powinien skłonić do postępowania bardziej globalnego niż lokalnego. Wtedy należy pracować z pacjentem nad: prawidłową postawą ciała w statyce, jak i w funkcjonalnych wzorcach ruchowych, zwiększaniem elastyczności mięśni i powięzi, nauką prawidłowej aktywacji i wzmocnieniem mięśni odpowiadających za stabilizację centralną.



Rys. 8. Przykład aplikacji kinesiotapingu tonizującego mięsień prosty uda oraz odciążającego więzadło właściwe rzepki.



Rys. 9. Przykład rollowania mięśniowo-powięziowego.



Rys. 10. Zabieg falą uderzeniową.

W badaniach przeprowadzonych w 2017 roku Lewandowska i in. stwierdzili, że intensywność treningu nie wpływa znacząco na występowanie choroby Osgood-Schlattera, a rehabilitacja i nauka się prawidłowych postaw ma istotny wpływ na zdrowienie i zapobiega nawrotom choroby.

Wśród zabiegów fizjoterapeutycznych wymienia się zabiegi z zastosowaniem fali uderzeniowej (Rys. 10) oraz lasera wysokoenergetycznego. Zabiegi te mają za zadanie pobudzić procesy regeneracji i gojenia (Iwańczyk i in 2015; Stefański i in 2017).

Ważnym aspektem, którego nie można pominąć jest praca nad wytrzymałością i siłą mięśniową. W momencie, kiedy dolegliwości bólowe na to pozwolą należy stopniowo wprowadzać

trening wzmacniający. Głównym celem powinno być zbudowanie balansu mięśniowego w obrębie antagonistycznych grup mięśniowych. Stopniowanie trudności w treningu zależne będzie od odczuwanych dolegliwości. Początkowo wprowadza się ćwiczenia izometryczne, później koncentryczne, a na samym końcu ekscentryczne. W związku z nadmierną aktywnością mięśnia czworogłowego w chorobie Osgood-Schlattera początkowo zaleca się skupić na treningu mięśni kulszowo-goleniowych, jako jego antagonistów. Ponadto, nie można pominąć bardzo ważnej funkcji jaką spełniają mięśnie pośladkowe. Jednym z ich zadań jest utrzymywanie miednicy i kończyny dolnej w prawidłowej osi podczas jednołożnego stania w statyce, a także w warunkach dynamicznych na przykład w momencie kopania w piłkę (Iwańczyk i in. 2015).

4. Podsumowanie

Podsumowując choroba Osgood-Schlattera jest nie tylko wyzwaniem dla lekarzy i fizjoterapeutów, ale również dla dzieci których dotyka, ich rodziców i trenerów. Już wiele lat temu udowodniony brak cech martwiczych w chorobie Osgood-Schlattera wymaga, by nie nazywać tej jednostki chorobowej jałową martwicą guzowatości kości piszczelowej. Analiza dostępnych badań skorelowana z anatomią prawidłową i biomechaniką człowieka najbardziej przemawia za występowaniem dysproporcji w wydolności struktury tkanki kostnej w stosunku do działającej przez ścięgno siły mięśniowej na przyczep kostny. Nie można zaprzeczyć, że istnieje korelacja pomiędzy specyficzną aktywnością fizyczną, a ryzykiem rozwoju choroby. Kluczem jest kompleksowa i dogłębna diagnostyka, ponieważ wczesne wykrycie daje najlepsze efekty. Najczęściej spotyka się tą chorobę w okresie skoku wzrostowego, więc powinien być objęty szczególną uwagą. Dodatkowo istnieje wiele innych czynników mogących doprowadzić do rozwoju choroby Osgood-Schlattera, dlatego odpowiednie formy treningu, regeneracji powysiłkowej, obserwacji zachowań i postaw wśród aktywnej fizycznie młodzieży może pomóc w zapobieganiu rozwojowi tej choroby.

5. Literatura

- Ciechanowska K (2019) Osgood-Schlatter disease in young athletes. *Journal of Education, Health and Sport* 9(5):89-95.
- Halilbasic A, Avdic D, Kreso A et al. (2012) Importance of clinical examination in diagnostics of Osgood-Schlatter Disease in boys playing soccer or basketball. *Journal of Health Sciences* 2(1):21-28.
- Itoh G, Ishii H, Kato H et al. (2018) Risk assessment of the onset of Osgood-Schlatter disease using kinetic analysis of various motions in sports. *Public Library of Science One* 13(1):1-14.
- Iwańczyk K, Dąbrowski M, Lemiesz G (2015) Profilaktyka i postępowanie rehabilitacyjne w przypadku choroby Osgood-Schlattera. *Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja* 58:6-18.
- Jia Hong Lam J, Venkatesh S, Long Ho Ch et al. (2019) Clinics in diagnostic imaging (202). *Singapore Medical Journal* 60(12):610-615.
- Lewandowska A, Ratuszek-Sadowska D, Hoffman J i in. (2017) Częstość występowania choroby Osgood-Schlattera w młodzieży trenującej piłkę nożną. *Journal Education, Health and Sport* 7(7):950-958.
- Michalik J (2016) Obiektywne możliwości monitorowania postępów terapii tkanek miękkich w rehabilitacji z zastosowaniem EMG. *Journal of Education, Health and Sport* 6(8):554-559.
- Stefański M, Polak A, Piejko L i in. (2017) Radialna fala uderzeniowa w połączeniu z ćwiczeniami fizycznymi w leczeniu entezopatii. *Rehabilitacja w praktyce* 4:24-32.
- Watanabe H, Fujii M, Yoshimoto M et al. (2019) Development of a Taping Method to Prevent Osgood-Schlatter Disease Onset in Adolescent Male Soccer Players. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* 13(1):9736-9740.

14. Tendinopatia - charakterystyka choroby. Fizjoterapeutyczne metody leczenia na przykładzie tendinopatii ścięgna Achillesa.

Tendinopathy - characteristics of the disease. Physiotherapeutic treatment methods based on the example of Achilles tendinopathy.

Marta Zamarlik⁽¹⁾, Natalia Kędra^(1,4), Magdalena Strózik^(2,3), Magdalena Karwacka⁽¹⁾, Mateusz Talarczyk⁽¹⁾, Kamila Klucznik^(1,4), Radosław Skowronek⁽¹⁾

⁽¹⁾ Galen Rehabilitacja Sp. z o.o.

⁽²⁾ Galen - Ortopedia Sp. z o.o.

⁽³⁾ Studia doktoranckie AWF w Katowicach

⁽⁴⁾ Szkoła doktorska AWF w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. prof. nadzw. Krzysztof Ficek

Marta Zamarlik: m.zamarlik94@gmail.com

Słowa kluczowe: tendinosis, tendinitis, kończyna dolna, rehabilitacja

Streszczenie

Tendinopatie to grupa schorzeń dotycząca ścięgien, a proces jej powstawania ma charakter wieloczynnikowy. W obrębie tendinopatii wyróżnia się dwie podgrupy schorzeń, są to zapalenia ścięgien oraz zwyrodnienia ścięgien. Badania pokazują, że do rozwinięcia tendinopatii może dojść we wszystkich ścięgnach. Schorzenia te obserwuje się najczęściej u osób aktywnych fizycznie. Ponadto rozwój tendinopatii jest możliwy u osób niezwiązanych ze sportem, ale wykonujących pracę fizyczną, bądź z częstymi powtarzalnymi ruchami. Aktualnie nie ma jednego, opartego na dowodach naukowych schematu postępowania leczniczego. Fizjoterapia odgrywa znaczną rolę w leczeniu dysfunkcji narządu ruchu i wykazuje duże pole możliwości w leczeniu tendinopatii.

W praktyce, bardzo często spotyka się tendinopatię ścięgna Achillesa, która często dotyka osoby aktywne fizycznie. Na jej rozwój ma wpływ wiele czynników jak: rodzaj podejmowanej aktywności fizycznej, obuwie i typ nawierzchni podłoża, mechanika stawów kończyn dolnych, równowaga mięśniową czy elastyczność mięśniowo-powięziową.

1. Wstęp

W obecnych czasach, co raz częściej ludzie podejmują się aktywności sportowych. Dodatkowo, wysoki rozwój sportu zawodowego i co raz większe oczekiwania od zawodników sprawiają, że dolegliwości w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego są jednym z częstszych problemów z jakimi się oni borykają. Wśród tych schorzeń wyróżnia się między innymi tendinopatie, które są grupą patologii dotyczących ścięgien. Często dotyczą osoby związane zawodowo lub rekreacyjnie ze sportem. Ponadto występowanie tej grupy schorzeń obserwuje się u osób, które mają pracę fizyczną, z licznymi powtarzalnymi ruchami, ale nie wykazują dodatkowej aktywności fizycznej (Riel i in. 2019; Maffulli i in. 2003).

Samo określenie „tendinopatia” jest pojęciem ogólnym, informującym, że stan patologiczny dotyczy ścięgna. W obrębie tendinopatii wyróżnia się dwie podgrupy schorzeń. Są to zapalenia ścięgien (ang. *tendinitis*) oraz zwyrodnienia ścięgien (ang. *tendinosis*). Nie należy używać tych terminów zamiennie, gdyż podłoże występowania i sposób leczenia są różne (Bass 2012). Praktyka kliniczna pokazuje, że tendinopatie stanowią poważny problem zdrowotny i mogą rozwinąć się we wszystkich ścięgnach. Często spotyka się tendinopatię ścięgna Achillesa czy ścięgna mięśnia nadgrzebieniowego (Aicale i in. 2018; Riel i in. 2019). Przyczyny tych schorzeń mają zwykle podłoże wieloczynnikowe, a ich leczenie stanowi wyzwanie dla lekarzy i fizjoterapeutów (Targońska-Stępiak i in. 2012).

Schorzenia układu mięśniowo-szkieletowego to nie tylko przypadłość osób związanych ze sportem. Według badań, u osób z otyłością i z cukrzycą typu I lub II zaobserwowano większą tendencję do rozwoju tendinopatii. Podyktowane jest to zwiększoną obecnością prozapalnych cytokin

w osoczu, co predysponuje do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego o niskim nasileniu. Przeprowadzone badania wykazały, że u 32% osób z cukrzycą typu II stwierdzono tendinopatię, natomiast tylko u 10% osób z grupy kontrolnej ją zdiagnozowano (Aicale i in. 2018).

