

Interdyscyplinarne problemy zdrowia i choroby

TOM IV



Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

*Monografia naukowa dla studentów uczelni
medycznych i pracowników ochrony zdrowia*

Interdyscyplinarne problemy zdrowia i choroby

Tom IV

Praca zbiorowa pod redakcją

prof. dr hab. Małgorzaty Żendzian-Piotrowskiej

mgr Dominiki Malinowskiej

dr hab. n. med. Mateusza Maciejczyka

Białystok 2025

Recenzenci

Barbara Choromańska, Justyna Dorf, Karolina Gerreth,
Katarzyna Guzińska-Ustymowicz, Wojciech Laudański,
Elżbieta Supruniuk, Magdalena Świdorska, Anna Zalewska,
Ewa Żebrowska

Skład

Kamila Marczuk–Nowińska, Gabriela Niewierowska

ISBN – 978-83-68268-63-8

Wydanie I

Białystok 2025

Spis treści

Model zwierzęcy z zastosowaniem lipopolisacharydu jako narzędzie do badań nad chorobą Alzheimera	
<i>Animal model using lipopolysaccharide as a tool for Alzheimer's disease research</i>	5
Zmiany mikrobioty jelitowej w kontekście choroby Alzheimera, stwardnienia rozsianego i spektrum autyzmu	
<i>Changes in gut microbiota in the context of Alzheimer's disease, multiple sclerosis and autism spectrum disorders</i>	19
Depresja cytokinozależna w immunoterapii interferonowej i interleukinowej	
<i>Cytokine-dependent depression in interferon and interleukin immunotherapy</i>	35
Potencjał antyoksydacyjny irgi pospolitej (<i>Cotoneaster Integerrimus</i>) w prewencji chorób cywilizacyjnych	
<i>Antioxidant potential of Cotoneaster Integerrimus in the prevention of lifestyle diseases</i>	47
Dolegliwości bólowe narządu ruchu u pacjentów po przebytej chorobie COVID-19	
<i>Painful complaints of the musculoskeletal system in patients after COVID-19</i>	60
Wady stóp u dzieci jako problem współczesnej cywilizacji	
<i>Children' foot defects as a problem of modern civilization</i>	82
Normatywny a opóźniony rozwój mowy dziecka – problematyka zaburzeń	
<i>Normative and delayed development of children's speech - the issue of disorders</i>	99
Niepełnosprawność dziecka i jego funkcjonowanie w rodzinie	
<i>Child's disability and his functioning in the family</i>	113
Heterogeniczność i podtypy otyłości, choroby interdyscyplinarnej XXI wieku	
<i>Heterogeneity and subtypes of obesity, an interdisciplinary disease of the 21st century</i>	124
Dieta wegańska w prewencji wybranych chorób	
<i>Vegan diet in the prevention of selected diseases</i>	134
Funkcjonowanie psychospołeczne pacjentek po zabiegu mastektomii	
<i>Psychosocial functioning of patients after mastectomy</i>	145
Ocena poziomu wiedzy młodzieży na temat chorób pasożytniczych	
<i>Assessment of young people's knowledge about parasitic diseases</i>	157

Analiza zakażeń, umieralności oraz wyszczepialności w województwie mazowieckim zarejestrowanych podczas pandemii COVID-19 w latach 2020-2022	
Analysis of the effects, mortality and vaccination rates in the masovian voivodeship, resulting from the COVID-19 disease in 2020-2022	190
Rola pracowni mikrobiologicznej w kontroli zakażeń szpitalnych	
The role of the microbiology laboratory in the control of hospital infections	210
Potencjalne biomarkery laboratoryjne w diagnostyce endometriozy	
Potential laboratory biomarkers in the diagnosis of endometriosis	224
Witamina C w chorobach błony śluzowej jamy ustnej - przegląd literatury	
The role of Vitamin C in Oral Mucosal Diseases: A literature review	239
Interdyscyplinarne podejście do leczenia zespołu jelita nadwrażliwego u dzieci	
Interdisciplinary approach to the treatment of irritable bowel syndrome in children	254

Model zwierzęcy z zastosowaniem lipopolisacharydu jako narzędzie do badań nad chorobą Alzheimera

Animal model using lipopolysaccharide as a tool for Alzheimer's disease research

Filip Targosiński^{1*}, Karolina Kania¹, Aleksandra Manik¹, Natalia Płachtij¹, Jan Detka¹, Kinga Sałat¹

¹Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum; filip.targosinski@student.uj.edu.pl (autor korespondencyjny)

WPROWADZENIE

Wszechobecny postęp ludzkości na przestrzeni ostatniego stulecia zapewnił niesłychane osiągnięcia w różnych dziedzinach życia człowieka. Łatwo zauważyć, jak bardzo rozwój medycyny przyczynił się do poprawy komfortu życia i dobrostanu zdrowia człowieka, patrząc chociażby na problem gruźlicy, która niecałe 100 lat temu równała się wyrokowi śmierci, a obecnie jest chorobą skutecznie lezoną. Odnosząc się do współczesnych realiów, można się odwołać do zagrożenia związanego z pandemią COVID-19. Wirus SARS-CoV-2 spustoszył rzeczywistość powszechnego stylu życia, jednak dzięki skoordynowanej reakcji środowiska medycznego i politycznego na świecie udało się zażegnać problem tej infekcji w przeciągu zaledwie czterech lat [1]. Takie fakty napawają optymizmem i pozwalają stwierdzić, że choroby zakaźne w dużej mierze zostały „opanowane” przez człowieka, a w arsenale ludzkości znajduje się wiele „broni” pozwalających je zwalczać.

Dzięki osiągnięciom współczesnej medycyny, śmiertelność na skutek chorób zakaźnych znacząco spadła. Niestety, na horyzoncie pojawił się nowy problem pod postacią chorób cywilizacyjnych, czyli schorzeń związanych z rozwojem naszej cywilizacji, stylem życia, a także ze znaczącym zwiększe-

niem średniej jego długości. Jako ich przykłady można tu wymienić wiele nowotworów, choroby metaboliczne (cukrzyca, otyłość), choroby układu krążenia oraz liczne schorzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Jednym z najbardziej problematycznych i wciąż nieuleczalnych schorzeń neurologicznych związanym z wiekiem, jest choroba Alzheimera (ChA) - postępujące schorzenie neurodegeneracyjne, charakteryzujące się pogorszeniem pamięci i zdolności poznawczych wskutek uszkodzenia komórek nerwowych w mózgu. ChA stanowi obecnie najczęściej występującą formę demencji, a grupą najbardziej narażoną na ChA są osoby powyżej 60. roku życia. W połączeniu ze zjawiskiem starzenia się społeczeństwa, obserwuje się globalną tendencję wzrostową zachorowalności na demencję. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, że z odnotowanych w 2019 roku 55 mln przypadków, ta liczba może wzrosnąć do 139 mln do roku 2050 [2]. Istnieje kilka hipotez dotyczących patogenezы ChA, jednak wszystkie wskazują na kluczową rolę płytek beta-amyloidu oraz splotów neurofibrylarnych utworzonych przez hiperfosforylowane białka Tau w tej chorobie [3]. W konsekwencji dochodzi do chronicznego neurozapalenia, które znacząco przyspiesza postęp neurodegeneracji, skutkującego utratą neuronów w obrębie hipokampa. Efektem tego jest zaburzenie funkcji poznawczych i pogorszenie pamięci u pacjentów [4]. Obecnie dostępne na rynku leki stosowane w ChA nasilają przekazywanie impulsów przez cholinergiczne neurony w mózgu (donepezyl, rywastygmina) lub hamują procesy niszczenia neuronów, co wynika z nadmiernej aktywacji układu aminokwasów pobudzających (memantyna). Należy jednak stanowczo podkreślić, że terapie te tylko czasowo łagodzą jedynie objawy demencji na wczesnym i średnio zaawansowanym jej etapie, oferując jednak nieznaczne korzyści w aspekcie zahamowania postępu procesów neurodegeneracji w ChA [5]. Wraz z obserwowanym globalnym wzrostem przypadków demencji, równoznacznym ze wzrostem przypadków ChA, zapotrzebowanie na efektywne metody terapii znacznie wzrosną [6]. Z tego względu na świecie prowadzone są wielokierunkowo badania, mające na celu opracowanie skutecznej metody walki z ChA. Badania te obejmują doświadczenia in vitro oraz in vivo.

Jednym z najlepiej znanych i wykorzystywanych narzędzi do wywołania reakcji neurozapalnej w modelu in vivo, jest lipopolisacharyd (LPS) – silna endotoksyna obecna w zewnętrznej błonie komórkowej osłony bakterii Gram-ujemnych [7]. Jednak pomimo częstego zastosowania LPS do wywoływania zapalenia ośrodkowego układu nerwowego, a co za tym idzie jego powikłań (m.in. w postaci pogorszenia zdolności uczenia), zgodnie z dostępnymi danymi najbardziej skuteczna dawka, pozwalająca na wywołanie spadku zdolności uczenia się i pamięci w modelach in vivo, nie została do tej pory jednoznacznie określona.

CEL

Celem badań było ustalenie dawki LPS, która po podaniu myszom będzie upośledzała ich zdolności do uczenia się i zapamiętywania, i tym samym będzie najlepiej odwzorowywała neurozapalenie występujące u pacjentów zmagających się z ChA. Pozwoliłoby to na znaczne zaoszczędzenie czasu oraz środków pieniężnych, które można by przeznaczyć na inne cele wspierające dane badania. Dodatkowo, wyznaczenie optymalnej dawki LPS do badań in vivo, miałoby istotne znaczenie w aspekcie etycznym, ponieważ prowadziłoby do zmniejszenia liczby zwierząt wykorzystywanych w badaniach naukowych – takie podejście byłoby spełnieniem zasady 3R – zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia (ang. replacement, reduction, refinement), która zgodnie z obowiązującą Ustawą z dnia 15 stycznia 2015 roku o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych, jest obecnie podstawowym wymogiem i standardem postępowania w doświadczeniach in vivo.

Określenie najniższej skutecznej dawki wywołującej zaburzenia pamięci u myszy, przyczyni się do udoskonalenia obecnie stosowanych procedur indukowania neurozapalenia u gryzoni, co z kolei przyczyni się do zwiększenia dokładności i powtarzalności przyszłych eksperymentów, przeprowadzonych z udziałem mniejszej liczby zwierząt, otrzymujących jedną, precyzyjnie ustaloną dawkę LPS.

MATERIAŁ I METODY

Model zwierzęcy

W doświadczeniach wykorzystano ośmiotygodniowe samce myszy C57BL/6J, ważące pomiędzy 18 a 22 g. W celu wywołania neurozapalenia wykorzystano LPS (*Escherichia coli* O111:B4, Sigma Aldrich, Polska) podawany dootrzewnowo myszom w pięciu różnych dawkach: 0,75; 1,5; 2; 2,5; 3 mg/kg, przez sześć kolejnych dni doświadczenia. Myszy kontrolne otrzymywały dootrzewnowo roztwór soli fizjologicznej.

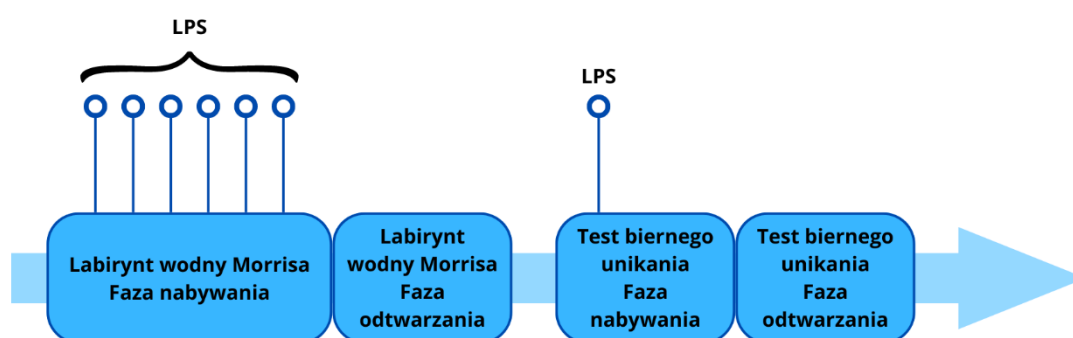
Warunki utrzymania zwierząt

W ramach przeprowadzonego eksperymentu *in vivo* użyto myszy zakupionych ze Zwierzętarni Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Zwierzęta utrzymywane były w klatkach (po 10 osobników), w stałej temperaturze otoczenia wynoszącej 22 ± 2 °C, wilgotności na poziomie $55 \pm 10\%$ oraz z zachowaniem cyklu dzień/noc 12/12 godzin. Myszy miały nielimitowany dostęp do pożywienia oraz wody przed eksperymentem. Warunki utrzymywania zwierząt były zgodne z wymaganiami Ustawy z dnia 15 stycznia 2015 roku o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych, a procedury badawcze zostały zaakceptowane przez I Lokalną Komisję Etyczną ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Krakowie.

Metody

W celu sprawdzenia efektów działania różnych dawek endotoksyny (LPS), wykorzystano dwa testy behawioralne: test biernego unikania oraz labirynt wodny Morrisa. Cały eksperyment dzielił się na dwa etapy: etap początkowy z wykorzystaniem labiryntu wodnego Morrisa, w którym LPS był podawany każdego dnia przez sześć dni fazy uczenia, sześć godzin przed rozpoczęciem testu. Następnie, ostatniego dnia testu labiryntu wodnego Morrisa (faza odtwo-

zenia śladu pamięciowego – dzień 7) oceniono, jak LPS wpływał na pamięć przestrzenną u myszy. W ostatnim etapie badań sprawdzono, jak LPS podawany myszom wpływał na pamięć kontekstualną, emocjonalną, indukowaną strachem. W tym celu wykonano test biernego unikania. Dokładny schemat doświadczenia zamieszczono poniżej (Ryc. 1).



Rycina 1. Schemat przeprowadzonego doświadczenia. Podanie LPS następowało sześć godzin przed rozpoczęciem testu behawioralnego.

- Test biernego unikania

Test biernego unikania to zadanie instrumentalnego uczenia się motywowanego strachem, zaprojektowane przez Jarvika i Essmana w 1960 roku, w którym zwierzęta uczą się powstrzymywać od zachowania, które wcześniej było kojarzone z karą [9]. W celu przeprowadzenia testu biernego unikania, wykorzystano aparaturę firmy Panlab Harvard Apparatus (Hiszpania), składającą się z dużej, białej, oświetlonej komory o wymiarach 26 cm x 26 cm x 34 cm oraz małej, czarnej komory o wymiarach 13 cm x 7,5 cm x 7,5 cm, które są oddzielone od siebie bramką (5 cm x 5 cm). Test biernego unikania podzielony

jest na dwie fazy: uczenia i odtworzenia śladu pamięciowego, z których każda jest przeprowadzana w odstępie 24 godzin. Pierwszego dnia, sześć godzin po podaniu LPS, każda mysz była umieszczana w białym kompartmencie, po czym rozpoczynał się 30-sekundowy okres habituacji, kiedy to bramka była zamknięta. Po tym czasie bramka otwierała się i rozpoczynał się test trwający 180 s. W momencie gdy mysz weszła do czarnej komory, bramka zamykała się, a przez podłogę automatycznie aplikowano wstrząs elektryczny o natężeniu 0,2 mA, trwający 2 s. Dla każdej myszy mierzono czas od otwarcia bramki do momentu wejścia myszy do czarnej komory aparatu. Następnego dnia, podczas fazy odtworzenia śladu pamięciowego, LPS nie był już podawany.

- Labirynt wodny Morrisa

Labirynt (basen) wodny Morrisa to stosunkowo prosty test, składający się z sześciu dni prób (faza uczenia), podczas których trenowane zwierzę uczy się rozpoznawać lokalizację docelowego miejsca „ucieczki” (ukryta w wodzie platforma, na której może stanąć), na podstawie wskazówek w postaci charakterystycznych znaków, przedmiotów umieszczanych zarówno w samym basenie, jak i sali eksperymentalnej [8]. Basen Morrisa (Panlab Harvard Apparatus, Hiszpania) jest okrągłym, plastikowym, szarym pojemnikiem o średnicy 120 cm oraz 60 cm wysokości, wypełnionym wodą do poziomu około 48 cm, o stałej temperaturze 23 ± 1 °C. W doświadczeniu basen podzielono na cztery równe kwadranty (strefy nazwane według kierunków geograficznych: NE, NW, SE, SW). Platforma o średnicy 11 cm oraz 47 cm wysokości jest umieszczona w środku strefy NW, w taki sposób, aby była niewidoczna dla zwierząt. Odstęp dzielący platformę od powierzchni wody wynosił 1 cm. Podczas próby uczenia przestrzennego, trwającej sześć dni, myszy poddawano sesjom treningowym (cztery sesje dziennie, które odbywały się w jednogodzinnych odstępach), podczas których myszy szkolono, jak wydostać się z basenu. Wydostanie się było równoznaczne z wejściem na platformę, której położenie zwierzę mogło

zlokalizować wykorzystując wskazówki (laminowane kartki papieru z kolorowymi symbolami geometrycznymi, o formacie A4), które przyklejone były do ścian basenu, ścian pomieszczenia, gdzie wykonywano test, a które stanowiły punkty nawigacyjne. W każdej próbie zwierzę umieszczano w wodzie, zaczynając od losowo wybranego kwadrantu, w taki sposób, aby w ciągu jednego dnia prób mysz znalazła się przy każdej z wskazówek. Jeśli zwierzę nie odnalazło ukrytej pod wodą platformy w ciągu 60 s, umieszczano je na niej na 15 s, w celu zaznajomienia się z możliwością „ucieczki” oraz pozycją platformy. Dla każdej myszy rejestrowano i analizowano czas potrzebny do dotarcia do platformy. Jeżeli mysz nie znalazła miejsca, w którym znajdowała się platforma oraz na nią nie weszła, jej czas zapisywany był jako 60 s.

Siódmego dnia testu (24 godziny po ostatniej próbie fazy uczenia) następowała faza odtworzenia śladu pamięciowego, podczas której platforma została usunięta z basenu. Tego dnia zmierzono cztery parametry: czas do wejścia do strefy NW, czas przebywania w strefie NW, liczbę wejść do strefy NW, czas przebywania w miejscu, gdzie w fazie uczenia była zlokalizowana platforma.

WYNIKI

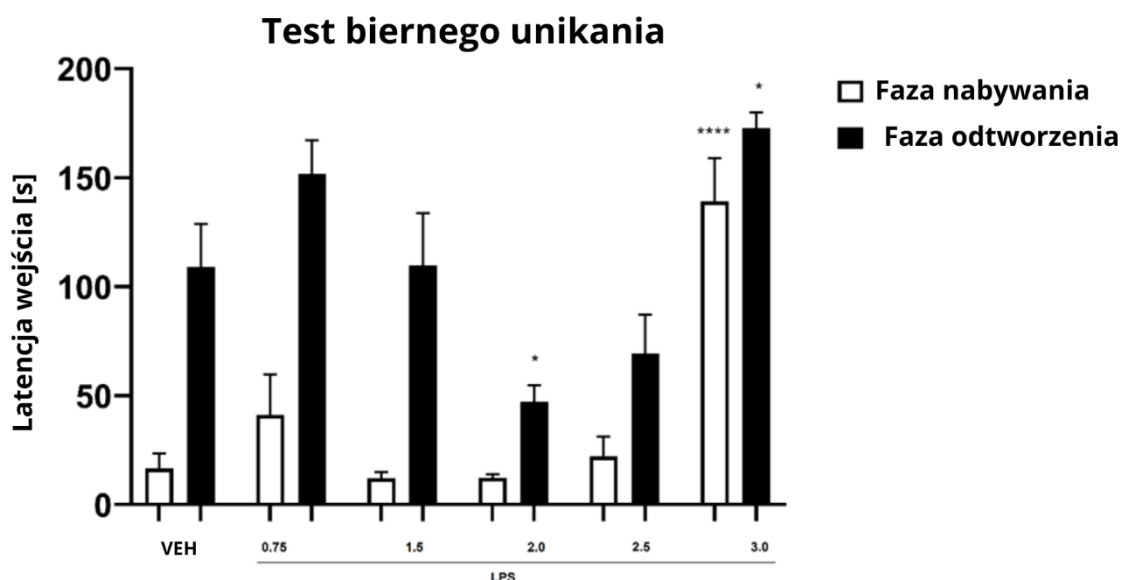
Test biernego unikania

Wyniki testu biernego unikania dla badanych grup myszy, wskazują na brak znaczących różnic w czasie wejścia do ciemnego kompartmentu aparatu, z wyjątkiem grupy, która otrzymała najwyższą dawkę LPS (3 mg/kg). Myszy w dniu pierwszym testu, wedle swojej natury, unikały otwartych, jasnych przestrzeni i szybko przechodziły do ciemnej części aparatu. W przypadku myszy z grupy traktowanej 3 mg/kg LPS, ze względu na pogorszenie się ich kondycji fizjologicznej, spowodowanej działaniem endotoksyny, czas wejścia do ciemnego pomieszczenia różnił się istotnie statystycznie od pozostałych grup –

średni czas wejścia wynosił około 150 s, co jest wartością około trzykrotnie wyższą od wyniku uzyskanego dla grupy LPS 0,75 mg/kg.

W fazie odtworzenia, statystycznie istotną różnicę wykazały grupy otrzymujące dawkę 2 mg/kg oraz 3 mg/kg. W przypadku grupy, której podawano 2 mg/kg, wykazano istotne statystycznie skrócenie czasu latencji przejścia do ciemnego kompartmentu – był on dwukrotnie krótszy od czasu uzyskanego dla grupy kontrolnej, której nie podawano LPS. Uzyskane wyniki sugerują, że ta dawka LPS-u skutecznie upośledziła pamięć kontekstualną.

Natomiast wynik grupy, której podano LPS w dawce 3 mg/kg, był prawie dwukrotnie większy od grupy kontrolnej. Wydaje się jednak, że różnica ta jest spowodowana upośledzeniem kondycji fizjologicznej osobników z tej grupy, co skutkowało wynikami fałszywie pozytywnymi (Ryc. 2).

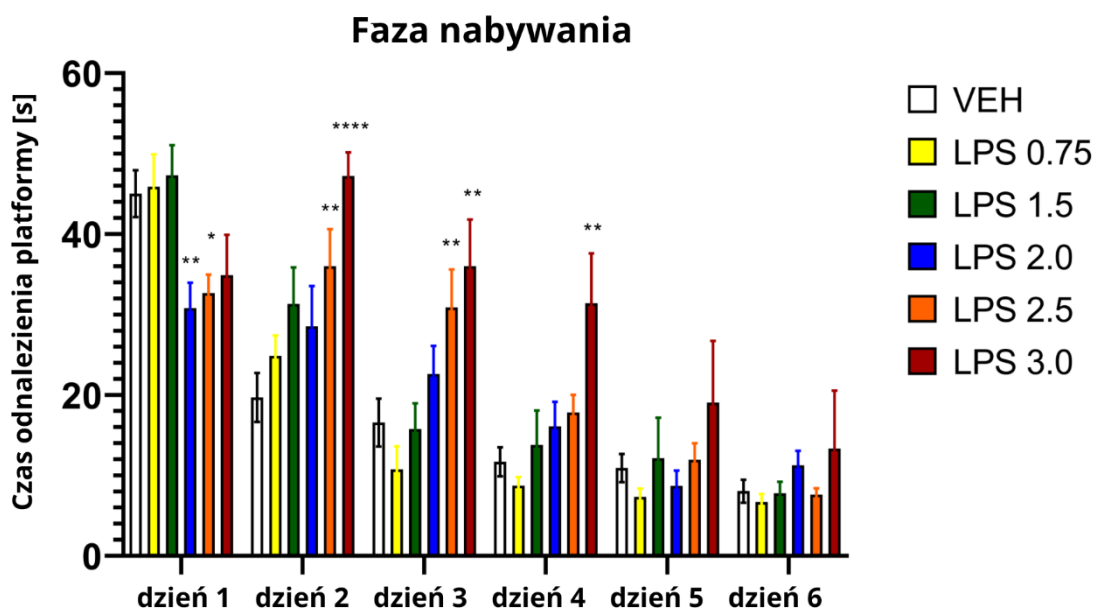


Rycina 1. Wpływ różnych dawek LPS podawanego dootrzewnowo na pamięć kontekstualną mierzoną u myszy w teście biernego unikania. Istotność statystyczna względem grupy kontrolnej, która nie otrzymała LPS: * $p < 0,05$; **** $p < 0,0001$.

- Faza uczenia (dni 1-6)

Wyniki uzyskane w trwającej sześć dni fazie nabywania (Ryc. 3) wykazały, że w dniu 1 testu istotnie statystycznie skrócenie czasu odnalezienia platformy widoczne było w grupach otrzymujących LPS w dawkach 2 mg/kg oraz 2,5 mg/kg ($p < 0.05$ względem grupy kontrolnej). W dniach 2 i 3, LPS w dawkach 2,5 oraz 3 mg/kg, istotnie statystycznie wydłużał czas odnalezienia ukrytej platformy ($p < 0.01$ vs. grupa kontrolna). W dniu 4 aktywność ta była widoczna tylko dla grupy otrzymującej LPS w dawce 3 mg/kg ($p < 0.01$).

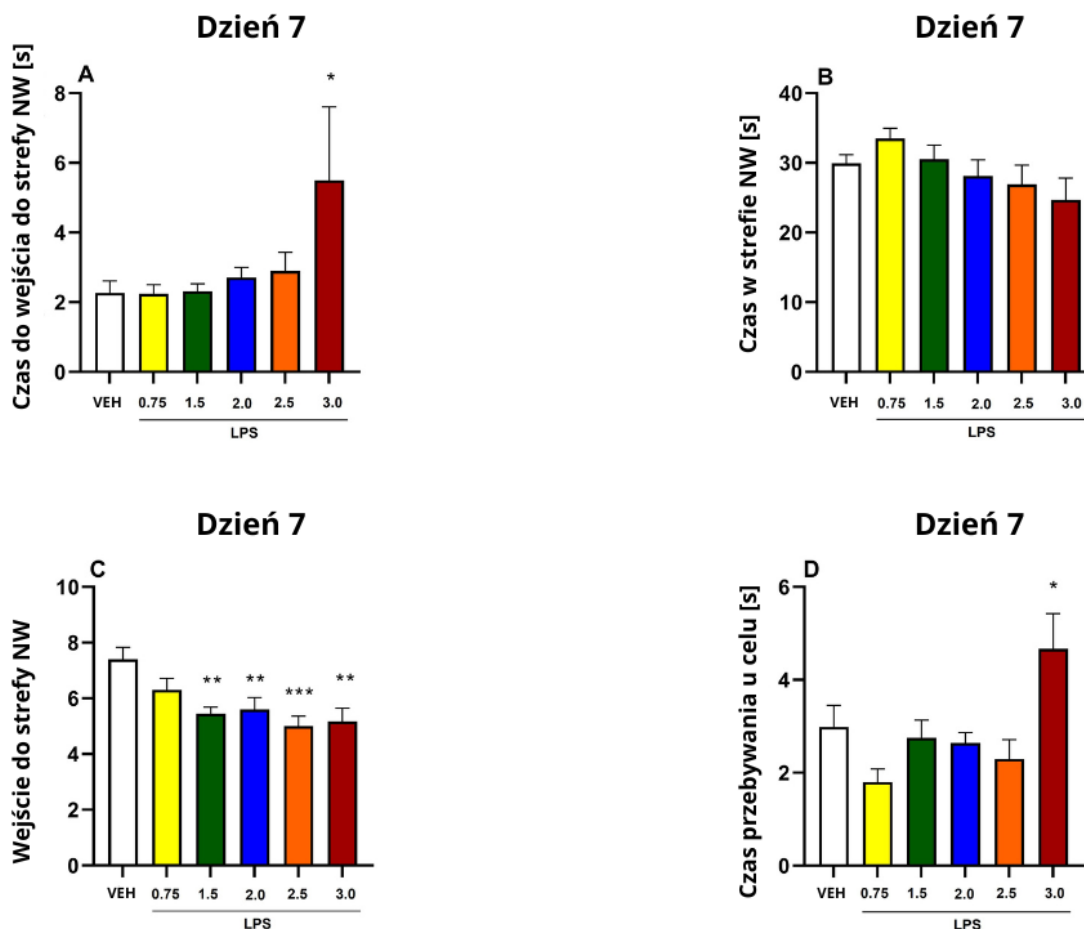
W dniach 5 i 6 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi LPS i kontrolą (Ryc. 3).



Rycina 2. Wpływ LPS na czas odnalezienia platformy w fazie nabywania (dni 1-6) w teście labiryntu wodnego Morrisa. Wyniki przedstawiają średnią $\pm$ SEM dla czterech prób wykonanych każdego dnia testu. Istotność statystyczna względem grupy kontrolnej: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

- Faza odtworzenia śladu pamięciowego (dzień 7)

W fazie odtworzenia śladu pamięciowego w teście labiryntu wodnego Morrisa zmierzono cztery parametry: czas do wejścia do strefy NW (ćwiartka basenu, w której znajdowała się platforma) – Ryc. 4A, czas w strefie NW – Ryc. 4B, liczbę wejść do strefy NW – Ryc. 4C oraz czas w miejscu, gdzie w dniach 1-6 znajdowała się platforma – Ryc. 4D. Czas do wejścia do strefy NW był istotnie statystycznie dłuższy w grupie myszy otrzymujących LPS w dawce 3 mg/kg (Ryc. 4A). Odnotowane różnice w czasie spędzonym w strefie NW były nieznaczne i nieistotne statystycznie (Ryc. 4B). Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą kontrolną i grupami otrzymującymi LPS odnotowano w liczbie wejść do strefy NW: różnica ta była obserwowana w grupach otrzymujących LPS w dawkach 1,5 – 3 mg/kg ($p < 0.01$, Ryc. 4C). Ostatni z parametrów – czas spędzony w miejscu lokalizacji platformy podczas fazy uczenia był istotnie statystycznie wyższy jedynie w grupie otrzymującej LPS w dawce 3 mg/kg ($p < 0.05$ vs. grupa kontrolna, Ryc. 4D). Obserwacja zachowania tych zwierząt (osłabienie, trudności w pływaniu), wskazuje jednak na możliwy fałszywie pozytywny efekt w tej grupie zwierząt.



Rycina 3. Wpływ LPS na odtworzenie śladu pamięciowego mierzone w dniu 7 testu labiryntu wodnego Morrisa. Wykres A przedstawia czas do wejścia do strefy NW, wykres B – czas w strefie NW, wykres C – wejścia do strefy NW, wykres D – czas przebywania w miejscu, gdzie w dniach 1-6 była umieszczona platforma. Strefa NW jest to strefa, w której znajdowała się platforma. Istotność statystyczna względem grupy kontrolnej * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

DYSKUSJA

Przeprowadzone badania behawioralne pozwoliły ocenić działanie endotoksyny, jaką jest LPS, na różne rodzaje pamięci. Ustalono też dawkę, umożliwiającą stworzenie zwierzęcego modelu neurozapalenia, pozwalającego na przełożenie w jak największym stopniu stanu zwierzęcia, na stan pacjenta z postępującą ChA. W tym celu wykorzystano myszy C57BJ/6J, które poddano dwóm testom behawioralnym: testowi biernego unikania (ocenia pamięć

kontekstualną) oraz labiryntowi wodnemu Morrisa (ocenia pamięć przestrzenną i uczenie przestrzenne). Testy, którym poddano myszy pozwoliły na ocenę wpływu różnych dawek, których działanie przełożyło się na wyniki poszczególnych grup [8,9].

Uzyskane w teście biernego unikania wyniki wskazują, że dawka LPS 2 mg/kg, jako jedyna, wykazała istotną statystycznie aktywność pogarszającą pamięć u myszy. Dodatkowo, dawka LPS 3 mg/kg również działała w sposób istotny statystycznie, jednak z powodu złego stanu fizjologicznego zwierząt, wydają się ona zbyt wysoka, aby wykorzystywać ją w dalszych badaniach. Dodatkowo można zauważyć, że czasy w fazie akwizycji jak i retencji grupy, której podano dawkę LPS-u 2,5 mg/kg, są podobne do tych uzyskanych przez grupę z dawką 2 mg/kg. Jednak w przypadku 2,5 mg/kg nie została uzyskana statystyczna istotność. Można zatem stwierdzić, że w obu przypadkach doszło do zaburzeń pamięci emocjonalnej, jednak w przypadku dawki 2 mg/kg jest to bardziej widoczne ze względu na uzyskaną istotność statystyczną.

Rezultaty otrzymane w fazie uczenia w teście labiryntu wodnego Morrisa wskazują na istotny statystycznie efekt dawek 2; 2,5 oraz 3 mg/kg. W przypadku grupy otrzymującej LPS w dawce 3 mg/kg (podobnie jak w przypadku testu biernego unikania) zauważalny był zły ogólny stan fizjologiczny zwierząt, który przełożył się na wyniki uzyskane w tym teście. Grupa otrzymująca LPS 2 mg/kg osiągnęła istotny statystycznie wynik w przypadku dnia pierwszego, gdzie średni czas do znalezienia platformy był krótszy w stosunku do grupy kontrolnej. Mogło być to spowodowane wpływem LPS na osobniki z tej grupy, których zachowania poznawcze i eksploracyjne zostały przytłumione działaniem endotoksyny, a chęć wydostania się ze stresującej sytuacji, jaką była umieszczenie w basenie, stała się priorytetem. Podobnie wygląda to w kwestii dawki 2,5 mg/kg w pierwszym dniu – czas był krótszy od grupy kontrolnej i było to najprawdopodobniej związane z przytłumieniem zachowań eksploracyjnych, co skutkowało szybszym wykonaniem testu. Wyniki odnotowane drugiego oraz trzeciego dnia testu wykazują wydłużenie czasu potrzebnego do zna-

leżenia platformy w odniesieniu do kontroli. Sugeruje to, że w przypadku tej grupy mogło dojść do zaburzeń pamięci przestrzennej, przy zachowaniu względnie dobrej kondycji fizjologicznej, pozwalającej na aktywne wykonanie testu.

W fazie odtworzenia śladu pamięciowego istotne różnice statystyczne zostały uzyskane dla parametru liczba wejść do strefy NW (gdzie znajdowała się platforma). Wszystkie grupy otrzymujące LPS w dawce od 1,5 mg/kg wzwyż odnotowały mniejszą liczbę wejść względem grupy kontrolnej, a najniższa liczba została odnotowana dla grupy 2,5 mg/kg. W przypadku czasu do wejścia do strefy NW oraz czasu spędzonego w miejscu platformy, istotna statystycznie różnica została odnotowana wyłącznie dla dawki 3 mg/kg. Jednak jak w przypadku fazy nabywania w teście labiryntu wodnego Morrisa oraz testu biernego unikania, myszy były w złej kondycji fizjologicznej, przez co rezultaty okazały się być pozytywnie fałszywe. W kwestii czasu spędzonego w strefie NW, nie odnotowano istotnych różnic względem grupy kontrolnej.

WNIOSKI

Dawki 2 i 2,5 mg/kg LPS wykazały aktywność, która spowodowała pogorszenie procesów pamięciowych u zwierząt badanych w testach behawioralnych. Jednocześnie dawki te nie powodowały generalnego upośledzenia stanu fizjologicznego zwierząt. W związku z tym, dawki te powinny zostać wzięte pod uwagę jako standard oferujący najlepsze efekty, przy pracach polegających na indukcji procesów neurozapalnych w mysich modelach in vivo, które dodatkowo wpływałyby na procesy pamięciowe u zwierząt. Takie podejście może znacząco pomóc w projektowaniu doświadczeń przy badaniach nad patogenezą ChA oraz przy poszukiwaniu związków, mogących być wykorzystane jako przyszłe leki w terapii chorób neurodegeneracyjnych.

Badania realizowane w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki (2021/43/I/NZ7/00342).

PIŚMIENNICTWO

1. Światowa Organizacja Zdrowia. (2024). COVID-19 Epidemiological Update, Edition 168, published 17 June 2024. Dostępne na: <https://www.who.int/reports/covid-19-epidemiological-update-168>, data dostępu: 29 czerwca 2024.
2. Alzheimer's Disease International. (2023). World Alzheimer Report 2023. Dostępne na: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2023/>, data dostępu: 29 czerwca 2024
3. Agarwal M., Alam M.R., Haider M.K., Malik M.Z., Kim DK.: Alzheimer's Disease: An Overview of Major Hypotheses and Therapeutic Options in Nanotechnology. *Nanomaterials* (Basel). 2020 Dec 29;11(1):59. doi: 10.3390/nano11010059.
4. Jayaraman A., Htike T.T., James R., Picon C., Reynolds R.: TNF-mediated neuroinflammation is linked to neuronal necroptosis in Alzheimer's disease hippocampus. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Sep 28;9(1):159. doi: 10.1186/s40478-021-01264-w.
5. Vaz M., Silvestre S.: Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *Eur J Pharmacol.* 2020 Nov 15;887:173554. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173554.
6. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022 Feb;7(2). doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
7. Skrzypczak-Wiercioch A., Sałat K.: Lipopolysaccharide-Induced Model of Neuroinflammation: Mechanisms of Action, Research Application and Future Directions for Its Use. *Molecules.* 2022 Aug 26;27(17):5481. doi: 10.3390/molecules27175481.
8. Bromley-Brits K., Deng Y., Song W.: Morris water maze test for learning and memory deficits in Alzheimer's disease model mice. *J Vis Exp.* 2011 Jul 20;(53):2920. doi: 10.3791/2920. PMID: 21808223; PMCID: PMC3347885.
9. d'Isa R., Brambilla R., Fasano S.: Behavioral methods for the study of the Ras-ERK pathway in memory formation and consolidation: passive avoidance and novel object recognition tests. *Methods Mol Biol.* 2014;1120:131-56. doi: 10.1007/978-1-62703-791-4_9. PMID: 24470023.

Zmiany mikrobioty jelitowej w kontekście choroby Alzheimera, stwardnienia rozsianego i spektrum autyzmu

Changes in gut microbiota in the context of Alzheimer's disease, multiple sclerosis and autism spectrum disorders

Alicja Dorota Sikorska^{1*}

¹Uniwersytet Warszawski, Wydział Biologii, Instytut Genetyki i Biotechnologii, ad.sikorska@student.uw.edu.pl (autor korespondencyjny)

STRESZCZENIE

Ostatnie doniesienia potwierdzają, iż mikrobiom jelitowy, a w szczególności bakterie zamieszkujące dolne odcinki przewodu pokarmowego, związany jest z rozwojem licznych jednostek chorobowych u ludzi. Prowadzone badania pozwalają nie tylko na zdefiniowanie odpowiednich relacji pomiędzy biotą jelitową a zachowaniem prawidłowej homeostazy organizmu, ale pozwalają również na rozwój wiedzy o przyczynach leżących u podstaw danej choroby. Ogromną szansą na złagodzenie objawów lub na całkowite wyleczenie pacjentów, którzy cierpią na dolegliwości ze strony układu nerwowego, wydają się być probiotyki oraz odpowiednie składniki diety, które zmodyfikowałyby skład bioty jelitowej.

W pracy opisano powiązania pomiędzy mikroorganizmami jelitowymi a patogenezą konkretnych zaburzeń w tym choroby Alzheimera, stwardnienia rozsianego oraz zaburzeń ze spektrum autyzmu. Wskazano konkretne grupy mikroorganizmów, które w sposób zarówno pozytywny jak i negatywny wpływają na polepszenie lub pogorszenie stanu klinicznego pacjentów, których dotyczą te problemy zdrowotne. Ponadto, przedstawiono również produkty przemiany materii, których źródłem są drobnoustroje zamieszkujące jelita. Metabolity te, wydają się znacząco wpływać na rozwój objawów związanych z danym schorzeniem.