2. Opis zagadnienia

Wspomniany termin *tendinitis* odnosi się do faktycznego występowania klinicznych cech stanu zapalnego w obrębie danego ścięgna. Podłoże tego problemu to często wynik mikro-uszkodzeń powstających w mechanizmie ostrego przeciążenia jednostki mięśniowo-ścięgnistej zbyt dużą i gwałtowną siłą rozciągającą. Natomiast termin *tendinosis* odnosi się do występowania zmian zwyrodnieniowych w obrębie kolagenu danego ścięgna, powstających w wyniku powtarzalnych i przewlekłych nadużyć danej struktury. W obrębie tendinozy nie obserwuje się klinicznych cech stanu zapalnego. Nawet niewielkie ruchy, nieobciążone siłą zewnętrzną, ale wykonywane wielokrotnie mogą doprowadzić do jej rozwoju. Dodatkowo charakterystyczną cechą tendinozy jest neowaskularyzacja w obrębie zajętego ścięgna (Bass 2012; Maffuli i in. 2003). Część z autorów badań uważa, że proces ten jest odpowiedzialny za odczuwane dolegliwości bólowe. Jednak nie u wszystkich będą występować dolegliwości w przypadku zmian zwyrodnieniowych, niekiedy pierwszą informacją będzie zerwanie ścięgna. Istnieje możliwość, że u takiego Pacjenta dojdzie do rozwoju paratendinopatii. Jest to zespół zmian dotyczący tkanek wokół ścięgna objawiający się bólem, obrzękiem, wysiękiem w pochewce z wyczuwalnymi krepitacjami (Targońska-Stępiak i in. 2012).

W dobie obecnych możliwości diagnostycznych zaleca się wykonanie stosownych badań, które pozwolą potwierdzić czy występuje aktywny stan zapalny czy nie (Aicale i in. 2018). W przypadku zapalenia ścięgna, nadrzędnym celem leczenia jest zniesienie stanu zapalnego i w tym przypadku stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych ma swoją ideę. W obecnych czasach iniekcje z glikokortykosteroidów są stosowane w leczeniu tendinopatii, pomimo braku wcześniejszego zróżnicowania czy występuje w danym miejscu aktywny stan zapalny czy nie. Przeprowadzone badania wykazały, że w leczeniu tendinopatii ostrzyknięcia glikokortykosteroidami przynoszą lepsze wyniki w obserwacji krótkoterminowej niż inne metody leczenia zachowawczego, ale przy tym niską skuteczność w obserwacji średnio- i długoterminowej. Tak więc zasadność ich stosowania jest wątpliwa, zważywszy na to, że prawdziwy obraz zapalenia ścięgna z tworzeniem tkanki ziarniniakowej jest rzadziej spotykany i występuje zwykle w przypadku naderwania ścięgna (Targońska-Stępiak i in. 2012). Analizując schorzenie zwane łokciem tenisisty, które przez długi czas było opisywane jako zapalenie ścięgna mięśni prostowników nadgarstka w obrębie przyczepu do kłykcia bocznej kości ramiennej i klasyfikowane jako tendinitis, histologicznie jest najczęściej tendinozą (Bass 2012).

Podstawą diagnostyki jest wywiad, badanie kliniczne oraz badania obrazowe. W 1973 roku Blazina i in. zaproponowali klasyfikację tendinopatii opierającą się na odczuwanych dolegliwościach bólowych powiązanych z aktywnością fizyczną (Tab. 1) (Kaux i in. 2011). Aby rozwinęły się zmiany zwyrodnieniowe ścięgna potrzebny jest czas. Stopniowe narastanie dolegliwości, powiązane z daną aktywnością ruchową i pojawiające się ograniczenia mogą o niej świadczyć. Dodatkowo mogą wystąpić pogrubienia obrysu ścięgna i wyczuwalne krepitacje. W przypadku zapalenia ścięgna, objawy rozwijają się szybciej, może dojść do ucieplenia i obrzęku okolicy. Badanie fizykalne powinno obejmować: oglądanie zajętej okolicy, palpację tkanek miękkich, badanie zakresu ruchomości stawów i siły mięśniowej.

Często badanie ujawnia dolegliwości poprzez: test rozciągający daną jednostkę mięśniowo-ścięgnistą, palpację obszaru oraz oporowy test izometryczny (Kaux i in. 2011). Badaniem dodatkowym, często wykonywanym jest ultrasonografia. Pozwala ocenić morfologię, ciągłość ścięgna oraz jego objętość. Badanie rezonansem magnetycznym jest wykonywane, gdy wynik badania ultrasonograficznego jest niejasny. Rentgenodiagnostyka ma znacznie w diagnostyce nieprawidłowości kostnych. Najważniejsze, by badanie obrazowe było skorelowane z wywiadem i badaniem klinicznym (Aicale i in. 2018; Kaux i in. 2011).

Tab. 1. Klasyfikacja tendinopatii wg Blazina i in. z 1973 roku.

Stopień choroby	Dolegliwości bólowe, a aktywność fizyczna
I	Ból po zakończeniu aktywności fizycznej
II	Ból na początku aktywności fizycznej, znikający po rozgrzewce, ale powracający w momencie zmęczenia
III	Ból w spoczynku i podczas aktywności fizycznej
IV	Zerwanie ścięgna

Na podstawie analizy przeprowadzonych badań Kaux i in. w 2011 roku wyróżnili 3 podstawowe grupy czynników ryzyka rozwoju tendinopatii (Tab. 2).

Tab. 2. Czynniki predysponujące do rozwoju tendinopatii wg Kaux i in. z 2011 roku.

Wrodzone czynniki ogólne	Nabyte czynniki ogólne	Nabyte czynniki lokalne
- płeć męska, - wiek > 40 roku życia, - grupa krwi 0, - czynniki genetyczne, - predyspozycje anatomiczne	- nadmiar białka w pożywieniu, - nadmierna masa ciała, otyłość, - nowa aktywność fizyczna, błędy treningowe, - warunki środowiskowe - hipertermia, - leki, - choroby zakaźne i ogólne (m.in. RZS, cukrzyca, miażdżyca, niedoczynność tarczycy)	- nadmierne przeciążenia, - nowy/stary sprzęt - nieprawidłowe wzorce ruchowe, - zmniejszenie lokalnej perfuzji naczyniowej

Badania przeprowadzone w 2019 roku przez Riela i in. wśród duńskich placówek medycznych wykazały statystycznie, że każdy lekarz rodzinny co roku na 5000 pacjentów, aż u 80 lub więcej stwierdzi tendinopatię. Inne badania przeprowadzone przez Albersa i in. w 2016 roku wśród holenderskich placówek medycznych wykazały, że statystycznie na każdy 1000 pacjentów, u 10-12 zdiagnozowano tendinopatię w kończynach dolnych. Badania te pokazują jak często występują tego typu schorzenia, dlatego tak ważna jest prawidłowa diagnostyka i wprowadzenie leczenia.

Ścięgno Achillesa jest największym ścięgnem ludzkiego organizmu, codziennie poddawane jest licznym obciążeniom i odgrywa kluczową rolę w procesie lokomocji. Jego wytrzymałość mechaniczną zawdzięcza się przede wszystkim włóknom kolagenowym typu I, które wykazują dużą wytrzymałość na rozciąganie (Kłupiński 2020). Stopień rozciągnięcia ścięgna Achillesa powinien mieścić się w granicy 3%, a u sportowców w związku z większym wytrenowaniem w granicy 4%. W chwili, gdy na ścięgno działają większe siły rozciągające, przekraczając 8% możliwości rozciągnięcia, może dojść do przerwania ciągłości części jego włókien (Strojek i in. 2016). W chwili uszkodzenia ścięgna zachodzi wiele procesów mających na celu jego naprawę. Zwiększa się produkcja kolagenu typu III, który jest mniej wytrzymały i wykazuje mniejszą elastyczność. Brak reakcji organizmu na powtarzające się przeciążenia może predysponować do pojawienia się zmian degeneracyjnych ścięgna, a to w wielu procesach do rozwoju tendinopatii (Kłupiński 2020). Wyróżnia się trzy rodzaje tendinopatii Achillesa, które są bezpośrednio związane z lokalizacją objawów:

- a) W proksymalnej części ścięgna Achillesa,
- b) W środkowej części ścięgna Achillesa,
- c) Na przyczepie w okolicy guza piętowego (właściwie entezopatia)

Tendinopatia ścięgna Achillesa w części środkowej (ang. *mid-portion Achilles tendinopathy*) to szerokie pojęcie. Zwykle oprócz zmian histologicznych o charakterze zwyrodnieniowym często występuje zespół objawów paratendinopatycznych. Pacjent odczuwa ból w środkowej części ścięgna, zwykle na wysokości 2-6 cm powyżej guza piętowego, uczucie sztywności i ograniczenie funkcji. Możliwe jest wystąpienie obrzęku. Liczne badania wskazują, że tendinopatia ścięgna Achillesa jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych tendinopatii w obrębie kończyn dolnych. Najbardziej narażone na jej rozwój są osoby związane ze sportem, w którym dominują biegi i skoki. Pacjenci,

prowadzący sedentaryjny tryb życia są narażeni na jej rozwój w mniejszym stopniu, według badań to około 5,9% przypadków (Kaux i in. 2011). Aktywnościami fizycznymi predysponującymi do jej rozwoju są m.in. lekkoatletyka, piłka nożna/ręczna czy koszykówka (Florit i in. 2019). Rozwojowi tej patologii sprzyjają także czynniki zewnętrzne i wewnętrzne. Według Strojek i in. na osłabienie ścięgna Achillesa mają wpływ:

- Odchylenia biomechaniczne i anatomiczne: stopa płasko-koślawą, ciasnota przedziałów powięziowych przedziału tylnego goleni, ograniczony zakres ruchomości, niestabilność stawu skokowego górnego i dolnego, hiperpronacja stępu,
- Brak odpowiedniego przygotowania do treningu, brak różnorodności treningowej i właściwego sprzętu, pomijanie rozgrzewki, nagła zmiana dyscypliny sportowej,
- Błędy w metodyce treningowej: nieodpowiednie obciążenia, zbyt krótkie przerwy pomiędzy jednostkami treningowymi, trening z przewagą intensywności nad wytrzymałością struktur aparatu więzadłowo-mięśniowo-szkieletowego.

W związku z tym badanie kliniczne oprócz podstawowych testów powinno zawierać ocenę:

- Postawy ciała ze zwróceniem uwagi na ustawienie kręgosłupa i miednicy,
- Ruchomości stawów oraz siły mięśni kończyn dolnych,
- Elastyczności tylnej i przedniej taśmy mięśniowo-powięziowej,
- Podstawowych wzorców ruchowych: przysiad, wykrok, wyskok, a w przypadku sportowców diagnostyka powinna być rozszerzona w zależności od dyscypliny.