Badania prowadzone na mikroorganizmach jelitowych, pozwalają na nowatorskie podejście do diagnostyki i leczenia chorób powiązanych z OUN. Zrozumienie i opisanie mechanizmów zachodzących między drobnoustrojami w przewodzie pokarmowym oraz poznanie wpływu tych interakcji na ludzkie zdrowie, może pozwolić na opracowywanie spersonalizowanych metod terapii, które będą bardziej skuteczne i jednocześnie mniej inwazyjne w porównaniu do obecnie stosowanych metod leczenia.

WPROWADZENIE

Biotą jelitową nazywa się wszystkie drobnoustroje które zasiedlają przede wszystkim dolne odcinki przewodu pokarmowego. Stężenie poszczególnych populacji jest znacząco skorelowane z rejonem w którym dana grupa drobnoustrojów bytuje. Mikroorganizmy te można wyróżnić zarówno w jelitach (cienkim i grubym) jak i w okolicach odbytnicy. Do głównych funkcji bioty zalicza się utrzymanie stanu zdrowia gospodarza oraz trawienie czy nawet wchłanianie pokarmów. Mikrobiota jelit może się różnić składem w zależności od stosowanej diety, wieku jednostki, przebytych infekcji oraz stosowanych antybiotyków. Najczęściej zaburzona zostaje proporcja pomiędzy poszczególnymi populacjami mikroorganizmów jelitowych. OUN zarówno w stanach patologicznych jak i w przypadku zdrowych pacjentów, może modulować skład bioty jelitowej, natomiast bardzo prawdopodobna wydaje się również teza, iż drobnoustroje bytujące w jelitach mogą również wpływać na funkcjonowanie układu nerwowego. Komunikacja pomiędzy jelitami a mózgiem może odbywać się za pomocą bariery jelitowej, osi mózgowo-jelitowej, nerwu błędnego, za pośrednictwem osi podwzgórze – przysadka – nadnercza jak i innych struktur ludzkiego ciała. W tym szczególnym przekazie informacji biorą udział głównie metabolity produkowane przez drobnoustroje jelitowe przykładowo neurohormony czy substancje biochemiczne. Za pomocą tych dwukierunkowych zależności, biota może znacząco pośredniczyć w regulowaniu funkcji czy nawet w rozwoju

układu nerwowego, ze szczególnym uwzględnieniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

W skali świata, coraz częściej pojawiają się jednostki które cierpią na zaburzenia ze strony OUN. W prowadzonych badaniach ukazano, że na rozwój niektórych chorób może mieć wpływ biota jelitowa, która może między innymi potęgować objawy choroby. Do tych schorzeń można zaliczyć spektrum autyzmu, chorobę Alzheimera, stwardnienie rozsiane czy depresję. Należy mieć na uwadze, że etiologia tych chorób jest skomplikowana i bardzo złożona, niemniej jednak nie można wykluczyć wpływu mikroorganizmów jelitowych na ich progresję czy rozwój. Bardzo istotne wydaje się więc prowadzenie badań i poszukiwanie nowych terapii, które modyfikowałyby skład mikrobioty jelitowej w przebiegu wyżej wymienionych schorzeń, celem złagodzenia objawów lub nawet wyleczenia chorego.

FUNKCJA I ZRÓŻNICOWANIE MIKROBIOTY JELITOWEJ

Mikroorganizmy jelitowe cechują się indywidualnym składem w zależności od jednostki. Pomiedzy osobnikami występują zmiany jakościowe i ilościowe w składzie bioty jelit. W skład drobnoustrojów jelitowych wchodzi między innymi wirusy, grzyby czy nawet eukarioty, jednak w głównej mierze nasze jelita zasiedlane są przez bakterie. Według różnych źródeł, ilość mikroorganizmów w ludzkich jelitach może przekraczać nawet 100 bilionów osobników, co znacząco przewyższa liczbę komórek tworzących ludzki organizm. W skład mikrobioty wchodzi zarówno mikroorganizmów symbiotyczne jak i komensalne i patogenne [1,2]. Głównymi przedstawicielami drobnoustrojów jelitowych są *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, ale również *Actinobacteria*, *Fusobacteria* i *Proteobacteria*. Wykazano że, gatunki takie jak *Clostridia*, *Aspergillus*, *Penicillium* oraz *Pseudomonas*, również dosyć licznie występują w dolnych odcinkach przewodu pokarmowego. Ilość poszczególnych populacji jest skorelowana z miejscem w przewodzie pokarmowym, które zasiedlają. Główne znaczenie

mają w tym wypadku przede wszystkim zmienne warunki panujące w odpowiednich odcinkach jelit [2,3]. Ze względu na nie, biota jelit składa się jednak głównie (w około 89 %) z bezwzględnych beztlenowców. Oczywiście w składzie mikroorganizmów jelitowych występują też fakultatywne beztlenowce (np. *Escherichia coli*) jednak takie gatunki pomocnicze stanowią zaledwie około 1 % wszystkich drobnoustrojów. Wśród mykobiomu (grzybów bytujących w jelitach) możemy znaleźć przedstawicieli *Candida*, *Trichosporon* czy *Saccharomyces*. Grzyby zamieszkujące przewód pokarmowy stanowią zaledwie poniżej 0,5 % całościowej masy bioty i w związku z tym charakteryzują się mniejszą różnorodnością niż bakterie jelitowe [4,5].

Do głównych zadań mikroorganizmów jelitowych należą rozkład steroli, kwasów żółciowych i węglowodanów, szeroko pojęta regulacja metabolizmu gospodarza, wytwarzanie hormonów, witaminy K, biotyny oraz modyfikowanie funkcji układu odpornościowego. Do kluczowej funkcji bioty można również zaliczyć hamowanie wzrostu czynników chorobotwórczych lub działanie antibakteryjne, takie cechy posiadają między innymi bakteriocyny, które są produktami mikroorganizmów jelitowych. Organizmy występujące w mikrobiocie jelit odpowiadają więc za liczne interakcje, które mogą modyfikować funkcje całego organizmu. Większość drobnoustrojów jest producentami istotnych produktów przemiany materii, które znacząco mogą wpływać na zdrowie i zachowanie człowieka, w tym na funkcje układu nerwowego [2,5]. Jednak, kluczowe znaczenie dla poprawnego działania tzw. „ludzkiego drugiego mózgu”, ma utrzymanie odpowiedniej liczebności poszczególnych populacji drobnoustrojów [1].

WYBRANE ZABURZENIA - SPEKTRUM AUTYZMU

Schorzenie to zaliczane jest do jednych z najczęstszych i najbardziej rozpowszechnionych zaburzeń neurorozwojowych w populacji ludzkiej. W minionych latach obserwowano się istotny wzrost częstości diagnozowania tego

zaburzenia na świecie. Zaburzenie to znacząco wpływa na funkcjonowanie w społeczeństwie, poprzez odmienne zachowanie się osób nim dotkniętych, w porównaniu z ogółem społeczeństwa. Osoby dotknięte zaburzeniami ze spektrum autyzmu mają przede wszystkim trudności z komunikowaniem się i tworzeniem więzi z innymi ludźmi. Ponadto występują u nich trudności w interpretacji emocji zarówno własnych jak i emocji innych ludzi. Z perspektywy etiologii i obrazu klinicznego, autyzm jest bardzo wysoce heterogennym zaburzeniem. W rozwoju spektrum autyzmu ogromne znaczenia mają zarówno czynniki genetyczne jak i czynniki środowiskowe. Do takich czynników zalicza się ekspozycję prenatalną i postnatalną na działanie substancji chemicznych, stres, infekcje oraz jakość pożywienia.

Obecnie, w rozpoznawaniu tego zaburzenia przydatne jest zidentyfikowanie współistniejących problemów, które dotyczą zdrowia psychicznego i mogą być dodatkowo obecne u osób dotkniętych spektrum autyzmu. Zaburzenia psychiczne i neurorozwojowe związane ze spektrum autyzmu, do których zaliczamy zespół nadpobudliwości psychoruchowej, zespół Tourette'a, dysleksję, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, fobie specyficzne, zaburzenia lękowe, zaburzenia snu oraz zaburzenia odżywiania, mogą występować u nawet 72 % osób ze spektrum autyzmu [6,7]. Co intrygujące, u 70% dzieci cierpiących na zaburzenia ze spektrum autyzmu, zaobserwowano współwystępujące problemy żołądkowo-jelitowe, w tym między innymi biegunki, wzdęcia, zaparcia, wymioty, refluks czy bóle brzucha. Objawy te mogą być związane z udziałem mikrobioty jelitowej w rozwoju tego zaburzenia. Nieprawidłowy skład mikroorganizmów jelitowych wpływa na rozwój ogólnoustrojowego stanu zapalnego poprzez zmiany integralności bariery krew-mózg oraz przez hiperaktywację limfocytów Th1 i Th17. Taki obraz bardzo często pojawia się w rozwoju tego zaburzenia. W wyniku dysbiozy (zaburzenie równowagi mikroorganizmów zasiedlających jelita) mogą występować ponadto problemy skorelowane z nadprodukcją endotoksyn bakteryjnych, czy lipopolisacharydów (LPS), przy jednoczesnym zmniejszeniu szczelności bariery jelitowej. Na skutek takiej sytuacji obserwuje się biosyntezę i wydzielanie cytokin prozapalnych,

oraz nadmierne wydzielanie neuropeptydów. LPS moduluje aktywność OUN, uczestnicząc w aktywacji obszarów odpowiedzialnych za kontrolę emocjonalną np. ciała migdałowatego [8,9]. Badania wykazują, że skład mikrobioty jelitowej u osób z autyzmem, różni się znacząco od składu mikroorganizmów występujących u zdrowych osób. Wszelkie zmiany zachodzące w składzie drobnoustrojów zasiedlających przewód pokarmowy, przykładowo powodowane złą dietą, niedoborem odporności czy długotrwałą antybiotykoterapią, mogą wpływać na zaostrzenie wybranych objawów autyzmu. Należy jednak mieć na uwadze, iż etiologia spektrum autyzmu jest złożona, więc zmiany składu mikrobioty jelitowej należy traktować jako jedną z możliwych jego przyczyn. Zmiany w składzie mikroorganizmów jelitowych powiązane są z występowaniem zmian nastroju oraz stanów lękowych, charakterystycznych dla zaburzeń autystycznych, te ostatnie często współwystępują z zespołem jelita drażliwego [1,8,6,10].

Udowodniono, że u osób ze zdiagnozowanym zaburzeniem, bardzo często zaobserwować można niekorzystne zmiany w biocie jelitowej pod względem jakościowym i ilościowym [9]. W wybranych odcinkach przewodu pokarmowego osób z autyzmem, zidentyfikować można nadmierną ilość przedstawicieli gatunków *Streptococcus*, *Clostridium*, *Halomonas*, *Rhodococcus*, *Akkermansia*, jednocześnie występuje znaczny spadek populacji *Pseudomonas*, *Bifidobacteria*, *Sphingomonas*, *Citrobacter* czy *Achromobacter*. Nadmierny wzrost gatunków *Escherichia*, *Shigella* lub spadek liczebności przedstawicieli populacji *Gemmiger* i *Ruminococcus* znacząco przyczyniają się do rozwoju zaparć. Zmiany w liczebności i typie mikroorganizmów jelitowych, a przez to dysproporcji w produkowanych przez nie metabolitach (np. SCFA, aminokwasy aromatyczne), mogą wpływać na pojawienie się objawów neurologicznych. Niektóre bakterie w układzie pokarmowym odgrywają istotną rolę w syntezie neuroprzekaźników. Mogą one wpływać na poziom tryptofanu i 5-hydroksytryptaminy oraz metabolitu serotoniny - kwasu 5 hydroksyindolooctowego. Obecność tych bakterii modyfikuje syntezę związków z szlaku metabolizmu serotoniny. Zjawisko to jest związane ze wzrostem populacji bakterii ta-

kich jak *Erysipelotrichaceae*, *Clostridium lituseburense* i *Terrisporobacter*, które obniżają stężenie tryptofanu (prekursora serotoniny). Z kolei obecność bakterii *Lachnoclostridium bolteae*, *Lachnoclostridium hathewau* i *Flavonifractor plautii* prowadzi do zwiększenia poziomu tego neuroprzekaźnika [10,9].

Innymi, potencjalnymi mechanizmami patogenezy autyzmu są zmiany metabolizmu aminokwasów, a w szczególności kwasu glutaminowego czyli neuroprzekaźnika wpływającego na funkcjonowanie OUN. Ze względu na rolę glutaminianu w rozwoju mózgu, prawdopodobny jest jego udział w kształtowaniu się zachowań autystycznych. U dzieci cierpiących na zaburzenia ze spektrum autyzmu, obserwuje się zmniejszone stężenia glicyny, treoniny, seryny, alaniny, kwasu glutaminowego, cysteiny i histydyny, co sugeruje odmienny metabolizm tych związków w porównaniu do jego prawidłowego przebiegu [9]. W próbkach kału osób z autyzmem często można zaobserwować nadmiernie wysokie stężenie izopropanolu i p-krezolu oraz niskie stężenie kwasu gamma-aminomasłowego. Zmiany ilości niektórych metabolitów w jelicie grubym powiązane są prawdopodobnie z zaburzeniami w składzie mikrobioty jelitowej i są brane pod uwagę, jako łatwo oznaczalne markery tego zaburzenia. Do takich markerów zaliczyć można nikotynian, kaprynian, tyminę, glutaminę czy kwas asparaginowy [1].

Skład mikroorganizmów zasiedlających jelita jest również związany z mikrostrukturą istoty białej i grubością kory mózgowej w obszarach mózgu, które odpowiadają za emocje czy funkcje poznawcze [8]. Przede wszystkim, wzrost stężenia *Prevotella* był skorelowany ze zwiększeniem połączeń między obszarami mózgu odpowiedzialnymi za emocje, uwagę i przetwarzanie sensoryczne, a także z mniejszą grubością kory w przedniej części płatu wyspowego. W związku z tym, skład bioty jelitowej może być skorelowany ze zmianami w obszarach mózgu odpowiedzialnych za odbieranie emocji, szczególnie ważnych u osób autystycznych [8].

Prowadzone są badania, nad obiecującymi strategiami pozwalającymi na odtworzenie prawidłowego składu bioty jelitowej poprzez między innymi zmiany diety [6,8]. Jednakże nadal dużym problemem wydaje się być czas trwania takiego leczenia, przez co taka terapia nastręcza chorym wiele problemów. Konieczne więc wydaje się zastosowanie innych metod pozwalających na uzyskanie eubiozy. Pojedyncze badania wykazują, że probiotyki skorelowane z odpowiednią dietą powodują ustanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zmniejszenie konkretnych objawów neuropsychiatrycznych. Zaobserwowano między innymi korzystny wpływ *Lactobacillus reuteri* na spadek stężenia LPS, przez co złagodzeniu uległy objawy charakterystyczne dla autyzmu, kolejno doustne podanie *Bacteroides fragilis* spowodowało zmniejszenie przepuszczalności jelit, co przekładało się na przykład na łagodzenie stanów lękowych związanych z komunikacją. Pomimo iż, probiotyki nie są na razie standardowo stosowane w leczeniu pacjentów z autyzmem, wydaje się być bardzo prawdopodobne, że będą one wkrótce zalecane przez lekarzy w celu zminimalizowania zaburzeń związanych z tą chorobą [6,8].

WYBRANE ZABURZENIA - CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimera (AD) jest również schorzeniem ściśle powiązanym z układem nerwowym. Cały proces chorobowy jest przewlekły i nieodwracalny oraz jest związany z postępującą neurodegeneracją [11,12]. Choroba ta jest jedną z najczęstszych przyczyn demencji (około 60-80 % wszystkich przypadków). W samej Europie na AD choruje około milion ludzi. Głównym objawem tej choroby jest przede wszystkim neurodegeneracja mózgu. Opisana wcześniej PD jest bardzo podobna do choroby Alzheimera. Fundamentalną różnicą pomiędzy nimi jest jednak fakt iż, choroba Parkinsona na początku obejmuje części mózgu, które są odpowiedzialne za kontrolę ciała, następnie wpływa na funkcje poznawcze. W przypadku AD najpierw degradowane są obszary powiązane z pamięcią, mową czy orientacją [9,13]. Do kolejnych objawów AD zaliczamy: obniżenie funkcji poznawczych, zaniki pamięci, problemy z koncen-

tracją, spowolnione ruchy oraz zmiany osobowości [12,14].

Etiologia tej choroby powiązana jest z akumulacją głównie w płacie czołowym i skroniowym w mózgu nieprawidłowo sfałdowanego białka β -amyloidu oraz z powstawaniem wielu splotów neurofibrylarnych, które zawierają hiperfosforylowane białko tau, które w swojej fizjologicznej postaci odpowiada za stabilizację mikrotubul w neuronach. Gromadzenie się takich złogów β -amyloidu sprzyja powstawaniu odpowiedzi zapalnej, której następstwem jest apoptoza komórek neuronalnych oraz nieodwracalne uszkodzenie mózgu [9,15].

Rola bakterii jelitowych w patogenezie AD zaczyna się od zachwiania równowagi osi jelitowo-mózgowej. Coraz częściej postuluje się, że AD jest ściśle związana z zapaleniem powodowanym przez niekorzystną mikrobiotę jelitową. U pacjentów z chorobą Alzheimera populacje korzystnych mikroorganizmów są istotnie mniej zróżnicowane w porównaniu do mikrobiomu osób zdrowych [9,15]. Przykładowo liczebność bakterii *Firmicutes* i *Bifidobacterium* maleje, natomiast bakterie z rodzaju *Bacteroidetes* zwiększają swoją populację. U pacjentów zauważono także zwiększenie ilości gatunków prozapalnych takich jak *Escherichia* albo *Shigella*, jak również spadek populacji *E. rectale* (o charakterze przeciwzapalnym).

W jednym z badań, zaobserwowano wzrost stężenia bakterii *Clostridium leptum*, z jednoczesnym podwyższeniem ilości białka prekursorowego amyloidu. Zmiany te można zaobserwować zarówno w jelitach jak i w mózgu. Ponadto, opublikowane dane wskazują, że endotoksyny *Escherichia coli* i *Bacillus subtilis* nasilają powstawanie włókienek β -amyloidu w warunkach in vitro, dlatego też obecność tych gatunków może mieć znaczenie w przebiegu choroby Alzheimera [9,15,13]. Pomimo iż związek przyczynowo skutkowy między dysbiozą jelit, a dysfunkcją neuronów nie jest do końca udowodniony, to pojawiające się publikacje sugerują, że dysbioza jelit może sprzyjać dodatkowo zapaleniom nerwów, stresowi oksydacyjnemu i insulinooporności w genezie choro-

by Alzheimera [17]. Dodatkowo, LPS został znaleziony w okolicach naczyń krwionośnych w mózgu oraz w płytkach amyloidowych u osób z AD, co sugeruje powiązanie mikrobioty jelitowej i układu immunologicznego. Udowodniono, że bardzo duża ilość LPS i obniżenie stężenia SCFA we krwi związane są ze wzrost wielkości złogów amyloidowych w mózgu, co może wskazywać na występującą zależność między wybranymi bakteriami w jelitach i występującą w mózgu amyloidozą [13].

U ludzi starszych, wpływ bioty jelitowej na formowanie i rozprzestrzenianie się amyloidu ma większe znaczenie niż w przypadku osób młodszych, ponieważ BBB jak i nabłonek znajdujący się w przewodzie pokarmowym w późnym okresie życia stają się bardziej przepuszczalne dla cząstek o małej średnicy [18].

Dowodzono, że na skład prawidłowej bioty jelitowej ma wpływ zdrowa i zbilansowana dieta (z dużą ilością produktów pełnoziarnistych, warzyw, owoców, ryb i produktów mlecznych z niską zawartością tłuszczu oraz z ograniczeniem spożywania produktów wysoko przetworzonych, produktów mlecznych z wysoką zawartością tłuszczu czy masła) a jej stosowanie jest skorelowane z wyższym mózgowym metabolizmem glukozy i ze spadkiem akumulacji β -amyloidu w OUN [17]. W celu prewencji przed AD, tworzone są nowe strategie z wykorzystaniem tzw. „koktajli” probiotyczny, w skład którego mogłyby wchodzić specjalnie wybrane bakterie *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, powodujące obniżenie ilości cytokin prozapalnych i β -amyloidu. Gatunki te powodują ponadto powstawanie SCFA i poprawiają funkcje poznawcze. Minusem takiej terapii byłaby na pewno konieczność jej stosowania we wczesnych stadiach rozwoju choroby, najlepiej przed wystąpieniem pierwszych objawów. Modułacja mikrobioty jelitowej poprzez spersonalizowaną dietę lub korzystną zmianę mikroflory, zmiany w liczebności drobnoustrojów i ich produktów metabolicznych, w tym, białka amyloidu, może stać się nowym sposobem leczenia choroby Alzheimera [9,13,17,18].

WYBRANE ZAGADNIENIA – STWARDNIENIE ROZSIANE

Stwardnienie rozsiane (SM) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego zarówno o podłożu neuroimmunologicznym jak i neurozwyrodnieniowym. Cechuje się ona bardzo złożoną etiologią, a wśród mieszkańców krajów rozwiniętych pojawia się najczęściej u pacjentów między 20 a 40 rokiem życia. Choroba zazwyczaj utrzymuje się przez około 45 lat, prowadząc do wcześniejszej śmierci pacjenta. Szacunkowo od piętnastu do stu osiemdziesięciu osób, na 100 tysięcy badanych, zmaga się z SM. Co interesujące, w krajach takich jak Polska częściej na stwardnienie rozsiane chorują kobiety niż mężczyźni. Również mieszkańcy Europy czy Ameryki Północnej chorują na SM częściej niż przykładowo mieszkańcy takich kontynentów jak Afryka czy Ameryka Południowa [19,20].

Wyróżnia się trzy wiodące postaci choroby: emitująco-rzutową pierwotnie przewlekłą, rzutowo-przewlekłą pośrednio oraz emitująco-rzutową wtórnie przewlekłą. Wśród najczęstszych objawów choroby można wyróżnić między innymi zmęczenie, zaburzenia koordynacji widzenia, zmiany w czuciu, paraliż, depresję oraz osłabienie funkcji poznawczych czy emocjonalnych. Stwardnienie rozsiane jest ponadto trzecią najczęściej występującą przyczyną ciężkiej niepełnosprawności [9,19,20,21]. Obszary dotknięte stwardnieniem rozsianym oraz wygląd neuronów zarówno patologicznych i zdrowych, przedstawiono na rycinie 3. Najbardziej charakterystyczną cechą SM są procesy autoimmunologiczne (leżące u podstawy choroby), które związane są głównie z komórkami, których zadaniem jest produkcja mieliny. Typowe objawy neurologiczne stwardnienia rozsianego wynikają z tworzenia się demielinizacyjno-zapalnych zmian w niektórych obszarach rdzenia kręgowego i mózgu. W trakcie przebiegu tej choroby dochodzi do uszkodzenia (demyelinizacji) aksonów, co prowadzi do zakłóceń w przekazywaniu impulsów nerwowych [22].

Wykazano, że ogromne znaczenie w patogenezie SM mają wybrane metabolity mikroorganizmów bytujących w jelitach. Szczególną uwagę warto zwrócić na metabolity, które mają kluczowe znaczenie dla funkcjonowania

komórek limfocytów T regulatorowych i efektorowych. Takim produktem przemiany materii jest polisacharyd A, którego obecność pobudza wytwarzanie przeciwzapalnej interleukiny 10 w limfocytach T. Innymi strukturami które mają wpływ na rozwój SM, są metabolity bioty powodujące zmiany aktywności mikroggleju i astrocytów [1,19].

Kolejnym objawem SM jest znaczący spadek integralności bariery jelitowej, który powoduje powstawanie widocznych zmiany w składzie mikrobioty jelit, które z kolei wpływają na zaburzenie regulacji układu odpornościowego oraz potęgowanie procesów autoimmunologicznych [19,21]. W czasie trwania choroby można obserwować zmiany w populacjach mikroorganizmów zarówno ilościowe jak i jakościowe. Zazwyczaj jednak zmiany te dotyczą spadku stężenia drobnoustrojów zasiedlających ludzkie jelita. Znaczący spadek populacji obserwuje się między innymi w przypadku *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium* i *Clostridium*.

Ponadto produkowany przez bakterie *Faecalibacterium prausnitzii* kwas masłowy, pobudza limfocyty T regulatorowe, które zwiększają tolerancję immunologiczną. Za przyspieszanie różnicowania się limfocytów T w komórki Th1, odpowiedzialne są przede wszystkim bakterie *Akkermansia muciniphila*, których ilość u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym znacząco wzrasta. Kolejnymi przedstawicielami, którzy zwiększają swoje populacje w przebiegu SM są *Acinetobacter*, *Methanobrevibacter* i *Akkermansia*. Natomiast, wśród bakterii których stężenie zmniejsza się można wyróżnić populację *Butyricimonas*. Ponadto w badaniach prowadzonych na kale osób ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym, stwierdzono spadek liczby przedstawicieli należących do *Prevotella*, *Adlercreutzia*, *Collinsella* *Erysipelotrichaceae* i *Parabacteroides* [1,4,9,11]. Badania te wskazują na udział mikrobioty jelitowej w przebiegu tego schorzenia, jednak należy pamiętać, że z pewnością nie są to jedyne przyczyną SM. Na patogenezę SM oddziałują również czynniki genetyczne i środowiskowe [9,20].

Na dzień dzisiejszy w fazie badań, pozostają terapie leczenia stwardnienia rozsianego przez transplantację prawidłowej mikrobioty jelitowej. Jednak ich skuteczność nie została jeszcze udokumentowana. Prowadzone są ponadto próby zastosowania probiotyków, których zadaniem byłby głównie łagodzenie objawów choroby. Dużą nadzieją napawa zastosowanie w przyszłych terapiach *Lactobacillus*, *Prevotella histicola* i *Bifidobacterium animalis*, jako substancji mogących złagodzić objawy SM [24].

PODSUMOWANIE

Prawidłowe działanie całego ludzkiego organizmu jest nieodzownie powiązane z liczbą i rodzajem drobnoustrojów zamieszkujących jelita. Na szczególną uwagę zasługują interakcje bioty jelitowej i ośrodkowego układu nerwowego. Mikroorganizmy wspomagają prawidłowy rozwój mózgu i odpowiadają za zachowanie homeostazy środowiska wewnętrznego ludzkiego ciała. Wpływ na cały układ nerwowy, w tym również na mózg, wywierają przede wszystkim produkty przemiany materii, neuroprzekaźniki oraz cytokiny wytwarzane przez mikroorganizmy jelitowe. Modyfikacje składu drobnoustrojów jelitowych mogą, poprzez oś mózgowo-jelitową czy nerw błędny, pozytywnie lub negatywnie wpływać na stan zdrowia jednostki oraz na aktywność OUN.

U większości dzieci z autyzmem obserwuje się współwystępujące problemy żołądkowo-jelitowe, co może być związane ze zmienionym składem mikrobioty jelit. Zmiany te mogą wpływać na potęgowanie objawów neurologicznych i emocjonalnych, u tych pacjentów, głównie przez modulację integralności bariery krew-mózg i produkcję metabolitów. Wydaje się, że probiotyki skorelowane z odpowiednią dietą mogą złagodzić niektóre objawy i dolegliwości osób cierpiących na to zaburzenie. Być może w przyszłości, probiotyki staną się standardowym elementem terapii autyzmu, pomagając w uzyskaniu eubiozy jelitowej i poprawie jakości życia pacjentów.

Zachwianie równowagi osi jelitowo-mózgowej i niekorzystne zmiany w mikrobiocie jelitowej mogą odgrywać istotną rolę również w patogenezie choroby Alzheimera. U pacjentów z AD obserwuje się między innymi spadek populacji pożytecznych bakterii oraz wzrost populacji bakterii prozapalnych. Endotoksyny produkowane przez bakterie *Escherichia coli* i *Bacillus subtilis* mogą nasilać między innymi powstawanie β -amyloidu, czyli kluczowego białka w patogenezie AD. Probiotyki zawierające bakterie *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* mogą obniżać ilość cytokin prozapalnych i β -amyloidu, zmniejszając dokuczliwe objawy choroby. Zmiany w mikrobiocie jelitowej, zapewnione przez personalizowaną dietę i odpowiednie leki probiotyczne, mogą stać się nowym sposobem leczenia choroby Alzheimera.

Ponadto, istnieją również dowody na to, że metabolity mikroorganizmów jelitowych mają istotny wpływ na patogenezę stwardnienia rozsianego, wpływając na funkcjonowanie komórek limfocytów T i zmieniając aktywność mikrogleju i astrocytów. SM wiąże się ze spadkiem integralności bariery jelitowej, co prowadzi do zmian w składzie mikrobioty, co z kolei skutkuje zaburzeniami w obrębie układu odpornościowego oraz potęgowaniem procesów autoimmunologicznych. Postuluje się, że na przebieg choroby może mieć wpływ spadek stężenia *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium* i *Clostridium* czy wzrost stężenia *Akkermansia muciniphila*. Obecnie badane są terapie oparte na transplantacji prawidłowej mikrobioty jelitowej oraz strategii oparte na zastosowaniach substancji probiotycznych, takich jak *Lactobacillus* czy *Prevotella histicola*, w celu złagodzenia objawów SM.

Stosowanie odpowiednio dobranej diety, najlepiej składającej się głównie z nie przetworzonych produktów, odpowiedzialne zażywanie antybiotyków oraz unikanie sytuacji stresowych, może pozytywnie wpłynąć na prawidłowy skład bioty jelit i tym samym poprawić funkcjonowanie całego organizmu.

PIŚMIENNICTWO

1. Oziom J., Budrewicz S.: Rola mikrobioty jelitowej w patogenezie i przebiegu wybranych schorzeń układu nerwowego. *Polski Przegląd Neurologiczny.*, 2019, 15, 1, 1-11.
2. Wierzchanowska W. M., Iwanicki T.: Rola mikrobiomu jelitowego w funkcjonowaniu układu nerwowego. *Kosmos.*, 2020, 69, 2, 301-311.
3. Gliński Z., Kostro K.: Mikrobiom-charakterystyka i znaczenie. *Życie weterynaryjne.*, 2015, 90, 7, 446-450.
4. Gnat S., Łagowski D., Dyląg M., Nowakiewicz A.: Ludzki mykobiom w stanach normobiozy i dysbiozy – charakterystyka i metody analizy. *Postępy mikrobiologii.*, 2021, 60, 1, 31–46.
5. Kim S., Jazwinski M.: The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology.*, 2018, 64, 513-520.
6. Żakowicz J., Bramorska A., Zarzycka W., Kovbasiuk A., Kuć K., Brzezicka A.: Wpływ mikrobioty jelitowej na mózg, funkcje poznawcze i emocje. *Kosmos.*, 2020, 69, 1, 45-58.
7. Yates K., Le Couteur A.: Diagnosing autism. *Paediatrics and Child Health.*, 2009, 19, 55–59.
8. Chernikova M. A., Flores G.D., Kilroy E., Labus J. S., Mayer E. A., Aziz-Zadeh L.: The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder. *Nutrients.*, 2021, 13, 4497.
9. Szewczyk A., Witecka A., Kiersztan A.: Rola mikrobioty jelitowej w patogenezie chorób neuropsychiatrycznych i neurodegeneracyjnych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.*, 2019, 73, 865–886.
10. Gulas E., Wyśiadecki G., Strzelecki D., Gawlik-Kotelnicka O., Polgaj M.: Jak mikrobiologia może wpływać na psychiatrię? Powiązania między florą bakteryjną jelit a zaburzeniami psychicznymi. *Psychiatria Polska.*, 2018, 52, 6, 1023–1039.
11. Góralska K., Dzikowiec M.: Role of microbiota in maintaining the homeostasis in the human body. *Postępy Mikrobiologii.*, 2018, 57, 1, 5-11.
12. Nowak D., Słupski W., Rutkowska M.: Nowe strategie terapeutyczne choroby Alzheimer. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.*, 2021, 75, 474–490.
13. Marizzoni M., Cattaneo A., Mirabelli P., Festari C., Lopizzo N., Nicolosi V., Mombelli E., Mazzelli M., Luongo D., Naviglio D., Coppola L., Salvatore M., Frisoni G. B.: Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.*, 2020, 78, 2, 683-697.
14. Czajeczny D., Kabzińska K., Wójciak R.: Od wielkiej genetyki do neuropsychologii - zarys historii badań nad powiązaniem mikrobiomu z zachowaniem człowieka. *Postępy Mikrobiologii.*, 2020, 59, 1, 3–10.
15. Chen Y., Zhou J., Wang L.: Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.*, 2021, 11, 625913.
16. Radlak K. (2023). Choroba Alzheimer. Portal fizjoterapeuty. Dostępne na: <https://fizjoterapeuty.pl/choroby/choroba-alzheimer.html>, data dostępu [20.06.2024].
17. Liu S., Gao J., Zhu M., Liu K., Zhang H.: Gut microbiota and dysbiosis in alzheimer's disease: implications for pathogenesis and treatment. *Molecular Neurobiology.*, 2020, 57, 5026–5043.
18. Sochocka M., Donskow-Łysoniewska K., Diniz B., Kurpas D., Brzozowska E., Leszek J.: The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of alzheimer's disease a critical review. *Molecular Neurobiology.*, 2019, 56, 1841–1851.
19. Maruszevska-Cheruiyot M., Donskow-Łysoniewska K., Doligalska M.: Helminioterapia-działanie lokalne i obwodowe na przykładzie nieswoistych stanów zapalnych jelit i stwardnienia rozsianego. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.*, 2019, 73, 645–653.
20. Strzępa A., Macura B., Szczepanik M.: Zaburzenia snu w stwardnieniu rozsianym. *Kosmos.*, 2020, 69, 3, 523–536.
21. Dębińska M., Mraz M.: Jakość życia osób chorujących na stwardnienie rozsiane - przegląd literatury. *Medycyna Rodzinna.*, 2018, 21, 2A, 41-45.

22. Kucińska P.: Wybrane przyczyny dyzartrii związane z lokalizacją uszkodzenia w obrębie układu nerwowego. *Otorynolaryngologia.*, 2016, 15, 1, 8-15.
23. Marchewka A. (2023). Stwardnienie rozsiane - objawy, przyczyny i leczenie. *Medicover*. Dostępne na: <https://www.medicover.pl/o-zdrowiu/stwardnienie-rozsiane-objawy-przyczyny-i-leczenie,6619,n,192>, data dostępu [21.06.2024].
24. Skonieczna-Żydecka K., Łoniewski I., Marlicz W., Karakiewicz B.: Mikrobiota jelitowa jako potencjalna przyczyna zaburzeń funkcjonowania emocjonalnego człowieka. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia.*, 2017, 69, 2, 163-176.

Depresja cytokinozależna w immunoterapii interferonowej i interleukinowej

Cytokine-dependent depression in interferon and interleukin
immunotherapy

Kamil Dudar¹, Anna Grajewska^{2*}, Edyta Rysiak²

¹ *Studenckie Koło Naukowe Farmacji Społecznej przy Zakładzie Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

² *Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku;
anna.grajewska@sd.umb.edu.pl (autor korespondencyjny)*

WPROWADZENIE

Pacjenci poddawani immunoterapii należą do grupy ryzyka szczególnie narażonej na wystąpienie zaburzeń afektywnych, w tym depresji. Immunoterapia zarezerwowana jest bowiem dla chorób o ciężkim i przewlekłym przebiegu, stąd też sam fakt kwalifikacji do takiego schematu leczenia może być predyktorem złego samopoczucia psychicznego. Hipoteza zapalna w patogenezie depresji, z roku na rok, zyskuje na popularności, ze względu na rosnącą liczbę badań potwierdzających rolę cytokin w mediacji problemów psychiatrycznych. Szczególną grupą są pacjenci poddawani terapii interferonami i interleukinami – cytokinami modulującymi układ odpornościowy, wywołującymi jego zwiększoną aktywność. Do wielu przykładów leczenia depresjogennego należą: terapia interferonem alfa (IFN α) osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C virus) oraz terapia rekombinowaną interleukiną 2 (IL-2) pacjentów onkologicznych. Ponadto, badania kliniczne wczesnych faz wskazują na możliwą rolę interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 10 (IL-10) w terapii przeciwdepresyjnej. Diagnoza choroby należącej do grupy chorób przewlekłych o ciężkim przebiegu często wiąże się z dużym obciążeniem psychicznym u pacjenta, co może prowadzić do pojawienia się zaburzeń afektywnych,

w tym depresji. Badania psychoonkologiczne wykazały, że u pacjentów chorych na raka często występują zaburzenia związane z deterioracją tzw. self-concept, czyli zespołu założeń i przekonań na swój temat. Zmienność w procesie leczenia nowotworów, związana z nieprzewidywalnością odpowiedzi farmakologicznej zmian, prowadzi często do poczucia niepewności, zmniejszenia poczucia wartości, co negatywnie wpływa na funkcjonowanie społeczne. Jest to jeden z predyktorów złego rokowania – pacjenci obciążeni psychologicznie często są mniej chętni kontynuować terapię, mają problemy z akceptacją własnej choroby, co ostatecznie składa się na czynniki prowadzące do wystąpienia epizodów depresyjnych.

W meta-analizach dotyczących częstości występowania zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów z nowotworami stwierdzono, że od 8% do 24% pacjentów zgłaszało niepokojące objawy. Oznacza to, iż problem ten dotyczy znacznej części populacji obciążonej problemami onkologicznymi i stanowi wyzwanie, które znacząco wpływa na prognozy dotyczące wyników leczenia.

ZASADNICZA CZĘŚĆ PRACY

IL-2 należy do grupy cytokinowych czynników wzrostu. Wydzielana jest m.in. przez limfocyty T CD4+ oraz Th1 (T helper 1 cell). Limfocyty T CD4+ są ważnym czynnikiem regulującym czynność układu immunologicznego w odpowiedzi na pojawienie się patogenów w organizmie człowieka. Aktywowane są poprzez interakcję z kompleksem antygen-MHC (major histocompatibility complex) – tzw. kompleksem prezentującym antygen [1]. Wydzielanie IL-2 pobudza limfocyty T (w tym regulatorowe limfocyty Treg) do proliferacji, różnicowania i aktywacji oraz mediuje różnicowanie komórek NK (natural killer cells).

IFN α należy do grupy cytokin odporności przeciwwirusowej typu I. Wydzielane są przez m.in. plazmocytoidalne komórki dendrytyczne (pDC) i makrofagi, pobudzając komórki układu odpornościowego do syntezy białek przeciw-

wirusowych i wzmagając ekspresję białek MHC-I prezentujących antygeny dla limfocytów T. Induktorami sekrecji IFN α są ssRNA, dsRNA i DNA cytozolowe pochodzące od wirusów i bakterii. Wywołują one także aktywację komórek NK. Cały ten mechanizm może mieć zbawienne działanie na utrzymanie homeostazy, jednakże jego nieprawidłowe działanie może prowadzić do nadekspresji genów stymulowanych przez interferony (ISGs, IFN-stimulated genes). Interferon alfa aktywuje szlaki transdukcji sygnału, których elementem są kinazy janusowe typu 1 (JAK1), będące celem terapeutycznym w przypadku nadekspresji w.w. genów, np. w przypadku tzw. sztormu cytokinowego (cytokine storm) w chorobach zapalnych. Jednym z aktualnych przykładów zastosowania inhibitorów JAK1 jest przeciwdziałanie negatywnym skutkom zakażenia SARS-CoV-2 [2].