3. Przegląd literatury

Jednym z najbardziej znanych protokołów postępowania w przypadku wspomnianej tendinopatii ścięgna Achillesa jest protokół ćwiczeń ekscentrycznych Alfredsona. Polega na 12 tygodniowej, odbywającej się dwa razy dziennie sesji treningowej. Każdorazowo Pacjent wykonuje 2 ćwiczenia (Rys. 1-6), w 3 seriach po 15 powtórzeń w każdej (Murtaugh i in. 2013). Podczas ćwiczeń możliwe jest odczuwanie dolegliwości, które jednak nie powinny upośledzać możliwości ich wykonania. Dodatkowo w trakcie 12 tygodniowych treningów stopniowo zwiększa się trudność, poprzez zewnętrzne obciążenie (Murtaugh i in. 2013).

Przeprowadzono wiele badań, które potwierdziły skuteczność tego protokołu. W badaniach Shalabi i in., w których wzięło udział 25 pacjentów z przewlekłą tendinopatią ścięgna Achillesa wykazano, że zastosowanie treningu ekscentrycznego według Alfredsona spowodowało zmniejszenie bólu, zwiększyło wydolność ścięgna oraz zmniejszyło jego nadmierną objętości. W innych badaniach przeprowadzono porównanie pomiędzy skutecznością ćwiczeń koncentrycznych i ekscentrycznych. Tylko 36% pacjentów z grupy osób poddawanych ćwiczeniom koncentrycznym była zadowolona z efektu jaki osiągnęli, a aż 82% z grupy osób wykonujących ćwiczenia ekscentryczne osiągnęło zamierzoną poprawę. Kolejnym badaniem potwierdzającym skuteczność protokołu Alfredsona, a zarazem konieczność odpowiedniego dostosowania terapii były badania, które skupiły się na porównaniu jego efektów u pacjentów z tendinopatią ścięgna Achillesa i entezopatią ścięgna Achillesa na przyczepie do guza piętowego. Należy pamiętać że są to dwie odmienne jednostki chorobowe mimo, że objawy są podobne. W tym badaniu 89% osób z tendinopatią ścięgna Achillesa wykazało dobre rezultaty. Wśród osób z entezopatią ścięgna Achillesa zastosowanie protokołu Alfredsona było skuteczne w 32% przypadków. Kolejne badanie 27 osób z entezopatią ścięgna Achillesa objęte zostało zmodyfikowanym protokołem. Podczas wykonywanych ćwiczeń Pacjentom zostało polecone, by w momencie opuszczania pięty nie doprowadzali do ustawienia jej poniżej stopnia i okazało się to kluczowym postępowaniem. Dzięki temu skuteczność prowadzonej terapii wyniosła aż 67% (Murtaugh i in. 2013).

Przeprowadzone badania wykazały, że każdorazowo w trakcie ćwiczeń ekscentrycznych następuje chwilowe zmniejszenie przepływu w naczyniach utworzonych w procesie neowaskularyzacji. Wykazano, że 12 tygodniowy trening spowodował zmniejszenie nieprawidłowego przepływu krwi o 45% oraz obniżenie dolegliwości bólowych. Kolejne badania pokazały, że trening ekscentryczny wpływa również na przebudowę ścięgna. Zaobserwowano wzrost

syntezy kolagenu typu I. Dodatkowo ćwiczenia ekscentryczne wpływają na siłę mięśnia trójgłowego łydki (Murtaugh i in. 2013). Porównując ćwiczenia ekscentryczne i koncentryczne, większość badań potwierdziła, że w przypadku tendinopatii ścięgna Achillesa wyższą skuteczność mają ćwiczenia ekscentryczne (Frizziero i in. 2014).

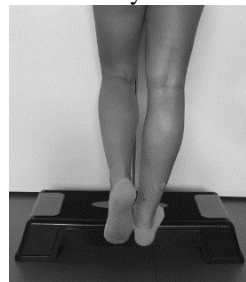
Ćwiczenie 1 wykonywane z pełnym wyprostem w stawach kolanowych:



Rys. 1. Wejście na stopień niebolesną kończyną dolną, dostawienie bolesnej kończyny.



Rys. 2. Przeniesienie całego ciężaru ciała na bolesną kończyną dolną.



Rys. 3. Opuszczenie pięty poniżej stopnia.

Ćwiczenie 2 wykonywane ze zgięciem w stawach kolanowych do kąta 45°:



Rys. 4. Wejście na stopień niebolesną kończyną dolną, dostawienie bolesnej kończyny.



Rys. 5. Przeniesienie całego ciężaru ciała na bolesną kończyną dolną.

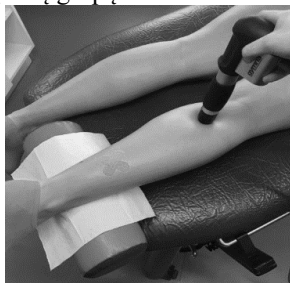


Rys. 6. Opuszczenie pięty poniżej stopnia.

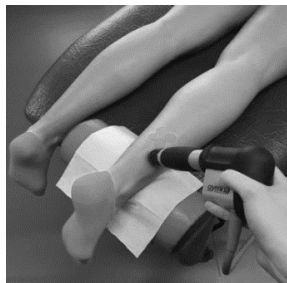
Inną metodą w walce z tendinopatią ścięgna Achillesa jest terapia falą uderzeniową (ang. *shock wave therapy*). Nie tylko w tej jednostce chorobowej ma ona swoje zastosowanie. Z powodzeniem wykorzystuje się ją w leczeniu różnych patologii tkanek miękkich. Mechanizm jej działania polega na stymulacji metabolizmu. Wpływa na pobudzenie cyrkulacji krwi oraz defragmentację i fagocytozę złogów wapiennych. Efekt przeciwbólowy jaki przynosi opiera się głównie na hamowaniu aktywności układu serotonergicznego. Łącząc efekty jakie przynosi fala uderzeniowa uważa się, że razem jest to mechanizm wpływający docelowo na zmienioną chorobowo tkankę (Nikolij–Dimitrova i in. 2018). Jest to zabieg o wysokiej intensywności i nie zaleca się go wykonywać częściej niż 1 raz w tygodniu. Łączna ilość zabiegów waha się w zależności od analizowanych badań od 3 do 6. Nie istnieje żaden protokół odnoszący się do ilości wyładowań w trakcie jednego zabiegu czy ich częstotliwości. W większości przypadków stosuje się zasadę stopniowania intensywności zabiegu. Prawidłowa metodyka zabiegu falą uderzeniową w tej jednostce chorobowej, polega na opracowaniu mięśnia trójgłowego łydki (Rys. 7) i ścięgna Achillesa (Rys. 8).

Badania przeprowadzone przez Vahdatpour i in. w 2018 roku wykazały, że terapia falą uderzeniową znacząco wpływa na zmniejszenie dolegliwości bólowych. Inne badania przeprowadzone przez Baumfeld i in. w 2019 roku wśród pacjentów z entezopatią ścięgna Achillesa

łączyły ze sobą zabiegi z użyciem fali uderzeniowej i ćwiczeniami ekscentrycznymi. Wykazano, że połączenie to stanowi dobrą terapię i przynosi skuteczne efekty. Jednakże, zaleca się podjęcie badań objętych większą grupą osób z dodatkową grupą placebo.



Rys. 7. Zabieg falą uderzeniową opracowanie mięśnia trójgłowego łydki



Rys. 8. Zabieg falą uderzeniową opracowanie ścięgna Achillesa

Kolejną możliwością fizjoterapii w walce z tendinopatią ścięgna Achillesa jest terapia obejmująca rozluźnianie mięśniowo-powięziowe, masaż uciskowy i poprzeczny mięśnia trójgłowego łydki (Rys. 9) i ścięgna Achillesa (Rys. 10). Techniki te polegają na głębokim ucisku tkanek miękkich oraz masowaniu ich w kierunku poprzecznym do przebiegu ich włókien. Doświadczenia kliniczne wskazują na korzystne efekty tej terapii. Powoduje zmniejszenie sztywności tkankowej, pobudzenie krążenia krwi i obniżenie dolegliwości bólowych (Stefansson i in. 2019). Badania przeprowadzone przez Stefansson i in. w 2019 roku, w których porównywali skuteczność ćwiczeń ekscentrycznych i głębokiego masażu uciskowego wskazują, że obie metody są równie skuteczne w walce z tendinopatią ścięgna Achillesa.



Rys. 9. Przykładowa metoda opracowania mięśnia trójgłowego łydki.



Rys. 10. Przykładowa metoda opracowania ścięgna Achillesa.

Aktywną formą masażu uciskowego dla Pacjentów jest rollowanie mięśniowo-powięziowe, które zdobywa co raz więcej zwolenników. Do jego przeprowadzenia wystarcza odpowiedni roller-walek. Jest to świetna forma do autoterapii dla Pacjentów w warunkach domowych (Rys. 11).



Rys. 11. Przykładowa forma autoterapii za pomocą rollowania mięśniowo-powięziowego.

4. Podsumowanie

Podsumowując schorzenia dotyczące ścięgien są złożoną grupą patologii o podłożu wieloczynnikowym. Ich leczenie nie jest łatwe, ponieważ nie istnieje żaden potwierdzony dowodami naukowymi schemat postępowania. Kluczem w leczeniu jest szczegółowa diagnostyka funkcjonalna i podjęcie odpowiedniego leczenia. Prawidłowo zebrany wywiad i przeprowadzone badanie kliniczne

pozwalają na całościową ocenę Pacjenta, zarówno sportowca jak i osoby prowadzącej siedzący tryb życia. Fizjoterapia dysponuje szeregiem możliwości diagnostycznych oraz leczniczych. Co raz więcej badań wskazuje na skuteczność zabiegów z wykorzystaniem fali uderzeniowej, odpowiednich ćwiczeń - głównie ekscentrycznych, oraz terapii manualnej.

5. Literatura

- Aicale R, Tarantino D, Maffuli N (2018) Overuse injuries in sports: a comprehensive overview. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*: 13: 309-319.
- Albers IS, Zwerver J, Diercks RL et al. (2016) Incidence and prevalence of lower extremity tendinopathy in a Dutch general practice population: a cross sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 17(16).
- Bass E (2012) Tendinopathy: Why The Differences Between Tendinitis and Tendinosis Matters. *International Journal of Therapeutic Massage and Bodywork* 5(1): 14-17.
- Baumfeld T, Mansur N, Villalon F et al. (2019). Shockwave therapy associated with eccentric strengthening for Achilles insertional tendinopathy: a prospective study. *Scientific Journal of the Foot and Ankle* 12(6): 540-545.
- Florit D, Pedret C, Casals M et al. (2019) Incidence of Tendinopathy in Team Sports in a Multidisciplinary Sports Club Over 8 Seasons. *Journal of Sports Science and Medicine* 18: 780-788.
- Kaeding Ch, Best TM (2009) Tendinosis: Pathophysiology and Nonoperative Treatment. *Sports Health* 1(4): 284-292.
- Kaux JF, Forthomme B, Le Goff C, et al. (2011) Current opinions on tendinopathy. *Journal of Sports Science and Medicine* 10: 238-253.
- Maffuli N, Wong J, Almekinders LC (2003) Types and epidemiology of tendinopathy. *Clinics in Sports Medicine* 22: 675-692.
- Nikolij–Dimitrova E, Gjerakaroska-Savevska C, Koevska V et al. (2018) The Effectiveness of Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy for Chronic Achilles Tendinopathy: A Case Report with 18 Months Follow-Up. *Journal of Medical Sciences* 6(3): 523-527.
- Riel H, Lindstrøm CF, Rathleff MS et al. (2019) Prevalence and incidence rate of lower-extremity tendinopathies in a Danish general practice: a registry-based study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 20(239).
- Stania M, Juras G, Chmielewska D et al. (2019) Extracorporeal Shock Wave Therapy for Achilles Tendinopathy. *BioMed Research International*. Published online <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/3086910/>
- Stefanson S, Brandsson S, Langberg H et al. (2019) Using Pressure Massage for Achilles Tendinopathy: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial Comparing a Novel Treatment Versus an Eccentric Exercise Protocol. *The Orthopaedic Journal of Sports Medicine* 7(3).
- Strojek K, Piekorz Z, Kaźmierczak U i in. (2016) Etiologia i patomechanizm uszkodzenia ścięgna Achillesa. *Journal of Education, Health and Sport* 6(11):147-160.
- Targońska-Stępnik B, Stępnik C, Majdan M (2012) Tendinopatie. *Medycyna po Dyplomie* 10 (21).

15. Przydatność badań MR w diagnostyce i leczeniu kostniaka zarodkowego

Witold Zardzewiały⁽¹⁾, Radosław Bernacki⁽¹⁾, Karol Bochyński⁽¹⁾, Anna Drelich-Zbroja⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe Przy Zakładzie Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii UM w Lublinie

⁽²⁾ Zakład Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii UM w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. Anna Drelich-Zbroja

Witold Zardzewiały: witold.zardzewialy@gmail.com

Słowa kluczowe: Rezonans magnetyczny, Osteoblastoma

Streszczenie

Kostniak zarodkowy (osteoblastoma) jest rzadkim, łagodnym nowotworem kości stanowiącym mniej niż 1 % wszystkich pierwotnych guzów kości. Najczęściej spotykany w kręgach kręgosłupa, kościach długich oraz małych kościach ręki i stopy. Około 30-40% przypadków kostniaków zarodkowych lokalizuje się w kręgach. Najczęściej występuje między 10 a 30 rokiem życia. Mężczyźni cierpią na tę dolegliwość około 2 razy częściej niż kobiety. W poniższej pracy przedstawiono przydatność badania MR w diagnostyce kostniaka zarodkowego, kwalifikacji do leczenia i monitorowaniu potencjalnej wznowy. Praca oparta jest o przegląd aktualnej literatury, w połączeniu z analizą dostępnego autorom przypadku klinicznego

1. Wstęp

Osteoblastoma (OB) jest jednym z bardziej typowych łagodnych pierwotnych nowotworów kości, z najwyższą zapadalnością w drugiej i trzeciej dekadzie życia. Problem ten głównie dotyczy dzieci w wieku 10–15 lat. Zmianą jest jego osteoplastyczny charakter i lokalna agresywność (Wu i in. 2019). Guz ten został po raz pierwszy opisany przez Jaffe i Mayera w 1932 r. Jaffe i Lichtenstein w 1956 r. niezależnie od siebie opisali tę zmianę jako „osteogenne włókniaki kości” i ustalili łagodny osteoblastoma jako jednostkę kliniczną i morfologiczną. Osteoblastoma stanowi około 1-5% wszystkich guzów łagodnych oraz 1% wszystkich pierwotnych nowotworów kości (Manjunatha i In. 2011). Najczęściej spotykaną lokalizacją tych guzów jest kręgosłup (28–36%), a drugą co do częstości stanowią kości długie; zmiany w tych lokalizacjach są zwykle obserwowane w przynasadach. OB kręgosłupa wykazuje predylekcje do tylnych elementów kręgu, zwłaszcza do nasady łuku kręgu oraz blaszki granicznej trzonu kręgu. OB stanowi 10% wszystkich nowotworów kostnych kręgosłupa (Lucas i in. 1994).

OB obejmować może również okolice szczękowo-twarzową. Około 15% przypadków OB występuje w tej okolicy, z większą częstością w żuchwie (Lypka i In. 2008). OB histologicznie jest łagodnym nowotworem podobnym do kostniaka kostninowego (osteoid osteoma), jednakże OB jest klinicznie i radiologicznie bardziej agresywny niż osteoid osteoma (Wu i in. 2019). Pomimo łagodnego charakteru nowotworu, OB dość często powodują destrukcje struktury kostnej oraz naciekanie tkanek miękkich. Wykazują rozległe, niekontrolowane wznowy miejscowe, a nawet zgłoszono złośliwą transformację z obecnością przerzutów nowotworowych (Lucas i in. 1994; Wu i in. 2019). Gdy nie zastosuje się odpowiedniego leczenia, intensywne destrukcje spowodowane przez guza oprócz zniszczenia struktury kostnej kręgosłupa, na późniejszych etapach często wiążą się z wysokim ryzykiem wywołania deficytów neurologicznych (Galgano i in. 2016). OB jest oporny na radioterapię i chemioterapię, dlatego najskuteczniejszą metodą leczenia jest wycięcie bądź łyżeczkowanie z szerokim marginesem. Jednakże niepełna resekcja może czasami powodować nawroty. Wskaźniki nawrotów określono na poziomie 13,6% (Bokhari i in. 2012). Dlatego też dokładna diagnostyka obrazowa jest potrzebna w celu całkowitego usunięcia chirurgicznego, aby pacjenci z OB mieli możliwość uniknięcia przykrych konsekwencji związanych z nawrotami i kolejnymi zabiegami chirurgicznymi. W pracy tej prezentujemy przydatność badania MRI w diagnostyce OB, kwalifikacji do leczenia i monitorowania wznowy w oparciu o przegląd literatury, w połączeniu z analizą dostępnego autorom przypadku klinicznego

2. Opis zagadnienia

Przed leczeniem: 16 letni chłopiec został przyjęty do szpitala z 6 miesięczną historią bólu pleców. Ból był trwały, tępy, niezlokalizowany. Zdarzały się incydenty przebudzenia się w nocy spowodowane bólem. W obszarze dolegliwości występowała tkliwość punktowa. Kwas acetylosalicylowy jak i inne NLPZY nie łagodziły bólu. Bólowi nie towarzyszyła nadmierna potliwość bądź gorączka. W wywiadzie nie stwierdzono nowotworów złośliwych, urazów bądź operacji czy chorób przewlekłych. W badaniu MR widoczny jest guz w tylnej części kanału kręgowego. Powoduje on destrukcję kostną tylnych elementów trzonu Th4 tj. wyrostka kolczystego i łuku kręgu. Guz jest ośłkowatego kształtu, charakteryzuje się widocznie zauważalnym odgraniczeniem. Położony jest na wysokości trzonów Th3-Th5. Na długości około 50 mm uległ intensywnemu wzmocnieniu pokontrastowemu. Średnica guza wynosi ponad 36 mm. Guz symetrycznie wypełnia światło otworów międzykręgowych na poziomie Th4-Th5. Zajęte są też tkanki miękkie na poziomie guza w obrębie mięśni wielodzielnych. Rdzeń kręgowy jest znacznie uciśnięty podparty od przodu, obrzęknięty.



Rys. 1 Osteoblastoma na poziomie Th3 - Th5 (stan przed leczeniem).

Po leczeniu: trzony kręgow o prawidłowej wysokości i intensywności sygnału. Odnotowano nierówności blaszek granicznych trzonów kręgow Th6 - L1. Dokonano usunięcia łuku i wyrostka kolczystego kręgu Th4 i częściowego usunięcia wyrostka kolczystego kręgu Th3. Po resekcji nie stwierdzono ewidentnych cech wznowy OB na poziomie operowanym. Stwierdzono niewielką centralno-lewostronną dokanałowa protruzję tarczy m-kręgowej Th8-Th9 ze zmniejszeniem przedniej przestrzeni płynowej worka oponowego. Pozostałe tarcze m-kręgowe bez ewidentnych cech dokanałowych wypukleń. Morfologia sygnału rdzenia kręgowego w badanym odcinku prawidłowa.

3. Przegląd literatury

Klinicznie OB jest klasyfikowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako typowo łagodny, ale wykazujący cechy nowotworu miejscowo złośliwego. Histologiczny obraz OB ukazuje nieregularne, wzajemnie połączone beleczki tkanki kostnej we włóknistym zrębie. Beleczki wykazują wyraźne zgrubienie osteoplastyczne, miejscowo osteoblasty przypominają kształtem wyglądem nabłonka (Avadhanam i In. 2010). OB występują najczęściej u dzieci w wieku od 10 do 15 lat (Manjunatha i In. 2011). Pod względem obrazowym są to zmiany osteolityczne większe niż 2 cm z niewielkim lub żadnym charakterem zwapnienia około ogniskowego. OB stanowi okkoło 1% wszystkich pierwotnych nowotworów kości. Około 30-40% wszystkich opisanych w literaturze OB stanowi OB kręgosłupa. W kręgosłupie OB najczęściej ogranicza się do elementów tylnych kręgu tj. nasada łuku kręgu oraz blaszka graniczna trzonu kręgu. Średni wiek zdiagnozowanego pacjenta

wynosi 20,4 lat, a przedział wiekowy opisanych przypadków wynosi od 5 do 72 lat (Avadhanam i in. 2010).

W celu osiągnięcia prawidłowej diagnozy i wprowadzenia odpowiedniego leczenia potrzebna jest diagnoza różnicująca. Jedną z metod pozwalających na różnicowanie może być obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego jako jedna z czulszych postaci obrazowania.

Osteoid osteoma – wielu badaczy twierdzi, że razem z OB stanowią spektrum tego samego nowotworu. Dla przykładu wiele OB wykazuje konfigurację architektoniczną kostniaka kostniniowego. W praktyce kryterium różnicującym pomiędzy tymi dwoma nowotworami jest wielkość. Guz większy niż 1,5 cm nazywany jest OB, a mniejszy kostniakiem kostniniowym. Klinicznie osteoid osteoma wykazuje mniejszą bolesność w porównaniu od OB, dodatkowo dającą się łagodzić poprzez środki przeciwbólowe. Charakteryzuje się również mniejszym prawdopodobieństwem intensywnej infiltracji pobliskich tkanek.