IL-6 jest jedną z cytokin prozapalnych, wpływających na przebieg reakcji antypatogenowej organizmu. Pobudzają one hepatocyty do syntezy białek ostrej fazy – markerów biologicznych stanu zapalnego, wywołują różnicowanie limfocytów B oraz sekrecję przeciwciał, aktywują limfocyty T i prowadzą do ich różnicowania po stymulacji antygenem. Interleukina 6 wpływa także na układ podwzgórze-przysadka, co powoduje charakterystyczny dla stanu zapalnego wzrost temperatury ciała. Co ciekawe, IL-6 pełni rolę mediatora zmiany temperatury nie tylko w reakcjach zapalnych, lecz także w przypadku długiej ekspozycji na niskie temperatury. Badanie na myszach pozbawionych receptora IL6R α w OUN wykazało, że regulacja temperatury bez możliwości działania IL-6 na OUN była zaburzona – myszy trzymane w niskiej temperaturze przez 6 dni (4oC) miały średnio niższą temperaturę ciała niż myszy z aktywnym receptorem dla IL-6 [3].

Naturalne linie obrony organizmu przed rozwojem zakażenia HCV z wysokim poziomem wirerii w około 15-50% pozwalają na samoistne zwalczenie infekcji [4]. Zależy to zarówno od serotypu wirusa, jak i genomu pacjenta, ze względu na wpływ wybranych typów alleli na przebieg zakażenia. Na przykład jednonukleotydowe polimorfizmy w genie kodującym interleukinę 28B (IL-28B,

znana także jako interferon lambda 3, IFN λ 3) są predyktorem szansy na wystąpienie samoistnego wyleczenia. Jeden z allelów tego genu ją zwiększa [4], dlatego też diagnostyka genetyczna pacjenta jest ważnym elementem inicjowania terapii, dzięki czemu ścieżka leczenia może zostać odpowiednio spersonalizowana.

Oczywistym jest fakt, iż interferony typu I (IFN α i IFN β) mają znaczący wpływ na zwalczanie infekcji prowadzącej do chronicznego zakażenia i wystąpienia WZW C. W badaniach na myszach pozbawionych genów kodujących te cytokiny wykazano, że brak ten uniemożliwia zwalczenie zakażenia przez wrodzone mechanizmy obronne organizmu [5]. Dlatego też w terapii HCV stosowany jest pegylowany interferon alfa-2a (Pegasys), gdyż „nadrabia” on niedostateczną reakcję organizmu na wirusa. Odpowiedź komórkowa na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C także może ułatwić samoistne ustąpienie wiremii. Biorą w niej udział różnego typu limfocyty T: CD4⁺, CD8⁺ oraz Treg. Pierwsza grupa limfocytów jest podstawowym elementem odpowiedzi komórkowej i humoralnej. Wysoki poziom limfocytów T CD4⁺ wykryto u pacjentów z samoograniczającą się infekcją, zaś w przypadku chronicznej wiremii nie wykazano pobudzenia tychże komórek odpornościowych, co korelowało z dalszym rozwojem choroby [6]. Rola pozostałych dwóch typów limfocytów nie ma bezpośredniego związku z rozważaną tu hipotezą prozapalną związaną z terapią interferonową, dlatego też jej opis zostanie pominięty. Rekombinowana ludzka interleukina 2 (aldesleukina, Proleukin) jest pierwszym zatwierdzonym immunoterapeutyką przez FDA w leczeniu czerniaka i nowotworu nerek z przerzutami (tzw. metastazą). Według badania przeprowadzonego w celu potwierdzenia skuteczności terapii cytokinowej w leczeniu metastatycznego czerniaka (Atkins M B et al., 2000) szansa na polepszenie stanu chorobowego u pacjentów leczonych aldesleukiną wynosi 16%, przy czym 6% badanych pacjentów doświadczyło całkowitej remisji, a częściowej – 10% [7]. Oprócz aldesleukiny, w leczeniu czerniaka stosowane są przeciwciała monoklonalne (MABs) skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki PD-1, znajdującego się na limfocytach T, którego działanie opiera się

na ochronie przed autoimmunizacją poprzez wywoływanie apoptozy antygenospecyficznym limfocytów T w węzłach chłonnych oraz limfocytów Treg. Leki takie jak pembrolizumab (Keytruda) i nivolumab (Opdivo) to MABs anty-PD-1, które łączą się z tym receptorem znajdującym się w komórkach nowotworowych czerniaka, powodując autoimmunizację i niszczenie guzów. Ze względu na dowody, potwierdzające udział wybranych cytokin w patogenezie depresji, można mówić o depresji cytokinozależnej, z dwoma podtypami mającymi znaczenie w omawianych tu przypadkach: (1) depresja IFN α -zależna i (2) depresja IL-2-zależna. W badaniu przeprowadzonym przez Prathera et al. [10] wykazano, iż markerem depresjogenności terapii IFN α jest interleukina 6 (IL-6). Jej stężenie we krwi zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i po rozpoczęciu terapii IFN α + rybawiryna, korelowało ze zwiększoną szansą na wystąpienie epizodu dużej depresji (MDE). Z 95 pacjentów bez historii diagnoz psychiatrycznych 21 (22%) doświadczyło MDE. Podobny związek na linii IFN α -IL-6 udowodniono w badaniu Kenisa et. al. [11]. Stwierdzono, iż u pacjentów poddawanych interferonoterapii stężenie rozpuszczalnego receptora dla IL-6 (sIL-6R) było podwyższone, przy zmniejszeniu stężenia BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Wskazuje to na jednoznaczny wpływ immunomodulacji interferonem alfa na powstawanie depresji u pacjentów chorych na WZW C poprzez mechanizmy związane z IL-6. Jednym z innych mechanizmów, prowadzących do wystąpienia zaburzeń afektywnych u pacjentów leczonych IFN α jest zmniejszenie aktywności proliloendopeptydaz (PEP). Pacjenci, u których stwierdzono takowe obniżenie wykazywali wyższe wyniki w skali MADRS, jednych z wielu systemów pomiaru nasilenia objawów depresyjnych. [12] PEP odpowiada za hydrolizę wiązań peptydowych w wybranych neuropeptydach, regulujących działanie OUN. Niskie stężenie lub brak PEP ponadto koreluje m.in. z opornością na leczenie litem, co wskazuje na pośrednią destabilizację chemiczną prowadzącą do wystąpienia zaburzeń afektywnych [13]. Te i inne mechanizmy wskazują na możliwe drogi leczenia depresji wywołanej terapią interferonową. Wywołało to bowiem zainteresowanie MAB anty-IL-6, takimi jak tocilizumab (Actemra/RoActemra), dotychczas stosowanymi w leczeniu chorób

autoimmunologicznych. Jednakże wyniki badań klinicznych dotyczących jego użycia w terapii depresji cytokinowej są sprzeczne – jedni autorzy stwierdzają, iż tocilizumab obniża poziom objawów depresyjnych według skali HDRS (Hamilton Depression Score) [14], inni zaś wykazują pogorszenie stanu psychicznego [15]. Z kolei sirukumab i siltuksymab (Sylvant) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz wieloośrodkową chorobą Castlemana wykazały pozytywny wpływ na poprawę objawów [16]. Podobnie też rzecz miała się z sarilumabem (Kevzara) – pacjenci przyjmujący ten lek, u których wykazano zwiększenie stężenia obwodowej IL-6, uzyskali poprawę samopoczucia podczas terapii [17]. Dlatego też, ze względu na swą niejednoznaczność i nieprzewidywalność w zależności od jednostki chorobowej, szlak sygnałowy związany z IL-6 nadal pozostaje poza zasięgiem ogólnodostępnej medycyny w kwestii pomocy osobom poddawanych terapii immunomodulującej z objawami depresyjnymi. Mimo tego, antagonisty IL-6 lub jego receptora nadal poddawane są badaniom klinicznym w celu jednoznacznego określenia ich wartości w terapii depresji cytokinozależnej.

Czerniak złośliwy jako nowotwór także związany jest z obciążeniem psychospołecznym. Zaburzenia afektywne wśród pacjentów z czerniakiem występują ze znaczną częstotliwością. Od 6% do 16% tychże wykazuje objawy depresyjne zarówno przed, w trakcie, jak i po zakończeniu leczenia [20]. Dlatego też należy podejmować kroki w celu minimalizacji problemów psychologicznych ze względu na depresjogeny charakter terapii interleukinowej, która jest często stosowana w zaawansowanych stadiach choroby. Pacjenci chory na ten nowotwór wykazują zwiększone stężenie IL-2 w osoczu, co jednoznacznie koreluje z objawami depresyjno-lękowymi. W badaniu przeprowadzonym w Chonnam National University Hwasun Hospital stwierdzono, że spośród 151 pacjentów obarczonych czerniakiem aż 29,8% wykazywało objawy depresyjne, pomimo deklarowanego braku wpływu samej diagnozy na ich samopoczucie [21]. Aldesleukina, jak wyżej wspomniano, stosowana jest w terapii tego typu nowotworu, co w połączeniu z naturalnym podwyższeniem poziomu IL-2 prowadzi do zwiększenia częstości występowania zaburzeń

afektywnych u pacjentów. IL-2 wywołuje objawy depresyjne związane ze sztormem cytokinowym już w pierwszych dniach terapii, a efekty te potęguje terapia połączona z podawaniem interferonu alfa-2b (która to także zwiększa poziom lęku u pacjentów poddawanych takowej terapii) [22]. Leczenie z wykorzystaniem tych preparatów powiązane jest z podwyższeniem stężenia IL-10 w osoczu, co naprowadza na kolejny możliwy mechanizm powstawania depresji cytokinowej. IL-10, w przeciwieństwie do IL-2, jest cytokiną przeciwzapalną, hamującą syntezę m.in. interferonu gamma, IL-2, IL-3 i TNF- α . Ewaluacja korelacji stężenia IL-10 z wystąpieniem MDE doprowadziła do wniosku, iż stężenie IL-10 jest proporcjonalne do nasilenia objawów depresyjnych [22]. Etiologia depresji IL-2-zależnej powiązana jest także z metabolomiką serotoniny. Prekursorem do syntezy tego neuroprzekaźnika, tradycyjnie i powszechnie zaliczanego do kluczowych mediatorów depresji w klasycznych modelach, jest tryptofan, którego poziom u pacjentów leczonych aldesleukiną był znacznie obniżony, co jednoznacznie korelowało z objawami związanymi z depresją [23]. Ponadto, skutki uboczne terapii interleukinowej często wywołują zmniejszenie łaknienia, co dodatkowo pogorsza rokowania pacjenta, ze względu na fakt, iż tryptofan jest aminokwasem egzogennym. Jednym z możliwych preparatów poprawiających stan psychiczny u pacjentów z depresją cytokinozależną jest escitaprolam (ESC) – szeroko stosowany lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Znajduje on zastosowanie zarówno u pacjentów z terapią interleukinową (grupa 1), jak i interferonową (grupa 2). W przypadku grupy (1) ESC okazał się pozytywnie wpływać na samopoczucie pacjentów. Mimo, że wzrost wyników w skali HDRS obserwowany jest zarówno u pacjentów przyjmujących IL-2 + placebo, jak i IL-2 + escitaprolam, wartości są znacznie niższe w drugiej grupie. Musselman et al. wykazali, iż tempo narastania objawów depresyjnych w terapii aldesleukiną trwa do cyklu 3, osiągając maksimum, a następnie powoli obniża się. Escitaprolam znacznie zmniejsza ich nasilenie – poziom depresji według HDRS w cyklu 3 u pacjentów przyjmujących escitaprolam utrzymywał się na poziomie podobnym, co u pacjentów przyjmujących placebo w cyklu 1 [24]. ESC został także

zbadany u pacjentów przyjmujących terapię interferonową w WZW C (grupa 2). Niezależnie od płci i wieku, ESC wywoływał większe spadki w wynikach w skali AKUADS niż citaprolam (CIT) – średnia zmiana wyniku w pierwszym przypadku według Shakeel et al. wynosiła 4,28, zaś w drugim – 3,76 [25]. Kolejnym lekiem, który został zbadany w celu zarówno zapobiegania rozwojowi jak i leczeniu depresji interferonozależnej, jest paroksetyna. Niestety wykazano, iż nie wywiera ona efektu profilaktycznego [26,27] i wykazała się efektywnością tylko w leczeniu osób, u których rozwinęły się zaburzenia afektywne [26]. Możliwy mechanizm działania SSRI w leczeniu depresji IL-2-zależnej polega na przeciwwzapalnym wpływie preparatów z tej grupy. Meta-analiza przeprowadzona przez Wang et al. pozwoliła na wysnucie zaskakującego wniosku – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego wywołują obniżenie poziomu IL-6 i IL-10 – markerów zapalnych związanych z depresjogennością immunoterapii [28]. W poniższej tabeli zestawiono dane zebrane z wybranych badań dotyczących wpływu leków z grupy SSRI (m.in. fluoksetyny, sertraliny, citaprolamu, escitaprolamu) na wybrane cytokiny. Ponadto wykazano, iż polimorfizmy w obrębie genu HTR1A kodującego receptor serotoninowy 5-HT_{1A} korelują z powodzeniem terapii profilaktycznej lekami SSRI w przypadku interferonoterapii [29] oraz z samą incydentalnością występowania depresji cytokinozależnej [30]. Tianeptyna – lek przeciwdepresyjny z grupy antagonistów receptorów opioidowych μ – jest także obiecującą opcją terapeutyczną. Podobnie jak w.w. leki sprawdza się w leczeniu depresji interferonozależnej. Inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny i dopaminy (NDRI) także mogą stanowić element leczenia depresji interferonozależnej. Jednym z tego typu preparatów jest bupropion, który w jednym z badań, co prawda bez ślepej próby, okazał się mieć szansę na poprawienie samopoczucia pacjentów.

PODSUMOWANIE

Analizując zarówno grupę pacjentów przyjmujących terapię interferonową w leczeniu WZW C, jak i grupę pacjentów poddawanych terapii aldesleukiną można stwierdzić, iż głównymi mediatorami powstawania objawów depresyjnych, w tym epizodów dużej depresji, są cytokiny IL-6 i IL-10. Przegląd badań dotyczących stosowania istniejących leków wpływających na ich poziom w osoczu pozwala na określenie kierunku przyszłych badań i utwierdza w przekonaniu, iż terapie antyinterleukinowe mogą okazać się rewolucją w leczeniu depresji zarówno cytokinozależnej, jak i klasycznych jej odmian. Jednym z ograniczeń jest niestety duża niejednorodność w wynikach analizowanych badań. Wskazuje to na ogromną potrzebę przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych o wysokim standardzie w celu określenia przydatności wybranych preparatów w leczeniu zaburzeń o podłożu psychicznym u pacjentów poddawanych immunoterapii. Aktualnie wykorzystywane przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko IL-6 i IL6R charakteryzują się dużą nieprzewidywalnością efektów leczenia, dlatego też nie można jednoznacznie określić ich przydatności w terapii zaburzeń emocjonalnych. Większe nadzieje może dawać klasyczna terapia lekami przeciwdepresyjnymi wpływającymi na układ serotonergiczny, szczególnie w przypadku pacjentów onkologicznych. Zważywszy na wyniki przeprowadzonych analiz można też stwierdzić, iż hipoteza zapalnej patogenezy depresji nie może stanowić jej jedyne wyjaśnienia, lecz powinna być uważana za jeden z wielu elementów, pomagających zrozumieć mechanizmy powstawania zaburzeń afektywnych. Korelacja poziomu IL-6 i IL-10 z nasileniem objawów depresyjnych w analizowanych grupach pacjentów jest dodatkowym elementem, na który należy zwrócić uwagę w projektowaniu nowych terapii. Przydatnym może okazać się łączenie terapii konwencjonalnych, które jak się okazało także wywierają efekty antycytokinowe, z terapiami immunomodulującymi z zachowaniem ostrożności w kwestii utrzymania odpowiedniej odporności organizmu. W przypadku immunosupresji pacjent narażony jest na występowanie wielu ciężkich chorób, co samo w sobie negatywnie wpływa na stan psychiczny, dlatego też w początkowych fazach leczenia

z wykorzystaniem potencjalnych przeciwdepresyjnych immunomodulatorów należałoby ściśle monitorować aktywność układu immunologicznego oraz aktywnie wspierać pacjenta w radzeniu sobie z możliwymi zagrożeniami takiej terapii. Ostatecznie więc edukacja pacjenta okazuje się fundamentem powodzenia leczenia, szczególnie w przypadku pacjentów z chorobami ciężkimi. Analiza metabolizmu serotoniny u pacjentów poddawanych terapii wpływających na aktywność immunologiczną organizmu także powinna skierować uwagę przyszłych badań na odpowiednią suplementację prekursorów dla serotoniny, głównie tryptofanu, ze względu na ograniczoną jego podaż u pacjentów z obniżonym łaknieniem wywołanym terapią o wysokiej incydentalności skutków ubocznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Luckheeram R. V., Zhou R., Verma A. D., Xia B., CD4⁺T cells: differentiation and functions., *Clinical Developments Immunology*, 2012, 2012, 925135
2. Walz L., Cohen A. J., Rebaza A. P., Vanchieri J., Slade M. D., Dela Cruz C. S., Sharma L., JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis, *BMC Infectious Diseases*, 2021, 21, 47
3. Egecioglu E., Anesten F., Schéle E. Palsdottir V., Interleukin-6 is important for regulation of core body temperature during long-term cold exposure in mice, *Biomedical Reports* 2018, 9, 206-212
4. Abdelwahab S. F., Cellular immune response to hepatitis-C-virus in subjects without viremia or seroconversion: is it important?, *Infectious Agents and Cancer*, 2016, 11, 23
5. Muller U., Steinhoff U., Reis L. F., Hemmi S., Pavlovic J., Zinkernagel R. M., et al., Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense, *Science*, 1994, 264(5167), 1918–1921
6. Urbani S., Amadei B., Fisicaro P., Tola D., Orlandini A., Sacchelli L., et al., Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses, *Hepatology*, 2006, 44(1), 126–139
7. Atkins M. B., Kunkel L., Sznol M., Rosenberg S. A., High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update, *Cancer Journal, Scientific American*, 2000, 6(suppl 1), 11-14
8. Wang Y., Feng W., Cancer-related psychosocial challenges, *General Psychiatry*, 2022, 35(5), e100871
9. Krebber A. M. H., Buffart L. M., Kleijn G., Riepma I. C., de Bree R., Leemans C. R., Becker A., Brug J., van Straten A., Cuijpers P., Verdnoek-de Leeuw I. M., Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments, *Psychooncology*, 2004, 23(2), 121-130

10. Prather A. A., Rabinovitz M., Pollock B. G., Lotrich F. E., Cytokine-induced depression during IFN- α treatment: the role of IL-6 and sleep quality, *Brain, Behaviour, and Immunity*, 2009, 23, 8
11. Kenis G., Prickaerts J., van Os J., Koek G. H., Robaey G., Steinbusch H. W., Wichers M., Depressive symptoms following interferon- α therapy: mediated by immune-induced reductions in brain-derived neurotrophic factor?, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2011, 14, 2
12. Van Gool A. R., van Ojik H. H., Kruit W. H. J., Mulder D., Fekkes M., Bannink S., Scharpé G., Stoter A. M. M., Eggermont M., Maes R., Verkerk R., Serum Activity of Prolyl Endopeptidase, but Not of Dipeptidyl Peptidase IV, Is Decreased by Immunotherapy with IFN- α in High-Risk Melanoma Patients, *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2004: 411-415
13. Williams R. S. B., Eames M., Ryves W. J., Viggars J., Harwood A. J., Loss of a prolyl oligopeptidase confers resistance to lithium by elevation of inositol (1,4,5) trisphosphate, *The EMBO Journal*, 1999 18, 2734-274
14. Tiosano S., Yavne Y., Watad A., Langevitz P., Lidar M., Feld J., Tishler M., Aamar S., Elkayam O., Balbir-Gurman A., Molad Y., Ehrlich S., Abu-Shakra M., Amital D., Amital H., The impact of tocilizumab on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis, *European Journal of Clinical Investigation*, 2020, 50(9), e13268
15. Knight J. M., Costanzo E. S., Singh, S., et al., The IL-6 antagonist tocilizumab is associated with worse depression and related symptoms in the medically ill, *Translational Psychiatry*, 2021, 11, 58
16. Sun Y., Wang D., Salvatore G., Hsu B., Curran M., Casper C., Vermeulen J., Kent J.M., Singh J., Drevets W.C., et al., The effects of interleukin-6 neutralizing antibodies on symptoms of depressed mood and anhedonia in patients with rheumatoid arthritis and multicentric castelman's disease, *Brain Behavioural Immunology*, 2017, 66, 15-164
17. Strand V., Hagino O., Guillonneau S., et al, SAT0207 Depressive symptoms in patients with rheumatoid arthritis in sarilumab target and mobility trials and impact of treatment, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2018, 77, 964
18. Lisitsyna T. A., Abramkin A. A. Veltischchev D. Yu., Seravina O. F., Kovalevskaya O. B., Borisova A. B., Ignatiev V. G., Nasonov E. L., Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study, *Rheumatology Science and Practice*, 2023, 61(2), 188-198
19. Traboulsee, A., Greenberg, B., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P., Gianella-Borradori, A., Garren, H., & Weinschenker, B. G., Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 2020, 19(5), 402–412
20. Danielsen J. T., Strøm L, Knutzen S. M., Schmidt H., Amidi A., Wu L. M., Zachariae R., Psychological and behavioral symptoms in patients with melanoma: A systematic review and meta-analysis, *Psycho-Oncology*, 2023, 32, 8
21. Kim H., Shim H., Jung C., Shin I., Kim J., Yun S., Correlations of psychological distress with plasma cytokine levels and gene mutations in acral and non-acral melanoma, *Frontiers in Psychiatry*, 2022, 13
22. Capuron L., Ravaud A., Dantzer R., Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy, *Journal of Clinical Oncology*, 2000, 18(10), 2143-51
23. Capuron L., Ravaud A., Neveu P. J., Miller A. H., Maes M., Dantzer R., Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy, *Molecular Psychiatry*, 2002, 7(5), 468-473
24. Musselman D., Royster E., Wang M., et al., The Impact of Escitalopram on IL-2-Induced Neuroendocrine, Immune, and Behavioral Changes in Patients with Malignant Melanoma: Preliminary Findings, *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38, 1921–1928

25. Shakeel U., Shamim S., Azam Z., Arshad H. M., Asgher A., Double blind, randomised trial to compare efficacy of escitalopram versus citalopram for interferon induced depression in hepatitis C patients, *Contemporary Clinical Trials Communications*, 2020, 19, 100622
26. Morasco B. J., Riafai M. A., Loftis J. M., Indest D. W., Moles J. K., Hauser P., A randomized trial of paroxetine to prevent interferon- α -induced depression in patients with hepatitis C, *Journal of Affective Disorders*, 2007, 103, 1-3
27. Bronowicki J-P., Canva V., Tran A., Hilleret M-N., Pol S., Maynard M., Bourliere M., de Ledinghen V., Abergel A., Barange K., Ganne N., Cales P., Gorla O., Di Martino V., Molina J-M., Alric L., Raabe J-J., 536 Assessment of Paroxetine in the Prevention of Depression in Patients With Chronic Hepatitis C Treated by PEG-Interferon Alpha Plus Ribavirin: A Multicentric, Double-Blinded, Randomized Study. *ANRS HC18 Paropeg, Gastroenterology*, 2010, 138(suppl 1), 5
28. Wang L., Wang R., Liu L., Qiao D., Baldwin D. S., Hou R., Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis, *Brain, Behaviour, and Immunity*, 2019, 79, 24-38
29. Kraus M. R., Al-Taie O., Schäfer A., Pfersdorff M., Lesch K-P., Scheurlen M., Serotonin-1A Receptor Gene HTR1A Variation Predicts Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C, *Gastroenterology*, 2007, 132, 4
30. Cozzolongo R., Porcelli P., Cariola F., Giannuzzi V., Lanzilotta E., Gentile M., Sonnante G., Leandro G., Serotonin gene polymorphisms and lifetime mood disorders in predicting interferon-induced depression in chronic hepatitis C, *Journal of Affective Disorders*, 2015, 183.

Potencjał antyoksydacyjny irgi pospolitej (*Cotoneaster Integerrimus*) w prewencji chorób cywilizacyjnych

Antioxidant potential of *Cotoneaster Integerrimus* in the prevention of lifestyle diseases

Barbara Krzemińska^{1*}

¹*Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;
barbara.krzem@gmail.com (autor korespondencyjny)*

WPROWADZENIE

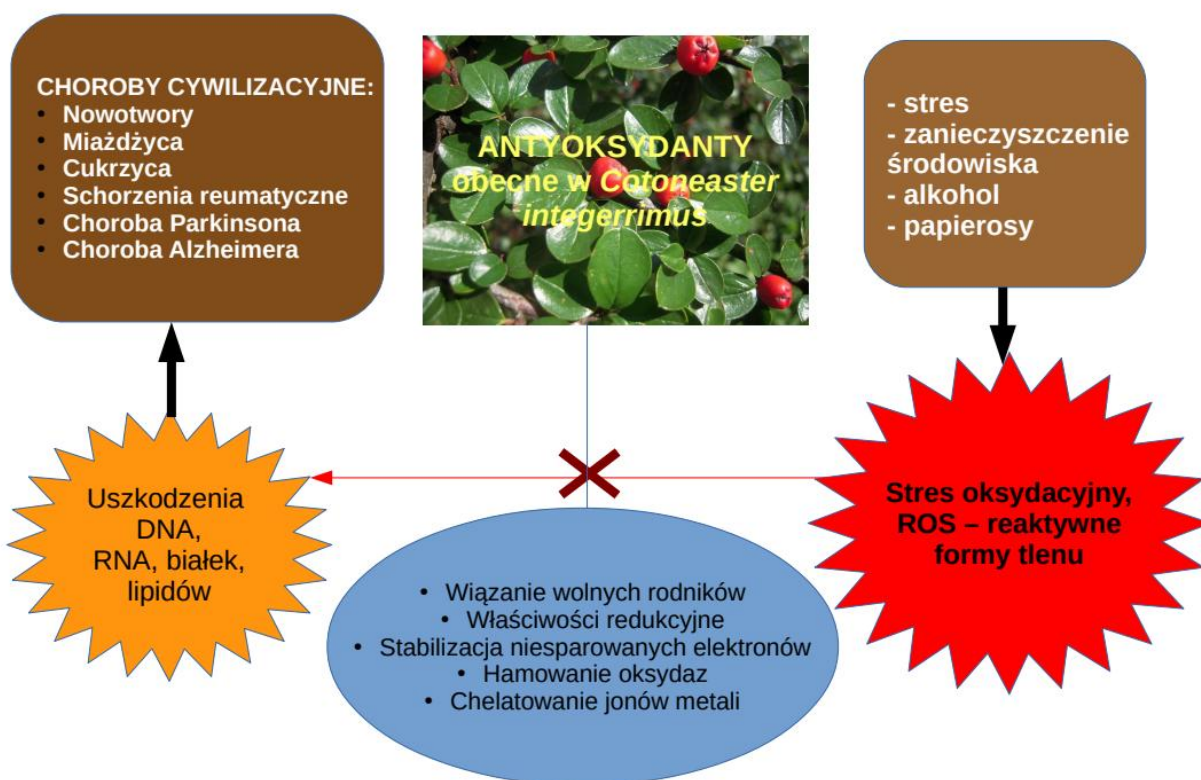
Choroby cywilizacyjne, zwane również chorobami społecznymi bądź chorobami współczesnego stylu życia, należą do schorzeń niezakaźnych (NCDs - *non-communicable diseases*) związanych z rozwojem cywilizacyjnym. Są kluczowym powodem zachorowalności i śmiertelności w krajach wysoko rozwiniętych, przyczyniając się do znacznego obciążenia społeczeństwa [1]. Według danych dostępnych na stronie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – *World Health Organization*), NCDs przyczyniają się do śmierci około 41 milionów ludzi rocznie, czyli w przybliżeniu 74% wszystkich zgonów na świecie [2]. Co więcej, główną przyczyną śmierci w przypadku chorób niezakaźnych są choroby układu krążenia (17,9 mln osób rocznie), nowotwory (9,3 mln osób rocznie), następnie przewlekłe schorzenia układu oddechowego (4,1 mln) oraz cukrzyca (2,0 mln). Oprócz wyżej wspomnianych stanów, do cywilizacyjnych chorób niezakaźnych zaliczyć można otyłość, choroby neurodegeneracyjne, zespół metaboliczny, dyslipidemię oraz reumatoidalne zapalenie stawów [3].

Wśród czynników ryzyka NCDs należy wyróżnić przede wszystkim przyczyny bezpośrednie: siedzący tryb życia, stres, niezdrową dietę, nadużywanie alkoholu i palenie tytoniu, jak i pośrednie: zanieczyszczenie środowiska naturalnego czy gwałtowny rozwój urbanizacji. Globalne starzenie się społeczeń-

stwa uwypukliło problem chorób cywilizacyjnych [1]. Zapobieganie NCDs polega na unikaniu czynników ryzyka oraz wdrażaniu działań profilaktycznych pozwalających znacząco zmniejszyć częstość występowania tych schorzeń, w tym modyfikację nawyków żywieniowych, np. zwiększenie spożycia owoców [4].

NCDs są schorzeniami o złożonej etiopatogenezie, przez co wymagają interdyscyplinarnego, jak i kompleksowego podejścia terapeutycznego. W dostępnej literaturze naukowej znaleźć można informacje dotyczące związku chorób cywilizacyjnych ze stresem oksydacyjnym [3]. Reaktywne formy tlenu (ROS), stres oksydacyjny i przeciwutleniacze są ze sobą ściśle powiązane: zwiększona produkcja ROS powoduje stres oksydacyjny, który przyczynia się do rozwoju NCDs, podczas gdy przeciwutleniacze mogą zmniejszać stres oksydacyjny poprzez usuwanie nadmiaru ROS (Ryc. 1). Wiele danych wskazuje, że antyoksydanty odgrywają kluczową rolę w prewencji następujących schorzeń: nowotworów, chorób układu krążenia, przewlekłych chorób układu oddechowego, cukrzycy typu 2, nadciśnienia, otyłości i chorób neurodegeneracyjnych [5].

Częstość występowania chorób cywilizacyjnych skłania do poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych, zarówno wśród substancji chemicznych, jak i ekstraktów roślinnych. Na rynku znaleźć można wiele suplementów diety o działaniu antyoksydacyjnym, które wykazują właściwości prozdrowotne. Odpowiedzią na konieczność poszukiwania nowych substancji antyoksydacyjnych pochodzenia roślinnego mogą być ekstrakty pozyskiwane z *Cotoneaster integerrimus* (irga pospolita), która z taksonomicznego punktu widzenia należy do rodziny Rosaceae (Różowate), obfitującej w związki polifenolowe o udokumentowanych właściwościach przeciwutleniających [6,7,8,9].



Rycina 1. Rola antyoksydantów w prewencji chorób cywilizacyjnych na przykładzie irgi pospolitej.

ZASADNICZA CZĘŚĆ PRACY

Pierwsze wzmianki dotyczące *Cotoneaster integerrimus* można znaleźć w opracowaniu Friedricha Kasimira Medicusa z 1793 roku [6]. Irga pospolita to niski lub wzniesiony szeroki krzew, osiągający wysokość 1-2 m, którego liście są eliptyczne i filcowato owłosione od spodniej strony, w trakcie jesieni ulegające przebarwieniu na kolor żółty. Długość liści oscyluje w granicach 1,5-6 cm. Kwiaty tego gatunku są różowe lub brudnobiałe, o płatkach wzniesionych. Owoce są pomarańczowoczerwone lub czerwone, o kształcie kulistym lub odwrotnie jajowatym [7]. Rodzimy zasięg tego gatunku obejmuje Europę, Himalaje Zachodnie i Koreę Północną. Jest to krzew rosnący głównie w klimacie umiarkowanym [8]. W Polsce występuje w stanie dzikim głównie w południowo

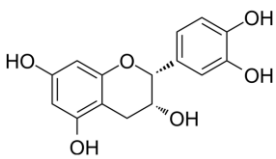
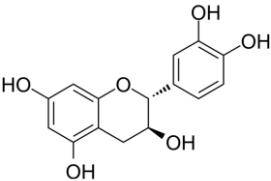
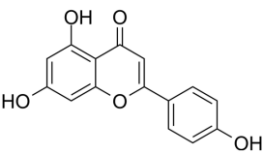
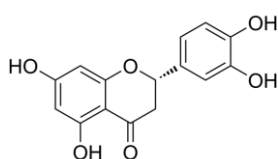
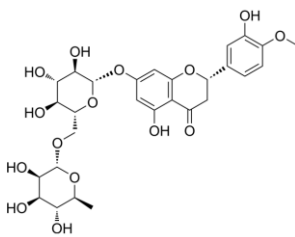
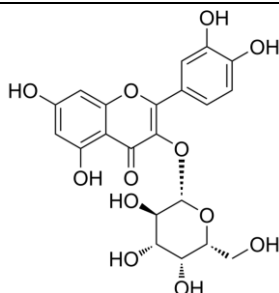
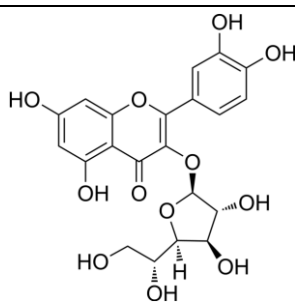
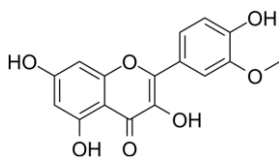
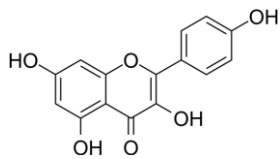
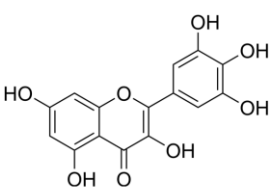
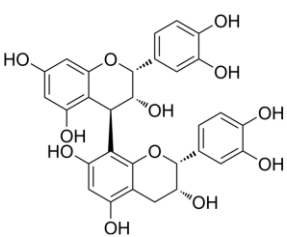
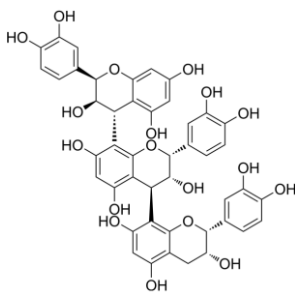
– wschodnim regionie (m.in. w Sudetach, Karpatach, na Wyżynie Małopolskiej) [9]. Wprowadzenie tego gatunku do Ogrodu Botanicznego w Krakowie jest datowane na 1808 rok, w Warszawie na 1820 rok, a do Arboretum Kórnickiego został wprowadzony w 1861 roku. Oprócz uprawy w kolekcjach dendrologicznych, gatunek ten jest często uprawiany w Polsce i znajduje zastosowanie w zieleni miejskiej, jak i przydomowych ogrodach [7].

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że ekstrakty pozyskane z różnych części irgi pospolitej wykazują właściwości antyoksydacyjne, wynikające przede wszystkim z obecności związków polifenolowych, takich jak flawonoidy, procyjanidyny czy kwasy fenolowe (Tabela 1, Tabela 2). Polifenole wykazują właściwości oksydoredukcyjne, co w głównej mierze determinuje ich aktywność antyoksydacyjną. Wyróżnia się następujące mechanizmy działania przeciwutleniającego związków polifenolowych:

- inhibicja oksydaz
- uwodornienie lub kompleksowanie wolnych rodników powstających w wyniku reakcji oksydacyjnych
- oddawanie atomów wodoru lub elektronów (mechanizm redukcyjny)
- wiązanie wolnych rodników
- stabilizacja niesparowanych elektronów
- przerywanie łańcuchowych reakcji rodnikowych
- chelatowanie jonów metali obecnych w enzymach katalizujących reakcje utleniania [10]

Zidentyfikowane związki	Część irgi	Metoda	Literatura
(-)-epikatechina	części nadziemne, owoce, liście, kwiaty, kora	HPLC-PDA; UHPLC-PDA-ESI-MS	[16,17]
apigenina	części nadziemne	HPLC-PDA	[16]
katechina	kwiaty, kora	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
eriodiktioł	części nadziemne, kora	HPLC-PDA; UHPLC-PDA-ESI-MS	[16,17]
hesperydyna	części nadziemne	HPLC-PDA	[16]
hiperozyd	owoce, liście, kwiaty, kora	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
izokwercytryna	liście, kwiaty, kora	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
izoramnetyny heksozyd	kwiaty	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
kemferol	owoce, liście	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
mirycetyny heksozyd	kora	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
procyjanidyny B2 i C1	owoce, liście, kwiaty, kora	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
kwercetyna	części nadziemne, owoce, liście	HPLC-PDA; UHPLC-PDA-ESI-MS	[16,17]
kwercetyny ramnozyd-heksozyd	liście, kwiaty, kora	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
kwercytryna	liście	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
rutyna	owoce, liście, kwiaty, części nadziemne	HPLC-PDA; UHPLC-PDA-ESI-MS	[16,17]
kwaskumaroi- lochinowy	liście, kwiaty	UHPLC-PDA-ESI-QTOF-MS; UHPLC-PDA-ESI-MS	[9,17]
kwaskawoilo- chinowy	liście	UHPLC-PDA-ESI-QTOF-MS	[9]
kwaskrypto- chlorogenowy	liście, kwiaty, kora, owoce	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
kwaskloroge- nowy	liście, kwiaty, kora, owoce	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
kwaskneochlo- rogenowy	liście, kwiaty, kora, owoce	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]
kwaskawowy	kora	UHPLC-PDA-ESI-MS	[17]

Tabela 1. Związki polifenolowe zidentyfikowane w różnych częściach *Cotoneaster integerri-mus*. HPLC-PDA - wysokosprawna chromatografia cieczowa połączona z detektorem diodowym (*high-performance liquid chromatography with diode array detector*); UHPLC-PDA-ESI-MS - ultrasprawna chromatografia cieczowa wyposażona w detektor z matrycą fotodiodową sprzężony ze spektrometrem mas.

Zidentyfikowane związki		
		
(-)-epikatechina	katechina	apigenina
		
eriodiktiol	hesperydyna	hiperozyd
		
izokwercytryna	izoramnetyna	kemferol
		
mirycetyna	procyanidyna B2	procyanidyna C1

rutyna	kwercytyna	kwercetyna
kwas kawoilochinowy	kwas kumaroilochinowy	kwas kawowy
kwas kryptochlorogenowy	kwas chlorogenowy	kwas neochlorogenowy

Tabela 2. Wzory związków polifenolowych zidentyfikowanych w *Cotoneaster integerrimus*. Rysunki zostały wykonane przy użyciu programu ChemSketch 2021.2.1

Co więcej, mechanizm antyoksydacyjnego działania związków fenolowych wiąże się z opóźnianiem lub hamowaniem powstawania wolnych rodników na etapie inicjacji lub propagacji utleniania lipidów, przyczyniając się do redukcji tworzenia produktów rozkładu, odpowiedzialnych za jęłczenie (takich jak aldehydy, ketony, alkohole) [11, 12].