Torbiel krwotoczna kości – na podstawie tej zmiany może dojść do reaktywnej produkcji tkanki kostnej, która przypomina OB. Odwrotnie również może dojść do zniszczenia sieci naczyniowej w trakcie przebiegu OB co powoduje powstanie tętniaka wtórnego do zmiany pierwotnej w postaci guza. Jednakże w drugim przypadku, obecny jest fragment OB bez wtórnie powstałego tętniaka. Postawienie diagnozy różnicującej może być szczególnie wymagające w przypadku guzów kręgosłupa, ponieważ obydwie formy wykazują tendencję tworzenia ekspansywnych guzów pochodzących z grzbietowych elementów kręgosłupów.

Guz olbrzymiokomórkowy – łatwy do odróżnienia od OB. Histologicznie składa się z jednojądrzastych histiocytarnych komórek zrębu z równomiernie rozproszonymi osteoklastami. Najczęstsza lokalizacja guzów również się różni. Guz olbrzymiokomórkowy występuje najczęściej w nasadach kości długich oraz trzonach kręgów kręgosłupa, natomiast OB w przynasadach kości długich i tylnych elementach kręgu. Sporadycznie jednak guz olbrzymiokomórkowy może intensywnie wytwarzać dużą ilość kolagenu, który imituje podścielisko OB.

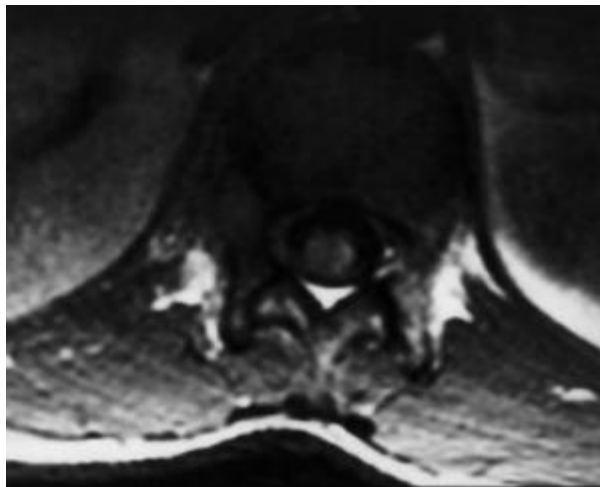
Kostniak z cechami OB. OB występuje bardzo rzadko w zatokach przynosowych, jamie nosowej i regionie oczodołu. Natomiast kostniak występuje często w tych lokalizacjach; jest najczęstszym nowotworem zatok przynosowych. Kostniak zatokowy najczęściej ma kształt polipa siedzącego składającej się głównie z kości zwartej beleczkowej, jednak blisko 40% kostniaków wykazuje obecność ognisk niedojrzałej tkanki kostnej z elementami zrębu włóknisto-naczyniowego, który histopatologicznie jest nie do odróżnienia od OB. Odróżnienie tych dwóch guzów często wymaga współpracy klinicystów, patomorfologów oraz radiologów (Lucas 2010).

Głównymi objawami pacjentów z OB kręgosłupa są: zlokalizowany ból szyi lub pleców, skurcz mięśni przykręgosłupowych i sztywność mięśniowa, ból o tępy charakterze, który jest mniej nasilony w nocy niż w ciągu dnia. Wystąpić również może skolioza związana z OB, spowodowana asymetrycznym procesem zapalnym obejmującym zajęte tkanki. Przyczyniać się do tego ponadto może uszkodzenie mięśni przykręgosłupowych, co prowadzi do asymetrycznego napięcia tych mięśni jako reakcja na stres (Saifuddin i In. 1998). Objawy bólowe są związane z brakiem silnej odpowiedzi na leki, takie jak NLPZ. Ze względu na nieswoiste objawy OB kręgosłupa, zmiany te rzadko są diagnozowane na początku przebiegu choroby. Co więcej OB może powodować wyraźne zniszczenie kości, naciekanie tkanek miękkich, które nie jest łatwe do leczenia chirurgicznego (Rys. 2, Rys. 3) (Shaikh i in. 1999).

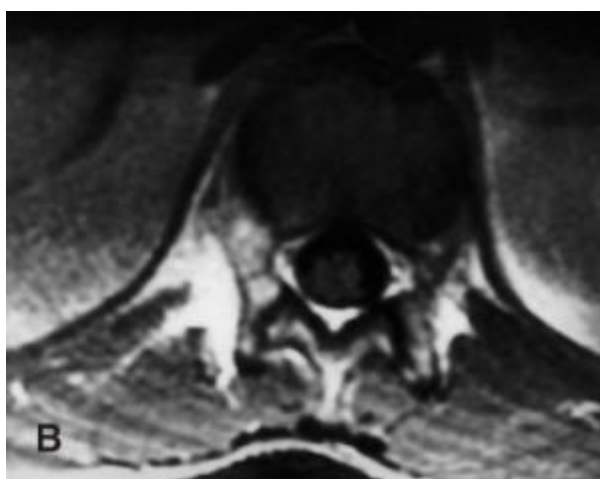
Ponadto deficyty neurologiczne, takie jak paraplegia czy parapareza występują u około 30% pacjentów, a objawy korzeniowe mogą wystąpić u aż 50% pacjentów z powodu patologicznych złamań lub efektu masy guza. W zależności od anatomicznej lokalizacji guza, specyficzne objawy kliniczne i objawy neurologiczne mogą się różnić (Wu i in. 2019). Pacjenci z OB kręgosłupa szyjnego mogą mieć częste występowanie kręczy szyi (Raskas i in. 1992). Inne objawy specyficzne dla lokalizacji, w tym mielopatia piersiowa lub radikulopatia lędźwiowo-krzyżowa, są również opisywane (Lucas i in. 1994).

Wykazano, że przy OB szczęki może wystąpić masywny, bolesny obrzęk wyrostków zębodołowych oraz dziąseł tej okolicy (Bokhari i in. 2012). Pacjenci z OB stawu łokciowego zgłaszali oprócz bólu jako głównego objawu czy obrzęku również sztywność tej okolicy (Angelini i in. 2017). Odnotowano, że przy OB okolicy krzyżowej mogą występować manifestacje trzewne. Ponadto dzięki

dokonaniu badania przeglądowego literatury stwierdzono brak predylekcji OB do jakiegokolwiek odcinka kręgosłupa; częstość występowania OB w odcinku szyjnym, piersiowym czy lędźwiowym jest taka sama (Wu i in. 2019). Przy OB występuje niespecyficzna odpowiedź zapalna w której główną rolę odgrywają prostaglandyny. Modulowana jest ona przez hiperwaskularyzację oraz hiperperfuzję zmiany. Zlokalizowana odpowiedź zapalna związana z OB została po raz pierwszy opisana jako „flare phenomenon” z wykorzystaniem techniki rezonansu magnetycznego (MRI) (Crim i in. 1990).



Rys. 2 T1-zależny obraz MRI w płaszczyźnie poprzecznej ukazujący destrukcję tkanki kostnej kręgu oraz naciekanie okolicznych tkanek miękkich; przed podaniem kontrastu (Shaikh I in. 1999).



Rys. 3 T1-zależny obraz MRI w płaszczyźnie poprzecznej ukazujący destrukcję tkanki kostnej kręgu oraz naciekanie okolicznych tkanek miękkich; po podaniu kontrastu Gd-DTPA (Shaikh I in. 1999).

Pomimo, że badanie rentgenowskie jest najczęściej wykonywanym badaniem obrazowym to z wykorzystaniem bardziej zaawansowanych technik tj. tomografia komputerowa (CT) oraz MRI istnieje możliwość wykrywania na wcześniejszym etapie małych guzów OB, a co za tym idzie ograniczenie przykrych konsekwencji związanych z ekspansją guza na pobliskie tkanki. Rozwój obrazowania za pomocą MRI to prawdziwie kamień milowy medycyny w dziedzinie diagnozy. Szczególnym przymiotem MRI jest możliwość uniknięcia narażenia na potencjalnie niebezpieczne promieniowanie jonizujące. Wraz z obniżającymi się kosztami i lepszą dostępnością, stosowanie MRI staje się coraz bardziej powszechne w praktyce klinicznej. Zrozumienie zasad leżących u podstaw tej metody obrazowania i jej różnorodnych wskazań do zastosowania może być wykorzystane do

docenienia korzyści i ograniczeń jej stosowania, dodatkowo przyczyniając się do podejmowania prawidłowych decyzji klinicznych (Grover i In. 2015). Co więcej diagnozowanie OB z wykorzystaniem MRI pomaga dokładniej obrazować śródkostne formy guza, naciekanie oraz ucisk otaczających tkanek miękkich (Ye i In. 2012). MRI wykazuje również swoją wyższość w stosunku do innych metod obrazowania OB w przypadku obecności urazów kompresyjnych rdzenia kręgowego. Dzięki tej cennej obserwacji specjaliści mogą wybrać odpowiednie metody leczenia i w miarę potrzeby określić rokowanie. W obrazowaniu zmian, OB często wykazuje sygnał od niskiego do izointensywnego w MRI T1-zależnym, podczas gdy MRI T2-zależny wykazuje sygnał o średnim lub wysokim natężeniu z powodu zwapnienia macierzy i intensywnego wzmocnienia reprezentującego wysoce naczyniowy charakter takich zmian.