Aktywność antyoksydacyjna ekstraktów pozyskanych z różnych części irgi pospolitej została przebadana przy użyciu testów wymiatania rodnika

DPPH[•] (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl radical scavenging assay), O₂^{•-} (superoxide anion radical assay), H₂O₂ (Hydrogen peroxide scavenging assay), FRAP (Ferric reducing antioxidant assay), CUPRAC (Cupric-reducing antioxidant capacity), TBARS (test peroksydacji kwasu linolowego z oznaczaniem ilościowym substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym) oraz z wykorzystaniem testu fosfomolibdenowego (Tabela 3). Najczęściej przeprowadzanymi testami w przypadku *Cotoneaster integerrimus* były analizy DPPH[•] i FRAP, które wykonano dla ekstraktów wodno-metanolowych części nadziemnych, owoców, kwiatów, kory oraz liści. W przypadku liści, analizom poddano również subfrakcje eteru dietylowego, octanu etylu, n-butanolu oraz frakcję wodną

Część irgi, ekstrakt	Test aktywności antyoksydacyjnej	Uzyskane wyniki	Literatura
części nadziemne, ekstrakt wodno-metanolowy	DPPH	EC ₅₀ = 1.06 – 1.09 mg/ml	[16]
	FRAP	257.4–265.4 µg/ml	
	CUPRAC	EC ₅₀ = 336.5 – 349.0 µg/ml	
	test fosfomolibdenowy	EC ₅₀ = 0.36–0.53 mg/ml	
	test chelatowania metali	EC ₅₀ = 1.47–6.24 mg/ml	
owoce, ekstrakt wodno-metanolowy	DPPH	EC ₅₀ = 1.85–2.44 mg/ml	[16]
	FRAP	376.4–498.8 µg/ml	
	CUPRAC	EC ₅₀ = 596.2 – 657.4 µg/ml	
	test fosfomolibdenowy	EC ₅₀ = 1.24–1.38 mg/ml	
	test chelatowania metali	EC ₅₀ = 1.47–6.24 mg/ml	
liście, ekstrakt wodno-metanolowy (7:3)	DPPH	EC ₅₀ = 1.85–2.44 mg/ml	[9]

	O ₂ ^{•-}	376.4–498.8 µg/ml	
	H ₂ O ₂	EC ₅₀ = 596.2–657.4 µg/ml	
	FRAP	EC ₅₀ = 1.24–1.38 mg/ml	
liście, ekstrakt wodno-metanolowy (7:3)	DPPH	EC ₅₀ = 23.80 µg/ml PM	[17]
	FRAP	2.77 mmol Fe ²⁺ /g PM	
	TBARS	IC ₅₀ = 23.19 µg/ml PM	
liście, ekstrakt wodno-metanolowy (7:3) oraz subfrakcje eteru dietylowego, octanu etylu, n-butanolu i frakcja wodna	DPPH	EC ₅₀ = 5.19–27.88 µg/ml	[13]
	FRAP	3.82–15.84 mmol Fe ²⁺ /g	
kwiaty, ekstrakt wodno-metanolowy (7:3)	DPPH	EC ₅₀ = 20.65 µg/ml PM	[17]
	FRAP	2.82 mmol Fe ²⁺ /g PM	
	TBARS	IC ₅₀ = 28.89 µg/ml PM	
kora, ekstrakt wodno-metanolowy (7:3)	DPPH	EC ₅₀ = 20.76 µg/ml PM	[17]
	FRAP	2.75 mmol Fe ²⁺ /g PM	
	TBARS	IC ₅₀ = 26.01 µg/ml PM	
owoce, ekstrakt wodno-metanolowy (7:3)	DPPH	EC ₅₀ = 54.17 µg/ml PM	[17]
	FRAP	1.10 mmol Fe ²⁺ /g PM	
	TBARS	IC ₅₀ = 47.32 µg/ml PM	

Tabela 3. Wyniki testów aktywności antyoksydacyjnej ekstraktów pozyskanych z różnych części irgi pospolitej przedstawione jako EC₅₀ (*the half-maximal effective concentration*) oraz IC₅₀ (*the half-maximal inhibitory concentration*). PM - Wyniki wystandarysowano na suchą masę materiału roślinnego (PM – *plant material*).

Większość testów aktywności przeciwutleniającej przeprowadzana jest w warunkach nieuwzględniających takich kryteriów jak temperatura i pH panujące wewnątrz ludzkiego ciała, dlatego bardziej wiarygodnymi analizami są badania właściwości antyoksydacyjnych na modelu ludzkiego osocza *in vivo* narażonego na stres oksydacyjny wywołany przez nadtlendioazotyn (ONOO^-) [13]. Ocena poziomu takich parametrów jak biomarkery stresu oksydacyjnego (wolne grupy tiolowe, 3-nitrotyrozyna, wodoronadtlenki lipidów, substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym) oraz całkowity status oksydacyjny osocza wykazały, że ekstrakty pozyskane z *Cotoneaster integerrimus* posiadają zdolność do ochrony białek i lipidów przed uszkodzeniami oksydacyjnymi.

Za powyższe właściwości antyutleniające irgi pospolitej odpowiadają w głównej mierze związki polifenolowe, które zidentyfikowano nowoczesnymi metodami, takimi jak HPLC-PDA - wysokosprawna chromatografia cieczowa połączona z detektorem diodowym (*high-performance liquid chromatography with diode array detector*) czy też UHPLC-PDA-ESI-MS - ultrasprawna chromatografia cieczowa wyposażona w detektor z matrycą fotodiodową sprzężony ze spektrometrem mas. W korze *C. integerrimus* zidentyfikowano: (-)-epikatechinę, katechinę, heksozyd eriodiktylu, hiperozyd, izokwercytrynę, heksozyd mirycetyny, procyjanidyny B2 i C1, dimer procyjanidyn i tetramer typu B, ramnozyd-heksozyd kwercetyny, kwas chlorogenowy, kwas neochlorogenowy, kwas kryptochlorogenowy oraz kwas kawowy. Z kolei w ekstraktach pozyskanych z kwiatów irgi pospolitej wykryto: (-)-epikatechinę, katechinę, hiperozyd, izokwercytrynę, rutynę, heksozyd izoramnetyny, procyjanidyny B2 i C1, dimer procyjanidyn i tetramer typu B, ramnozyd-heksozyd kwercetyny, kwas chlorogenowy, kwas neochlorogenowy oraz kwas kryptochlorogenowy. Bogatymi w polifenole okazały się również ekstrakty pozyskane z liści, gdyż analizy wykazały w nich obecność takich związków jak: (-)-epikatechina, hiperozyd, izokwercytryna, heksozyd kemferolu, procyjanidyny B2 i C1, kwercetyna, ramnozyd-heksozyd kwercetyny, kwercytryna, rutyna, kwas kawoilochinowy, kwas kumaroilochinowy, kwas chlorogenowy, kwas neochlorogenowy oraz kwas kryptochlorogenowy. Jednocześnie w owocach *C. integerrimus* zidentyfikowa-

no: (-)-epikatechinę, hiperozyd, kemferol, procyanidyny B2 i C1, dimer procyanidyn i tetramer typu B, kwercetynę, rutynę, kwas chlorogenowy, kwas neochlorogenowy i kwas kryptochlorogenowy.

Oprócz polifenoli, silne działanie antyoksydacyjne wykazują również witamina C, A oraz karotenoidy. Zawartość tych związków w różnych częściach irgi pospolitej nie została do tej pory przebadana, co tworzy przestrzeń do dalszych badań, jednak biorąc pod uwagę dotychczasowe wyniki analiz dotyczące innych gatunków irg [14][15], *Cotoneaster integerrimus* wydaje się być obiecującym surowcem do dalszych badań.

Warto wspomnieć, że kwestia dotycząca bezpieczeństwa stosowania wewnętrznego i zewnętrznego irgi pospolitej nie jest do końca poznana. W literaturze naukowej brakuje informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania owoców oraz pozyskanych z nich ekstraktów. Jest to istotne szczególnie ze względu na potencjalną zawartość glikozydów cyjanogennych oraz innych szkodliwych substancji. Badania cytotoksyczności przeprowadzone w modelu PBMC (*peripheral blood mononuclear cells*) z użyciem błękitu trypanu jako barwnika diagnostycznego dla frakcji eteru dietylowego, frakcji octanu etylu oraz frakcji n-butanolu ekstraktu pozyskanego z liści *C. integerrimus*, wykazały, iż ekstrakty te były bezpieczne - nie wpływały na żywotność komórek jądrowych krwi obwodowej [13].

PODSUMOWANIE

Choroby cywilizacyjne spowodowane są różnorodnymi czynnikami ryzyka, takimi jak urbanizacja, niezdrowy styl życia i zanieczyszczenie środowiska. Wywierają one negatywny wpływ na osoby w różnych grupach wiekowych, przyczyniając się do znacznego obciążenia ekonomicznego systemów opieki zdrowotnej. Zwiększenie częstości występowania chorób cywilizacyjnych zmusza badaczy do poszukiwania nowych strategii profilaktyki i leczenia.

Bogatym źródłem związków o działaniu prozdrowotnym mogą być ekstrakty pozyskiwane z *Cotoneaster integerrimus*. Zawierają one wiele związków polifenolowych, takich jak flawonoidy, procyanidyny i kwasy fenolowe, jak również witaminy A i C oraz karotenoidy. Wymagane są dalsze badania w modelach zwierzęcych i ludzkich w celu weryfikacji prozdrowotnego działania *Cotoneaster integerrimus*.

PIŚMIENNICTWO

1. Hadian M., Mozafari MR., Mazaheri E., Jabbari A.: Challenges of the health system in preventing non-communicable diseases; systematized review. *Int J Prev Med.*, 2021, 12, 1, 71.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Bambole A.N., Meena S.N., Nandre V.S., Kodam K.M.: Natural compounds in chemopreventive foods for prevention and management of non-communicable diseases. [w:] *New Horizons in Natural Compound Research*. Meena SN, Nandre V, Kodam K, Meena RS. (red.) Academic Press, 2023, 267-291.
4. Malta L.G., Liu R.H.: Analyses of total phenolics, total flavonoids, and total antioxidant activities in foods and dietary supplements. [w:] *Encyclopedia of Agriculture and Food Systems*. Van Alfen NK. (red.) Academic Press, 2014, 305 – 314.
5. Bartel I., Mandryk I., Horbańczuk J.O., Wierzbicka A., Koszarska M.: Nutraceutical properties of syringic acid in civilization diseases. *Nutrients*, 2023, 16(1), 10.
6. Medicus F.K.: *Geschichte der Botanik unserer Zeiten*. Schwan und Götz, 1793, 85.
7. Jerzak E.: Irgi uprawiane w Polsce. Buras B, Wójcik W. (red.) *Officina Botanica*, Kraków, 2007, 56-57.
8. <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:722536-1>
9. Kicel A., Michel P., Owczarek A., Marchelak A., Zyzelewicz D., Budryn G., Oracz J., Olszewska M.A.: Phenolic profile and antioxidant potential of leaves from selected *Cotoneaster* Medik. species. *Molecules*, 2016, 21, 688.
10. Sikora J., Markowicz M., Mikiciuk-Olasik E.: Rola i właściwości lecznicze aronii czarnoowocowej w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Bromat Chem Toksykol.*, 2009, 1, 10-17.
11. Thiviya P., Gamage A., Piumali D., Merah O., Madhujith T.: Apiaceae as an important source of antioxidants and their applications. *Cosmetics*, 2021, 8(4), 111.
12. Dąbrowska M., Zielińska A., Nowak I.: Produkty utleniania lipidów jako potencjalny problem zdrowotny oraz analityczny. *Chemicz*, 2015, 69(2), 89-94.
13. Kicel A., Kolodziejczyk-Czepas J., Owczarek A., Marchelak A., Sopinska M., Ciszewski P., Nowak P., Olszewska M.A. Polyphenol-rich extracts from *Cotoneaster* leaves inhibit pro-inflammatory enzymes and protect human plasma components against oxidative stress in vitro. *Molecules*, 2018, 23, 2472.
14. Popoviciu D.R., Negreanu-Pirjol T., Motelica L., Pirjol B.S.N.: Carotenoids, flavonoids, total phenolic compounds and antioxidant activity of two creeping *Cotoneaster* species fruits extracts. *Rev. Chim*, 2020, 71(3), 136-142.
15. Sokkar N., El-Gindi O., Sayed S., Mohamed S., Ali Z., Alfshawy I. Antioxidant, anticancer and hepatoprotective activities of *Cotoneaster horizontalis* Decne extract as well as α -tocopherol and amygdalin production from in vitro culture. *Acta physiologiae plantarum*, 2013, 35, 2421-2428.

16. Uysal A., Zengin G., Mollica A., Gunes E., Locatelli M., Yilmaz T., Aktumsek A.: Chemical and biological insights on *Cotoneaster integerrimus*: A new (-)-epicatechin source for food and medicinal applications. *Phytomedicine*, 2016, 15, 979–988.
17. Kicel A., Owczarek A., Gralak P., Ciszewski P., Olszewska M.A.: Polyphenolic profile, antioxidant activity, and pro-inflammatory enzymes inhibition of leaves, flowers, bark and fruits of *Cotoneaster integerrimus*: a comparative study. *Phytochem Lett*, 2019, 30, 349–355.

Dolegliwości bólowe narządu ruchu u pacjentów po przebytej chorobie COVID-19

Painful complaints of the musculoskeletal system in patients after COVID-19

Joanna Popko^{1*}, Monika Gałczyk², Paweł Hajkowski³

¹*Absolwentka fizjoterapii, Wyższa Szkoła Medyczna w Białymstoku;
joanna.popko@ymail.com (autor korespondencyjny)*

²*Katedra Nauk o Zdrowiu, Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Łomżyńska*

³*Student VI roku kierunku lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku*

WSTĘP

Pandemia wywołana nowym szczepem koronawirusa rozpoczęła się pod koniec 2019 roku w chińskim mieście Wuhan (Chińska Republika Ludowa) i w szybkim tempie rozprzestrzeniła się na cały świat, wywołując globalny kryzys zdrowotny, społeczny oraz gospodarczy. Dnia 11 lutego 2020 r. Międzynarodowy Komitet ds. Taksonomii Wirusów (ICTV) nazwał patogenny wirus koronawirusem 2-go zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej – SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ostatecznie nazwała chorobę wywoływaną przez ten wirus jako COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*), czyli choroba koronawirusowa zidentyfikowana w 2019 r.) [1].

Dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego (ang. *musculoskeletal disorders*) definiowane są jako zaburzenia czynności i zmiana budowy struktur anatomicznych, takich jak: mięśnie, ich przyczepy, stawy, ścięgna, pochewki ścięgien, więzadła, nerwy, łąkotki, kaletki maziowe, kości oraz miejscowy układ krążenia krwi. Większość dysfunkcji układu mięśniowo-szkieletowego rozwija się stopniowo, na przestrzeni czasu i często jest spowodowana wieloma różnorodnymi czynnikami nakładającymi się na siebie i oddziałującymi ra-

zem lub niezależnie. Szerokie spektrum problemów zdrowotnych obejmuje lżejsze schorzenia wywołujące lekki ból aż po poważne dolegliwości prowadzące do niepełnosprawności oraz przerwania częściowo lub całkowicie aktywności zawodowej [2].

Dolegliwości bólowe narządu ruchu u pacjentów po przebyciu COVID-19

Dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego po przebyciu COVID-19 mogą wynikać z powikłań neurologicznych w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym oraz uszkodzeń mięśni szkieletowych w wyniku bezpośredniego uszkodzenia tych tkanek na skutek infekcji wirusowej. Ponadto, pośrednio mogą wynikać z ogólnoustrojowego zapalenia wywołanego infekcją SARS-CoV-2, które oddziałuje na układ mięśniowo-szkieletowy. Mięśnie szkieletowe fizjologicznie reagują na wysiłek fizyczny produkując miokiny (cytokiny wytwarzane przez włókna mięśniowe) wykazujące działanie przeciwzapalne. W przebiegu infekcji wirusem SARS-CoV-2 produkcja miokin ulega znacznemu nasileniu, co prowadzi do przedłużającego się stanu zapalnego w mięśniach. Na skutek nadmiernej reakcji zapalnej dochodzi do obniżenia siły i wytrzymałości mięśni oraz ogólnego zmęczenia i osłabienia fizycznego [3].

Wymienione mechanizmy mogą prowadzić do długotrwałych dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego, takich jak: utrata masy i osłabienie siły mięśniowej, ból mięśni i stawów oraz ogólne zmęczenie [4, 5]. Podaje się również inne następstwa infekcji wirusem SARS-CoV-2 w obrębie narządu ruchu takie jak: ograniczenie ruchomości stawów obwodowych, przykurcze torebek stawowych, uszkodzenie splotu barkowego, kostnienie pozastawowe oraz zaburzenia chodu. Ponadto, unieruchomienie stanowi czynnik ryzyka występowania osteoporozy, co może dodatkowo wpływać na zmniejszenie gęstości mineralnej kości [6].

Powikłania neurologiczne infekcji COVID-19 obejmują natomiast uszkodzenia mięśni szkieletowych, obwodowego układu nerwowego oraz ośrodkowego układu nerwowego, w tym: niedowłady i porażenia kończyn, zaburzenia równowagi, chodu i koordynacji ruchowej (ataksja), zespół zmęczenia, bóle mięśniowe i nerwobóle, uszkodzenie mięśni, osłabienie siły i wytrzymałości mięśniowej oraz neuropatie obwodowe (parestezje, mrowienia) [6].

Wpływ pandemii COVID-19 na dolegliwości bólowe narządu ruchu

Wysoce zakaźny charakter wirusa SARS-CoV-2 wymusił ograniczenie kontaktów społecznych poprzez zakaz przemieszczania się, zamknięcie obiektów związanych z ruchem (siłownie, baseny, kluby fitness), zawieszenie aktywności sportowej, w tym sportów zespołowych oraz zamknięcie terenów zielonych (zakaz rekreacji w parkach i lasach) [7]. Rzeczywiście, pandemia COVID-19 doprowadziła do istotnych zmian w codziennym stylu życia, w tym w sposobie nauki i pracy praktycznie całej populacji. Pomimo, że strategia izolacji oraz ograniczenie kontaktów społecznych okazało się skuteczne i konieczne, aby kontrolować rozprzestrzenianie się infekcji, to jednak znacząco zmieniło wiele istotnych aspektów zdrowia osób objętych ograniczeniami [8]. Zmiany te wymusiły utrzymywanie długotrwale pozycji siedzącej przed komputerem, co przyczyniło się do nasilenia bądź pojawienia się dolegliwości bólowych kręgosłupa. Dodatkowo, wzrastający poziom stresu związany z obawą przed zakażeniem wirusem, izolacją społeczną i ogólnym poczuciem niepokoju z powodu wprowadzenia lockdownu mógł dodatkowo nasilać dolegliwości [9]. Niektórzy autorzy podkreślają, że zaobserwowany w okresie pandemii spadek aktywności fizycznej, może skutkować negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi w przyszłości [8].

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy była ocena dolegliwości bólowych narządu ruchu u pacjentów, którzy przeszli chorobę COVID-19. Celem szczegółowym była odpowiedź na pytanie czy istnieje zależność pomiędzy występowaniem dolegliwości bólowych w obrębie narządu ruchu, a przebyciem przez pacjenta choroby COVID-19.

MATERIAŁ I METODYKA

Badanie ankietowe objęło 100 osób, które przeszły zachorowanie na COVID-19 potwierdzone testem diagnostycznym. Większość badanych to mieszkańcy miast (84%), a 16% mieszka na wsi. Grupa badana składała się w niemal identycznych proporcjach z osób w wieku 25-40 (32%), 41-55 (33%) i ponad 55 lat (35%). Również rozkład płci był niemal równomierny z niewielką przewagą kobiet (53%).

Badanie zostało przeprowadzone w terminie od października 2023 do marca 2024 w prywatnej przychodni medycznej TopMed S.J. w Białymstoku. Uczestnicy badania pisemnie wypełnili kwestionariusz autorskiej ankiety, który składał się z metryczki, pytań na temat aktywności fizycznej przed i po chorobie oraz części dotyczącej dolegliwości bólowych narządu ruchu przed i po COVID-19 (w tym skala nasilenia bólu, częstość występowania bólu oraz wpływ na aktywność fizyczną). Przystąpienie do badania było dobrowolne oraz anonimowe. Uczestnicy zostali poinformowani o istocie i celach badania, a na każdym etapie mogli zrezygnować z uczestnictwa bez żadnych konsekwencji. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Wyższej Szkoły Medycznej w Białymstoku (nr zgody KB/177/2022/2023), a wszyscy badani wyrazili pisemną zgodę na udział w eksperymencie.

Kryteriami włączenia do badań były potwierdzona testem diagnostycznym diagnoza COVID-19, ukończenie 18 lat oraz wyrażenie zgody na uczest-

nictwo w badaniu. Kryteria wyłączenia uwzględniały niepełnoletność, brak zgody na wzięcie udziału w badaniu oraz ciężkie schorzenia przewlekłe takie jak: choroby układu krążenia (niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca oraz choroby naczyń mózgowych, oprócz uregulowanego leczeniem nadciśnienia tętniczego), nowotwory, przewlekłe choroby układu oddechowego (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc), przewlekła choroba nerek, cukrzyca, otyłość i choroby autoimmunologiczne.

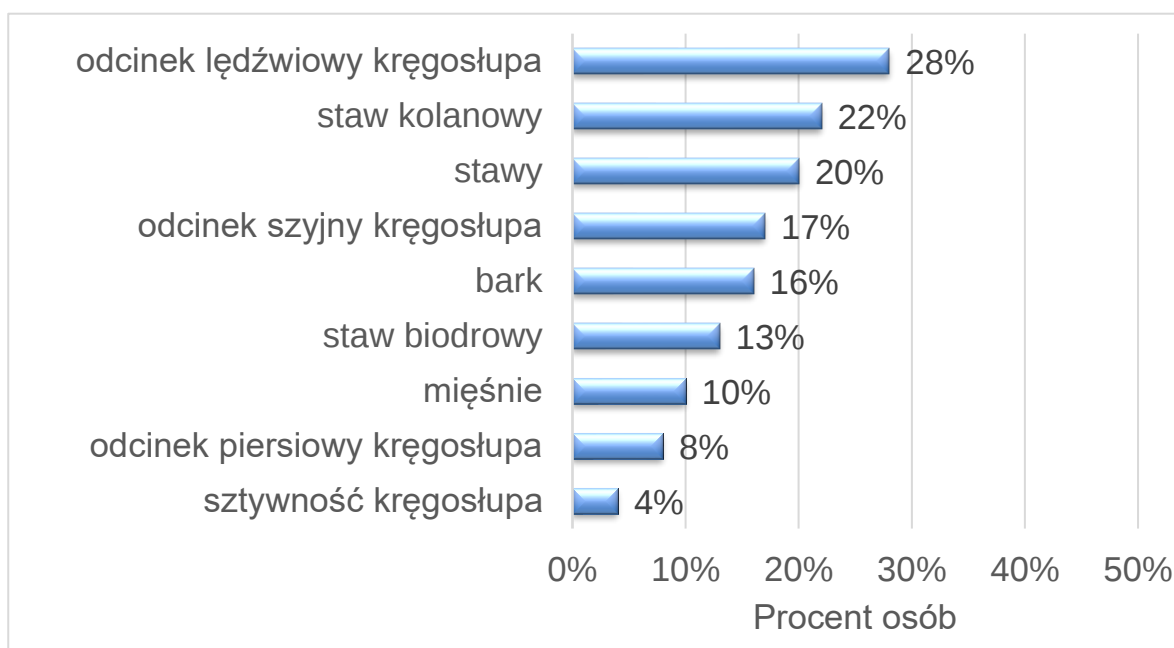
Dolegliwości bólowe zostały ocenione za pomocą skali VAS (ang. Visual Analog Scale) używanej do pomiaru intensywności subiektywnie odczuwanego bólu. Skala VAS ma postać linijki, na której zaznaczone są od 0 do 10 stopnie bólu, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 maksymalny ból (najsilniejszy, nie do zniesienia) [10].

Analiza statystyczna wyników została wykonana w programie Statistica oraz MS Excel. Test Wilcoxona został użyty do oceny istotności zmian pomiędzy lokalizacją i nasileniem dolegliwości bólowych przed i po COVID-19. Zostały przyjęte następujące reguły prawdopodobieństwa testowego: $p \geq 0,05$ oznacza, że testowana zależność nie jest znamienna statystycznie; $p < 0,05$ to istotna statystycznie zależność (oznaczona za pomocą*); $p < 0,01$ to wysoce istotna zależność (**); a $p < 0,001$ to bardzo wysoko istotna zależność (***). W celu uzyskania informacji o liczbie i nasileniu dolegliwości bólowych wyznaczono sumaryczną miarę dolegliwości bólowych dla każdej osoby przed i po COVID-19. Miara ta powstała przez zsumowanie nasilenia dolegliwości bólowych w wyszczególnionych w ankiecie lokalizacjach, przy czym brak dolegliwości bólowych oznaczał nasilenie bólu na poziomie 0, a miara sumaryczna przyjmowała wartości od 0 do 45 pkt. Za pomocą statystyk opisowych przedstawiono informacje dotyczące lokalizacji dolegliwości bólowych, nasileniu bólu przed i po chorobie, porównanie tych dolegliwości przed i po COVID-19 oraz sumaryczne zestawienie tych danych.

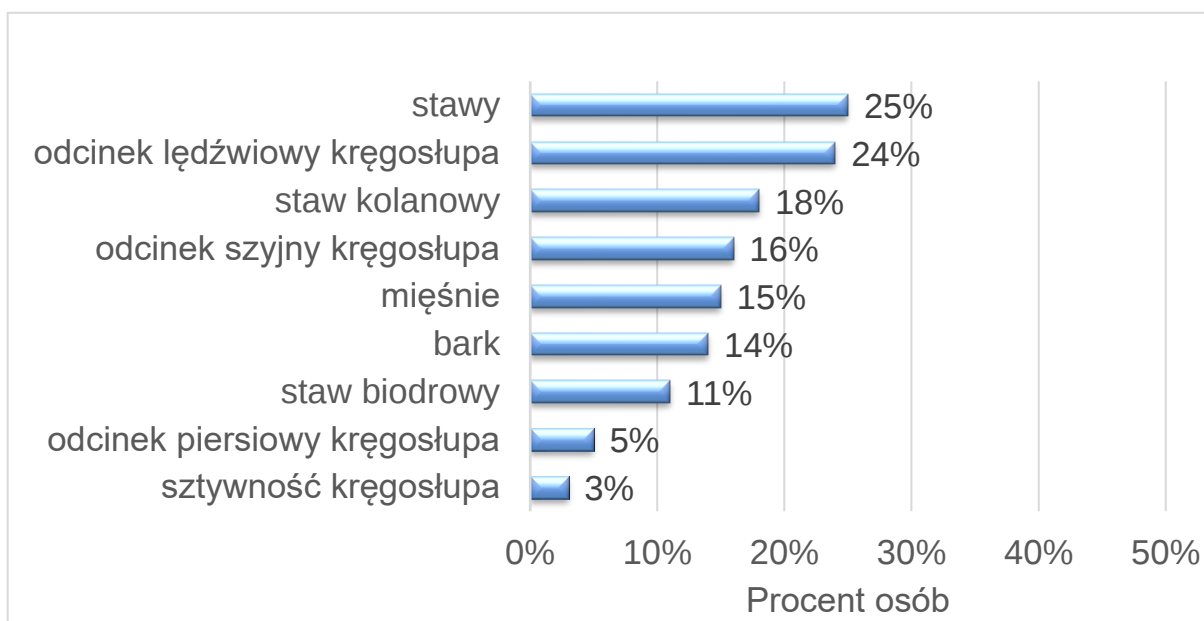
WYNIKI

Dolegliwości bólowe narządu ruchu przed zachorowaniem na COVID-19 wskazywało 57% badanych, po COVID-19 nieco mniej, bo 50%. Zarówno przed, jak i po COVID-19 dolegliwości te wskazywało 45% ankietowanych. Prawie połowa ankietowanych osób (47%) odpowiedziała, że dolegliwości narządu ruchu nasiliły się po przechorowaniu COVID-19. Niemal 40% ankietowanych w ciągu ostatniego miesiąca odczuwało ból spowodowany dolegliwościami narządu ruchu często, bardzo często, bądź przewlekłe, 29% rzadko, a 11% bardzo rzadko. Brak dolegliwości deklaruje 21% badanych.

Badani byli poproszeni o wskazanie lokalizacji dolegliwości bólowych występujących przed COVID-19, jak i tych, które wystąpiły lub nasiliły się po przebyciu choroby. Wykres 1 przedstawia dolegliwości bólowe przed COVID-19, a wykres 2 po przebyciu infekcji. Przed COVID-19 najczęściej występowały dolegliwości bólowe odcinka lędźwiowego kręgosłupa (28%), kolan (22%) oraz ból stawów (20%). Natomiast po chorobie zwiększyła się liczba osób z dolegliwościami bólowymi stawów (z 20% do 25%) oraz mięśni (z 10% do 15%), reszta dolegliwości nie uległa znaczącej zmianie.



Wykres 1. Lokalizacja dolegliwości bólowych przed COVID-19



Wykres 2. Lokalizacja dolegliwości bólowych po COVID-19

Ankietowani określili również nasilenie dolegliwości bólowych w skali od 1 do 10, zarówno tych odczuwanych przed COVID-19, jak i po wyzdrowieniu. W tabeli 1 podano zbiorcze informacje dotyczące lokalizacji dolegliwości bólowych, ich nasilenia oraz wyliczoną średnią intensywności bólu przed COVID-19, a w tabeli 2 po chorobie. Informacje te zostały uszeregowane według powszechności występowania danej lokalizacji dolegliwości bólowych. Porównanie uzyskanych wyników wykazało, że nasilenie bólu przed chorobą COVID-19 wynosiło średnio 4-5 pkt, natomiast po przechorowaniu COVID-19 wzrosło o 1-2 pkt.

Dolegliwości bólowe przed COVID-19	Ilość osób (N)	Średnia bólu ($\bar{x}$)	Mediana bólu (Me)	Nasilenie bólu	
				min	max
odcinek lędźwiowy kręgosłupa	28	4,61	4	2	8
staw kolanowy	22	4,36	4	1	9
stawy	20	4,40	4	1	10
odcinek szyjny kręgosłupa	17	4,29	4	1	8
bark	16	4,06	4	2	8
staw biodrowy	13	4,15	4	2	8
mięśnie	10	4,20	3,5	1	10
odcinek piersiowy kręgosłupa	8	4,50	4	3	8

Tabela 1. Zbiorcze zestawienie lokalizacji dolegliwości bólowych oraz nasilenia bólu przed COVID-19

Dolegliwości bólowe po COVID-19	Ilość osób (N)	Średnia bólu ($\bar{x}$)	Mediana bólu (Me)	Nasilenie bólu	
				min	max
stawy	25	5,32	5	2	9
odcinek lędźwiowy kręgosłupa	24	6,21	6	2	10
staw kolanowy	18	5,39	5,5	1	10
odcinek szyjny kręgosłupa	16	5,75	6	3	10
mięśnie	15	5,40	5	3	8
bark	14	4,86	5,5	1	8
staw biodrowy	11	5,64	6	2	9
odcinek piersiowy kręgosłupa	5	5,20	6	3	6
sztywność kręgosłupa	3	3,33	3	1	6

Tabela 2. Zbiorcze zestawienie lokalizacji dolegliwości bólowych oraz nasilenia bólu po COVID-19

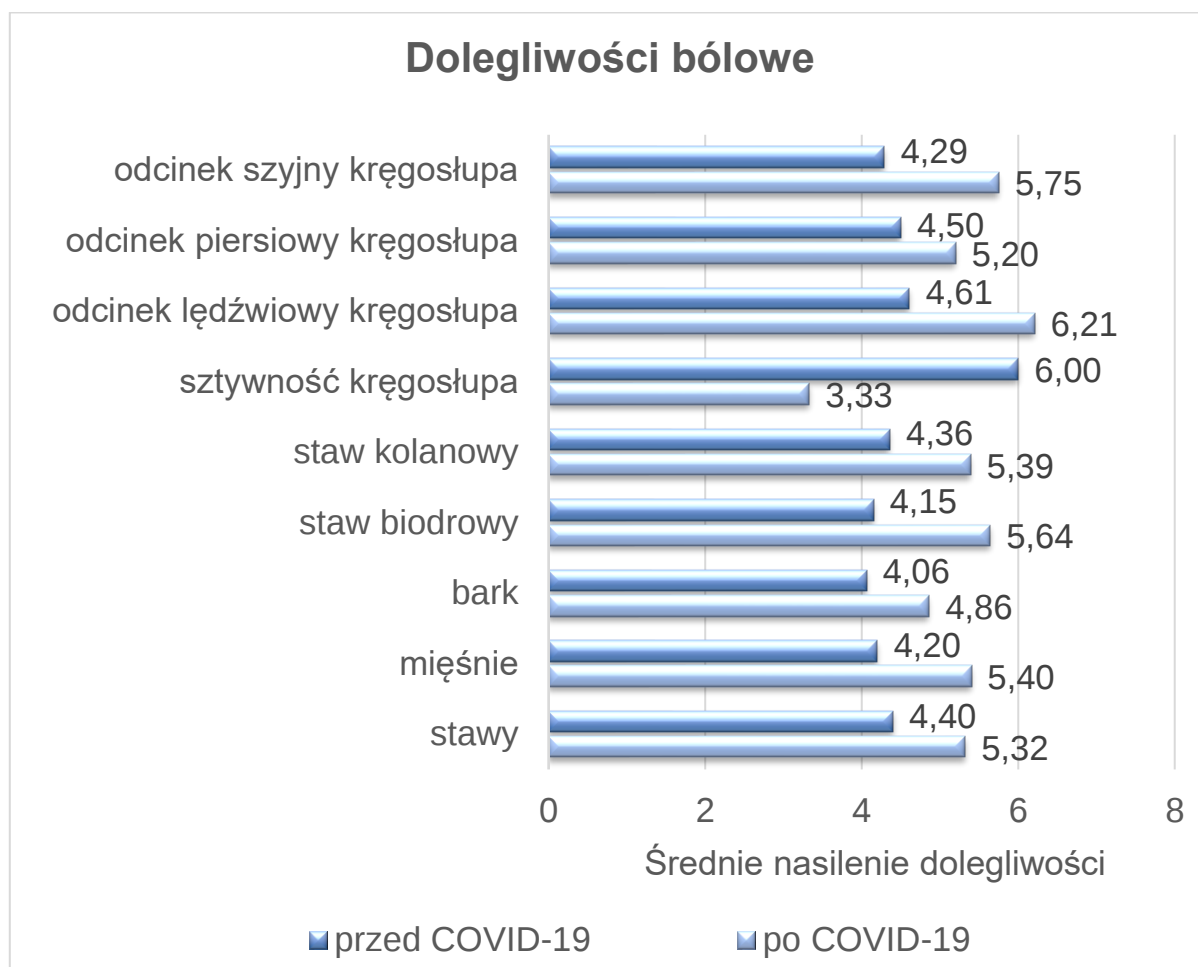
Porównanie dolegliwości bólowych narządu ruchu przed i po COVID-19 zostało przedstawione w tabeli 3 podając informacje o liczbie osób deklarujących występowanie dolegliwości bólowych oraz o średnim nasileniu bólowym tych dolegliwości. Ocena zmiany nasilenia bólu dotyczy grupy badanych, którzy wskazywali na występowanie dolegliwości bólowych zarówno przed jak i po chorobie (45% badanych). Na podstawie uzyskanych danych można zauważyć, że istotny statystycznie wzrost nasilenia dolegliwości bólowych dotyczy odcinka lędźwiowego i szyjnego kręgosłupa, stawu kolanowego oraz ogólnie stawów. Zbliżone do znamiennych są różnice w nasileniu bólu barku (wartość prawdopodobieństwa p minimalnie powyżej 0,05). W każdym z wyżej wymienionych przypadków dochodziło do wzrostu nasilenia dolegliwości bólowych. Dla pozostałych lokalizacji nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian.

Lokalizacja dolegliwości bólowych	Występowanie i nasilenie bólu przed COVID-19				
	przed COVID-19		po COVID-19		p
	Ilość osób (N)	Średnia ból u ($\bar{x}$)	Ilość osób (N)	Średnia ból u ($\bar{x}$)	
odcinek szyjny kręgosłupa	17	4,29	16	5,75	0,0144*
odcinek piersiowy kręgosłupa	8	4,50	5	5,20	0,5002

odcinek lędźwiowy kręgosłupa	28	4,61	24	6,21	0,0003***
sztywność kręgosłupa	4	6,00	3	3,33	0,6547
staw kolan- owy	22	4,36	18	5,39	0,0254*
staw biodrowy	13	4,15	11	5,64	0,1614
bark	16	4,06	14	4,86	0,0505
mięśnie	10	4,20	15	5,40	0,1235
stawy	20	4,40	25	5,32	0,0106*

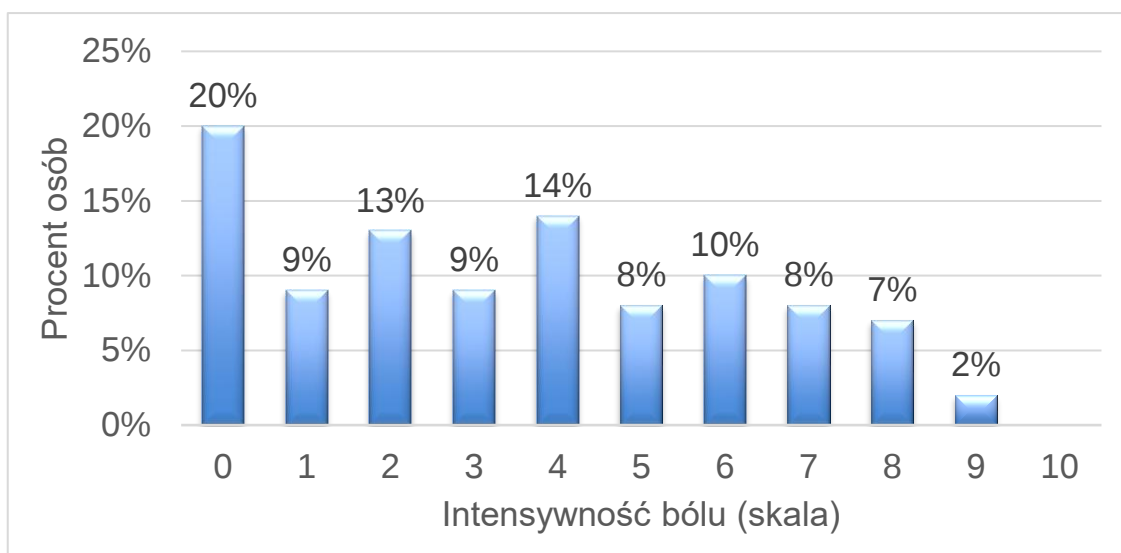
Tabela 3. Porównanie dolegliwości narządu ruchu przed i po COVID-19. **p** – wartość prawdopodobieństwa testowego wyliczona za pomocą testu Wilcoxona – ocena istotności różnicy pomiędzy natężeniem bólu przed i po COVID-19

Dodatkowo, na wykresie 3 pokazano zestawienie nasilenia dolegliwości bólowych zarówno przed jak i po przechorowaniu COVID-19.



Wykres 3. Zestawienie nasilenia dolegliwości bólowych przed i po COVID-19

Ponadto, ankietowani ocenili subiektywne nasilenie odczuwanego bólu za pomocą skali VAS, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 maksymalny ból. Większość osób ocenia swoje dolegliwości bólowe w niskich poziomach skali bólu, co zostało pokazane na wykresie 4.



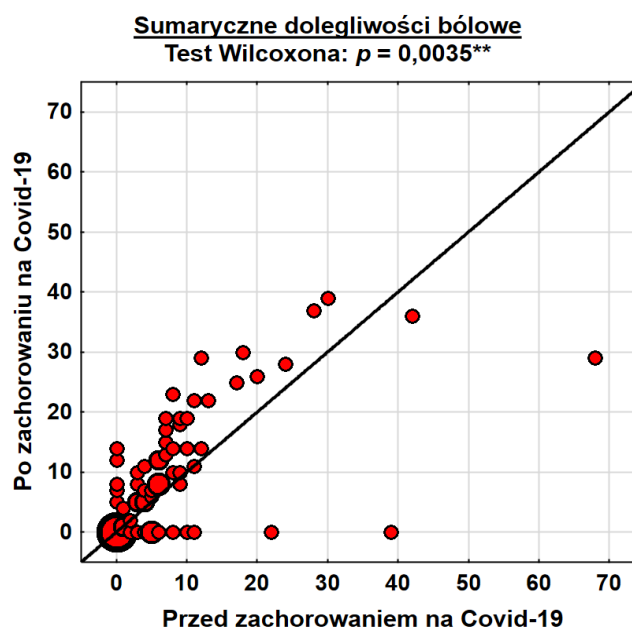
Wykres 4. Ocena nasilenia bólu aktualnie odczuwanych dolegliwości narządu ruchu

Ponieważ występowanie dolegliwości bólowych w różnych częściach ciała mogło ulec zmianie, a u części osób występowało po kilka dolegliwości, wyznaczono sumaryczną miarę dolegliwości bólowych dla każdej osoby przed i po COVID-19. Wyniki przedstawiają, że średni poziom dolegliwości bólowych w całej grupie badanych, z uwzględnieniem osób, które ich w ogóle nie odczuwały to 6,1 pkt przed zachorowaniem i 7,2 pkt po zachorowaniu. Średnia zmiana to ok. 1,1 pkt. W tabeli 4 za pomocą statystyk opisowych przedstawiono informacje o rozkładzie tej miary w całej badanej zbiorowości przed i po COVID-19 oraz o zmianie jej wartości pomiędzy tymi okresami.

Sumaryczne dolegliwości bólowe	Ilość osób (N)	Średnia bólu ($\bar{x}$)	Mediana (Me)	Kwartyl		Nasilenie bólu	
				dolny (C ₂₅)	górny (C ₇₅)	min	max
przed COVID-19	57	6,1	3	0	8	0	68
po COVID-19	50	7,2	0,5	0	12	0	39
zmiana	45	1,1	0	0	5,5	-39	17

Tabela 4. Sumaryczna skala dolegliwości bólowych

W celu odpowiedzi na pytanie czy zmiana sumarycznej miary dolegliwości bólowych była istotna statystycznie zastosowano test Wilcoxona. Uzyskany wynik $p = 0,0035^{**}$ wskazuje, że wzrost nasilenia dolegliwości bólowych był wysoce istotny statystycznie. Na wykresie 5 przedstawiono wykres rozrzutu ilustrujący poziom dolegliwości bólowych przed i po zachorowaniu.



Wykres 5. Poziom dolegliwości bólowych przed i po COVID-19

Stwierdzono także jedną statystycznie istotną i dwie zbliżone do istotnych statystycznie różnice pomiędzy aktywnością fizyczną przed COVID-19, a występowaniem dolegliwości bólowych narządu ruchu po COVID-19. Analizę przeprowadzono w podziale na dwie grupy: osoby aktywne najwyżej raz w tygodniu oraz aktywne co najmniej kilka razy w tygodniu. Wyniki pokazują, że osoby bardziej aktywne przed chorobą rzadziej odczuwają dolegliwości szyjnego odcinka kręgosłupa (12% vs 29%), lędźwiowego odcinka kręgosłupa (20% vs 38%) oraz stawu biodrowego (8% vs 21%). W tabeli 5 przedstawiono szczegółowe wyniki.

Dolegliwości bólowe po COVID-19	Aktywność przed COVID-19				p
	co najwyżej raz w tygodniu		co najmniej kilka razy w tygodniu		
	Ilość osób (N)	%	Ilość osób (N)	%	
stawy	5	21%	20	27%	0,5670
odcinek lędźwiowy kręgosłupa	9	38%	15	20%	0,0816
staw kolanowy	4	17%	14	19%	0,8250
odcinek szyjny kręgosłupa	7	29%	9	12%	0,0468*

mięśnie	6	25%	9	12%	0,1221
bark	5	21%	8	11%	0,1993
staw biodrowy	5	21%	6	8%	0,0816
odcinek piersiowy kręgosłupa	2	8%	3	4%	0,3988
szttywność kręgosłupa	1	4%	2	3%	0,7091

Tabela 5. Zależność pomiędzy aktywnością fizyczną przed COVID-19, a występowaniem dolegliwości bólowych po COVID-19. **p** – wartość prawdopodobieństwa testowego

Badania wykazały, że występują również istotne różnice między aktywnością fizyczną przed COVID-19, a nasileniem dolegliwości bólowych po COVID-19. 23 (70%) z 33 osób aktywnych fizycznie osób codziennie przed COVID-19 nie zgłosiło nasilenia dolegliwości bólowych narządu ruchu po chorobie. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela 6.

Nasilenie dolegliwości bólowych po COVID-19	Aktywność fizyczna przed COVID-19 (p = 0,0106*)					Razem
	rzadziej niż raz w tygodniu	raz w tygodniu	kilka razy w tygodniu	codziennie		
tak	5 (45%)	11 (85%)	21 (50%)	10 (30%)		47
nie	6 (55%)	2 (15%)	21 (50%)	23 (70%)		52
Razem	11	13	42	33		99

Tabela 6. Zależność pomiędzy aktywnością fizyczną przed COVID-19, a nasileniem dolegliwości bólowych po COVID-19

DYSKUSJA

U 47% badanych nastąpiło nasilenie dolegliwości narządu ruchu po przechorowaniu COVID-19. Jest to zgodne z wynikami badań Santos Rocha i wsp., które wykazały, że ból układu mięśniowo-szkieletowego jest jednym z długotrwałych objawów choroby COVID-19 i może dotyczyć aż 65,2% osób dotkniętych long COVID [11]. Nasilenie dolegliwości narządu ruchu po COVID-19 może być związane z niską aktywnością fizyczną badanych przed chorobą. Nasze badania wykazały również, że osoby aktywne fizycznie co najmniej kilka razy w tygodniu przed COVID-19 w stosunku do osób aktywnych najwyżej raz w tygodniu rzadziej odczuwają dolegliwości szyjnego odcinka kręgosłupa (12% vs 29%), lędźwiowego odcinka kręgosłupa (20% vs 38%) oraz stawu

biodrowego (8% vs 21%). Do podobnych wniosków doszli Santos Rocha i wsp., którzy przeprowadzili wywiad z 2919 pacjentami w celu oceny związku pomiędzy poziomem aktywności fizycznej przed COVID-19, a bólem mięśniowo-szkieletowym 6-10 miesięcy po przebyciu infekcji [11]. Autorzy wykazali, że regularna aktywność fizyczna wykazuje istotne działanie ochronne przed dolegliwościami narządu ruchu, szczególnie bólem szyjnego odcinka kręgosłupa po przebyciu zakażenia SARS-CoV-2. U osób, które przed COVID-19 były i pozostały aktywne, ryzyko wystąpienia bólu odcinka szyjnego kręgosłupa było mniejsze niż u osób mało aktywnych przed COVID-19. Ponadto, brak aktywności zwiększał ryzyko wystąpienia bólu odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa oraz bólu kończyn dolnych po infekcji o 30% [11]. Podobnie badanie Alnamlah i Almarwani wykazało, że prawie jedna trzecia wyzdrowiałych pacjentów z COVID-19 oraz leczonych z powodu bólu mięśniowo-szkieletowego zgłaszała zwiększoną intensywność i częstotliwość bólu wraz z obniżonym poziomem aktywności w porównaniu z okresem sprzed choroby [12]. Inne badanie autorstwa Filgueira i wsp. stwierdza, że siedzący tryb życia i niski poziom aktywności fizycznej wiążą się ze zwiększonym stężeniem w osoczu krwi cytokin prozapalnych. Natomiast ćwiczenia poprawiają odporność komórkową, mają działanie przeciwzapalne i przeciwzwłóknieniowe, co wpływa na regenerację mięśni [5]. Jimeno-Almazán i wsp. podają, iż regularne, umiarkowane ćwiczenia fizyczne skutecznie poprawiają siłę, wydajność oraz wzrost mięśniowej masy ciała, jednocześnie zmniejszając osłabienie, zmęczenie, sztywność oraz ból układu mięśniowo-szkieletowego [13].

Wśród osób, u których nastąpiło nasilenie dolegliwości narządu ruchu po COVID-19 zwiększyła się liczba osób z dolegliwościami bólowymi stawów (z 20% do 25%) oraz mięśni (z 10% do 15%). Ciekawa wydaje się natomiast kwestia nasilenia bólu, która po COVID-19 średnio wzrosła o 1,1 pkt, a dla niektórych dolegliwości nawet o prawie 2 pkt. Wzrost dolegliwości bólowych dotyczy: odcinka lędźwiowego i szyjnego kręgosłupa, stawu kolanowego, biodrowego, stawów, mięśni, barku oraz piersiowego odcinka kręgosłupa. Jest to zgodne z wynikami badania przeprowadzonego w Arabii Saudyjskiej autor-

stwa Alnamlah i Almarwani [12]. Wśród badanej grupy pacjentów po przechorowaniu COVID-19 nastąpił wzrost nasilenia bólu mięśniowo-szkieletowego średnio o 1,61 pkt w stosunku do bólu sprzed choroby. Ból dotyczył najczęściej: odcinka lędźwiowego kręgosłupa (58,8%), barku (38,1%) i kolana (27,4%) [12]. Uzyskane przez nas wyniki są zbieżne również z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Lavin i wsp., które wykazało istnienie złożonej zależności pomiędzy przebyciem COVID-19, a długotrwałym odczuwaniem bólu [14]. Według autorów COVID-19 miał istotny wpływ zarówno na istniejący przed chorobą, jak i nowopowstały ból. Wśród czynników przyczyniających się do rozwoju długotrwałego bólu wymienia się powikłania neurologiczne spowodowane zakażeniem wirusem, ogólnoustrojowy stan zapalny, ostry ból związany z infekcją, wystąpienie stresu pourazowego, izolację społeczną oraz inne obciążenia psychiczne związane z pandemią COVID-19. Ból, który pojawił się po przechorowaniu COVID-19 został uznany jako odmiana przewlekłego bólu powirusowego. Autorzy podkreślają znaczenie ogólnoustrojowego zapalenia wśród czynników odpowiedzialnych za nasilenie istniejącego oraz powstanie nowego bólu. Według autorów, przedłużający się stan stresu społecznego związany z pandemią COVID-19 mógł również spowodować zwiększenie częstości występowania długotrwałego bólu oraz nasilenie objawów u osób z przewlekłym bólem. Dodatkowo, podczas izolacji, wiele osób nie było w stanie wykonywać zwykłych ćwiczeń ani uprawiać aktywności fizycznej na świeżym powietrzu. Strach, lęk, depresja, zaburzenia snu i wymuszone ograniczenie aktywności ruchowej mogą odpowiadać za zaostrzenie przewlekłego bólu, jak również mogły wywołać nowe, długotrwałe dolegliwości bólowe [14].

WNIOSKI

1. Dowiedziono, że istnieje zależność pomiędzy dolegliwościami bólowymi narządu ruchu, a przebyciem choroby COVID-19. Prawie połowa ankietowanych osób (47%) wskazała, że dolegliwości narządu ruchu nasiliły się po przechorowaniu COVID-19. Zwiększyła się liczba osób z dolegliwościami bólowymi stawów (z 20 do 25%) oraz mięśni (z 10 do 15%).
2. Nasilenie bólu po COVID-19 wzrosło średnio o 1,1 pkt. Istotny wzrost dolegliwości bólowych dotyczy odcinka lędźwiowego i szyjnego kręgosłupa, stawu kolanowego oraz ogólnie stawów.
3. Osoby aktywne fizycznie co najmniej kilka razy w tygodniu przed COVID-19 w stosunku do osób aktywnych najwyżej raz w tygodniu rzadziej odczuwają dolegliwości szyjnego odcinka kręgosłupa (12% vs 29%), lędźwiowego odcinka kręgosłupa (20% vs 38%) oraz stawu biodrowego (8% vs 21%) po COVID-19.
4. 70% osób aktywnych fizycznie codziennie przed chorobą nie zgłosiło nasilenia dolegliwości bólowych narządu ruchu w przeciwieństwie do osób deklarujących mniejszą częstość podejmowanej aktywności przed COVID-19.

PIŚMIENNICTWO

1. Międzynarodowa Federacja Farmaceutyczna (FIP): COVID-19: Informacje kliniczne i wytyczne dotyczące leczenia. FIP Health Advisory, 2020.
2. Europejska Agencja Bezpieczeństwa i Zdrowia w Pracy (EU-OSHA): Factsheet 71 – Informacje wprowadzające na temat dolegliwości mięśniowo-szkieletowych związanych z pracą. Belgia, 2007.
3. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, Ribeiro da Silveira P, Tiwari S, Alzahrani KJ, Góes-Neto A, Azevedo V, Ghosh P, Barh D: Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses* 2021, 13(4), 700.
4. Guziejko K., Tałałaj J., Czupryna P., Moniuszko-Malinowska A.: Long COVID. *Przegl Epidemiol.* 2022, 76(3), 287-295.
5. Filgueira TO, Castoldi A, Santos LER, de Amorim GJ, de Sousa Fernandes MS, Anastácio WLDN, Campos EZ, Santos TM, Souto FO: The Relevance of a Physical Active Lifestyle and Physical Fitness on Immune Defense: Mitigating Disease Burden, With Focus on COVID-19 Consequences. *Front Immunol.* 2021, 12, 587146.

6. Sliwiński Z., Sieroń A. (red.): Wielka fizjoterapia. Tom 3. Edra Urban & Partner, 2022, 508, 516.
7. Kapusta J., Chudzik M.: Rehabilitacja po przebyciu COVID-19. Medycyna po Dyplomie 2021, No. 11. Dostępne na: <https://podyplomie.pl/medycyna/36842,rehabilitacja-po-przebyciu-covid-19>, data dostępu 16.09.2024.
8. Janc M., Józwiak Z., Jankowski W., Makowiec-Dąbrowska T., Polańska K.: Wpływ pracy/nauki zdalnej na występowanie dolegliwości mięśniowo-szkieletowych w grupie pracowników i studentów uczelni wyższych. Med Pr. 2023, 74(1), 63-78.
9. Zyznawska J. M., Bartecka W. M.: Wpływ pracy zdalnej wymuszonej pandemią COVID-19 na ból kręgosłupa w grupie zawodowej nauczycieli. Med Pr. 2021, 72(6), 677-684.
10. Delgado DA, Lambert BS, Boutris N, McCulloch PC, Robbins AB, Moreno MR, Harris JD: Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev. 2018, 2(3).
11. Santos Rocha JQ, Vieira YP, Caputo EL, Manjourany Silva Duro S, de Oliveira Saes M: Association between physical activity status and musculoskeletal pain in individuals infected with SARS-CoV-2: Sulcovid-19 survey. Musculoskelet Sci Pract. 2024, 69, 102878.
12. Alnamlah OS, Almarwani MM: Musculoskeletal pain post-COVID-19 in patients undergoing physical therapy in Saudi Arabia: a cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord. 2023, 24(1), 507.
13. Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, Bernal-Morel E, Courel-Ibáñez J: Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. Int J Environ Res Public Health. 2021, 18(10), 5329.
14. Lavin A, LeBlanc F, El Helou A: The impact of COVID-19 on chronic pain. Front Pain Res (Lausanne). 2023, 4, 1234099.

Wady stóp u dzieci jako problem współczesnej cywilizacji

Children' foot defects as a problem of modern civilization

Yana Charapavitskaya¹, Joanna Popko^{2*}, Paweł Hajkowski³

¹Absolwentka fizjoterapii, Akademia Łomżyńska

²Absolwentka fizjoterapii, Wyższa Szkoła Medyczna w Białymstoku;
joanna.popko@ymail.com (autor korespondencyjny)

³Student VI roku kierunku lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

WPROWADZENIE

Główną funkcją stopy jest udział w poruszaniu się i utrzymywaniu pozycji pionowej. Od jej stanu zależy także zdrowie i jakość życia człowieka. Wiele chorób układu mięśniowo-szkieletowego zaczyna się od deformacji stóp. Mogą nimi być np. dysfunkcje kręgosłupa i stawów, które następnie wpływają na wszystkie układy organizmu [1]. Osłabienie gorsetu mięśniowego, nieprawidłowości neurologiczne, nadwaga, siedzący tryb życia - wszystko to wpływa na kształtowanie się stopy. Najczęstsze przyczyny wad stóp pojawiają się w okresie dzieciństwa, dlatego bardzo ważne jest kontrolowanie rozwoju stóp u dziecka [2]. Kształtowanie łuku stopy zaczyna się około 3 roku życia i trwa do 9 roku życia. W okresie, w którym dziecko zaczyna bardzo szybko rozwijać się, swoboda ruchów wpływa na wzrost siły układu mięśniowo-więzadłowego kończyn i stóp. W przypadku takiego intensywnego rozwoju dziecka, wady stóp często występują wraz z szybkim wzrostem ciała [3]. W większości przypadków rodzice zauważają pierwsze oznaki deformacji stóp u dziecka po 1 roku życia, czyli w czasie, w którym dziecko zaczyna wykonywać pierwsze kroki. Z biegiem czasu stopa ulega większej deformacji, chód staje się niezdatny, niepewny, kaczkowaty, a dziecko szybciej się męczy podczas zabawy z rówieśnikami, a także skarży się na bóle kończyn dolnych i kręgosłupa. U chłopców długość stopy w wieku 1,5 roku i u dziewczynek w 1 roku życia jest połową długości stopy już w wieku dojrzałym [3].

DEFINICJE WAD STÓP

Wady stóp definiuje się jako każdą zmianę ich kształtu, która jest konsekwencją zaburzeń rozwoju wewnątrzmacicznego oraz urazów lub niektórych chorób. Mogą to być m.in.: płaskostopie, szpotawość lub koślawość stóp, haluksy, palce młotkowate, zapalenia stawów, neuropatie lub rany i owrzodzenia. Wszystkie te wady mogą prowadzić do bólu, trudności w chodzeniu lub ograniczenia w codziennej aktywności fizycznej [4]. Deformacja stóp już w dzieciństwie wywołać może między innymi skoliozę, pogłębioną kifozę i lordozę. Z biegiem czasu rozwijać się mogą zmiany artretyczne w stawach, ponieważ niewłaściwe ukształtowanie stóp prowadzi do patologicznej redystrybucji obciążenia stawów (zwłaszcza kolanowego i biodrowego), które później szybciej ulegają zwyrodnieniom. Stopa jest punktem podparcia i pełni funkcję amortyzującą i statyczno-dynamiczną. Łukowata konstrukcja i funkcja sprężynowa stopy pozwalają chronić ważne narządy przed wstrząsem i uderzeniem podczas chodzenia, biegania i skakania. Każda wada stóp, która nie została zaoopatrzona przez specjalistę na początku jej rozwoju, może doprowadzić do znacznej dysfunkcji kończyny dolnej [5].

EPIDEMIOLOGIA WAD STÓP

Wady stóp, zwłaszcza u dzieci, uważane są za jedno z najczęstszych zjawisk, które stanowią bardzo poważny problem medyczny i społeczny. Według większości badaczy, głównymi przyczynami wystąpienia płaskostopia są wady wrodzone na poziomie genetycznym. Koślawe ustawienie kości piętowej obserwuje się u noworodków (od 30 do 50% przypadków), taka deformacja stopy wycofuje się zazwyczaj samoistnie. Stopa płasko-koślawą ze skróceniem ścięgna Achillesa (FF-STA) występuje bardzo rzadko, tylko u około 1% populacji. Natomiast według Beatsa i Harrisa FF-STA u dzieci z zaawansowaną formą stopy płasko-koślawej dotyczy około 25% przypadków [6].

Deformacja płasko-koślawej stopy u dzieci i młodzieży stanowi istotny problem społeczno-ekonomiczny. Jednocześnie ilość prac poświęconych badaniu płasko-koślawej deformacji stóp u dzieci i młodzieży jest stosunkowo niewielka. Wrodzona deformacja płasko-koślawej stopy z pionowym położeniem kości skokowej u dzieci występuje w 1,4–18% przypadków deformacji stopy. Wady stóp to patologia ortopedyczna, która według różnych autorów waha się od 6,9 do 70% przypadków. Najczęściej wady stóp występują u małych dzieci – do 81,2%, zajmując trzecie miejsce pod względem częstości wśród wrodzonych wad i drugie miejsce wśród zaburzeń statycznych układu mięśniowo-szkieletowego [7].

Wrodzona stopa końsko-szpotała, występuje u 1/1000 urodzonych dzieci, najczęściej można spotkać ją w krajach Polinezji - 6-7% przypadków, natomiast w Chinach najrzadziej, gdyż występuje około 0,36% populacji. Takie zniekształcenie u chłopców występuje rzadziej niż u dziewcząt, obserwuje się stosunek 2:1. U 40% dzieci wada występuje obustronnie. Polidaktylia, czyli występowanie dodatkowych palców jest częstsza u mężczyzn niż u kobiet. Wykazano, że deformacja występuje częściej na lewej stopie [8].

ETIOLOGIA WAD STÓP

Wady stóp mogą mieć charakter wrodzony lub nabyty. Wrodzone deformacje stóp pojawiają się, gdy płód znajduje się w złej pozycji wewnątrzmacicznej, natomiast nabyte deformacje mogą rozwijać się z następujących powodów:

- urazy: wiele urazów (zwłaszcza złamań) może prowadzić do wad stóp z powodu niewłaściwego leczenia (lub braku leczenia);
- otyłość (nadwaga): przy znacznym wzroście masy ciała zwiększa się obciążenie stóp, w wyniku czego ich deformacja może stopniowo zwiększać się;

- choroby układu ruchu kostnego oraz stawów: choroby takie jak osteoporoza, skolioza, MRZS i inne mogą prowadzić do zmiany kształtu stóp, ponieważ osłabiają tkankę kostną i stawy;
- niektóre choroby endokrynologiczne: w przypadku cukrzycy, tyreotoksykozy i innych chorób związanych z układem hormonalnym, możliwa jest charakterystyczna zmiana kształtu stóp (na przykład zespół stopy cukrzycowej - DFS);
- brak witamin i mikroelementów: brak pewnych witamin i mikroelementów (wapnia, witaminy D itp.) w organizmie, zwłaszcza w dzieciństwie i młodości nie pozwala na pełny rozwój i funkcjonowanie kości i stawów, w wyniku czego często dochodzi do wad stóp;
- noszenie niewygodnych i źle dobranych butów: na przykład paluch koślawy w większości przypadków rozwija się w wyniku częstego i długotrwałego noszenia obuwia z bardzo wąskim noskiem. Podczas noszenia niewygodnych butów obciążenie stopy wzrasta z powodu niewłaściwego rozłożenia ciężaru ciała [9].

Wrodzona stopa płasko-koślawą (PVDS – flat valgus foot deformity) występuje pod wpływem czynników dziedzicznych i zewnętrznych, które mogą doprowadzić do: zaburzenia pracy układu nerwowego i do opóźnionego rozwoju stóp podczas drugiego lub trzeciego miesiąca życia płodowego. Niektórzy autorzy uważają, że wada powstaje jeszcze w życiu płodowym, natomiast inni twierdzą, że wrodzona PVDS powstaje od razu po urodzeniu pod wpływem czynników statycznych na tle wrodzonych zmian nerwowo-mięśniowych i ścięgno-więzadłowych. Bardzo duża ilość dzieci poniżej osiemnastego miesiąca życia ma stopę płasko-koślawą z brakiem przyśrodkowego łuku podłużnego, ale szacuje się, że w wieku około 10 lat tylko 4% z nich będzie wymagała leczenia. Natomiast po szóstym roku życia stopa zdrowego dziecka uzyskuje normalny łuk podłużny [9].

BUDOWA ANATOMICZNA STOPY

Każda ludzka stopa składa się z 26 kości, 33 stawów oraz ponad 100 mięśni. Kości stopy są połączone ze sobą stawami i dużą liczbą więzadeł, które ograniczają ruch, ale jednocześnie wzmacniają stopę jako podporę. Siła stopy jako całej struktury jest ważna w celu wykonywania ruchów ciała i utrzymywania równowagi. Pomimo ograniczonej mobilności, stopa może swobodnie poruszać się zarówno po gładkich, jak i nierównych powierzchniach. Części kostne stopy dzielą się na 3 części:

- kości palców stopy,
- kości śródstopia,
- kości stępu

Numeracja palców od I do V zaczyna się od środkowej krawędzi stopy do krawędzi bocznej. Podczas prawidłowego rozwoju stopy zauważane jest, że I palec jest większy niż reszta palców, drugi palec jest dłuższy od innych, a pozostałe trzy są nieco odwiedzione [10].

Poszczególne kości palców stopy to paliczki. Palce stopy składają się z paliczka bliższego, środkowego oraz dalszego. Jedynie pierwszy palec stopy, zwany paluchem, nie posiada paliczka środkowego. Kości palców stóp są połączone z kośćmi śródstopia. Śródstopie składa się z 5 kości, które łączą się z odpowiadającymi im paliczkami palców po stronie dystalnej (najdalszej od ciała) oraz kośćmi stępu po stronie proksymalnej. Stęp składa się z 7 kości ułożonych w dwóch szeregach: piętowej, skokowej (szereg bliższy), sześciennnej i trzech klinowatych - zewnętrznej (bocznej), wewnętrznej (przyśrodkowej) i pośredniej. Między kością skokową a kośćmi klinowatymi położona jest kość łódkowata. Na trzonie kości skokowej znajduje się bloczek służący do stawowego połączenia stopy z kośćmi goleni. Kość piętowa jest największą kością stępu, która przenosi ciężar całego ciała na podłoże. Charakterystyczny jest dla niej wystający do tyłu guz piętowy, który bez żadnego problemu można wyczuć przez skórę [11].

ROZWÓJ STOPY

Przejście z pozycji leżącej do stojącej to jedno z najważniejszych wydarzeń w rozwoju dziecka w pierwszym roku życia, które pozwala na stawianie dziecku pierwszych kroków. Z czasem, kiedy dziecko udoskonali lokomocję, dzięki spacerom dziecko zaczyna też aktywnie analizować otaczającą przestrzeń [12]. Ważną funkcję podczas pierwszych prób lokomocji pełnią mięśnie odpowiedzialne za określone ruchy palców i ich ścięgna (w tym przypadku częścią mięśni przyczepionych do stopy są mięśnie podudzia) oraz specjalna struktura skóry i tkanki podskórnej na podeszwie, która zapewnia dodatkowe właściwości amortyzujące. Mięśnie stopy składają się głównie z czerwonych włókien mięśniowych - są to powolne włókna o małej średnicy, które zawierają dużą ilość mioglobiny. Takie włókna są przeznaczone do długiej i intensywnej pracy oraz umożliwiają ruchy niewymagające znacznego wysiłku (aby utrzymać prawidłową postawę) [12].

Stopa jest uniwersalną konstrukcją nośną. Dla stopy dziecka stawiającego pierwsze kroki charakterystyczne są: niski łuk, rozległa warstwa tkanki podskórnej, nadmierna ruchomość stawów, koślawość tyłostopia, duże wywnięcie pięty. Szczególnie ważny jest wiek przedszkolny i wczesnoszkolny, ponieważ w tych okresach występuje proces kształtowania się stopy [13].

PODZIAŁ WAD STÓP

Płaskostopie to zmiana szkieletu stopy, w której jej łuki są spłaszczone. Mięśnie podtrzymujące stopę w normalnym stanie nazywane są podporami łukowymi. Jeśli te mięśnie słabo wykonują swoją pracę, łuk stopy opada, a kości poruszają się. Jednocześnie sama stopa wydłuża się i rozszerza się w części środkowej, a pięta odchyła się na zewnątrz. Płaskie stopy są klasyfikowane według typu - wrodzone i nabyte. Mniej powszechna jest wrodzona płaskostopia, ponieważ jest to wynik wad rozwojowych płodu. Leczenie zazwyczaj zaczyna się od pierwszego dnia życia. Wyróżnia się płaskostopie po-

przeczne, podłużne oraz mieszane. Wada nie wymaga najczęściej leczenia chirurgicznego [9]. Nabyte płaskostopie dzieli się na:

- traumatyczne – jest wynikiem złamań kości stopy lub poważnego uszkodzenia więzadeł i tkanki mięśniowej, która utrzymuje łuk stopy;
- paralityczne – pojawia się z powodu paraliżu mięśni piszczelowych i mięśni stopy;
- statyczne – występuje w wyniku osłabienia aparatu więzadłowego i kostnego stopy, które dotknięte są wysokim obciążeniem ciągłym oraz pionowym [9].

Koślawość deformacja stopy to patologia, której towarzyszy spłaszczenie stóp i ich „zapadnięcie się” do wewnątrz. W okolicy stawów skokowych i stóp powstaje krzywizna koślawość (w kształcie litery X), a pięta jest ułożona wewnętrznie. W pozycji stojącej z KKDD (kończynami dolnymi) złączonymi i wyprostowanymi, pięty znajdują się w odległości 4 lub więcej centymetrów od siebie. Wadę diagnozuje się na podstawie badań: plantografii, radiografii i podometrii. Taka wada bardzo często współwystępuje z rozwojową dysplazją stawu biodrowego [14].

Przywiedzenie przodostopia jest wadą prowadzącą do przywiedzenia przedniej części stopy w stawie stępowo-śródstopnym (obrócone do środka są osie kości I-V śródstopia w płaszczyźnie podłoża), paluch natomiast jest ustawiony szpotawo, co powoduje dużą przestrzeń między nim a II palcem, co może wynikać z zaburzenia bilansu mięśniowego. U 2/1000 urodzonych dzieci występuje taka wada i u około połowy dzieci jest ona obustronna. Nie zawsze jednak wada rozpoznawana po urodzeniu dziecka, najczęściej zauważalne w pierwszych 3 miesiącach życia [15].

Nierozdzielenie kości stępu jest wadą rozwojową, która uwarunkowana jest genetycznie, występuje najczęściej w okresie dziecięcym i powoduje duży ból w obrębie stopy oraz jest przyczyną jej zniekształcenia płasko-koślawego.

W wieku dorosłym wada może powodować zmiany zwyrodnieniowe wtórne w obrębie stopy. Częstość występowania jest niezbyt duża i w całej populacji kształtuje się w zakresie 1-13% dzieci [16]. Wyróżnia się wadę izolowaną oraz złożoną. Izolowana dzieli się na:

- podwójną – wada występuje pomiędzy dwiema kośćmi, np. piętową a sześcienną albo skokową i piętową, łódkową a klinową itd.;
- wielokrotną – występują różne kombinacje pomiędzy połączeniami kostnymi;
- masywną – powstaje jeden blok kostny pomiędzy wszystkimi większymi kośćmi stępu [17].

Stopa końsko-szpotawa jest to zaburzenie w rozwoju układu mięśniowo-szkieletowego, charakteryzujące się odchyleniem palców do wewnątrz, zginaniem wewnętrznej krawędzi podeszwy do góry (supinacja) i do wewnątrz. Objawia się deformacją zewnętrzną, zmianą chodu, ograniczeniem ruchów stóp. Możliwy jest ból. Stopę końsko-szpotawą diagnozuje się u dzieci do 3 miesiąca życia za pomocą ultradźwięków, a u dzieci starszych za pomocą promieni rentgenowskich [18].

Wrodzona stopa płaska z pionowym ustawieniem kości skokowej jest zniekształceniem, w przypadku którego w stawie skokowo-goleniowym kość skokowa jest obrócona podeszwowo w płaszczyźnie strzałkowej. Ustawienie końskie w tej płaszczyźnie powodują siły, które działają na stęp. Siły, które działają na przodostopie powodują jego zgięcie grzbietowe. W płaszczyźnie podłoża dochodzi do rotacji na zewnątrz przodostopia, a w płaszczyźnie czołowej do rotacji do środka lub też na zewnątrz. Połowa przypadków CVT (wrodzona stopa płaska z pionowym ustawieniem kości skokowej) związana jest z chorobami neurologicznymi, mięśniowymi, wadami kostnymi, np. MMC (przepuklina oponowo-rdzeniowa), zespół Larsena, zespół Downa, artrogrypoza oraz trisomia 13., 15. i 18. pary chromosomów. CVT jest zniekształceniem niekorektywnym [19].

Stopa rozszczepiona zazwyczaj występuje w okresie zarodkowym. Charakteryzuje się brakiem jednego lub kilku palców. Jest to bardzo rzadka wada inaczej nazywana szczypcami homara. Wadę można rozpoznać już w życiu płodowym podczas wykonywania badania ultrasonograficznego. Taki kształt stopy nie upośledza jej funkcji. Największym problemem jest dobranie odpowiedniego obuwia, a także aspekt kosmetyczny [19].

Wrodzone zniekształcenie palucha to deformacja stopy, w której zaburzony jest pierwszy staw śródstopno-paliczkowy, towarzyszą temu znaczne naruszenie jego funkcji i ból stopy. Staw ulega stopniowej zmianie (tzw. przyśrodkowe odchylenie pierwszego stawu śródstopno-paliczkowego), co jest wynikiem odwodzenia pierwszej kości śródstopia, podczas gdy paliczki znajdują się w stanie przywiedzenia. Prowadzi to do wzrostu tkanki wzdłuż wewnętrznej powierzchni stawu. W ostatniej fazie prowadzi to do bólu i dysfunkcji takich jak: zmiana chodu, przeniesienie środka ciężkości do boków i do tyłu, opóźnione uniesienie pięty, słaba równowaga podczas stania na jednej nodze oraz deformacja pronacji [20].

Palce dodatkowe, inaczej polidaktylia to deformacja kończyny charakteryzująca się obecnością dodatkowych palców. W przypadku polidaktylii dziecko ma dodatkowe normalnie wykształcone palce lub ich szczątkowe wyrostki na stopach. Rozpoznanie polidaktylii opiera się na badaniu wzrokowym kończyny, zdjęciach rentgenowskich kości i palców oraz wynikach badań genetycznych. Leczenie polidaktylii polega na chirurgicznym usunięciu dodatkowych palców, w razie potrzeby za pomocą przeszczepów skóry, ścięgien lub kości. Jedną z przyczyn polidaktylii jest dziedziczność. Ojciec lub matka są nosicielami genu polidaktylii. Dzieci mają 50% prawdopodobieństwa na dziedziczenie wady [21].

Syndaktylia to wrodzona wada rozwojowa kończyn polegająca na niepełnym lub całkowitym nierozdzieleniu dwóch lub więcej palców rąk lub stopy. W przypadku syndaktylii można zaobserwować nierozdzielenie zarówno

prawidłowo rozwiniętych, jak i niedorozwiniętych i zdeformowanych palców; konsekwencją syndaktylii jest kosmetyczna i funkcjonalna wada kończyny. Dziecko z syndaktylią powinno być konsultowane przez chirurga, ortopedę i genetyka, aby ustalić typ syndaktylii, konieczne jest prześwietlenie ręki lub stopy. Leczenie syndaktylii jeśli jest konieczne odbywa się na drodze chirurgicznej [22].

LECZENIE WAD STÓP

Każdy przypadek wady postawy w obrębie stóp wymaga specjalnego i indywidualnego podejścia. Leczenie zachowawcze w stanach zaawansowanych pomaga niestety tylko złagodzić objawy, ale nie usuwa prawdziwego źródła problemu. W większości przypadków niezbędny jest zabieg operacyjny. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest postawienie diagnozy. Podczas diagnozy wykonuje się plantografię – czyli rozmieszczenia sił nacisku podszwy na podłoże, a czasem badania obrazowe, takie jak: RTG, CT lub MRI. Wyniki badań pomagają określić stopień deformacji i rozpocząć leczenie. W niektórych przypadkach choroba nie powoduje jeszcze dyskomfortu, dlatego można również zastosować leczenie farmakologiczne. Pacjentowi przepisuje się leki, ćwiczenia fizjoterapeutyczne lub specjalne wkładki do butów [23].

Nieoperacyjne leczenie wad stóp

W płaskostopiu ważne jest wprowadzenie w życie codziennej aktywności fizycznej (lub gimnastyki) np. podnoszenie małych przedmiotów palcami stóp, toczenie piłek, chodzenie boso. Podczas ćwiczeń terapeutycznych można zastosować dodatkowe wyposażenie np. matę do masażu, kij gimnastyczny, piłki różnego rozmiaru. Stosuje się także:

- terapię manualną i masaż – napinanie łuku, masaż nóg prowadzony przez fizjoterapeutę, terapia manualna kręgosłupa i aparatu mięśniowo-szkieletowego;

- fizykoterapię - kąpiele stóp (przy obrzękach), elektroforezę, magnetoterapię;
- obuwie ortopedyczne, wkładki - wykonywane są indywidualnie według potrzeb, kąt podbicia jest stopniowo korygowany;
- zmniejszenie masy ciała - aby zmniejszyć obciążenie na KKDD [24].

Stopę piętowo-koślawą łatwo jest skorygować za pomocą ćwiczeń, a najlepiej pomagają w tym ćwiczenia redresyjne, plastrowanie oraz bandażowanie. Jednak leczenie wymaga długiego czasu. Ta wada nie wymaga zazwyczaj leczenia operacyjnego [24].

W przywiedzeniu przodostopia skuteczne jest leczenie nieoperacyjne. U większości dzieci stopa piętowo-koślawą koryguje się za pomocą ćwiczeń lub w ogóle zanika samoistnie. Ważne jest wykonywanie ćwiczeń redresyjnych, które powinni wykonywać rodzice, najlepiej po każdej zmianie pielucha. Takie ćwiczenia należy rozpocząć od razu po zdiagnozowaniu wady [24].

We wrodzonym nierozdzieleniu kości stępu leczenie nieoperacyjne ma sens szczególnie u małych dzieci. Zazwyczaj stosuje się jednak wkładki ortopedyczne w obuwiu. Ich celem jest przeniesienie sił nacisku ciężaru ciała na niebolesną krawędź stopy (zazwyczaj to jest zewnętrzna krawędź). Leczenie operacyjne należy rozważać jeżeli dolegliwości bólowe w dłuższym okresie nie ustępują [25].

We wrodzonej stopie końsko-szpotawej leczenie powinno być rozpoczęte jak najwcześniej, a jego wyniki zależą od stopnia deformacji stopy. Przy łagodnym stanie stopy końsko-szpotawej w 90% przypadków możliwa jest korekcja jej ustawienia bez zabiegu operacyjnego, natomiast w zaawansowanym stanie stopy końsko-szpotawej tylko w 10% przypadków. Leczenie zachowawcze stopy końsko-szpotawej rozpoczyna się już w pierwszych tygodniach życia dziecka, ponieważ w tym okresie struktury kostne stopy dziecka są bardzo miękkie i stopę można skorygować do prawidłowej pozycji. Zalecana jest gimnastyka lecznicza i masaż stóp. Po skorygowaniu kształtu stopy, na nogę

dziecka zakładana jest specjalna szyna. W przypadku bardziej wyraźnej stopy końsko-szpotawej skorygowanie odbywa się za pomocą opatrunków gipsowych. W postępowaniu zalecana jest fizjoterapia, masaże, ćwiczenia terapeutyczne, noszenie butów ortopedycznych. W nocy na nogi zakładane są specjalne szyny polietylenowe. Jeśli zachowawcza korekcja stopy końsko-szpotawej jest nieskuteczna, wykonuje się zabieg operacyjny. Leczenie chirurgiczne przeprowadza się w wieku 1-2 lat, obejmuje plastykę ścięgien, więzadeł i rozciągnięcia stopy. W okresie pooperacyjnym opatrunki gipsowe są przepisywane do sześciu miesięcy [25].