Leczenie: W literaturze rola radioterapii w leczeniu OB jest dyskusyjna, a operacja chirurgiczna pozostaje podstawową metodą leczenia tej zmiany (Wu i in. 2019). Jednakże zdarzają się doniesienia w literaturze, które zalecają oprócz radykalnego wycięcia OB dodatkową radioterapię lub/i chemioterapię w bardziej agresywnych przypadkach (Bokhari i in. 2012). Kilka wcześniejszych badań wykazało, że agresywna resekcja chirurgiczna może dać najlepsze ogólne wyniki u pacjentów z OB i jest również najważniejszym czynnikiem prognostycznym dla miejscowego nawrotu (biorąc pod uwagę wskaźnik nawrotów wynoszący 13,6% dla łagodnych OB) (Bokhari i in. 2012). Niektórzy naukowcy uważają, że całkowita resekcja en bloc jest dobrym rozwiązaniem, jeśli to możliwe. Inni natomiast uważają, że całkowita resekcja nie jest możliwa w niektórych lokalizacjach, takich jak kręgosłup, z powodu ograniczeń anatomicznych, objętości guza bądź powikłań neurologicznych. Wskazania chirurgiczne dla OB kręgosłupa obejmują uporczywy ból, zwiększający się rozmiar guza, deficyty neurologiczne oraz potencjał transformacji złośliwej i destrukcji kostnej. Na dzień dzisiejszy najszerzej akceptowanym systemem oceny pierwotnych nowotworów układu mięśniowo-kostnego jest klasyfikacja Enneking. Służy ona do określenia metod leczenia i oceny rokowania. W oparciu o badanie przeglądowe stwierdza się, że w przypadku OB w stadium 1 i 2 Ennekinga (formy aktywne) zaleca się łyżeczkowanie w przypadkach nieagresywnych. Natomiast w przypadku zmian w stadium 3 zaleca się szeroką resekcję, aby zapewnić usunięcie całej tkanki nowotworowej w celu ograniczenia ryzyka nawrotów. W pewnych złożonych lokalizacjach anatomicznych tj. kręgosłup, z racji bliskiego sąsiedztwa rdzenia kręgowego oraz nerwów rdzeniowych połączono klasyfikacje Enneking oraz WBB (Weinstein-Boriani-Biagini) w celu zoptymalizowania zabiegów chirurgicznych (Wu i in. 2019). Jednakże z racji nieswoistych objawów opóźnienie diagnozy jest bardzo częste i ocenia się, że występuje średnio 6–12 miesięcy lub później po wystąpieniu pierwszych objawów. Przedoperacyjna współpraca interdyscyplinarnego zespołu złożonego z radiologa, neurochirurga, chirurga naczyniowego oraz ortopedy jest konieczna by jak najefektywniej leczyć pacjentów z OB (Avadhanam i in. 2010).

Nawroty: Literatura opisuje różną, lecz zbliżoną do siebie częstotliwość nawrotów OB. Częstość nawrotów biorąc pod uwagę wszystkie lokalizacje anatomiczne wynosi 13,6% (Bokhari i in. 2012). Natomiast częstość nawrotów OB w kościach szczęki oraz żuchwy wynosił mniej niż 9,8%, przy czym 40% przypadków dotyczyło kości szczęki, a 60% żuchwy. Radiologicznie granice nawrotowych zmian były wyraźnie odgraniczone w 80%. Występują natomiast znaczne różnice we wskaźniku nawrotu w przypadku agresywnej postaci OB, gdzie możliwość nawrotu wynosi nawet 50%. Agresywna postać OB wykazuje zwiększoną tendencję do nawrotów z powodu niecałkowitego usunięcia chirurgicznego. Dodatkowo należy zauważyć, że lokalizacje takie jak okolice głowy i szyi są niezwykle złożone, przez co całkowite usunięcie guza może być utrudnione bądź niemal niemożliwe (Shah i in. 2013).

4. Podsumowanie

OB jest rzadkim, typowym, pierwotnym, łagodnym nowotworem kości stanowiącym mniej niż 1 % wszystkich pierwotnych guzów kości, chociaż zdarzają się przypadki wyjątkowo agresywnego przebiegu. Występuje najczęściej u dzieci w wieku od 10 do 15 lat. Do postawienia prawidłowej diagnozy i wdrożenia odpowiedniego leczenia wymagana jest diagnostyka różnicowa. Opieranie się wyłącznie na wynikach badań histopatologicznych może być niewystarczające do przewidywania możliwych nawrotów szczególnie postaci agresywnych OB; dlatego rozpoznanie OB

powinno opierać się na wynikach badań klinicznych, radiologicznych i histopatologicznych. Ze względu na nieswoiste objawy, niezależnie od lokalizacji występowania OB, leczenie wdrażane jest dopiero po co najmniej paru miesiącach od wystąpienia pierwszych objawów. Wykorzystanie zaawansowanych technik obrazowania tj. MRI pozwala dokładniej określić margines naciekania tkanek czy guzów śródkostnych. MRI jest szczególnie przydatny w przypadku urazów kompresyjnych rdzenia kręgowego przy współwystępującym OB. Leczenie OB w głównej mierze polega na radykalnej resekcji chirurgicznej z wykorzystaniem klasyfikacji Enneking. Niektóre źródła podają również wykorzystanie radioterapii, jednakże jest to dyskusyjne.

5. Bibliografia

- Angelini A, Varela-Osorio AF, Trovarelli G, et al. (2017) Osteoblastoma of the elbow: analysis of 13 patients and literature review. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 27(6): 787–795.
- Avadhanam PK, Vuyyur S, Panigrahi MK (2010) A rare occurrence of osteoblastoma in a child. *J Pediatr Neurosci* 5(2): 153–156.
- Bokhari K, Hameed MS, Ajmal M, et al. (2012) Benign Osteoblastoma Involving Maxilla: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Dentistry*: 1–4.
- Crim JR, Mirra JM, Eckardt JJ, et al. (1990) Widespread inflammatory response to osteoblastoma: the flare phenomenon. *Radiology* 177: 835–836.
- Galgano MA, Goulart CR, Iwenofu H, et al. (2016) Osteoblastomas of the Spine: A Comprehensive Review. *Neurosurg Focus* 41(2):1-8.
- Grover VPB, Tognarelli JM, Crossey MME, et al. (2015) Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 5(3): 246–255.
- Lucas DR (2010) Osteoblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 134: 1460–1466.
- Lucas DR, Krishnan UK, McLeod RA, et al. (1994) Osteoblastoma: Clinicopathologic study of 306 cases. *Human Pathology* 25(2): 117–134.
- Lypka MA, Goos RR, Yamashita DD, et al. (2008) Aggressive osteoblastoma of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37(7): 675-8.
- Manjunatha BS, Sunit P, Amit M et al. (2011) Osteoblastoma of the jaws: report of a case and review of literature. *Clin Pract* 1: 118.
- Raskas DS, Graziano GP, Herzenberg JE, et al. (1992) Osteoid osteoma and osteoblastoma of the spine. *J Spinal Disord* 5(2): 204-11.
- Saifuddin A, White J, Sherazi Z, et al. (1998) Osteoid Osteoma and Osteoblastoma of the Spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 23(1): 47–53.
- Shah S, Kim JE, Huh KH, et al. (2013) Recurrent osteoblastoma of the maxilla. *Dentomaxillofac Radiol* 42: 1-5.
- Shaikh MI, Saifuddin A, Pringle J, et al. (1999) Spinal osteoblastoma: CT and MR imaging with pathological correlation. *Skeletal Radiology* 28(1): 33–40.
- Wu M, Xu K, Xie Y et al. (2019) Diagnostic and Management Options of Osteoblastoma in the Spine. *Med Sci Monit* 25: 1362-1372.
- Ye J, Liu L, Wu J, et al. (2012) Osteoblastoma of the rib with CT and MR imaging: a case report and literature review. *World Journal of Surgical Oncology* 10(1): 49.

16. Najnowsze doniesienia dotyczące łysienia androgenowego

Recent reports on androgenetic alopecia

Bartłomiej Zaremba⁽¹⁾, Adrianna Gorecka⁽²⁾, Agnieszka Kaczyńska⁽²⁾, Małgorzata Wieteska⁽²⁾, Michał Piwoński⁽¹⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Bartłomiej Zaremba: zaremba.bartek28@gmail.com

Słowa kluczowe: łysienie androgenowe, wypadanie włosów, palma sabałowa

Streszczenie

Łysienie androgenowe stanowi najczęstszą przyczynę wypadania włosów. To powszechny problem, który dotyczy około 2% całej populacji, zarówno mężczyzn jak i kobiet. U podstaw tej wieloczynnikowej choroby leży aktywność androgenów, a przede wszystkim dihydrotestosteronu, który ma większe powinowactwo do receptorów androgenowych niż testosteron.

Celem pracy było omówienie patogenez, epidemiologii, objawów choroby i leczenia, ze szczególnym wskazaniem na naturalne metody.

Metodę stanowił przegląd dostępnego piśmiennictwa w bazie Pubmed i Google Scholar.

Z utratą włosów spowodowaną androgenami mogą współwystępować także inne choroby, w tym zaburzenia nastroju, depresja, otyłość typu brzuszego czy nadciśnienie tętnicze. Leczenie jest długotrwałe i stosuje się głównie leki takie jak minoksidil i finasteryd. Istnieje również możliwość korzystania z naturalnych alternatyw takich jak: palma sabałowa, zielona herbata, rozmaryn, czy pestki dyni.

Ze względu na ryzyko rozwinięcia się wielu chorób współistniejących, a także duże znaczenie czynników genetycznych kluczowe jest wczesne rozpoznanie i szeroka diagnostyka różnicowa choroby.

1. Wstęp

Jakość i wygląd włosów są jednymi z najważniejszych elementów wyglądu zewnętrznego, które wpływają na kształtowanie się samooceny i poczucia atrakcyjności przez człowieka, a szczególnie kobiet. Duży problem stanowi ich wypadanie i związane z tym łysienie, które może mieć różne przyczyny (Rzepa i in. 2017). Pośród wielu czynników, które indukują proces łysienia można wymienić zarówno fizjologiczne, jak i patologiczne (Brzezińska-Wcisło i in. 2018). Do pierwszej grupy zaliczymy te, które dotyczą wyłącznie kobiet, czyli ciąża i poród, natomiast druga grupa obejmuje szereg bardzo zróżnicowanych czynników, których występowanie lub działanie może leżeć u podstaw łysienia zarówno u przedstawicieli obydwu płci. Są to choroby przebiegające z gorączką, choroby zakaźne, np. dur plamisty, malaria, choroby wirusowe, niedobory witamin, a przede wszystkim z grupy B, niedobory mikroelementów, w tym głównie żelaza i cynku, a także zmniejszone dostarczanie w diecie kwasów tłuszczowych. Należą do nich także stres psychiczny, wstrząs pourazowy, znieczulenie ogólne, choroby o podłożu zaburzeń hormonalnych, do których zaliczają się: niedoczynność, i nadczynność tarczycy, guzy jajników, przysadki i nadnerczy, hiperprolaktynemia, jak również choroby nowotworowe. Ponadto do patologicznych powodów wypadania włosów możemy zaklasyfikować także choroby tkanki łącznej, AIDS, czy stosowanie niektórych leków, w tym przeciwwzkrzepowych, kardiologicznych, a szczególnie beta-blokerów, inhibitorów angiotensyny i blokujących kanały wapniowe, hormonów, a w tym: androgenów, danazolu i doustnych środków antykoncepcyjnych, tych związanych z przemianami lipidów, jak fibraty, przeciwdrgawkowych – karbamazepina, cytostatyków, czy metali ciężkich. Ważnymi przyczynami związanymi z tym problemem mogą być również niedożywienie i restrykcyjna dieta. Jednak spośród tej bardzo okazałej grupy czynników, najczęstszą przyczynę wypadania włosów,

zarówno u kobiet jak i u mężczyzn stanowi łysienie androgenowe. Przy czym w zależności od płci, której dotyczy choroba wyróżniamy dwa jej typy. Typ męski (male pattern baldness -MPB) i typ żeński (female pattern hair loss FPHL) (McElwee et al. 2012).