We wrodzonej stopie płaskiej z pionowym ustawieniem kości skokowej delikatną korekcję ułatwia kilkukrotne założenie opatrunków gipsowych udowych. Taka metoda nazywana jest metodą Dobbsa [26]. Przy wczesnej diagnozie wrodzonej stopy płaskiej z pionowym ustawieniem kości skokowej dziecko przechodzi następujące leczenie:

- kilkukrotne założenie opatrunków gipsowych (5-6 opatrunków) do rozciągania tkanek miękkich i normalizacji budowy stawów na okres około 4-6 tygodni;
- repozycja skokowo-łódkowa i jej stabilizacja za pomocą specjalnych drutów Kirschnera (przezskórnie), które są wprowadzone w centrum głowy kości skokowej natomiast wyprowadzone z tyłu stopy;
- przezskórna tenotomia ścięgna Achillesa;
- ćwiczenia supinacji stopy [26].

We wrodzonym zniekształceniu palucha pacjentom zaleca się ograniczenie długiego stania i chodzenia, używanie wygodnych butów oraz częstsze zmiany pozycji. Istnieje możliwość zastosowania wkładek ortopedycznych oraz szyn korekcyjnych. Niektórzy pacjenci noszą buty ortopedyczne. Pacjentom z silnymi dolegliwościami bólowymi lub objawami stanu zapalnego zaleca się NLPZ o działaniu ogólnym i miejscowym. Skuteczne są ćwiczenia fizjoterapeutyczne, masaż i automasaż. W niektórych przypadkach stan pacjentów poprawia się po kinezyotapingu. Fizykoterapeutyczne metody obejmują: elek-

troforezę, promieniowanie ultrafioletowe, terapię laserem, ultradźwięki, magnetoterapię, terapię falą uderzeniową [27].

Operacyjne leczenie wad stóp

W przywiedzeniu przodostopia leczenie operacyjne u młodszych dzieci polega na uwolnieniu przyśrodkowym stawów pomiędzy kością klinową przyśrodkową, I kością śródstopia a kością łódkową oraz na odczepieniu części podeszwowej przyczepu ścięgna mięśnia piszczelowego przedniego i tenotomii odwodźciela palucha (co ułatwia dostęp do stawu klinowo-śródstopnego). U dzieci około 3.-5. roku życia, oprócz uwolnienia przyśrodkowego, wykonuje się osteotomię z rozpórką kości klinowej przyśrodkowej. Wykonać ją można nawet przed 4. rokiem życia, gdy jądro kostnienia jest niewidoczne. U dzieci, powyżej 6. roku życia, wykonuje się osteotomię polegającą na wycięciu klina z kości sześcienniej, a później wstawienie go jako rozpórki od przyśrodka w kość klinową przyśrodkową, która została przecięta [28].

We wrodzonym nierozdzieleniu kości stępu wykonuje się resekcję koalicji. Jest to miejsce które wypełnia się tkanką mięśniową lub tłuszczową, ale możliwe jest też wypełnienie silikonem lub woskiem. Przede wszystkim pomaga to przeciwdziałać ponownemu zrostowi kostnemu. Technika resekcji ma bardzo dobre wyniki leczenia. Potrójną artrodezę stępu lub operację korygującą koślawe ustawienie stopy wykonuje się w przypadku nawrotów dolegliwości bólowych [28].

Leczenia chirurgicznego w przypadku stopy końsko-szpotaowej wymaga około 30% dzieci. Może się to zdarzyć zarówno na jednym z etapów korekcji, jak i po korekcji w okresie 4-5 lat. Leczenie chirurgiczne również może być wymagane w przypadku opóźnionego zgłaszania się do lekarza (w wieku 1-2 lat). Operacja polega na prawidłowym ustawieniu kości łódkowej względem głowy kości skokowej po usunięciu przeszkód tkankowych: wydłużeniu ścię-

gna m. piszczelowego tylnego, przecięciu torebki stawu, wydłużeniu ścięgna Achillesa, wydłużeniu ścięgna zginacza długiego palucha [29].

W stopie rozszczepionej zwężenie stopy jest najważniejszym celem leczenia. Kosmetyka również odgrywa ważną rolę w podejmowaniu decyzji o leczeniu. Obecnie jest to leczenie operacyjne. We wrodzonym zniekształceniu palucha operacja najczęściej polega na osteotomii (przecięciu I kości śródstopia). Aby przywrócić prawidłową oś palucha i I kości śródstopia po przecięciu kości wykonuje się w kierunku bocznym przemieszczenie głowy I kości śródstopia [29].

Zaopatrzenie ortopedyczne

W stopie płasko-koślawej ze skróceniem ścięgna Achillesa (FF-STA): we wczesnym okresie dzieciństwa, gdy skrócenie ścięgna Achillesa jest ewidentne, a deformacja stopy znacząca, można zacząć stosowanie ortez DAFO (*Dynamic Ankle Foot Orthosis*) lub AFO (*Ankle Foot Orthosis*). Postępowanie to daje dziecku czas na zmniejszenie stopnia wiotkości torebkowo-więzadłowej oraz na poprawę bilansu mięśniowego i umożliwia rozciągnięcie przykurczonego ścięgna Achillesa. W przywiedzeniu przodostopia przykładami ortez, które są stosowane w leczeniu jest np. sandał Bebox (korekcję zniekształcenia umożliwia podeszwa z ruchomym przodostopiem) oraz orteza UNFO (Orteza oparta na trójpunktowym mechanizmie korekcji zniekształcenia), która posiada trójpunktowy mechanizm korekcji zniekształcenia [30].

We wrodzonej stopie końsko-szpotaowej najczęściej jest stosowana szyna odwodząca Mitchella w wersji klasycznej oraz zmodyfikowanej – buty Mitchella i ruchoma szyna Dobbsa. Przez 3 miesiące życia dziecka szynę stosuje się właściwie przez całą na dobę. Aby nie hamować rozwoju ruchowego, szynę stopniowo trzeba zdejmować w ciągu dnia. Powinna być jednak zakładana do spania minimum do 4. roku życia [30]. Szyna koślawą i szyna Thomsen są przeznaczone do korygowania palucha koślawego – tak zwanych "ko-

ści" lub "guzków" na stopie. Orteza ta koryguje deformację palucha, mocując go w pożądanej pozycji, a także zmniejsza dyskomfort i ból podczas chodzenia oraz zabezpiecza wystający staw przed ocieraniem się butami [30].

PROFILAKTYKA WAD STÓP

Bardzo ważne jest, by zwracać uwagę na to, w jakiej pozycji siedzi oraz stoi dziecko w ciągu całego dnia. Do czynników które mogą zaburzać prawidłową postawę ciała zalicza się: obniżoną aktywność fizyczną lub jej brak, wady wzroku albo słuchu, długotrwałe przebywanie w pozycji statycznej (stanie, siedzenie), złe odżywianie, nieodpowiednie warunki do nauki w szkole albo w domu np. zła wysokość biurka, za twarde albo za miękkie krzesło, złe oświetlenie. Problem rozwoju wad stóp najczęściej dotyczy dzieci, ponieważ dzieci spędzają po 6-7 godzin dziennie w pozycji siedzącej w szkole, a kiedy wracają do domu coraz częściej czas wolny, zamiast spaceru, wypełniają siedzeniem przed komputerem lub telewizją. Podczas nieprawidłowego siedzenia miednica ustawia się w tyłopochyleniu, co prowadzi do spłaszczenia odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Mięśnie na skutek ograniczonej aktywności wiotczeją, a podczas wysiłku fizycznego szybciej się męczą. Zbyt późno wykryte zmiany w postawie ciała dziecka mogą doprowadzić do poważnych schorzeń, jakimi mogą być: zniekształcone stawy oraz skolioza. Temat doboru odpowiedniego obuwia jest bardzo ważny, ponieważ źle dobrane albo niewygodne obuwie może stać przyczyną pojawienia się różnego rodzaju deformacji stóp oraz wpływać na ukształtowanie się stopy. Właściwie dobrane obuwie jest jednym ze sposobów profilaktyki wad postawy ciała i wad stóp u dzieci. Często rodzice kupując buty patrzą przede wszystkim na wygląd obuwia, a nie na przeznaczenie i profilaktykę wad stóp. Buty powinny być wykonane z naturalnych materiałów oraz mieć długość, elastyczną podeszwę, odpowiednią szerokość i lekkość. Ważną rolę w profilaktyce wad postawy ciała odgrywa uczestniczenie i w okresowych badaniach przesiewowych [31].

PODSUMOWANIE

Rodzice powinni zapewnić dziecku w czasie przebywania w przedszkolu, szkole lub w domu odpowiednich warunków, racjonalnego rozkładu pracy i wypoczynku z uwzględnieniem zabawy i ruchu w pomieszczeniu oraz na powietrzu, a także pełnowartościowego odżywiania. Może to w znacznym stopniu ograniczyć powstanie i rozwój wad postawy. Zapobieganie wadom postawy u dzieci przedszkolnych powinno sprowadzać się do zapewnienia im wszechstronnej, zgodnej z potrzebami rozwojowymi aktywności ruchowej (umożliwienie dużej dawki ruchu, zwłaszcza na świeżym powietrzu, odpowiedniej ilości snu), kształtowaniu nawyku „poprawnego trzymania się” (utrzymania poprawnej postawy), eliminowania długotrwałego siedzenia przed telewizorem i komputerem, odpowiedniego odżywiania, dostosowania sprzętów domowych (krzesło, łóżko, stół) do wysokości ciała dziecka oraz unikania pozycji i sytuacji sprzyjających rozwojowi wady. Rodzicom należy zwrócić uwagę by dzieciom, które jeszcze nie chodzą nie zakładać butów, ponieważ może to powodować zniekształcenia stopy. Zaleca się dzieciom jak najczęściej chodzić boso po różnorodnym podłożu. Wczesne wykrycie nieprawidłowości w budowę czy rozwoju stopy zapobiegać może wystąpieniu w przyszłości weku negatywnym konsekwencjom.

PIŚMIENNICTWO

1. Семейко Е.В., Олейник А.А.: Плоскостопие: Лечебная физическая культура и массаж при плоскостопии, Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук, 2016, 5(3), 126-129.
2. Сосуновский В.С.: Олимпийское образование будущего спортивного педагога, Материалы 55-й Международной научной студенческой конференции «МНСК-2017: Педагогика», 2017, 49-50.
3. Александров Г.Н.: Эволюция свода стопы человека и вопросы плоскостопия, Самарканд, 1953, 16.
4. Walczak M., Napiontek M.: Stopa płaska statyczna dziecięca – kontrowersyjny temat, Chirurgia Narządów Ruchu i Ortopedia Polska, 2003, 68(4), 261 – 267.
5. Вреден Р.Р.: Практическое руководство по ортопедии: 3-е изд, 2010, 605.
6. Harris R.I., Beath T Hypermobility Flat-foot with short tendo achillis. 2005, 30(1), 116-140.

7. Levy J.C., Mizel M.C.: Incidence of foot and ankle injuries in West Point cadets with pes planus compared to the general cadet population, 2006, 27(12), 1060-1064.
8. Dobbs M.B., Gurnett Ch.A.: Genetics of clubfoot, 2012, 21(1), 7-9.
9. Мандриков В.Б.: Инновационные подходы в профилактике и коррекции нарушений опорно-двигательного аппарата, Волгоград 2014, 400.
10. Frank H. Netter.: Atlas Anatomii Człowieka. Polskie mianownictwo anatomiczne. Redakcja wydania polskiego Janusz Moryś. Wydanie 6. 2016, 134-148.
11. Капанджи А.И.: Нижняя конечность, Функциональная анатомия, 2010, 313.
12. Matthews J.G.: The developmental anatomy of the foot, 2010, 8, 17-25.
13. Zukunft-Huber B.: Trójpłaszczyznowa manualna terapia wad stóp u dzieci, 2013, 87-95.
14. Haberg., Foss O.A., Lian B. i wsp.: Is foot deformity associated with developmental dysplasia of the hip, 2020, 102(11), 1582-1586.
15. Williams C.M., James A.M. i wsp.: Development of a non-surgical treatment pathway, 2017, 49(9), 428-433.
16. Mosca V.S.: Subtalar coalition in pediatrics, Foot Ankle Clin, 2015, 20(2), 265-281.
17. Tachdjian M.O.: The child's foot, Philadelphia 2012, 261-294.
18. Weymouth K.S., Blanton S.H.: Functional Assessment of Clubfoot Associated HOXA9, TPM1, and TPM2 Variants Suggests a Potential Gene Regulation Mechanism, 2016, 474(7), 1726-1735.
19. Merrill L.J., Gurnett Ch. A.: Skeletal muscle abnormalities and genetic factors related to vertical talus, 2011, 469(4), 1167-1174.
20. Liszka H.: Paluch koślawy i zespół zmian w obrębie przodostopia, Warszawa 2018, 247-270.
21. Belthur M.V., Linton J.L.: The spectrum of preaxial polydactyly of the foot, 2011, 31(4), 435-447.
22. Kim J.H., Kim B.J., Kwon S.T.: Foot Syndactyly: A Clinical and Demographic Analysis, 2016, 43(6), 559-563.
23. Barcińska I., Dubielis A.: Wady postawy, Wyd. PZWL Warszawa 2005, 121-130.
24. Pauk J., Ezerskiy V., Rogalski M.: Efektywność wybranych metod korekcji płaskostopia u dzieci, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków, Tom IX, 2011, 9(1), 53-66.
25. Краснов А.Ф., Горлов С.А.: Наш опыт лечения врожденной косолапости, 2011, 1, 54-58.
26. Dobbs M.B., Purcell D.B., Nunley R. i wsp.: Early results of a new method of treatment for idiopathic congenital vertical talus, 2006, 88(6), 1192-1200.
27. Chiang M.H., Wang T.M., Kuo K.N., i wsp.: Management of Juvenile Hallux Valgus Deformity: the role of combined Hemiepiphysiodesis. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20 (1), 472-485.
28. Napiontek M., Kotwicki T., Tomaszewski M.: Opening wedge osteotomy of the medial cuneiform before age 4 years in the treatment of forefoot adduction, 2003, 23(1), 65-69.
29. Власов М. В.: Хирургическое лечение врожденной косолапости у детей раннего возраста, Новгород, 2016, 135.
30. Mosca V.S.: Flexible flatfoot in children and adolescents, 2010, 4(2), 107-121.
31. Pawelec L.: Aktywność fizyczna dzieci w wieku przedszkolnym, 2017, 9(1), 161-162.

Normatywny a opóźniony rozwój mowy dziecka – problematyka zaburzeń

Normative and delayed development of children's speech - the issue of disorders

Małgorzata Malcan-Kołaczowska¹, Anna Grajewska^{2*}, Edyta Rysiak²

¹Wyższa Szkoła Nauk Pedagogicznych w Warszawie, Wydział Psychologii

²Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, anna.grajewska@sd.umb.edu.pl (autor korespondencyjny)

WPROWADZENIE

Nauka mowy to wyzwanie, z jakim musi się zmierzyć dziecko. Zazwyczaj udaje się to w kilku pierwszych latach życia człowieka, zanim jeszcze rozpocznie edukację w ramach szkolnictwa zinstytucjonalizowanego. Wygenerowanie tak złożonego systemu lingwistycznego oraz umiejętność sprawnego i poprawnego posługiwania się nim to dobre uzasadnienie wyjątkowości rodzaju ludzkiego [1]. Rozwój mowy u każdego dziecka przebiega indywidualnie i nie stanowi bariery dla całościowego rozwoju poznawczego, jeśli poszczególne jego etapy znajdują się w szeroko pojętej normie. O tym, czy należy się martwić i podjąć specjalistyczne działania terapeutyczne powinien decydować logopeda – specjalista w zakresie rozwoju mowy dziecka, który po wnikliwej ocenie całościowego funkcjonowania- w tym ocenie rozwoju mowy- postawi właściwą diagnozę. Często logopeda doszukując się przyczyn opóźnień i nieprawidłowości w rozwoju mowy, rozpoznaje inne zaburzenia mogące stanowić o niepełnosprawności swojego pacjenta. W dzisiejszych czasach bardzo duża liczba rodziców zgłasza się do gabinetów logopedycznych na konsultacje ze swoimi pociechami, gdyż ilość dzieci z odstępstwami od normy w rozwoju sprawności językowych znacząco wzrasta. Często także okazuje się, że opóźniony rozwój mowy występuje w kontekście całościowych zaburzeń rozwojo-

wych czy innych chorób jak mózgowego porażenia dziecięcego, zespołu Downa czy niesklasyfikowanych opóźnień rozwoju psychomotorycznego.

ZASADNICZA CZĘŚĆ PRACY

Opóźniony rozwój mowy może wynikać z jednostki chorobowej występującej u dziecka lub być jej pierwszą oznaką. Jest to niezmiernie ważne aby rozwój mowy dziecka przyjmować w kontekście okresów jego występowania. Pomimo bardzo dużych trudności występujących u znacznej ilości dzieci w Polsce w wieku przedszkolnym w rozwoju mowy, problem ten często jest bagatelizowany i spychany w ramy indywidualnego rozwoju dziecka. Bez szerokiej podstawy spoglądania na to zagadnienie nie będzie oczywistym zareagowanie w odpowiednio najszybszym momencie. Każdy człowiek chce wyrażać swoje potrzeby. Jeśli skutkuje to niepowodzeniem, dziecko może czuć się gorsze, a jego relacje z bliskimi osobami będą znacznie uboższe. Negatywne konsekwencje mogą pojawić się zwłaszcza w relacji rodzic – syn/córka. Problemy z komunikacją, których takie dziecko doświadcza na co dzień, mogą skutkować także tym, że nie będzie ono chciało podejmować prób porozumiewania się z innymi osobami, ponieważ łatwo się zniechęca. Z drugiej strony, jeśli otrzyma nadmierne wsparcie nadopiekuńczych rodziców bądź opiekunów, którzy będą jego „tłumaczami”, nie zostanie zachęcane do podejmowania prób werbalnego ujmowania świata [2].

Współczesna medycyna ma za sobą niezwykle dokonania zmierzające do ratowania zagrożonych ciąż, przedwcześnie urodzonych noworodków, dzieci chorych na schorzenia, które do niedawna były śmiertelnym wyrokiem. Niestety, zwykle okazuje się, że ratownictwo to zbyt mało. Potrzebna jest dalsza wyspecjalizowana pomoc, długofalowa, zorganizowana, interdyscyplinarna; najlepiej, jeśli jest ona podjęta jak najwcześniej: albo od początku – dziecku, którego rozwój jest zagrożony ze względu na nieprawidłowości związane z okresem prenatalnym lub perinatalnym – albo już po zadziałaniu czynnika

patogennego w kolejnych etapach życia [3]. Rozwój mowy dziecka zaczyna się już po urodzeniu, jednak przygotowanie do rozwoju tej umiejętności trwa w życiu płodowym. To wtedy kształtują się, rozwijają i usprawniają swoje funkcjonowanie narządy, które będą brały udział w procesie mówienia. Dlatego tak ważny jest aspekt rozwoju prenatalnego i jego przebieg w kontekście późniejszych trudności występujących u dziecka. Przeprowadzając wywiad z matką dziecka należy szczegółowo dopytać o okres ciąży - w szczególności o przyjmowane leki, samopoczucie, pobyty w szpitalu, czynniki ryzyka, wyniki badań itp. Jak wynika z wielu rozmów przeprowadzonych z rodzicami podczas pierwszego spotkania konsultacyjnego znacznego stopnia trudności implikują się już w trakcie trwania tego okresu. Dochodzi do pewnych nieprawidłowości z którymi dziecko przychodzi na świat a ich rozpoznanie zaczyna się uwidaczniać w momencie rozwoju mowy.

Mowa nie jest umiejętnością wrodzoną, dziecko przyswaja sobie ją od najbliższego otoczenia, a przede wszystkim od matki, drogą naśladownictwa. Wielokrotnie powtarzane przez nią nazwy przedmiotów, znajdujących się w otoczeniu dziecka, zostawiają słuchowe ślady w jego mózgu [4]. Dlatego niezmiernie ważne są wzorce, jakie otrzymuje dziecko w toku swojego rozwoju. Środowisko, w którym rozwija się maluch stanowi kluczowy element w nabywaniu funkcji językowych. Rodzina bowiem stwarza przyjazne środowisko sprzyjające kształtowaniu się języka. Dziecko uczy się języka w rodzinie w spontanicznych wypowiedziach, naturalnych aktach mowy. Jest odbiorcą komunikatów przeznaczonych specjalnie dla niego i równocześnie mimowolnym słuchaczem innych tekstów [5]. Często pomimo prawidłowości w budowie i funkcjonowaniu narządów mowy można dostrzec u dziecka opóźnienia w rozwoju nabywania języka wynikające z przebywania w środowisku, w którym znajduje się dziecko. Pojawia się wówczas myśl, że gdyby to dziecko miało szansę przebywać w środowisku sprzyjających, wówczas jego rozwój poznawczy – a zwłaszcza rozwój mowy- kształtowałby się na innym poziomie. Środowisko tworzy podstawę do prawidłowego rozwoju małej istoty. Dbałość o jego rozwój, zapewnianie zaspokojenia potrzeb życiowych oraz odpowiednie

stymulowanie i obserwacja rozwoju daje szansę zapobieganiu następstwom pojawiania się nieprawidłowości w rozwoju mowy. Opóźnienie w rozwoju mowy dziecka w dzisiejszej rzeczywistości to faktycznie poważny problem, z jakim przyszło mierzyć się wielu specjalistom. Począwszy od lekarza pediatry, który jako pierwsza osoba podczas spotkań na bilansach oraz wizytach lekarskich powinna dopytać o przebieg rozwoju dziecka. Niestety często dzieje się jeszcze tak, że w wyniku nieudolności systemu i związanego z tym brakiem czasu lekarz pediatra ocenia wyłącznie zdrowie fizyczne małego pacjenta. Podczas bilansów wpisanych w kalendarz dziecka także obserwuje się standardowe podejście, bez większego zainteresowania się faktycznym poziomem całościowego rozwoju dziecka. Spotyka się ponadto podejście mówiące o tym, że dziecko ma jeszcze czas na rozwój mowy – zwłaszcza w sytuacji gdy problem dotyczy chłopca. Uspokaja tym stwierdzeniem rodzica, który nie szuka dodatkowo pomocy i rozeznania w sytuacji. Kolejną osobą w życiu małego dziecka jest opiekun żłobka – jeżeli dziecko uczęszcza o placówki, lub nauczyciel w przedszkolu. Są to jednak najczęściej już obserwowalne konsekwencje trudności w rozwoju mowy. Dziecko w wieku przedszkolnym – przykładowy czterolatek – może mieć problemy z nawiązaniem relacji z innymi dziećmi, rozwojem kompetencji komunikacyjnej. Często posłanie niemówiącego dziecka w tym wieku do przedszkola wzbudza niepokój u rodzica. Często słyszy się – przecież on mi nic nie powie, nie powtórzy, gdyby coś się działo. Dzieci te, mają większą trudność w wyrażeniu swoich potrzeb rozwojowych czy osiągnięciu zamierzonego celu.

Takie opóźnienie w rozwoju mowy może być samoistne, tak zwane proste, wycinkowe. Wyróżnia się jednak i niesamoistny opóźniony rozwój mowy współistniejący z innymi zaburzeniami.

Rozwój mowy dziecka przebiega w pewnych okresach:

- etap przygotowawczy (okres prenatalny);
- okres melodii (pierwszy rż.);
- okres wyrazu (1.–2. rż.);

- okres zdania (2.–3. rż.);
- okres swoistej mowy dziecięcej (3.–7. rż.).

Pierwszy z etapów – wspomniany etap przygotowawczy – zachodzi w życiu prenatalnym małego człowieka. W tym okresie dochodzi do kształtowania się i rozwijania narządów mowy, które po przyjściu dziecka na świat będą brały udział w rozwoju mowy. Ruchy języka wykonywane w życiu płodowym, takie jak m.in. lizanie, połykanie, ssanie, miseczkowanie mają znaczenie dla późniejszej artykulacji. Zawiązki obu błędników również można dostrzec już w 4. tygodniu ciąży. Małżowiny uszne ukształtowane są w 7.–8. tygodniu. W 10.–11. tygodniu powstają komórki rzęsate, w 20.–21. tygodniu rozwinięty jest narząd spiralny Cortiego, ale dopiero między 24. a 36. tygodniem ostatecznie formują się kosteczki słuchowe [6].

Okres melodii to czas w którym, w celach komunikacyjnych, dziecko wykorzystuje płacz i krzyk. Około 2.–3. miesiąca życia niemowlę zaczyna głużyć, czyli produkuje dźwięki przypadkowe o różnym miejscu artykulacji, często tylnojęzykowe związane z leżącą pozycją. Zjawisko to sygnalizuje dobre samopoczucie dziecka. Głużą też dzieci głuche od urodzenia [7]. Pojawiające się między 5. a 6. miesiącem życia gaworzenie różni się od poprzedniego zjawiska tym, że jest ono obserwowane wyłącznie u dzieci słyszących, ponieważ przebiega pod kontrolą słuchu i polega na świadomym wydawaniu dźwięków. W drugiej połowie 1. rż. zaczyna się kształtować bardzo ważna umiejętność — tzw. słuch fonemowy, który umożliwia odróżnianie głosek. Dzięki temu dziecko opanowuje mowę. Niemowlę tworzy i powtarza sylaby otwarte (tzn. kończące się samogłoską) np. pa, ma, ba, składające się z głosek najłatwiejszych artykulacyjnie, tj. spółgłosek wargowych m, p, b (występujących w wielu językach świata), później też d, t, samogłoski — najpierw a, e, czasem i. Te głoski, które w języku dzieci pojawiają się najwcześniej, najrzadziej są też zaburzane (np. a, p, m). Percepcja głosek znacznie wyprzedza możliwości realizacyjne dziecka. Około 9. miesiąca życia pojawia się echolalia fizjologiczna jako szczególny wyraz asocjacji słuchowo-kinestetyczno-słownej [8]. W okresie wyrazu inten-

sywnie rozwija się zarówno umiejętność rozumienia, jak i wypowiedania słów, chociaż wciąż percepcja góruje nad możliwościami realizacyjnymi. Zależność ta, tj. wyprzedzający charakter rozumienia w stosunku do wypowiedania słów, występuje we wszystkich etapach rozwoju językowego dziecka. W słowniku dziecka dominują w tym czasie rzeczowniki, m.in.: nazwy osób (mama, tata, baba), części ciała (ucho, oko), zwierząt (kura – ‘koko’, kot), ale występują również wyrazy dźwiękonaśladowcze (hau hau, muuu, bam!), czasowniki, określające wykonywane przez dziecko czynności lub wyrażające żądanie (pa pa, daj!). Słowa, początkowo jedno- lub dwusylabowe, składają się z głosek opanowanych wcześniej oraz kolejnych, pojawiających się na tym etapie. Pod koniec drugiego roku życia dziecko powinno wypowiadać więc spółgłoski: p, b, t, d, k, g, ch, w, f, ś, m, j, ń, n, l oraz samogłoski a, i, u, o, e. Pozostałe spółgłoski zastępowane są łatwiejszymi odpowiednikami. Słuchowo dziecko jest już w stanie odróżnić wszystkie głoski danego języka, choć nie potrafi ich jeszcze wymówić. Ponadto dziecko upraszcza wyrazy, pomijając niektóre głoski (np. ‘ato’ — auto). Wyrazy wymawiane między 1. a 2. rokiem życia mają (zwłaszcza na początku tego okresu) charakter holofraz („jednowyrazowych zdań”), np. ‘tu’ może znaczyć: ‘tu jest [lala]’, ‘chodź tu do mnie’, ‘połóż tu’. Dziecko w wieku 18–20 miesięcy ma w swoim słowniku czynnym około 50 wyrazów, a 2-letnie od 50 do 200–300 wyrazów [9].

Przełom 2. i 3. roku życia jest tym okresem, którego ogromne znaczenie podkreśla wielu badaczy języka dziecka, ponieważ język pojawia się u wszystkich dzieci w tym samym mniej więcej okresie życia, między 18. a 28. miesiącem życia. Dziecko zaczyna opanowywać podstawy gramatyki danego języka, choć popełnia w tym zakresie jeszcze wiele błędów (z punktu widzenia normy dla dorosłych użytkowników języka). Trudności z opanowaniem fleksji (np. ‘chcem piesa’ zamiast ‘chcę psa’ utworzone przez analogię do odmiany czasownika ‘jeść’ — ‘ja jem’ i rzeczownika ‘kot’ — ‘kota’) i składni języka polskiego będą widoczne w wypowiedziach dziecka jeszcze do końca okresu przedszkolnego. Błędy, które pojawiają się w języku dziecka w wieku przedszkolnym dowodzą specyfiki przyswajania kompetencji gramatycznej dziecka

i są dowodem twórczego przyswajania mowy otoczenia [10]. W tym czasie dzieci wymawiają już sporo głosek, np. wszystkie samogłoski ustne (w tym i odróżniane od y, bo wcześniej i występowało też w kontekstach typowych dla y, np. 'misi' — 'myszy') i czasami nosowe, spółgłoski m, n, l, ł, j, ń, p, b, t, d, k, g, ch, f, w, ś, ź, ć, dź; pod koniec tego okresu, u progu edukacji przedszkolnej pojawiają się też s, z, c, dz. Mogą się jeszcze zdarzać opuszczenia głosek lub sylab (np. 'śetelek' — sweterek, 'kalpet- śetelek' — sweterek, 'kalpet- ' — sweterek, 'kalpetki' — skarpetki, 'modziki' — samochodziki), przestawianie ich kolejności (np. 'kolomotywa' — lokomotywa). Typowe są substytucje (zamiany) głosek trudniejszych na łatwiejsze artykulacyjnie, np. s, z, c, dz na ś, ź, ć, dź; sz, rz (ż), cz, dż na ś, ź, ć, dź lub s, z, c, dz; r na l (rzadziej na j)[11].

Ostatnim okresem w rozwoju mowy jest okres swoistej mowy dziecięcej, który jest ogromnym postępem w toku nabywania języka przez dziecko. W wymowie dzieci 5-letnich powinny pojawić się głoski sz, rz (ż), cz, dż oraz głoska r. Realizacja samogłosek nosowych we wszystkich pozycjach w wyrazie (wewnątrz wyrazu, tj. w śródgłosie przed spółgłoskami szczelinowymi i na końcu, tj. w wygłosie) powinna się stabilizować, choć nadal spotyka się liczne błędy w ich wymowie, przede wszystkim w wygłosie (np. 'z mojom siostrą Julkom' — z moją siostrą Julką). Utrwalenie poprawnej wymowy wszystkich głosek powinno dokonywać się w 6. roku życia. Trudniejsze wyrazy lub połączenia głosek mogą jednak sprawiać kłopot nawet dzieciom 6-letnim (np. 'szuszarka' — suszarka), mogą zdarzać się uproszczenia w grupach spółgłoskowych, ale dziecko coraz częściej dokonuje autokorekty swojej wypowiedzi. Tym samym dziecko kończące 6. rok życia powinno wymawiać poprawnie wszystkie głoski języka polskiego [12].

Opóźnienie rozwoju mowy to najogólniejszy termin służący określeniu zjawiska wolniejszego wykształcenia się zdolności percepcyjnych lub/i ekspresyjnych danego dziecka w porównaniu z jego rówieśnikami, które powoduje, że dynamika rozwoju tych zdolności jest odmienna od normalnej. Zjawisko to

może być wywołane różnymi czynnikami.[6] W suplemencie do klasyfikacji ICD-10, wydanym przez Światową Organizację Zdrowia czytamy, że wszelkie nieprawidłowości wynikające jedynie z indywidualnego tempa i rytmu rozwojowego dziecka to normalne odmiany rozwoju (lub krańcowe warianty prawidłowego rozwoju), które należy odróżniać od klinicznie znaczących zaburzeń. Obok sformułowania zaburzenie używa się także terminu „opóźnienie funkcji rozwojowych” oraz mówi się o zaburzeniach definiowanych raczej w kategorii odchylenia od normy niż opóźnienia funkcji rozwojowych [13]. Jeżeli opóźniony rozwój mowy nie będzie występował na tle niejednorodnego tempa rozwoju dziecka a będzie konsekwencją współwystępujących chorób lub innych zaburzeń rozwojowych wówczas dochodzi do poważnych zaburzeń – globalnych, parcjalnych. Czynniki, które stanowią przyczyny zaburzeń w rozwoju mowy rozpatruje się w kategoriach wrodzonych i nabytych. Czynniki wrodzone są wynikiem konstytucjonalnych lub dziedzicznych cech dziecka – dotyczą właściwości materiału genetycznego (np. opóźnionej mielinizacji) lub szkodliwego działania na komórki rozrodcze mechanizmów prowadzących do zmiany materiału dziedzicznego (np. aberracji chromosomowych strukturalnych i liczbowych, mutacji mono- i poligonowych). Czynniki nabyte to z kolei patomechanizmy działające na dziecko w okresie prenatalnym, perinatalnym i postnatalnym. Mogą wynikać z uwarunkowań para- i pozagenetycznych i są związane z tak zwanym regulatorem matczynym – właściwościami matki wpływającymi na modyfikację predyspozycji genetycznych dziecka (takimi jak wirus, pasożyt, promieniowanie, toksyny, niedotlenienie, stany niedoborowe ilościowe i jakościowe, choroby, komplikacje ciążowe, stres, urazy okołoporodowe, leki i środki chemiczne, nikotyna, alkohol, promieniowanie itp.) [14].

Podążając za rozważaniami Pelc-Pękali czy Jastrzębowskiej można przyjąć, że opóźniony rozwój mowy/ opóźnienie rozwoju mowy występuje wówczas, gdy proces kształtowania się mowy we wszystkich lub tylko niektórych jej aspektach przebiega niezgodnie z normą przewidzianą dla danej grupy wiekowej [15].

Opóźniony rozwój mowy wywołany jest takimi czynnikami, jak: niedostateczna stymulacja środowiskowa, wielojęzyczność, zaburzenia słuchu, upośledzenie umysłowe, uszkodzenia OUN, zaburzenia metaboliczne, nieprawidłowości w budowie aparatu artykulacyjnego. Mówi również o opóźnieniu mowy wynikającym z mózgowego porażenia dziecięcego i autyzmu. Oprócz tego wskazuje także na zespół opóźnienia mowy czynnej w przypadku, kiedy te czynniki można wykluczyć. [16]. W opozycji do właściwie przebiegającego rozwoju mowy wyróżnia się kilka rodzajów opóźnionego rozwoju mowy (ORM):

- prosty opóźniony rozwój mowy, zwany też samoistnym opóźnieniem rozwoju mowy (SORM);
- niesamoistny opóźniony rozwój mowy (NORM);
- opóźniony rozwój mowy czynnej [17].

SORM to zaburzenie pierwotne, często o trudnej do ustalenia etiologii. Przyjmuje się, że jego podłożem może być zbyt późne dojrzewanie włókien nerwowych, co z kolei skutkuje wolniejszym tempem przewodzenia bodźców do mięśni biorących udział w akcie mowy. SORM bywa uwarunkowany genetycznie, powstaje także w wyniku zaniedbań środowiskowych i wychowawczych. Okres, w którym dziecko nie mówi, może trwać do 3. Roku życia – pod koniec tego okresu mowa osiąga zwykle prawidłowy poziom. Istotne w tym przypadku jest to, że dziecko posiada sprawny analizator słuchu i nie stwierdza się u niego odchyłeń w rozwoju intelektualnym. SORM dzieli się na proste opóźnienie rozwoju mowy oraz specyficzne zaburzenie językowe (SLI, ang. specific language impairment) [18]. Biorąc pod uwagę proste opóźnienie rozwoju mowy u dzieci obserwuje się wyrównywanie jego poziomu – w porównaniu do rówieśników- około 3 roku życia. Mali pacjenci komunikują się za pomocą wokalizacji, pojedynczych głosek czy słów. Rokowania są zazwyczaj dobre. Przy odpowiednio włączonej stymulacji dzieci stosunkowo szybko zaczynają mówić, chociaż są w tej grupie pacjenci, którzy będą także wymagali dalszego uczestnictwa w terapii logopedycznej w aspekcie artykulacyjnym. W przypadku SLI natomiast przyczyn upatruje się w czynnikach ana-

tomicznych, medycznych lub związanych z niepełnosprawnością intelektualną. Etiologia jest zatem trudna do ustalenia, ponieważ nie wiąże się jednoznacznie z zaniedbaniami środowiskowymi czy zaburzeniami neurologicznymi. Aparat artykulacyjny dziecka funkcjonuje prawidłowo, jego słuch nie jest uszkodzony, a inteligencja pozawerbalna pozostaje w normie. Trudności przejawiają się zwykle w zakresie artykułowania nawet prostych dźwięków, budowania wypowiedzi i prostych konstrukcji gramatycznych oraz – co istotne – rozumienia wypowiedzi innych osób. SLI nie ustępuje samoistnie i często niesie konsekwencje, z którymi dziecko zmagają się w późniejszym wieku – trudności w czytaniu, pisaniu czy nauce szkolnej[18].

NORM to zaburzenie, które towarzyszy najczęściej uszkodzeniu słuchu, afazji, dyzartrii, dyslalii, jąkanii, autyzmowi, uszkodzeniom neurologicznym czy zaburzeniom psychicznym. Często bywa również skutkiem zaniedbań ze strony środowiska rodzinnego. Opóźniony rozwój mowy czynnej, występujący dość często (u około 3% dzieci w wieku przedszkolnym), charakteryzuje się natomiast opóźnionym rozwojem artykulacji przy zachowanym rozumieniu mowy i sprawnych ruchowo mięśniach artykulacyjnych. Dziecko potrafi wymówić w izolacji prawie wszystkie głoski, czasem też sylaby, jednak nie umie złożyć ich w słowo i płynnie wypowiedzieć. Poziom intelektualny dzieci z opóźnionym rozwojem mowy czynnej jest adekwatny do wieku i nie budzi niepokoju. Jednakże w następstwie ORM występują u nich trudności w nauce czytania i pisania [19].

Można więc łatwo wysunąć wniosek mówiący o tym, iż środowisko rodzinne stanowi poważny komponent w nabywaniu przez dziecko języka i jego funkcji. Jak już było wspomniane, nabywamy mowę poprzez naśladownictwo. Jeżeli jednak w toku rozwoju dziecka dojdzie do czynników, które doprowadzą do uszkodzenia narządu słuchu lub OUN to problem staje się poważniejszy i efekty terapeutyczne są już zróżnicowane. Odmienne stanowisko dotyczące czym jest opóźniony rozwój mowy przyjmuje w Afa-Skali Anna Paluch, Elżbieta Drewniak-Wołosz i Lucyna Mikosza. Uważają, że termin „opóź-

niony rozwój mowy” jest bardzo przydatny i może być to rodzaj wstępnego rozpoznania. Stosuje się go wówczas, gdy u małego dziecka obserwujemy brak rozwoju mowy o trudnej do ustalenia patogenezie. Stwierdzenie opóźnienia rozwoju mowy powinno więc skłaniać do rozpoczęcia terapii logopedycznej i uściślenia diagnozy [20].

W literaturze przedmiotu coraz częściej można odnaleźć posługiwanie się terminem SLI dla określenia specyficznych zaburzeń rozwoju językowego. Literatura amerykańska termin specyficzne zaburzenie rozwoju językowego (SLI) stosuje w odniesieniu do dzieci, u których obserwuje się znaczne ograniczenie zdolności językowych, chociaż nie występują u nich czynniki, które zwykle towarzyszą problemom w nauce języka, takie jak: zaburzenia słuchu, niskie wyniki w niewerbalnych testach inteligencji czy uszkodzenia neurologiczne. SLI dotyczy 7% populacji, częściej zaburzenie to obserwuje się u mężczyzn niż u kobiet [21].

Termin „zaburzenia rozwoju języka” odnosi się do deficytu w zakresie rozumienia lub tworzenia języka, który powoduje klinicznie istotne zaburzenia w funkcjonowaniu dziecka zależnie od norm rozwojowych oraz wymagań kulturowych. U dziecka z opóźnieniem rozwoju języka niekoniecznie musi dojść do powstania zaburzeń rozwoju mowy i języka. Zależy to od stopnia ciężkości opóźnienia rozwoju oraz negatywnego wpływu na funkcjonowanie dziecka. Lekarz jest w stanie stwierdzić, czy dziecku zagraża opóźnienie rozwoju języka lub już je wykazuje, ale zazwyczaj dopiero logopeda określa, czy opóźnienie jest klinicznie istotne oraz czy ma charakter choroby [22].

Rola aktywności językowej jest szczególna i przemawiają za nią, zdaniem E. Słodownik-Rycaj, następujące argumenty:

- wzrost ilorazu inteligencji następuje pod wpływem zorganizowanej nauki mowy,
- język jako narzędzie myślenia ukierunkowuje przebieg procesów umysłowych,

- rola języka ważna jest w praktycznej realizacji działań,
- prawidłowy rozwój języka jest niezbędny dla sprawnej regulacji zachowań innej osoby,
- znaczenie mowy polega na tym, że dzięki niej człowiek może zdobywać doświadczenia i wiedzę bez konieczności bezpośredniego uczestniczenia w różnych sytuacjach,
- rodzaj kodu językowego w dużej mierze determinuje możliwości człowieka,
- braki w zakresie słownego funkcjonowania odbijają się niekorzystnie także w sferze emocjonalno-społecznej,
- nieprawidłowy przebieg interakcji dziecko – dziecko oraz dziecko – nauczyciel, uwarunkowany zaburzeniami w komunikowaniu się, wpływa na dysfunkcyjność sytuacji wychowawczej. Skutkiem tego jest obniżona aktywność społeczna i duże ryzyko wystąpienia nieprzystosowania społecznego [23].

PODSUMOWANIE

Rozwijanie sprawności językowych dziecka łączy się nierozzerwalnie z kształtowaniem logicznego myślenia, wyobraźni, pamięci, uwagi oraz spostrzegania. W swej pracy nauczyciele muszą stosować różnorodne metody i formy pracy, które będą dostosowane do możliwości rozwojowych dzieci. Ważne jest organizowanie sytuacji edukacyjnych, które aktywizują dzieci, zachęcają do swobodnych wypowiedzi, wyrażania własnych myśli, komunikatywnej mowy [24, 25].

W procesie kształtowania mowy dziecka ważne jest zwrócenie uwagi na poszczególne składniki aktu mowy, takie jak: mówienie, rozumienie, język, tekst oraz prawidłowy przebieg komunikowania się. Dlatego też praca nad rozwojem mowy nabiera szczególnego znaczenia w okresie wzrastania dzieci. Wszelkie zaniedbania w tym okresie mogą mieć negatywne i często nieodwra-

calne skutki. Wówczas dziecko popełnia błędy językowe, ma ubogi zasób słownictwa i co się z tym wiąże struktur gramatycznych, źle funkcjonuje poznawczo, a co najważniejsze ma trudności w nauce.

PIŚMIENNICTWO

1. Kowalik-Paluch K., Wpływ Rodziców Na Rozwój Mowy Dziecka W Wieku Przedszkolnym. *Lubelski Rocznik Pedagogiczny*. 2019;38(4).
2. Kuros-Kowalska K., Opóźniony rozwój mowy a nowe technologie. *Doniesienia z badań. Logopedica Lodziensia*. 2021;5.
3. Cytowska B., Idea wczesnej interwencji i wspomaganie rozwoju małego dziecka. W: Cytowska B., Winczura B., red. *Wczesna interwencja i wspomaganie rozwoju małego dziecka*. Kraków: Impuls; 2016. s. 15.
4. Styczek I., *Logopedia*. Warszawa: PWN; 1981. s. 208.
5. Bula D., Krzyżyk D., Niesporek-Szamburska B., Synowiec H. *Dziecko w świecie języka*. Kraków: 2004.
6. Obrębski A., Podstawowe wiadomości z filologii ontogenezy oraz anatomii narządu słuchu. W: Pruszevicz A., Obrębski A., red. *Audiologia kliniczna. Zarys*. Poznań: Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego; 2010. s. 46.
7. Jastrzębowska G., Gałkowski T., *Logopedia – pytania i odpowiedzi – podręcznik akademicki*. Opole: Wydawnictwo Uniwersytetu Opolskiego; 1999. s. 37.
8. Gunia G., *Terapia logopedyczna dzieci z zaburzeniami słuchu i mowy. Wybrane problemy teorii i praktyki surdologopedycznej*. Kraków: Oficyna Wydawnicza „Impuls”; 2006.
9. Dołęga Z., *Promowanie rozwoju mowy w okresie dzieciństwa — prawidłowości rozwoju, diagnozowanie, profilaktyka*. Katowice: Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego; 2003.
10. Kamińska B., Siebert B. *Podstawy rozwoju mowy u dzieci. Wybrane Problemy Kliniczne*. Gdańsk: Katedra Logopedii, Uniwersytet Gdański; 2012.
11. Ligęza M., *Podstawy rozwoju języka i mowy dzieci*. W: Gałkowski T., Jastrzębowska G., red. *Logopedia. Pytania i odpowiedzi*. Opole: Wydawnictwo Uniwersytetu Opolskiego; 1999.
12. Styczek I., *Logopedia*. Warszawa: PWN; 1979.
13. Jastrzębowska G., Gałkowski T., Szeląg E., *Neurologopedia*. Opole: Wydawnictwo Uniwersytetu Opolskiego 2005; s. 344.
14. Kaczorowska-Bray K., Milewski S., *Wczesna interwencja logopedyczna*. *Harmonia* 2016; s.41.
15. Jastrzębowska G., Pelc-Pękala O. *Diagnoza i terapia opóźnionego rozwoju mowy*. W: Gałkowski T., Jastrzębowska G., red. *Logopedia. Pytania i odpowiedzi*. Opole; 1999. s. 670.
16. Zaleski T., *Opóźnienia w rozwoju mowy*. Warszawa; 2002.
17. Jastrzębowska G., *Istota i klasyfikacja opóźnień rozwoju mowy*. *Audiofonologia*. 1997;10:70.
18. Michalczyk A., *Opóźniony rozwój mowy i jego wpływ na rozwój dziecka. Studium przypadku chłopca z ryzykiem dysleksji*. *Logopedia Silesiana*. 2011;5:338-339.
19. Zaleski T., *Opóźniony rozwój mowy*. Warszawa: PZWL; 1992. s. 42-46.
20. Paluch A., Drewniak-Wołosz E., Mikosza L., AFA-Skala. *Jak badać mowę dziecka afatycznie-go?* Kraków; 2008.
21. Leonard L. B., *SLI – Specyficzne zaburzenie rozwoju językowego*. Gdańsk; 2006.
22. McQuiston S., Kloczko N., *Rozwój mowy i języka – monitorowanie przebiegu i zaburzenia*. *Pediatra po dyplomie*. 2011;15(5).
23. Słodownik-Rycaj E., *O mowie dziecka. Jak zapobiegać powstawaniu nieprawidłowości jej rozwoju*. Warszawa: Wydawnictwo Akademickie „Żak”; 2000. s. 11-14.

24. Zyzik E., Mowa dzieci w wieku przedszkolnym i sposoby jej wspomagania. *Studia Pedagogiczne. Problemy Społeczne, Edukacyjne i Artystyczne*. 2011;20:113-135.

Niepełnosprawność dziecka i jego funkcjonowanie w rodzinie

Child's disability and his functioning in the family

Małgorzata Malcan-Kołaczowska¹, Anna Grajewska^{2*}, Edyta Rysiak²

¹Wyższa Szkoła Nauk Pedagogicznych w Warszawie, Wydział Psychologii

²Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, anna.grajewska@sd.umb.edu.pl (autor korespondencyjny)

WPROWADZENIE

W literaturze przedmiotu funkcjonuje wiele definicji pojęcia niepełnosprawność. Analizując ten termin można dostrzec ogrom historycznych jak i kulturowych uwarunkowań, wskazujących na trudności z ustanowieniem jednolitego podejścia i tym samym pełnej zgodności w ustosunkowaniu się do klasyfikacji. Warto zauważyć, że pojęcie niepełnosprawności jest bardzo płynne i nie daje się jasno i łatwo sprecyzować.

Przez większą część XX wieku niepełnosprawność była utożsamiana z widocznymi wadami ciała lub umysłu, a wobec samych osób niepełnosprawnych posługiwano się terminem „inwalida”. Dopiero pod koniec XX wieku został on wyparty przez określenie osoba niepełnosprawna, a współcześnie coraz częściej używane jest sformułowanie osoba z niepełnosprawnością ^[1]. We wszystkich jednak próbach zdefiniowania terminu pojawia się korelacja pomiędzy zdrowiem człowiekiem a społeczeństwem i środowiskiem go otaczającym. Problem ten jest rozpatrywany w aspekcie społecznych uwarunkowań w odniesieniu do wieku, poziomu wykształcenia oraz płci osoby z niepełnosprawnością.

ZASADNICZA CZĘŚĆ PRACY

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) podjęła się próby ujednolicenia definicji niepełnosprawności powołując Międzynarodową Klasyfikację Uszkodzeń, Niepełnosprawności i Upośledzeń ICDH. Zgodnie z tą klasyfikacją dokonano rozróżnienia pomiędzy upośledzeniem, uszkodzeniem a niepełnosprawnością wyjaśniając czym są owe rozpoznania:

- Impairment – uszkodzenie - oznacza wszelki brak lub anormalność psychologicznej, fizjologicznej lub anatomicznej struktury albo funkcji organizmu na skutek określonej wady wrodzonej lub urazu.
- Disability – niepełnosprawność biologiczna – to każde ograniczenie lub brak (wynikający z uszkodzenia) zdolności wykonywania czynności w sposób i w zakresie uważanym za normalny dla człowieka.
- Handicap – upośledzenie (niepełnosprawność społeczna) – oznacza mniej korzystną sytuację danej osoby, wynikającą z uszkodzenia lub niepełnosprawności, która ogranicza lub uniemożliwia jej wypełnianie ról związanych z wiekiem, płcią oraz sytuacją społeczną i kulturową [2].

Poszukując dalej odpowiedzi, czym jest niepełnosprawność, możemy się odnieść do pojęcia zaproponowanego przez Światową Organizację Zdrowia, która wprowadza następujące pojęcia niepełnosprawności, uwzględniając stan zdrowia człowieka: niepełnosprawność rozumiana jako każda utrata sprawności lub nieprawidłowość w budowie czy funkcjonowaniu organizmu pod względem psychologicznym, psychofizycznym lub anatomicznym. Niepełnosprawność traktowana jako każde ograniczenie bądź niemożność prowadzenia aktywnego życia w sposób lub w zakresie uznawanym za typowe dla człowieka. Ograniczenia w pełnieniu ról społecznych, wynikające z niesprawności lub niepełnosprawności, utrudniające lub uniemożliwiające pełną realizację roli społecznej odpowiadającej wiekowi, płci i zgodnej ze społecznymi i kulturowymi uwarunkowaniami [3].

Jak wskazuje Iwona Chrzanowska w ramach Międzynarodowej Klasyfikacji Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia zdefiniowano następujące terminy:

- funkcje ciała ludzkiego,
- struktury ciała ludzkiego,
- upośledzenie,
- aktywność,
- uczestniczenie,
- ograniczenie aktywności,
- ograniczenie uczestnictwa,
- czynniki kontekstowe,
- czynniki środowiskowe,
- niepełnosprawność,
- ułatwienia,
- bariery [4].

Definicja zaproponowana z kolei przez K. Szawłowskiego koncentruje się na funkcjonowaniu biologicznym i społecznym. Do osób niepełnosprawnych zaliczyć trzeba, jego zdaniem, „jednostki, które wskutek wad bądź chorób wrodzonych, jak i chorób nabytych w różnych okresach życia, doznały naruszenia czynności poszczególnych narządów, układów bądź całego organizmu, ograniczających w różnorodnym stopniu ich funkcjonowanie biologiczne i społeczne [5].

Ossowski R. uważa, że osoba niepełnosprawna jest jednostką w pełni swoich praw, znajdującą się w sytuacji upośledzającej ją, stworzonej przez bariery środowiskowe, ekonomiczne i społeczne, których nie może tak jak inni ludzie przezwyciężyć wskutek występujących w niej uszkodzeń [6].

Jak wskazują analizy terminologiczne niepełnosprawność jest definicją płynną, co oznacza, że trudno ją jednocześnie zastosować do całości. W wielu państwach Unii Europejskiej wyznacznikiem niepełnosprawności są

odmienne założenia. W krajach Unii Europejskiej często nawet w jednym państwie używa się kilku różnych określeń terminu niepełnosprawność. Każdy kraj Unii posiada też własny system orzekania o niepełnosprawności. Z tego powodu osoba, która w jednym z państw członkowskich traktowana jest jako osoba z niepełnosprawnością, w innym kraju mogłaby nie otrzymać prawnego statusu osoby niepełnosprawnej. Poza tym w licznych krajach Unii funkcjonuje kilka definicji niepełnosprawności, które są używane do różnych celów, np. opieki medycznej, edukacji, rehabilitacji społecznej, rehabilitacji zawodowej i zatrudnienia [7].

Niepełnosprawność dziecka w rodzinie zawsze niesie za sobą konsekwencje. Radykalna zmiana dotychczasowego stylu życia, funkcjonowania społecznego, pełnionych ról zawodowych i rodzicielskich jest nieunikniona. Bardzo często dochodzi do kryzysu i rozpadu rodziny. „Nie ma chyba na świecie rodziny, która oczekiwałaby z radością narodzin potomka obciążonego chorobą, wadą rozwojową czy niesprawnością, dlatego otrzymanie wieści o złym stanie zdrowia dziecka jest stresorem, szokiem i wielką traumą [8]. Niepełnosprawność niesie za sobą wiele wyzwań, którym w początkowym okresie muszą sprostać rodzice, rodzeństwo, dziadkowie i pozostała rodzina. Na kolejnych etapach życiowych grono tych osób znacznie się rozszerza o środowisko przedszkolne a potem szkolne. Wpływ niepełnosprawności na funkcjonowanie całej rodziny jest znaczący i uzależniony od rodzaju i głębokości deficytów z jakimi mierzy się dziecko i całe jego otoczenie. Nie ogranicza się wyłącznie do najbliższego otoczenia ale wywiera istotny wpływ na funkcjonowanie społeczne tejże rodziny oraz środowisko, w którym jest zdefiniowane. Kilkadziesiąt ostatnich lat przyniosło znaczącą paradygmatyczną zmianę w podejściu do niepełnosprawności, wyrażającą się m.in. w jej modelu społecznym opartym o prawa, w interdyscyplinarnym podejściu do inkluzji. Towarzyszy temu także wzrost świadomości osób z niepełnosprawnością, ich emancypacja i coraz pełniejsze uczestnictwo w różnych obszarach życia społecznego [2]. Po uzyskaniu informacji o niepełnosprawności swojego dziecka rodzice przeżywają bardzo trudne emocje takie jak: strach, rozpacz,

niepokój, gniew, żal nad sobą, poczucie winy, osamotnienia czy wykluczenia [2]. Fakt ten wywiera na początku silny negatywny wpływ na funkcjonowanie rodziny: osłabia więzi, powoduje zachwianie emocjonalne i frustrację. Przeżywający te stany rodzice mogą oddalać się od siebie, co więcej, negatywne emocje matki i ojca mogą też budzić ich wrogie nastawienie do dziecka obciążonego problemami zdrowotnymi [8-10]. Proces akceptacji narodzin dziecka z niepełnosprawnością lub wynikający z wykrycia tej niepełnosprawności w wieku późniejszym przynosi zmiany dotychczasowych wartości w rodzinie. Polega na zmianie zachowań, którym często towarzyszą zmiany ról społecznych. Twardowski A. w przeżyciach rodziców po uzyskaniu informacji o niepełnosprawności dziecka wyróżnia kilka okresów: szok, kryzys emocjonalny, pozorne przystosowanie się oraz konstruktywne przystosowanie do sytuacji [1].

W pierwszych dniach po otrzymaniu informacji o niepełnosprawności dziecka rodzic jest w fazie szoku. Następuje wypieranie uzyskanej informacji oraz niedowierzanie. Jest to tak zwany okres wstrząsu emocjonalnego. Rodzic zaprzecza, iż będzie miał dziecko z nieprawidłowym rozwojem. Pojawia się ból, lęk, rozpacz, żal, krzyk. Kolejnym etapem jest okres kryzysu emocjonalnego, nazwany także okresem rozpaczyny lub depresji. Charakteryzuje się on tym, że rodzice nadal przeżywają negatywne emocje, lecz są już bardziej wyciszeni. Nadal nie potrafią pogodzić się z myślą, że mają dziecko z niepełnosprawnością, mają poczucie krzywdy, zawodu, niespełnionych nadziei, klęski życiowej, osamotnienia, a także bezradności i winy. Mogą mieć poczucie, że to z ich winy dziecko jest dotknięte dysfunkcjami rozwojowymi. Nierzadko pozostają w przekonaniu, że nic dla niego nie mogą zrobić, a przyszłość dziecka widzą bardzo pesymistycznie [9, 11]. Ten etap również przynosi zmiany w zachowaniu i sprzyja powolnemu odsuwaniu się od siebie rodziców. U matek najczęściej pojawia się wrogość i agresja w nastawieniu do całego otoczenia, natomiast u ojców najczęściej obserwuje się ucieczkę w pracę. Rodzina oddala się od siebie co niewątpliwie wpływa także na niepełnosprawne dziecko. W okresie pozornego przystosowania się do nowej sytuacji rodzice podejmują

nieracjonalne próby sprostania trudnym zadaniom. Nie akceptując faktu niepełnosprawności dziecka, wytwarzają różne mechanizmy obronne, które mogą deformować rzeczywistość zgodnie z ich pragnieniami. Pociągać to może za sobą również takie irracjonalne sytuacje, jak zaprzeczanie diagnozom lekarskim oraz potrzebę ciągłych konsultacji z nowymi specjalistami [10-12]. Rodzice zaczynają obarczać winnych zaistniałej sytuacji. Często wzajemnie obwiniają się i przenoszą odpowiedzialność za pojawienie się chorego dziecka. Narastające emocje wpływają także na pozostałe rodzeństwo, na które często w konsekwencji zostają przeniesione niespełnione ambicje i podniesienie wysoko poprzeczki w osiąganiu celów.

Ostatnim etapem w doznawaniu emocji przez rodziców jest etap konstruktywnego przystosowania się. Rodzice zastanawiają się nad realnymi przyczynami niepełnosprawności dziecka, jego przyszłym losem, wpływem choroby na jego dalszy rozwój oraz na członków rodziny. Rozważają także metody i formy pracy z dzieckiem oraz organizują dalsze życie członków rodziny. Zaczynają stosować różne zabiegi wychowawcze i rehabilitacyjne w stosunku do dziecka oraz zaczynają współpracować ze sobą, dzięki temu dostrzegają jego prawdziwe potrzeby oraz postępy. Kontakty i opieka nad dzieckiem przynosi satysfakcję oraz wyzwala pragnienie szczęścia dla niego. Dziecko wynagradza rodziców swoim przywiązaniem, dobrym samopoczuciem, radością okazywaną na ich widok, wyróżnia ich spośród innych osób, chętnie się im podporządkowuje, chce zrobić im przyjemność, przejawia wdzięczność, spełnia obowiązki stawiane przed nim. Zachowania te sprawiają rodzicom radość oraz mobilizują do współdziałania. Rodzina zaczyna organizować swoje życie wokół wspólnego celu, którym jest pomoc dziecku z niepełnosprawnością[10-12].

Rodzina z dzieckiem z niepełnosprawnością może spotkać się z brakiem akceptacji z strony społeczeństwa. Badania prowadzone w tym kierunku jednoznacznie wskazują, że wsparcie uzyskiwane przez społeczność lokalną w znacznej mierze determinuje jakość życia rodziny. Negatywne nastawienie

otoczenia może wywołać izolację rodziny od najbliższego środowiska. Jest to spowodowane poczuciem osamotnienia oraz lękiem przed drwinami i odrzuceniem [11, 12]. Duże znaczenie ma fakt częstego izolowania się rodziny od społeczeństwa. Lęk przed postrzeganiem w społeczeństwie dziecka z niepełnosprawnością często powoduje, że rodzic zamyka się w sobie i unika kontaktów społecznych. Na placu zabaw nie rozmawia z innymi rodzicami, nie bierze udziału w lokalnych uroczystościach i imprezach itp. Bardzo częstą przyczyną izolacji społecznej są również zmiany, jakie zachodzą w życiu zawodowym rodziców. Problem ten najczęściej dotyczy matek, które zmuszone zaistniałą sytuacją, rezygnują z pracy i ambicji zawodowych. Należy jednak podkreślić, iż to właśnie kobiety aktywne zawodowo lepiej radzą sobie z wychowaniem chorego dziecka. Praca, realizacja własnych planów oraz kontakt z innymi ludźmi zaspokajają potrzebę samorealizacji i wywołują uczucie samozadowolenia. To natomiast sprzyja dystansowaniu się od codziennych zmartwień i wzmacnia siły do mierzenia się z domowymi trudnościami [11-13]. Gałkowski T. wskazuje na następujące komponenty wsparcia społecznego rodziny z dzieckiem z niepełnosprawnością: bezpośrednie działanie dotyczące dziecka z niepełnosprawnością, czyli diagnoza wstępna i okresowe kontrole oraz program postępowania wychowawczego i usprawniającego, w którym rodzice aktywnie uczestniczą od samego początku, ponadto różne inicjatywy obejmujące 69 Rodzina dziecka niepełnosprawnego intelektualnie – beneficjentem pomocy rodzinę dziecka z niepełnosprawnością, jej potrzeby związane z indywidualnym programem i radzeniem sobie przez rodziców z najczęstszymi trudnościami, związanymi z wychowaniem, czyli działania mające na celu zabezpieczenie potrzeb rodziny związanych z niezbędnym dla niej wypoczynkiem, opieką medyczną, kontaktami z innymi instytucjami, organizacjami i administracją. Ponadto inicjatywy obejmujące społeczność, w której żyje rodzina, istniejące w jej strukturach różne formy usług i świadczeń [14].

Podsumowując rozważania teoretyczne dążące do próby określenia i ujęcie niepełnosprawności nasuwa się wniosek, że niepełnosprawność jest zjawiskiem wielowymiarowym, dotyczącym funkcjonowania jednostki w wielu

aspektach. Definicje niepełnosprawności różnią się w zależności od postaw, przekonań, orientacji kulturowej i dyscypliny naukowej, dodatkowo mogą zmieniać się tak samo jak opinie na temat tego, czy niepełnosprawność zawsze musi upośledzać zdolności człowieka. Niektóre koncepcje utrzymują, że niepełnosprawności zniknęłyby, gdyby społeczeństwo było inaczej zorganizowane [13-15].

Każde dziecko jest inne a także inaczej funkcjonuje z wykrytą niepełnosprawnością. Proces ten zależy od rodzaju niepełnosprawności, dostępnych zasobów oraz wsparcia ze strony rodziny i społeczeństwa. Niepełnosprawność wpływa na dziecko w różnych aspektach: fizycznym, społecznym, poznawczym, emocjonalnym. W aspekcie fizycznym trudności przejawiają się w ograniczeniach w zakresie motoryki, co przekłada się na wykonywanie codziennych czynności. Aktywność fizyczna jest potrzebna do życia każdemu człowiekowi, a w przypadku dzieci z utrudnieniami rozwoju pełni ona funkcję terapeutyczną, a także rozwojową (stymulującą), adaptacyjną, kompensacyjną, korektywną. Wynikiem aktywności ruchowej są zmiany w organizmie, przede wszystkim w układach: mięśniowym, kostno-stawowym, nerwowym, krążeniowo-oddechowym, które są najbardziej widoczne w okresie wzrostu organizmu [15, 16]. Postawa dziecka o ograniczonej ruchomości może przyczyniać się do odizolowania społecznego, braku chęci przebywania wśród pełnosprawnych rówieśników, wycofywania z podejmowania działań itp.

Niepełnosprawność dziecka w ujęciu poznawczym wpływa na jego możliwości intelektualne, w tym na procesy uczenia się oraz rozwiązywania problemów. Najczęściej wymagają dostosowania programów nauczania do ich możliwości oraz specjalistycznego wsparcia nauczycieli i terapeutów.

Częstym problemem w rozwoju dziecka z niepełnosprawnością są trudności emocjonalne wynikające z ograniczonych kontaktów z rówieśnikami lub mniejszej akceptacji ze strony środowiska. U dzieci pojawia się obniżona samoocena, lęk w relacjach z innymi dziećmi a w okresie dorastania może przekształcić się w depresję. Niepełnosprawność dziecka wpływa także na jego

umiejętności społeczne. Często na początkowym etapie dzieci te są izolowane od społeczeństwa przez rodziców a w późniejszych etapach pojawia się izolacja od rówieśników. Sytuacja ta związana jest najczęściej z lękiem i niskim poziomem wiedzy otoczenia.

Dzieci i młodzież ze specjalnymi potrzebami rozwojowymi i edukacyjnymi to te, u których stwierdza się spektrum objawów utrudniających lub uniemożliwiających funkcjonowanie: ruchowe, sensoryczne, poznawcze, w zakresie komunikacji, emocjonalno-społeczne lub psychiczne. To dzieci i młodzież zagrożone nieprzystosowaniem społecznym, znajdujące się w sytuacjach kryzysowych i traumatycznych, ze środowisk zaniedbanych i patologicznych, a także dzieci z trudnościami adaptacyjnymi związanymi z różnicami kulturowymi i zmianą środowiska edukacyjnego [16, 17].

Ograniczenia wynikające z jego niepełnosprawności często stanowią barierę zarówno dla samego dziecka ale zasadniczo stanowią także szereg zmian w życiu całej rodziny. Te nieodwracalne w większości postępowania w rodzaju zwolnienia się z pracy matki, zrezygnowania z życia towarzyskiego, pogorszenie sytuacji finansowej wpływają na kolejne zmiany w funkcjonowaniu pozostałych członków danej społeczności. Warto jeszcze zaznaczyć, że pozostałe rodzeństwo dziecka z niepełnosprawnością także znacząco odczuwa pojawiające się zmiany, które także wpływają na jego psychikę.

PODSUMOWANIE

Wieloprofilowy charakter pojęcia niepełnosprawność ujmuje jego definicję w kategorii społecznej, fizycznej, kulturowej, medycznej, edukacyjnej, zawodowej i wielu innych. Nie jest raczej prawdopodobne ustalenie wyłącznie jednej definicji obejmującej wszystkie wskazane aspekty. Chociażby z uwagi na kulturowy i historyczny przebieg procesu kształtowania się i rozwijania społeczeństw, w których w ostatnich latach znacząco zwiększa się liczba osób z niepełnosprawnością. Współczesne tendencje w klasyfikacji niepełnospraw-

ności dążą nie tylko do ujęcia ich od strony patomechanizmów zaburzeń, ale również jako ich złożonych konsekwencji. Bierze się pod uwagę kwestie ujmujące zarówno przyczyny, jak i objawy oraz skutki [20]. Pamiętając że zawsze za tym terminem kryje się człowiek w społeczeństwie odeszło się od stwierdzenia osoba niepełnosprawna na rzecz osoby z niepełnosprawnością.

W związku z powyższym sformułowaniem wszelkie interpretacje terminologiczne winny sprowadzać się do człowieka a nie do kategorii. W społeczeństwie zmienia się nastawienie do osób z niepełnosprawnością. Wprowadzana jest edukacja włączająca oraz głoszone są hasła poszanowania dla tolerancji i inności – także w kontekście niepełnosprawności. Wprowadza się wiele udogodnień tak, aby życie codzienne osoby z niepełnosprawnością było łatwiejsze. W budynkach montuje się windy, podjazdy dla wózków, w galeriach i kinach ogłasza się ciche godziny itp. Ważne jest aby od najmłodszych lat w społeczeństwie budować postawy pełnie wrażliwości, zrozumienia i empatii.

PIŚMIENNICTWO

1. Trębicka-Postrzygacz B., O niepełnosprawności w definicjach i regulacjach prawnych w perspektywie inkluzji społecznej, [w:] Student Niepełnosprawny Szkice i Rozprawy, nr 17 (10), 2017 s.43
2. Kijak R., Podgórska-Jachnik D. Stec K., Niepełnosprawność, wyzwania praca socjalna, Difin SA, Warszawa 2020, s. 12
3. Wojciechowski F., Osoba z niepełnosprawnością – zadania edukacji i rehabilitacji. Wybrane aspekty analiz [w:] Gawel A., Bieszczada B.(red.), Kategorie pojęciowe edukacji w przestrzeni interdyscyplinarnych interpretacji, Wyd. WUJ, Kraków, 2011
4. Chrzanowska I., Pedagogika Specjalna, Od tradycji do współczesności, Impuls, 2015 s. 23-24
5. Szawłowski K., Chojnacka-Szawłowska G., Medyczne i społeczne podstawy rehabilitacji, Wydawnictwo Akademii Medycznej, Gdańsk, 1990, s. 18-20
6. Ossowski R., Teoretyczne i praktyczne podstawy rehabilitacji, Wydawnictwo Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 1999, s. 45
7. Trębicka-Postrzygacz B., O niepełnosprawności w definicjach i regulacjach prawnych w perspektywie inkluzji społecznej, [w:] Student Niepełnosprawny Szkice i Rozprawy, 2017, nr 17 (10), s. 43
8. Karwowska M., Dylematy macierzyństwa tworzonego dla niepełnosprawnego dziecka. [w:] A. Zych, A. Nowicka (red.). By człowiek nie musiał cierpieć, Wrocław: Wydawnictwo Naukowe Dolnośląskiej Szkoły Wyższej, 2007, s. 213–224.

9. Cytowska B., Sytuacja rodziców dzieci i młodzieży z głęboką niepełnosprawnością intelektualną, w: Człowiek z niepełnosprawnością intelektualną, red. Z. Janiszewska-Niecioruk, Kraków 2003, s. 174.
10. Twardowski A. , Sytuacja rodzin dzieci niepełnosprawnych, w: Dziecko niepełnosprawne w rodzinie, red. I. Obuchowska, Warszawa 1995, s. 21.
11. Łukasik D., Niepełnosprawność dziecka a funkcjonowanie rodziny, Studia Gdańskie TOM XLVII, 2020, s. 275 - 280
12. Sendeczka E., Funkcjonowanie społeczne rodziny z dzieckiem niepełnosprawnym, Neurologia Dziecięca 19/2010, nr 37, s.31
13. Gałkowski, T. (red.), Dziecko autystyczne i jego rodzice, Warszawa, Wyd. Nauk. TWK., 1984, s. 46
14. Marzec A., Aktywność fizyczna w procesie wspomagania rozwoju dzieci ze specjalnymi potrzebami edukacyjnymi, Akademia Jana Długosza w Częstochowie w: Pedagogika Przed-szkolna i Wczesnoszkolna Vol. 5 2/2 (10/2)/2017, s. 414
15. Zaremba L. , Specjalne potrzeby rozwojowe i edukacyjne dzieci i młodzieży. Identyfikowanie SPR i SPE oraz sposoby ich zaspokajania. Warszawa: Ośrodek Rozwoju Edukacji, 2014, s. 15
16. Wojciechowski F., Niepełnosprawność Rodzina Dorastanie, Żak, Warszawa, 2007, s. 31

Heterogeniczność i podtypy otyłości – choroby interdyscyplinarnej XXI wieku

Heterogeneity and subtypes of obesity, an interdisciplinary disease of the 21st century

Sara Bień^{1*}

¹*Studenckie Koło Naukowe Biochemików UR CELL, Uniwersytet Rzeszowski;
sarabien2001@interia.pl (autor korespondencyjny)*

WPROWADZENIE

Racjonalny wybór pożywienia pod względem makroskładników i ich ilości, sposobu podania oraz pory spożywania ma niesamowity wpływ na wzrost i rozwój człowieka [1]. Zaburzenia odżywiania w dobie XXI wieku stanowią jeden z najpoważniejszych problemów medycznych i społecznych dla zdrowia publicznego [3]. Chorobą, która stała się wręcz epidemią jest otyłość. Pomimo, że wśród młodych ludzi duży niepokój wzbudza anoreksja. Rozpoczynająca się w okresie dojrzewania ze szczególnym nasileniem w okresie licealnym, szczególnie u dziewcząt podążających za trendami mody. Obie choroby wpływają na zdrowie i samopoczucie, jednak nadwaga i otyłość są główną przyczyną większości zaburzeń odżywiania [1].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje nadwagę i otyłość (łac. *obesitas*) jako nieprawidłowe i nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, które jest efektem utrzymującego się przez dłuższy czas dodatniego bilansu energetycznego, tzn. stanu, w którym podaż energii przewyższa wydatek energetyczny i stanowi zagrożenie dla zdrowia [7]. Otyłość to schorzenie, które stanowi globalny problem, szczególnie wśród dzieci i młodzieży, a częstotliwość jej występowania wciąż rośnie [2]. Otyłość i nadwaga to nadmierne nagromadzenie tkanki

tłuszczowej w organizmie, z tym że przy otyłości zwiększenie osiąga miano patologicznego. Nadwaga to przekroczenie prawidłowej masy ciała o 10%, zaś otyłość o 20%. Wskaźnikiem, którym posługują się lekarze i dietetycy oceniając prawidłowość masy ciała jest BMI – Body Mass Index. To właśnie ta skala określa stosunek wzrostu do wagi [1]. Nie jest ona wskazana dla wszystkich i może mieć ograniczona dokładność zwłaszcza dla sportowców [6].

Masa ciała	BMI
Niedowaga	<18,5
Prawidłowa masa ciała	18,5-24,9
Nadwaga	25-29,5
Otyłość I stopnia	30-34,9
Otyłość II stopnia	35-39,5
Otyłość III stopnia	>/ 40

Tabela 1. Klasyfikacja masy ciała na podstawie BMI – Body Mass Index

OTYŁOŚĆ

Otyłość jest chorobą przewlekłą, która ma również skłonności do nawrotów. Występują różne typy otyłości w zależności od miejsca rozmieszczenia tkanki tłuszczowej na ciele człowieka. Gdy podściółka tłuszczowa jest rozmieszczona w głównej mierze na brzuchu, określa się ją mianem androidalnej, zaś gdy na udach i pośladkach – gynoidalnej [8].

Otyłość może prowadzić do wielu chorób, również interdyscyplinarnych takich jak choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, zaburzenia mięśniowo-nerwowe i nowotwory [6]. Badania nie wykazują znaczących różnic między stopniem otyłości, a częstością występowania zaburzeń jakościowego stanu odżywiania [4]. Spośród czynników ekonomiczno-społecznych, które mogą mieć wpływ na wartość BMI są takie składowe jak miejsce zamieszkania, rodzaj wykonywanej pracy, wykształcenie, wykonywana aktywność fizyczna, a także poziom życia [5]. W przeglądzie literatury wielokrotnie dowiedziono, że choroby takie jak cukrzyca, nowotwory i inne sercowo-naczyniowe nie stanowią różnic w BMI, między osobami nie mającymi tych schorzeń [5].

HETEROGENICZNOŚĆ W OTYŁOŚCI

Otyłość posiada heterogeniczność fenotypu, na który składają się nie tylko geny i cząsteczki, ale również środowisko i społeczeństwo. Wyróżniamy różne typy otyłości: centralną – gdzie kształt ciała przypomina jabłko, a ryzyko powikłań metabolicznych jest znacznie większe, oraz obwodową – gdzie kształt ciała przypomina gruszkę i ryzyko chorób metabolicznych jest mniejsze [9].

OTYŁOŚĆ METABOLICZNIE ŁAGODNA MHO

Otyłość metabolicznie łagodna (MHO) stanowi 6-40% otyłej populacji. Jednolita definicja MHO nie jest znana, jednak warunkiem koniecznym do zdefiniowania tego typu otyłości jest BMI ≥ 30 kg/m² [25]. Dla większości chorych na otyłość metaboliczną prawidłowy poziom insuliny, wskaźniki insulinooporności dla wskaźników oceny modeli homeostatycznych (HOMA), białko C-reaktywne oraz interleukina 6 są zbliżone do zdrowej popu-

lacji. Dodatkowo wyniki HOMA nie są specyficzne dla żadnego typu otyłości, zaś w MHO następuje wzrost leptyny. Wzrost tego biomarkera sprawia, że jest ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego i dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego. Badania pokazują, że problemy zdrowotne u osób chorych na otyłość metabolicznie łagodną mogą być poważniejsze niż w grupie osób niezdrowych metabolicznie [10,11,12,13,14,15]. Niektóre nieprawidłowości kardiometaboliczne zostały zaakceptowane w kategorii MHO (Tabela 2) [26].

Kryterium	BioSHaRE-EU (Mniej rygorystyczne)	BioSHaRE-EU (Rygorystyczne)	Lavie et al.
Klasyfikacja otyłości	BMI ≥ 30 kg/m ² + wszystkie kryteria	BMI ≥ 30 kg/m ² + wszystkie kryteria	BMI ≥ 30 kg/m ² + 1 do 4 kryteriów
Ciśnienie krwi	≤ 140 mmHg	≤ 130 mmHg	≤ 130 mmHg
Ciśnienie skurczowe	–	≤ 85 mmHg	≤ 85 mmHg
Ciśnienie rozkurczowe	≤ 90 mmHg	–	–
Brak leczenia nadciśnienia	Tak	Tak	Tak
Poziom glukozy	≤ 7.0 mmol/l	≤ 6.1 mmol/l	≤ 5.6 mmol/l
Brak leczenia cukrzycy typu 2	Tak	Tak	Tak

Trójglicerydy na czczo	≤ 1.7 mmol/l	≤ 1.7 mmol/l	≤ 1.7 mmol/l
Trójglicerydy – stan nie na czczo	≤ 2.1 mmol/l	≤ 2.1 mmol/l	–
Brak leczenia hipertriglicydemii	Tak	Tak	Tak
HDL-cholesterol (mężczyźni)	> 1.03 mmol/l	> 1.03 mmol/l	> 1.0 mmol/l
HDL-cholesterol (kobiety)	> 1.3 mmol/l	> 1.3 mmol/l	> 1.3 mmol/l
Brak leczenia niskiego HDL	Tak	Tak	Tak
Brak diagnozy CVD	Tak	Tak	–

Tabela 2. Proponowane kryteria ujednoliconej definicji metabolicznie zdrowej otyłości u dorosłych.