Celem pracy jest przedstawienie najnowszych doniesień związanych z problemem łysienia androgenowego zarówno u kobiet jak i mężczyzn. Wskazanie przyczyn, omówienie epidemiologii i patogenezы choroby ze szczególnym wskazaniem na metody leczenia, a przede wszystkim te z nich, które są naturalne. Metodę badawczą stanowi przegląd dostępnego piśmiennictwa w bazie Pubmed i Google Scholar.

2. Przegląd literatury

2.1 Patogeneza

Etiopatogeneza łysienia androgenowego jest wieloczynnikowa. Głównym zaburzeniem obserwowanym w przebiegu choroby u przedstawicieli obydwu płci, jest miniaturyzacja mieszków włosowych (Zegarska i in. 2018). Do nieprawidłowości dochodzi przede wszystkim w okolicach, które są zależne od działania męskich hormonów płciowych.

Androgeny, czyli męskie hormony płciowe odpowiadają zarówno za pobudzanie włosów do rozwijania się, jak i biorą udział w mechanizmie ich wypadania. Spośród wszystkich androgenów kluczowy dla postępowania choroby jest dihydrotestosteron (DHT) (Batrinos 2014). Powstaje on z testosteronu pod wpływem działania enzymu 5 α -reduktazy. Wyróżniamy jego dwie izoformy: 1 5 α -reduktazę i 2 5 α -reduktazę (Ho et al. 2019). Pierwsza z nich występuje głównie w gruczołach łojowych, gruczołach potowych i keratynocytach, natomiast druga w mieszkach włosowych, najądrzach, nasieniowodach, pęcherzykach nasiennych i gruczole krokowym. To właśnie druga izoforma enzymu jest kluczowa dla postępowania łysienia androgenowego i stwierdzono jej wyższą aktywność u obydwu płci w okolicy czołowej w porównaniu do okolicy potylicznej. Stanowi to wytłumaczenie dlaczego łysienie androgenowe zaczyna się właśnie w okolicy czoła (Brzezińska-Wcisło i in. 2018).

Znaczącą rolę w łysieniu zależnym od męskich hormonów płciowych odgrywają również receptory androgenowe (Batrinos 2014). Gen, który je koduje występuje na chromosomie X, i wykazuje największe powinowactwo spośród wszystkich androgenów do DHT, czyli hormonu kluczowego dla rozwoju choroby. Należy zaznaczyć także, że receptory te występują na całym ciele, jednak największe ich skupisko znajduje się na skórze owłosionej głowy. Dodatkowo u chorych pacjentów obserwuje się wyższe niż u zdrowych poziomy DHT, enzymu 5 α -reduktazy i receptorów androgenowych.

Do czynników patogenetycznych choroby zalicza się także działanie substancji indukujących rozwijanie się procesu zapalnego, zarówno endogennych jak i egzogennych.

W chorobie dochodzi do znacznego skrócenia cyklu rozwojowego włosa (składają się na niego trzy fazy: anagen, katagen, telogen). Skraca się przede wszystkim faza anagenu, czyli okresu aktywnego wzrostu (zazwyczaj z kilku lat do kilku miesięcy lub kilku tygodni), a wydłużeniu może ulec telogen – czyli faza spoczynkowa (Dhariwala et al. 2019). Skutkuje to wspomnianą miniaturyzacją mieszków włosowych na skórze owłosionej głowy, co sprzyja łatwemu wypadaniu włosów podczas codziennych czynności takich jak, czesanie, czy mycie głowy (Batrinos 2014).

Z badań i obserwacji wynika, że duże znaczenie odgrywają czynniki genetyczne. Występuje rodzinna predyspozycja warunkująca podatność na rozwój choroby (Ho et al. 2019). Jest tym większa im, bardziej zaznaczone objawy łysienia występowały u ojca lub dziadka chorego. Dowiedziono również, że łysienie spowodowane androgenami rozwija się po okresie dojrzewania, co jest związane ze wzrostem wytwarzania tych hormonów płciowych. W związku z tym u mężczyzn wykastrowanych przed okresem dojrzewania lub chorujących na zespół niewrażliwości na androgeny nie obserwuje się wypadania włosów i łysienia spowodowanego działaniem tych hormonów. Z drugiej strony proces łysienia można zaobserwować u tych panów, jeśli została u nich zastosowana terapia hormonalna (androgeny). Jeśli chodzi o kobiety to po menopauzie występuje większe ryzyko rozwinięcia się choroby. Dochodzi do zmniejszenia wydzielania hormonów płciowych, przy czym zwiększony poziom gonadotropin w surowicy może indukować zwiększoną syntezę testosteronu przez jajniki

(Pertyński i in. 2006). Ponadto obserwuje się obniżenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, sex hormone binding globulin), co ma ścisły związek ze wzrostem biodostępności androgenów. To wszystko powoduje defeminizację i stanowi predyspozycję do rozwoju łysienia androgenowego.

2.2 Epidemiologia

Problem wypadania włosów związanego z androgenami stwierdzono u około 2% całej populacji na świecie (Darwin et al. 2018). Występowanie choroby wzrasta wraz z wiekiem i dotyczy przede wszystkim grupy wiekowej pomiędzy 30 a 65 rokiem życia, a mediana zachorowań wynosi 33 lata (Dhariwala et al. 2019). Jeśli chodzi o grupę mężczyzn to gorzej rokuje ci, u których pierwsze objawy zaobserwowano w młodości. Ponadto w odniesieniu do kobiet, u których zdiagnozowano chorobę, zauważono, że więcej przypadków dotyczy tych, które przeszły menopauzę, co związane jest to ze zmianami hormonalnymi zachodzącymi w tym okresie w organizmie kobiety (Ho et al. 2019).

Najczęściej obserwuje się ją u rasy kaukaskiej (dotyczy 80% mężczyzn i 40-50% kobiet), jednak stanowi ona ważną przyczynę łysienia, także u przedstawicieli pozostałych populacji: Azjatów (więcej niż 58% mężczyzn), czy Afrykanów (mężczyźni – 14,6%, kobiety – 3,5%).

Zaobserwowano także związek wypadania włosów spowodowanego androgenami ze zwiększoną częstością współwystępowania u pacjentów objawów składających się na obraz kliniczny zespołu metabolicznego, do których zaliczamy: otyłość typu brzuszego, nadciśnienie tętnicze i zmniejszony poziom HDL (high density lipoprotein, lipoproteina o wysokiej gęstości) (Gopinath et al. 2016). Ponadto w badaniu, w którym grupę badawczą stanowili młodzi Azjaci (w badaniu wzięło udział 1380 pacjentów) ustalono, że łysienie androgenowe typu męskiego jest bardzo silnym wskaźnikiem rokowniczym rozwinięcia się choroby wieńcowej (Sharma et al. 2017).

2.3 Objawy kliniczne

Choroba charakteryzuje się utratą włosów i brakiem blizn, a w zależności od typu, męskiego (MPB) lub żeńskiego (FPHL) ma inną charakterystyczną morfologię zmian (Brzezińska-Wcisło i in. 2018). W pierwszym z typów można zaobserwować stopniowe przesuwanie się czołowej linii włosów ku tyłowi lub ich przerzedzenia w okolicy wierzchołka głowy. Do klinicznej oceny nasilenia objawów choroby u mężczyzn stosuje się skalę Hamiltona-Norwooda. W typie żeńskim natomiast nie dochodzi do rozwinięcia się zmian w linii czołowej włosów, jednak pojawia się rozlane i centralne przerzedzenie. Jeśli dotyczy ono okolicy czołowej i ciemieniowej mówi się o łysieniu androgenowym żeńskim typu Ludwiga (zastosowanie w ocenie objawów klinicznych znajduje skala Ludwiga), natomiast jeśli skupia się ono tylko i wyłącznie w części centralnej, diagnozuje się typ Olsena.

W wyniku zaburzeń cyklu rozwoju włosów, stają się one cieńsze i krótsze (Ho et al. 2019). Ponadto w większości przypadków mogą one nawet nie penetrować naskórka.

Dodatkowo u pacjentów, którzy borykają się na co dzień z problemami wypadających włosów i łysienia z dużym prawdopodobieństwem występują albo mogą rozwinąć się zaburzenia psychiczne. Są one związane przede wszystkim z niską samooceną i poczuciem bycia nieatrakcyjnym (Batrinos 2014). Mogą się one przerodzić w depresję, nerwicę albo skutkować pogłębieniem się zachowań introwertycznych. Z drugiej strony oszacowano, że poczucie wstydu przez pacjentów z łysieniem androgenowym jest o ok. 70% niższe niż to odczuwane przez pacjentów chorych na AIDS (Rzepa i in. 2017).

2.4 Diagnostyka choroby

W celu postawienia rozpoznania łysienia androgenowego kluczowa jest odpowiednia diagnostyka. W większości wypadków wystarczy szczegółowy i kompletny wywiad kliniczny (Brzezińska-Wcisło i in. 2018). W niektórych wypadkach, a w szczególności przy podejrzeniu choroby u kobiety należy poszerzyć diagnostykę o wykonanie trichoskopii za pomocą dermatoskopu ręcznego lub wideodermoskopu. Aby potwierdzić chorobę u pacjentki należy stwierdzić w badaniu trichoskopowym 2 kryteria duże lub 1 duże i 2 małe. Do dużych kryteriów należą zmiany zachodzące z większym nasileniem w okolicy czołowej niż potylicznej, takie jak: mniejsza średnia grubość włosów, więcej niż 10% cienkich włosów i więcej niż 4 żółte kropki liczone z 4 pól widzenia przy

powiększeniu 70 x. Jeśli chodzi o kryteria małe to zaliczamy do nich duży odsetek włosów z pojedynczą łodygą, dużą liczbę włosów meszkowych, odsetek włosów z przebarwieniem okołomieszkowym. Kiedy pojawiają się wątpliwości w rozpoznaniu diagnostykę można uzupełnić o badania laboratoryjne (morfologia z rozmazem, ferrytyna, żelazo, TSH, ATPO, ATG, OB./CRP, prolaktyna, glukoza na czczo, białko całkowite, progesteron), a także pobranie biopsji wycinka skóry owłosionej głowy do badania histopatologicznego.

2.5 Diagnostyka różnicowa

Przed postawieniem ostatecznej diagnozy należy wziąć pod uwagę inne choroby w diagnostyce różnicowej (Brzezińska-Wcisło i in. 2018). Pierwsza z nich to łysienie telogenowe, które tak jak łysienie androgenowe jest niebliznowaciejące, jednak ma charakter rozlany i inną patogenezę. Główna przyczyna w tym typie łysienia to brak synchronizacji pomiędzy cyklem wzrostowym a wzrastaniem odsetka włosów w okresie telogenowym. Może wystąpić po porodzie lub po zadziałaniu szkodliwego czynnika wyzwalającego, dlatego w celu rozpoznania bardzo ważny jest szczegółowy wywiad lekarski uwzględniający przebyte choroby i stosowane leki. Kolejną chorobą, którą należy rozważyć w wypadku problemów z nadmiernym wypadaniem włosów i łysieniem jest łysienie czołowe bliznowaciejące. Tak jak w łysieniu zależnym od androgenów można tu zaobserwować przesuwanie się linii włosów ku tyłowi, jednak w miejscu wyłysienia w przeciwieństwie do choroby będącej tematem przewodnim pracy, pojawiają się zbliznowacenia. Ponadto zmiany patologiczne mogą również dotyczyć brwi.

Następną jednostką chorobową, którą należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej jest łysienie inwolucyjne, które występuje przede wszystkim u kobiet po 70. roku życia i nie ustępuje po leczeniu przeciwandrogenowym.

Należy również wziąć pod uwagę te jednostki chorobowe, które charakteryzują się podobną lokalizacją zmian patologicznych jak łysienie androgenowe, a także między innymi łysienie plackowate, czy liszaj płaski mieszkowy.

2.6 Leczenie

Leczenie łysienia spowodowanego androgenami jest trudne i czasochłonne. Obecnie stosowane w terapii leki o potwierdzonej skuteczności to minoksydyl i finasteryd. Mogą być stosowane zarówno w monoterapii jak i w politerapii. Dodatkowo zastosowanie znajduje grzebień laserowy i niejednokrotnie specjaliści od tego typu łysienia decydują się na zastosowanie leków spoza wskazań rejestracyjnych. Do tych ostatnich można zaliczyć: dutasteryd, spironolakton, flutamid, analogi prostaglandyn (latanoprost i bimatoprost), octan cyproteronu, estrogeny, osocze bogatopłytkowe, mikronakłucia, toksynę botulinową, dermokosmetyki i suplementy diety. W odniesieniu do ostatnich, czyli suplementów diety i naturalnych środków leczniczych, w tym przede wszystkim ziół, są one coraz częściej stosowane w terapii. Należą do nich: palma sabałowa, zielona herbata, pestki dyni, rozmaryn, winogrono i lukrecja gładka. Pod uwagę brane jest również leczenie chirurgiczne polegające na przeszczepianiu włosów.

Minoksidil

Jest to lek, który pierwotnie był stosowany wyłącznie w terapii nadciśnienia tętniczego. Efektem jego działania na skutek otwierania kanałów potasowych jest pobudzenie angiogenezy, nasilenie proliferacji i wazodylatacja naczyń krwionośnych, w miejscu stosowania leku. Zarówno u mężczyzn jak i u kobiet można stosować preparaty 2% i 5%. Wśród działań niepożądanych można wyróżnić przejściowe łysienie, podrażnienie skóry głowy i kontaktowe zapalenie skóry głowy, hipertrychozę twarzy (McElwee et al. 2012; Brzezińska-Wcisło i in. 2018).

Finasteryd

To syntetyczny i selektywny inhibitor 2 typu izoenzymu 5 α -reduktazy, który zmniejsza konwersję testosteronu do DHT. Poprawa na skutek leczenia jest obserwowana w okresie od 6 miesięcy do 1 roku. Ponadto dowiedziono, że lek redukuje ryzyko zachorowania na nowotwór gruczołu krokowego. Do działań niepożądanych można zaliczyć zaburzenia seksualne, w tym problemy ze wzwodem, ejakulacją, zmniejszeniem ilości nasienia i libido, mogą pojawić się również

zaburzenia nastroju u mężczyzn. Ze względu na to, że jest to lek teratogenny nie powinno się go stosować w ciąży, a także kobiety które są lub mogą być w ciąży nie powinny być ekspozowane na nasienie mężczyzn, którzy stosują ten lek (McElwee et al. 2012; Brzezińska-Wcisło i in. 2018).

Palma sabałowa

Produkt jest pozyskiwany z owoców palmy z rodziny Aracaceae, która pochodzi z zachodniej części Indii, Wybrzeża Atlantyckiego i Ameryki Północnej (Dhariwala et al. 2019). Ekstrakt jest bogaty w kwasy tłuszczowe i ma działanie podobne do finasterydu, jednak nie wykazano występowania działań niepożądanych takich jak te, które stwierdza się w trakcie terapii finasterydem. Beta sitosterol i kwasy tłuszczowe blokują 5 α -reduktazę przede wszystkim w mieszkach włosowych. Ponadto wykazano, że palma sabałowa może być stosowana w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, zwiększaniu metabolizmu, w tym pobudzaniu apetytu, astmie i zespole policystycznych jajników. Dostępna jest w postaci tabletek, kapsułek a także szamponów i odżywek do włosów.

Zielona herbata

Zielona herbata pochodzi z rodziny Theaceae i jej ekstrakt stosowany w leczeniu łysienia androgenowego jest pozyskiwany z liści (Dhariwala et al. 2019). Zawiera liczne antyoksydanty i ma działanie przeciwzapalne. Do korzystnego działania antyoksydantów zawartych w ekstrakcie z zielonej herbaty zalicza się także zwiększanie insulino-wrażliwości, zmniejszanie ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, potencjalne działanie antywirusowe, przeciwalergiczne, przeciwnowotworowe i potencjalną możliwość wykorzystania w terapii chorób neurodegeneracyjnych takich jak Parkinson i Alzheimer. Ponadto zawarte w niej substancje wykazują efekty hamujące działanie czynników stresogennych na organizm, co wpływa na zapobieganie postępowaniu łysienia androgenowego. Ekstrakt z zielonej herbaty dostępny jest w postaci kapsułek i napojów odżywczych.

Pestki dyni

Są bardzo bogate w kwasy tłuszczowe, sterole, fitoestrogeny i tokoferol (Dhariwala et al. 2019). W związku z tym raportowano o tym, że zawarte w nich kwasy tłuszczowe i sterole, a także fitoestrogeny wpływają na hamowanie 5 α -reduktazy. Dodatkowo wykazano, że ekstrakt pozyskany z pestek dyni można stosować w leczeniu innych chorób takich jak: łagodny rozrost gruczołu krokowego, stany zapalne stawów, nadciśnienie, hipercholesterolemia, stany zapalne, choroby bakteryjne, wirusowe i grzybicze.

Winogrono

Nasiona winogron z rodziny Vitaceae są bardzo bogate w witaminę E, kwas linolowy, flawonoidy i polifenole (Dhariwala et al. 2019). W związku z tym, możliwe jest stosowanie ich wspomagająco i profilaktycznie w terapii łysienia androgenowego, w chorobach nowotworowych, stanach zapalnych, chorobach bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych. Dostępne w postaci kapsułek i napojów odżywczych.

Lukrecja gładka

Ekstrakt pozyskany z ziół zawiera glikozydy, fenole, flawonoidy i terpenoidy, które wykazują działanie antagonistyczne względem testosteronu (Dhariwala et al. 2019). Ponadto wykazano, że obecne w lukrecji gładkiej fitosterole mogą być inhibitorami dehydrogenaz steroidowych. Jest dostępna w postaci tabletek do żucia i roztworów na bazie alkoholu.

Rozmaryn

Pochodzi z rodziny Labiatae (Dhariwala et al. 2019). Jego świeże pąki i liście są bogate w kwas kofeiny, kwas chlorogenowy i wiele innych naturalnych przeciwutleniaczy. Działanie rośliny porównywano z minoksidilem. Zaobserwowano podobne efekty, ponieważ rozmaryn wpływa na zwiększenie przepływu krwi, unaczynienia i ułatwia regenerację mieszków włosowych. Ma działanie przeciwdepresyjne, przeciwnowotworowe i jest szeroko stosowany w dermatologii, w tym w leczeniu łysienia androgenowego i plackowatego. Dostępny jest w postaci kapsułek i oleju.

3. Podsumowanie i wnioski

Łysienie androgenowe jest poważnym problemem dotyczącym zarówno mężczyzn jak i kobiety. Kluczowe jest wczesne rozpoznanie (szczególnie jeśli objawy choroby występowały u rodziców i dziadków) i wdrożenie leczenia, ponieważ jest ono trudne i długotrwałe, a efekty zauważalne są dopiero po kilku miesiącach. Na to, że rozpoczęcie terapii jest bardzo ważne wskazuje duża liczba chorób które mogą towarzyszyć łysieniu androgenowemu, w tym między innymi te, które wchodzą w skład zespołu metabolicznego i zaburzenia psychiczne takie jak depresja i wahania nastrojów. W leczeniu obecnie stosuje się leki syntetyczne, jednak możliwe jest użycie naturalnych produktów, które również dają obiecujące efekty a ich stosowanie wiąże się z mniejszym występowaniem lub całkowitym brakiem działań niepożądanych.

4. Literatura

- Batrinis ML (2014) The endocrinology of baldness. *Hormones* 13(2): 197-212.
- Brzezińska-Wcisło L, Rakowska A, Rudnicka L i in. (2018) Androgenetic alopecia. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 105(1): 1-18.
- Darwin E, Hirt PA, Fertig R et al. (2018) Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. *International journal of trichology* 10(2): 51.
- Dhariwala MY, Ravikumar P (2019) An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia. *Journal of cosmetic dermatology* 18(4): 966-975.
- Gopinath H, Upadya GM (2016) Metabolic syndrome in androgenic alopecia. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology* 82(4): 404.
- Ho CH, Zito PM (2019) Androgenetic Alopecia.
- McElwee KJ, Shapiro JS (2012) Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Lett* 17(6): 1-4.
- Pertyński T, Stachowiak G (2006) Menopause-facts and controversies. *Endokrynologia Polska* 57(5): 525-534.
- Rzepa T, Kubaszewski P, Żaba R (2017) Wybrane charakterystyki psychospołeczne pacjentów z łysieniem androgenowym – badanie wstępne. *Hygeia* 52(1): 60-63.
- Sharma K, Humane D, Shah K, Patil S, Charaniya R, Meniya J (2017) Androgenic alopecia, premature graying, and hair thinning as independent predictors of coronary artery disease in young Asian males. *Cardiovascular endocrinology* 6(4):152.
- Zegarska B (2018) Androgenetic alopecia. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 105(1): 1-18.