OTYŁOŚĆ PRAWIDŁOWA METABOLICZNIE (MANW)

Otyłość metabolicznie prawidłowa charakteryzuje się występowaniem nadwagi i otyłości centralnej, zespołu metabolicznego oraz choroby sercowo-naczyniowej. Od otyłości metabolicznie łagodnej różni się poziomem poposiłkowej glukozy we krwi, cholesterolu, lipoprotein oraz dużej gęstości trójglicerydów [16,17,18]. Częstość występowania MHNW wynosi 54,84%. Osoby chore mają istotnie wyższe wartości prędkości fali tętna w stawie ramienno-kostkowym i maksymalnej grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej niż osoby z MHO [27]. Pomimo tego MANW nie

wykazało powiązań z problemami ze zdrowiem psychicznym ani jakością życia [28].

ZABURZENIA OTYŁOŚCI METABOLICZNEJ PRZY PRAWIDŁOWEJ MASIE CIAŁA (MONW)

Zaburzenia metaboliczne bez otyłości posiadają osoby z nieprawidłowym metabolizmem bez otyłości (MANO). Najczęściej problem dotyczy zaburzonego metabolizmu przy prawidłowym BMI bez wizualnych oznak otyłości. Na podstawie dotychczas przeprowadzanych badań w grupie MONW można stwierdzić, że nadmierne gromadzenie się tłuszczu, głównie trzewnego, niekorzystnie wpływa zarówno na profil lipidowy, ciśnienie krwi, nasila procesy zapalne i zakrzepowe, a także stres oksydacyjny. U takich chorych może rozwinąć się stan przedcukrzycowy oraz ograniczona dyslipidemia [19,20,21]. Za kluczowe zaburzenia w MONW uznawane są zwiększona ilość tłuszczu trzewnego i podskórnego w okolicy brzucha, insulinooporność i hiperinsulinemia [30]. Zaburzenia MONW są uznawane za czynniki rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. Świadomość związku między zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak MONW, a wyższym ryzykiem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i innych powiązanych chorób skłania do podjęcia działań mających na celu stworzenie odpowiednich modeli diagnostycznych, które pozwolą na skuteczne wykrywanie osób z nieprawidłowościami metabolicznymi wśród osób o prawidłowej masie ciała. Takie działania mają decydujące znaczenie w zapobieganiu i leczeniu chorób [29].

OTYŁOŚĆ SARKOPENICZNA

Otyłość sarkopeniczna jest definiowana jako obecność postępującej i uogólnionej utraty masy mięśniowej i siły związanej ze szkodliwymi skutkami, takimi jak upadki, złamania, kruchość i śmiertelność [31]. Otyłość sarkopeniczna to zmniejszenie masy beztłuszczowej z dodatkowymi czynnikami, takimi jak starszy wiek, palenie tytoniu, miażdżyca, choroby płuc. W tym przypadku dochodzi do spadku masy mięśni szkieletowych i ich siły. Choroba może wystąpić u osób w każdym wieku. Sarkopenia częściej dotyka osoby starsze, ale postępujący spadek masy mięśniowej zaczyna się, gdy osoba osiąga wiek 40 lat, a po 50. roku życia masa mięśniowa zmniejsza się corocznie o 1%–2% [31]. U chorych stwierdza się wzrost skurczowego ciśnienia krwi oraz mogą wzrosnąć poziomy markerów zapalnych [22,23]. Otyłość sarkopeniczna wydaje się być poważniejszym schorzeniem niż sama otyłość, ponieważ wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia chorób, takich jak choroby układu krążenia, zmniejszona gęstość mineralna kości i śmiertelność [32]. Z powodu stale starzejącej się populacji częstość występowania otyłości sarkopenicznej wzrasta [32].

PODSUMOWANIE

Otyłość stanowi coraz większy problem w XXI wieku, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych prowadząc do zaburzeń w organizmie człowieka. Świadomość medyków oraz pacjentów na temat otyłości oraz jaki wpływ ma na zdrowie jest już na bardzo dobrym poziomie. Coraz częściej w zaleceniach lekarskich pojawia się zapis zredukowania masy ciała. Tak samo jak wśród pracowników służby zdrowia pojawiają się dietetycy, których zadaniem jest edukowanie pacjentów na temat jak ważne jest odżywianie i aktywność fizyczna. Dostępne są też programy, w których pacjenci za pomocą środków farmakologicznych, bądź też operacji mogą zreduko-

wać masę ciała. Pomimo, że wszystkie osoby otyłe mają podwyższony poziom tkanki tłuszczowej w organizmie poszczególne typy różnią się heterogenicznie. Istnieje wiele różnic w typach otyłości, a obecne kryteria pomagają w diagnozowaniu i leczeniu.

PIŚMIENNICTWO

1. Pietrzak, Paulina, Kinga Wolak, and Agata Szcześnik. "Zaburzenia odżywiania jako problem społeczny w czasach współczesnych." НАУКОВОЇ ПІДГОТОВКИ ФАХІВЦІВ (2024): 181.
2. Boczoń, Mateusz. "Ocena rocznego programu leczenia otyłości dziecięcej-z uwzględnieniem podziału na otyłość prostą oraz monogenową." (2024).
3. Idzik, Gabriela. "Nawyki żywieniowe a otyłość u dzieci w wieku szkolnym." (2024).
4. Kaczmarczyk, Konrad. "Kompleksowa charakterystyka populacji pacjentów pediatrycznych z otyłością z uwzględnieniem oceny stanu odżywienia i powikłań metabolicznych." (2024).
5. Kolarska, Karolina. "Analiza zależności pomiędzy BMI a stanem zdrowia i wybranymi elementami stylu życia u dorosłych osób." (2024).
6. Walczak, Patrycja, et al. "Otyłość jako wielowymiarowy problem w systemie opieki zdrowotnej-przegląd literatury Obesity as a multidimensional problem in the health care system-literature review Jakub Grzybowski Uniwersytet Medyczny w Lublinie <https://orcid.org/0000-0002-2110-7304>." (2023).
7. Bąk-Sosnowska M., Białkowska M., Bogdański P., Chomiuk T., Gałązka-Sobotka M., Hołlecki M., Jarosińska A., Jezierska M., Kamiński P., Kłoda K., Kręgielska-Narożna M., Lech M., Mamcarz A., Mastalerz-Migas A., Matyjaszek-Matuszek B., Ostrowska L., Płaczkiwicz-Jankowska E., Stachowska E., Stelmach-Mardas M., Szeliga J., Szulińska M., Walczak M., Wyleżoł M.: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. Med. Prakt. wyd. specj.; maj 2022: 1–87
8. Daria Przybylska, Maria Kurowska, Piotr Przybylski, Otyłość i nadwaga w populacji rozwojowej, „Hygeia Public Health”; 2012, 47(1): 28-35
9. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. Mol Aspects Med. 2013;34:1–11. doi: 10.1016/j.mam.2012.10.001. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ. Does Metabolically Healthy Obesity Exist? Nutrients. 2016;8. doi: 10.3390/nu8060320. pii: E320. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Perreault M, Zulyniak MA, Badoud F, Stephenson S, Badawi A, Buchholz A, et al. A distinct fatty acid profile underlies the reduced inflammatory state of metabolically healthy obese individuals. PLoS One. 2014;9:e88539. doi: 10.1371/journal.pone.0088539. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Ferrer R, Pardina E, Rossell J, Oller L, Viñas A, Baena-Fustegueras JA, et al. Morbidly 'healthy' obese are not metabolically healthy but less metabolically imbalanced than those with type 2 diabetes or dyslipidemia. Obes Surg. 2015;25:1380–91. doi: 10.1007/s11695-014-1528-z. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

13. Bradshaw PT, Monda KL, Stevens J. Metabolic syndrome in healthy obese, overweight, and normal weight individuals: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Obesity* (Silver Spring) 2013;21:203–9. doi: 10.1002/oby.20248. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Wang YC, Liang CS, Gopal DM, Ayalon N, Donohue C, Santhanakrishnan R, et al. Pre-clinical systolic and diastolic dysfunctions in metabolically healthy and unhealthy obese individuals. *Circ Heart Fail.* 2015;8:897–904. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002026. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Chang Y, Kim BK, Yun KE, Cho J, Zhang Y, Rampal S, et al. Metabolically-healthy obesity and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2679–86. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.042. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
16. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, et al. Normal-weight central obesity: Implications for total and cardiovascular mortality. *Ann Intern Med.* 2015;163:827–35. doi: 10.7326/M14-2525. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Salgado AL, Carvalho Ld, Oliveira AC, Santos VN, Vieira JG, Parise ER. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arq Gastroenterol.* 2010;47:165–9. doi: 10.1590/s0004-28032010000200009. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
18. Mojiminiyi OA, Abdella NA, Al Mohammedi H. Higher levels of alanine aminotransferase within the reference range predict unhealthy metabolic phenotypes of obesity in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2010;12:301–8. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00238.x.[DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
20. Højland Ipsen D, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Normal weight dyslipidemia: Is it all about the liver? *Obesity* (Silver Spring) 2016;24:556–67. doi: 10.1002/oby.21443. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
21. Nagatomo A, Nishida N, Fukuhara I, Noro A, Kozai Y, Sato H, et al. Daily intake of rosehip extract decreases abdominal visceral fat in preobese subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:147–56. doi: 10.2147/DMSO.S78623. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, Goldani MZ, Kac G, Cardoso VC, et al. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PLoS One.* 2013;8:e60673. doi: 10.1371/journal.pone.0060673.[DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Tyrovolas S, Koyanagi A, Olaya B, Ayuso-Mateos JL, Miret M, Chatterji S, et al. Factors associated with skeletal muscle mass, sarcopenia, and sarcopenic obesity in older adults: A multi-continent study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7:312–21. doi: 10.1002/jcsm.12076. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
24. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21:366–74. doi: 10.1097/MCO.0000000000000496. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
25. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev.* 2014 Oct;15(10):781-90. doi: 10.1111/obr.12198. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25040597.

26. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020 May 1;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/endrev/bnaa004. PMID: 32128581; PMCID: PMC7098708.
27. Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH, Choi KM. Association of metabolically abnormal but normal weight (MANW) and metabolically healthy but obese (MHO) individuals with arterial stiffness and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014 May;234(1):218-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.033. Epub 2014 Mar 16. PMID: 24681911.
28. Kim SR, Kim HN, Song SW. Associations Between Mental Health, Quality of Life, and Obesity/Metabolic Risk Phenotypes. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020 Sep;18(7):347-352. doi: 10.1089/met.2020.0028. Epub 2020 May 19. PMID: 32429802.
29. Pluta W, Dudzińska W, Lubkowska A. Metabolic Obesity in People with Normal Body Weight (MONW)-Review of Diagnostic Criteria. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jan 6;19(2):624. doi: 10.3390/ijerph19020624. PMID: 35055447; PMCID: PMC8776153.
30. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Maruyama N, Morioka K, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2003 Aug;26(8):2341-4. doi: 10.2337/diacare.26.8.2341. PMID: 12882859.
31. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol.* 2012 Jul 11;3:260. doi: 10.3389/fphys.2012.00260. PMID: 22934016; PMCID: PMC3429036.
32. Wei S, Nguyen TT, Zhang Y, Ryu D, Gariani K. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun 30;14:1185221. doi: 10.3389/fendo.2023.1185221. PMID: 37455897; PMCID: PMC10344359.

Dieta wegańska w prewencji wybranych chorób

Vegan diet in the prevention of selected diseases

Marta Żebrowska - Gamdzyk^{1*}

¹*Zakład Dietetyki, Akademia Łomżyńska; mzebrowska@al.edu.pl (autor korespondencyjny)*

WPROWADZENIE

W ostatnich latach dieta wegańska zyskała na popularności. Szacuje się, że jej rozpowszechnienie w Europie wynosi od 1 do 10% [1, 2]. Główną zasadą stosowania diet wegańskich jest odrzucenie wszelkich produktów pochodzenia zwierzęcego. W jadłospisie weganina znajdują się wyłącznie warzywa, owoce, nasiona, orzechy, rośliny strączkowe, oleje roślinne, zboża oraz ich przetwory. Chociaż są to produkty bardzo zasobne w składniki odżywcze, witaminy i minerały, nieprawidłowo zbilansowana dieta roślinna może doprowadzić do powstania niedoborów w organizmie człowieka. Przy prowadzeniu wegańskiego sposobu żywienia pozyskanie wielu składników może być nieco trudniejsze w porównaniu z tradycyjnym. W planowaniu jadłospisu należałoby zwrócić szczególną uwagę na takie składniki jak białko, żelazo, wapń, kwasy tłuszczowe omega-3, witamina D czy B12 w trosce o zdrowie i dobre samopoczucie pacjenta. Istnieją jednak dowody, że prawidłowo zbilansowana dieta wegańska jest kompletna pod względem odżywczym [3].

Diety roślinne odgrywają szczególnie istotną rolę w przeciwdziałaniu chorobom, między innymi poprzez dużą zawartość błonnika pokarmowego. Jego działanie obejmuje opóźnianie opróżniania żołądka oraz opóźnianie wchłaniania glukozy. Reguluje on również cykl wypróżnień, prze-

ciwdziałając zaparciom, a także opisano jego pozytywny wpływ na mikrobiotę jelitową [4, 5, 6].

Pokarmy roślinne są zasobnym źródłem przeciwutleniaczy takich jak beta-karoten czy też witamina C, których rola w zapobieganiu chorobom jest szeroko znana. Dieta wegańska bogata jest między innymi w karotenoidy. Mają one działanie przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwstarzeniowe i przeciwbakteryjne. Eliminują one wolne rodniki, a przez to blokują peroksydację lipidów, która wiąże się z uszkodzeniem komórek [3, 4, 6]. Badania wskazują, że weganie mają największe spożycie polifenoli (w tym karotenoidów) w porównaniu z innymi modelami żywieniowymi [7, 8]. Wydaje się zatem, że dieta roślinna ma szczególne właściwości w prewencji wielu chorób.

STOSOWANIE DIETY WEGAŃSKIEJ W PREWENCJI WYBRANYCH CHOROÓB

Zespół metaboliczny

Zespół metaboliczny (ZM) definiuje się jako współistnienie otyłości z dwa z trzech poniższych kryteriów: podwyższonym ciśnieniem tętniczym, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej lub zaburzeniami lipidowymi. Niestety, w Polsce rozpowszechnienie ZM jest coraz wyższe. W 2014 roku zdiagnozowano go u 33% kobiet i 39% mężczyzn [9]. Diety wegańskie wpływają na ograniczone spożycie energii przez pacjentów, ponieważ produkty roślinne mają mniejszą wartość kaloryczną, a także mniejszą zawartość tłuszczu. W badaniu przeprowadzonym przez Kahelova i wsp. [10] wzięło udział 168 dorosłych kobiet i mężczyzn, których BMI wynosiło pomiędzy 28 a 40 kg/m² bez współistniejących chorób. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy wegańskiej o niskiej zawartości tłuszczu lub grupy kontrolnej. Po 16 tygodniach w grupie stosującej dietę roślinną masa

ciała spadła istotnie. Dodatkowo, u pacjentów tych poprawiła się wrażliwość na insulinę.

Badania przeprowadzone wśród Adwentystów Dnia Siódmego, którzy stosują diety bez produktów zwierzęcych, wykazały u nich niższe stężenie trójglicerydów, glukozy, niższe BMI. Stężenie frakcji HDL-cholesterolu było natomiast porównywalne do reszty populacji [11]. Agra-wal i wsp. [12] dowiedli, że weganie rzadziej chorują na otyłość i cukrzycę typu 2 niż wszystkożercy. Podobne wyniki dostarczyło badanie prowadzo-ne przez Turner-McGrievy [13], w którym otyli pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z sześciu grup: wszystkożerne, półwegetariańskiej, pesco-wegetariańskiej, wegetariańskiej lub wegańskiej, bez żadnych ogra-niczeń dotyczących ilości pożywienia. Po 6 miesiącach interwencji naj-wiekszy spadek masy ciała zaobserwowano w grupie wegańskiej (-7,5%) i wegetariańskiej (-6,3%) w porównaniu z pozostałymi grupami (-3,2%). W badaniu tym zanotowano istotnie większe spożycie błonnika w dietach roślinnych w porównaniu do wszystkożernych. Uwypukla to rolę błonnika w redukcji masy ciała.

Choroba Alzheimera (AD)

Choroba Alzheimera (AD) jest to postępujące z wiekiem schorzenie, które charakteryzuje się zaburzeniem funkcji poznawczych i upośledzeniem pa-mięci. Jest jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. Stanowi również główną przyczyną demencji wśród seniorów. Rosnąca liczba pacjen-tów z zaburzeniami funkcji poznawczych jest wyzwaniem dla społeczeństwa [14, 15]. Szacuje się, że na świecie na chorobę Alzheimera obecnie choruje około 39 milionów pacjentów. W związku ze starzeniem się społeczeństwa, w roku 2050 liczba ta może wynosić nawet 98-106 milionów. Rosnąca liczba diagnozowanych przypadków jest wyzwaniem dla systemu opieki [16]. Czynniki ryzyka AD można podzielić na niepoddające się modyfikacji (wiek, płeć, uwarunkowania rodzinne) oraz poddające się modyfikacji (nadciśnienie tętni-

cze, cukrzycę typu 2, brak aktywności fizycznej, niski poziom wykształcenia, nieprawidłowa dieta). Jednym z kluczowych elementów stylu życia, który pacjent może modyfikować jest dieta [17].

Dieta wegańska może mieć korzystny wpływ na profilaktykę choroby Alzheimera poprzez wysokie spożycie warzyw i owoców. Wykazano, że zwiększone spożycie warzyw i owoców może zmniejszać ryzyko demencji i zaburzeń funkcji poznawczych. Dodatkowo, ich antyoksydacyjny potencjał może hamować powstawanie zmian zapalnych w mózgu [17, 18].

Obecnie brak jest jednoznacznych dowodów dających jasny wniosek czy dieta wegańska jest istotnym elementem profilaktyki choroby Alzheimera. Z jednej strony udział tłuszczów nasyconych i cholesterolu w diecie wegańskiej jest niewielki, co przyczynia się do zdrowego profilu lipidowego, a stanowi to ważny czynnik prewencji choroby Alzheimera. Dodatkowo, bogata jest ona w fitoskładniki, przeciwutleniacze i błonnik pokarmowy, które pomagają zachować funkcje poznawcze. Z drugiej zaś strony, weganie są bardziej narażeni na niedobory DHA, witaminy B₁₂ czy witaminy D, które również są ważne w prewencji chorób neurodegeneracyjnych. Pytanie to wymaga dalszych badań [17].

Cukrzyca typu 2

Cukrzycą nazywa się grupę chorób metabolicznych, które charakteryzują się hiperglikemią. Przyczyną hiperglikemii jest zaburzone wydzielanie i/lub działanie insuliny. Nieleczona cukrzyca prowadzi do uszkodzenia m.in.: oczu, nerek, nerwów, serca czy naczyń krwionośnych. Objawy cukrzycy typu 2 są na tyle niespecyficzne, że często pacjenci bagatelizują je. Zalicza się do nich: nasiloną diurezę, wzmożone pragnienie, osłabienie i senność. Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano, że w 2018 roku liczba chorych na cukrzycę typu II wynosiła 2,9 miliona. Niepokojący jest fakt, że zachorowalność wśród pacjentów dorosłych wzrosła o 13,7%. Statystyki jedno-

znacznie wskazują, że co jedenasta osoba choruje na cukrzycę typu 2. Wykazano, że ilość i rodzaj spożywanego białka i rodzaj tłuszczów mają działanie zarówno w leczeniu, jak i w zapobieganiu zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Badania jednoznacznie wskazują, że wysokie spożycie warzyw, w tym warzyw korzeniowych oraz liściastych, orzechów i pełnoziarnistych produktów zbożowych redukuje ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2. Jednocześnie wysoki udział w diecie produktów zwierzęcych, takich jak: czerwone mięso i mięso przetworzone sprzyja jej występowaniu [20].

W porównaniu z dietami wszystkożernymi, diety wegańskie są na ogół bogatsze w błonnik i zawierają mniej tłuszczów nasyconych i białka. Wykazano, że długotrwałe spożycie warzyw koreluje z różnorodnością mikroflory jelitowej, a wyższe spożycie błonnika zwiększa częstość występowania mikroorganizmów związanych ze zdrowym jelitem. W dietetycznym leczeniu cukrzycy to właśnie błonnik ma szczególne znaczenie [21]. Według Barbera i wsp., [5] badanie obserwacyjne wykazało związek między zwiększonym stosunkiem błonnika pokarmowego a znacznym obniżeniem HbA1C w porównaniu z ogólnym spożyciem węglowodanów.

W badaniu Tonstand i wsp. (22) wzięło udział 15 200 zdrowych mężczyzn i 26 187 zdrowych kobiet. Badano rodzaj stosowanej diety (wegańska, laktoowogetariańska, pescowegetariańska, semiwegetariańska oraz niewegetariańska) na częstość występowania cukrzycy typu 2 w ciągu 2 lat. Po upływie założonego czasu, cukrzycę typu 2 najczęściej diagnozowano u pacjentów stosujących dietę niewegetariańską (2,12%), najrzadziej zaś u wegan (0,54%). W metaanalizie z 2014 roku wykazano pozytywny wpływ diet wegańskich na poprawę glikemii w cukrzycy [23]. W Holandii przeanalizowano zależność między przestrzeganiem diety bogatej w produkty roślinne i niską zawartością produktów zwierzęcych a częstością występowania i nasileniem insulinooporności (IO), stanu przedcukrzycowego i cukrzycy typu 2. IO oceniana była na podstawie wskaźnika *Homeostatic Model Assessment -Index* (HOMA-IR), a inne dane zebrano z rejestru lekarzy rodzinnych. Badanie wy-

kazało, że wyższy wskaźnik zgodności z modelem diety roślinnej wiązał się z niższym ryzykiem występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej [24].

W związku z tym, że w Polsce i na świecie liczba przypadków cukrzycy wciąż wzrasta należy szukać metod jej zapobiegania. Jedną z nich niewątpliwie jest zmiana stylu życia, a razem z nią zmiany w sposobie żywienia.

Nadwaga i otyłość

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*WHO*) z 2021 roku 26% populacji świata ma nadwagę, a 13% jest otyłych. Większy problem z nadmierną masą ciała wykazują mieszkańcy Ameryki i Europy niż Afryki czy Azji. Nadwaga i otyłość charakteryzuje się nadmiernym i często nieprawidłowym gromadzeniem się tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka. Prowadzi to do wzrostu ryzyka zachorowania na choroby układu krążenia, cukrzycę typu 2, zaburzenia metaboliczne, chorób układu mięśniowo-sercowego czy też bezpłodności. Szacuje się, że nawet 90% przypadków zachorowania na cukrzycę typu 2 i 80% przypadków chorób układu sercowo – naczyniowego dałoby się uniknąć za pomocą zdrowego stylu życia. Nadwaga i otyłość są także związane z wyższym poziomem lęku u pacjenta i z występowaniem depresji, co w połączeniu z niską akceptacją społeczną przynosi pogorszenie jakości życia. Wykazano, że BMI (*Body Mass Index*) w zakresie 30-35 kg/m² zwiększa śmiertelność o 45% [25].

Badania obserwacyjne wykazały, że osoby stosujące diety wegańskie charakteryzują się niższym współczynnikiem masy ciała niż osoby wszystkożerne. Davey i wsp. (26) przeprowadzili badanie na 65 429 osób (w tym 2596 wegan) reprezentujących różne grupy żywieniowe (nie wegetarianie, pescowegetarianie, laktoowegetarianie i weganie). Najniższym wskaźnikiem BMI charakteryzowali się weganie (22,49 kg/m² mężczyźni i 21,98 kg/m² kobiety), najwyższym natomiast nie wegetarianie (24,42 kg/m² mężczyźni i 23,52 kg/m² kobiety). Osoby na pozostałych dietach wykazywały pośrednie wartości BMI.

Osoby niedostarczające produktów pochodzenia zwierzęcego w swoim modelu żywienia w porównaniu z osobami nieograniczającymi mięsa spożywają większe ilości błonnika pokarmowego, białka roślinnego oraz mniejsze nasyconych kwasów tłuszczowych. Są to aspekty bardzo ważne w kontekście redukcji masy ciała. Badanie *The Board Study* (27) prowadzone przez 12 miesięcy wykazało znaczną poprawę wskaźników chorób układu krążenia (takich jak np. stężenie cholesterolu frakcji LDL) w grupie wegan w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano imponujący spadek masy ciała w grupie wegańskiej, który po 6 miesiącach wynosił 12 kg. W grupie kontrolnej natomiast wyniósł on zaledwie 1,6 kg. Należy również podkreślić, że w drugim półroczu badania w grupie wegańskiej utracone kilogramy nie wracały, a nawet spadek masy ciała nadal był imponujący i wyniósł 11,5 kg.

W obecnej sytuacji na świecie, kiedy współczynnik występowania nadwagi i otyłości jest wysoki należy szukać rozwiązań, które w sposób trwały pomogą przynajmniej zatrzymać niepokojące statystyki.

DIETA WEGAŃSKA U DZIECI I MŁODZIEŻY

Jednoznacznie można stwierdzić, że dieta wegańska zyskuje na popularności, szczególnie w grupie wiekowej 15 – 34 lata. Ponieważ pokrywa się to z wiekiem rozrodczym kobiet, istnieją poważne obawy dotyczące dostarczenia niezbędnych składników odżywczych istotnych dla kobiet ciężarnych i karmiących piersią. Dodatkowo, rodzice na dietach wegańskich bardzo często praktykują ten styl odżywiania u swoich dzieci. Toczy się debata naukowa czy dieta pozbawiona produktów pochodzenia zwierzęcego jest bezpieczna dla dzieci, ponieważ ich zapotrzebowanie w przeliczeniu na kilogram masy ciała jest wyższe niż u dorosłych. Szwajcarscy pediatrzy alarmują, że stosowanie ścisłych diet wegańskich w populacjach kobiet ciężarnych i dzieci może doprowadzić do niedoborów. Jednak ba-

dania prowadzone w Szwajcarii wykazały, że mimo znacznych różnic w spożyciu mikroelementów między populacją wszystkożerną, wegetariańską i wegańską, wszystkie trzy modele odżywiania są w stanie pokryć zapotrzebowanie na mikroelementy. Brytyjskie National Health Service w swoim stanowisku potwierdziło bezpieczeństwo odpowiednio zbilansowanej diety wegańskiej w każdym momencie życia, również dla kobiet ciężarnych i małych dzieci [28].

Badanie przeprowadzone przez Werder i wsp. (29) porównujące sposób żywienia dzieci niemieckich na modelu wszystkożernym, wegetariańskim i wegańskim wykazało, że nie ma między nimi istotnych różnic w spożyciu energii, a każda z grup przekracza zalecane dla dzieci w Niemczech spożycie białka (z tym, że dzieci w grupie wszystkożernej wykazywały najwyższe średnie spożycie protein). Dzieci ze wszystkich grup spełniały niemieckie zalecenia dotyczące spożycia tłuszczu (30-40% energetyczności). Również spożycie węglowodanów w żadnej z grup nie budziło zastrzeżeń. Jednak należy zauważyć, że dzieci z grupy spożywającej mięso miały wyższą zawartość cukrów dodanych w swoich jadłospisach. Bardzo istotne różnice wystąpiły natomiast w spożyciu błonnika w przeliczeniu na 1000 kcal. Najwyższą zawartością tego składnika mogły pochwalić się dzieci na diecie wegańskiej, następnie wegetariańskiej i na końcu dzieci wszystkożerne.

Trzeba pamiętać, że prawidłowe bilansowanie diet wegańskich dla dzieci może być trudne, należałoby zatem prowadzić je pod okiem specjalistów, zarówno lekarzy, jak i dietetyków. Często również potrzebna będzie indywidualnie dobrana suplementacja. Im bardziej restrykcyjna jest dieta i im młodsze jest dziecko, tym wyższe jest ryzyko niedoborów.

PODSUMOWANIE

Dieta wegańska polega na całkowitym wykluczeniu z jadłospisu wszelkich produktów pochodzenia zwierzęcego: mięsa, jaj, mleka czy miodu. Do motywów wprowadzania wegańskich restrykcji zalicza się: względy etyczne, wpływ na środowisko, a także aspekty zdrowotne. Większość posiłków spożywanych przez wegan ma bardzo korzystny wpływ na zdrowie przez wysoką zawartość błonnika, wielu witamin, antyoksydantów i polifenoli, dlatego też społeczeństwo, które coraz chętniej troszczy się o swoje zdrowie skłania się ku dietom roślinnym. Prawidłowo zbilansowana dieta wegańska nie powoduje u pacjentów niedoborów, a zwiększony udział produktów roślinnych w codziennym jadłospisie wydaje się być ważnym czynnikiem profilaktyki wielu chorób.

PIŚMIENNICTWO

1. Hargreaves SM, Rosenfeld DL, Moreira AVB, Zandonadi RP. Diety roślinne i wegetariańskie: przegląd i definicja tych wzorców żywieniowych. *Eur J Nutr.* (2023) 62:1109–21. doi: 10.1007/s00394-023-03086-z
2. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) . Deutschland, wie es isst: der BMEL-Ernährungsreport (2021). Dostępne online pod adresem: https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/Broschueren/ernaehrungsreport-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=5 (dostęp 10.11.2024)
3. Łuszczki E, Boakye F, Zielińska M, Dereń K, Bartosiewicz A, Oleksy Ł, Stolarczyk A. Dieta wegańska: składniki odżywcze, wdrożenie i wpływ na zdrowie dorosłych. *Nutr przedni.* 2023 9 listopada;10:1294497. doi: 10.3389/fnut.2023.1294497. Errata w: *Front Nutr.* 2024 Sty 05;10:1354336. doi: 10.3389/fnut.2023.1354336. PMID: 38024367; PMCID: PMC10665534.
4. Samtiya M, Aluko RE, Dhewa T, Moreno-Rojas JM. Potential health benefits of plant food-derived bioactive components: an overview. *Foods.* (2021) 10:839. doi: 10.3390/foods10040839
5. Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The health benefits of dietary fibre. *Nutrients.* (2020) 12:3209. doi: 10.3390/nu12103209
6. Marrone G, Guerriero C, Palazzetti D, Lido P, Marolla A, Di Daniele F, et al. . Vegan diet health benefits in metabolic syndrome. *Nutrients.* (2021) 13:817. doi: 10.3390/nu1303081
7. Majidinia M, Karimian A, Alemi F, Yousefi B, Safa A. Targeting miRNAs by polyphenols: novel therapeutic strategy for aging. *Biochem Pharmacol.* (2020) 173:113688. doi: 10.1016/j.bcp.2019.11368
8. Paquette M, Larqué ASM, Weisnagel SJ, Desjardins Y, Marois J, Pilon G, et al. . Strawberry and cranberry polyphenols improve insulin sensitivity in insulin-resistant, non-diabetic adults: a parallel, double-blind, controlled and randomised clinical trial. *Br J Nutr.* (2017) 117:519–31. doi: 10.1017/S0007114517000393

9. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, Dzida G, Jankowski P, Jaroszewicz J, Jaworski P, Kamiński K, Kapłon-Cieślicka A, Klocek M, Kukla M, Mamcarz A, Mastalerz-Migas A, Narkiewicz K, Ostrowska L, Śliż D, Tarnowski W, Wolf J, Wyleżoł M, Zdrojewski T, Banach M, Januszewicz A, Bogdański P Zespół metaboliczny — nowa definicja i postępowanie w praktyce Stanowisko PTNT, PTLO, PTL, PTH, PTMR, PTMSZ, sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK, „Klubu 30” PTK oraz sekcji Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej TChP, Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce Rok 2022, tom 8, nr 2 Strony: 1–26
10. Kahleova H, Rembert E, Alwarith J, Yonas WN, Tura A, Holubkov R, et al. . Effects of a low-fat vegan diet on gut microbiota in overweight individuals and relationships with body weight, body composition, and insulin sensitivity. *A Randomized Clinical Trial. Nutrients.* (2020) 12:2917. doi: 10.3390/nu12102917
11. Orlich M.J., Fraser G.E. Vegetarian diets in the Adventist Health Study 2: a review of initial published findings. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;100(Suppl 1):353S–358S. doi: 10.3945/ajcn.113.071233.
12. Agrawal S., Millett C.J., Dhillon P.K., Subramanian S.V., Ebrahim S. Type of vegetarian diet, obesity and diabetes in adult Indian population. *Nutr. J.* 2014;13(1):89. doi: 10.1186/1475-2891-13-89
13. Turner-McGrievy, G.M.; Davidson, C.R.; Wingard, E.E.; Wilcox, S.; Frongillo, E.A. Comparative Effectiveness of Plant-Based Diets for Weight Loss: A Randomized Controlled Trial of Five Different Diets. *Nutrition* 2015, 31, 350–358.
14. Yiannopoulou GK, Papageorgiou SG, Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update, *Journal of Central Nervous System Disease* Volume 12: 1–12, 2020
15. Szczudlik A, Barcikowska-Kotowicz M, Gabryelewicz T, Opala G, Parnowski T, Kuźnicki J, Rossa A, Sadowska A. Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimerera w Polsce. Raport RPO; 2016. ISBN 978-83-938366-5-9
16. NFZ o zdrowiu: choroba Alzheimerera i choroby pokrewne, 2022.
17. Katonova A, Sheardova K, Amlerova J, Angelucci F, Hort J. Effect of a Vegan Diet on Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 29;23(23):14924. doi: 10.3390/ijms232314924. PMID: 36499257; PMCID: PMC9738978.
18. Zhou Y., Wang J., Cao L., Shi M., Liu H., Zhao Y., Xia Y. Fruit and Vegetable Consumption and Cognitive Disorders in Older Adults: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front. Nutr.* 2022;9:871061. doi: 10.3389/fnut.2022.871061
19. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
20. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2017; 32(5): 363–375, doi: 10.1007/s10654-017-0246-y, indexed in Pubmed: 28397016.
21. Klimenko NS, Tyakht AV, Popenko AS, Vasiliev AS, Altukhov IA, Ischenko DS, et al. . Microbiome responses to an uncontrolled short-term diet intervention in the frame of the citizen science project. *Nutrients.* (2018) 10:576. doi: 10.3390/nu10050576
22. Tonstad S, Stewart K, Oda K, et al. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23(4): 292–299, doi: 10.1016/j.numecd.2011.07.004, indexed in Pubmed: 21983060
23. Kahleova H, Tura A, Hill M, et al. A plant-based dietary intervention improves beta-cell function and insulin resistance in overweight adults: a 16-week randomized clinical trial. *Nutrients.* 2018; 10(2), doi: 10.3390/nu10020189, indexed in Pubmed: 29425120.
24. Chen Z, Zuurmond MG, van der Schaft N, et al. Plant versus animal based diets and insulin resistance, pre diabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2018; 33(9): 883–893, doi: 10.1007/s10654-018-0414-8, indexed in Pubmed: 29948369.
25. Sadali UB, Kamal KKB, Park J, Chew HSJ, Devi MK. The global prevalence of overweight and obesity among nurses: A systematic review and meta-analyses. *J Clin Nurs.* 2023 Dec;32(23-24):7934-7955. doi: 10.1111/jocn.16861. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37775510.

26. Davey GK, Spencer EA, Appleby PN, et al. EPIC--Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33 883 meat-eaters and 31 546 non meat-eaters in the UK. *Public Health Nutr.* 2003; 6(3): 259–269, doi: 10.1079/PHN2002430, indexed in Pub med: 12740075.
27. Wright N, Wilson L, Smith M, et al. The BROAD study: A randomised controlled trial using a whole food plant-based diet in the community for obesity, ischaemic heart disease or diabetes. *Nutr Diabetes.* 2017; 7(3): e256, doi: 10.1038/nutd.2017.3, indexed in Pubmed: 28319109.
28. Sutter DO, Bender N. Nutrient status and growth in vegan children. *Nutr Res.* 2021 Jul;91:13-25. doi: 10.1016/j.nutres.2021.04.005. Epub 2021 May 18. PMID: 34130207.
29. Weder S, Hoffmann M, Becker K, Alexy U, Keller M. Energy, Macronutrient Intake, and Anthropometrics of Vegetarian, Vegan, and Omnivorous Children (1–3 Years) in Germany (VeChi Diet Study). *Nutrients.* 2019 Apr 12;11(4):832. doi: 10.3390/nu11040832. PMID: 31013738; PMCID: PMC6521189.

Funkcjonowanie psychospołeczne pacjentek po zabiegu mastektomii

Psychosocial functioning of patients after mastectomy

Karolina Kymona^{1*}, Anna Grajewska¹, Edyta Rysiak¹

¹Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; karolina.kymona@sd.umb.edu.pl (autor korespondencyjny)

WPROWADZENIE

Rak piersi, zaraz po raku płuc należy do najczęściej występujących nowotworów u kobiet w Polsce. W 2021 roku został zdiagnozowany u nieco ponad 21 tysięcy polskich pacjentek, z czego 6,4 tysiąca stanowiły przypadki śmiertelne [1]. Nowotwór piersi to równie powszechny problem na arenie globalnej. W skali światowej, plasuje się w czołówce najczęściej rozpoznawanych żeńskich nowotworów. Dane Światowej Organizacji Zdrowia wskazują, że w 2022 roku, na całym świecie został on wykryty u 2,3 miliona kobiet [2].

ZASADNICZA CZĘŚĆ PRACY

Mimo tak wysokiej zapadalności, jaką odnotowuje się w przypadku raka piersi zarówno w Polsce, jak i na świecie, niemożliwe jest określenie bezpośredniej przyczyny większości zachorowań. Wśród najczęściej wymienianych czynników, predysponujących do rozwoju nowotworu wskazuje się podeszły wiek, dziedziczne mutacje w obrębie genów BRCA1/BRCA2, incydenty nowotworowe występujące w przeszłości w rodzinie, nowotwory piersi w historii rodzinnej (ze szczególnym wskazaniem kobiet w wieku premenopauzalnym), wczesne rozpoczęcie miesiączkowania, późne wstąpienie w okres menopau-

zalny, zmiany nowotworowe piersi o charakterze łagodnym, ciąża geriatryczna lub brak ciąży, a także nadwagę i otyłość [3, 4].

Często wykorzystywanym w profilaktyce raka piersi narzędziem jest skala Gaila. Uwzględnia ona takie parametry jak: wiek pierwszej miesiączki, liczba wykonanych biopsji piersi, atypowość materiału biopsyjnego, wiek żywego porodu i zachorowalność na nowotwór piersi w historii rodzinnej wraz ze stopniem złośliwości. Należy jednak zaznaczyć, że wspomniana skala nie określa pewnego wystąpienia choroby, lecz klasyfikuje potencjalne ryzyko zachorowania, co jednocześnie może skłaniać do wdrożenia przez pacjentki odpowiedniej profilaktyki przeciwnowotworowej. Należy podkreślić jej istotne znaczenie w całym procesie chorobowym, ponieważ wczesne rozpoznanie i jak najszybsze rozpoczęcie leczenia są najskuteczniejszą metodą na wydłużenie życia lub nawet całkowite pokonanie nowotworu [3,5]. Pod pojęciem profilaktyki okołonowotworowej, ukierunkowanej na raka piersi rozumie się przed wszystkim działania, pozwalające na wczesne wykrycie zmiany nowotworowej. Z poziomu pacjentki jest to samobadanie piersi, które powinno być wykonywane regularnie, co miesiąc, od 18 r.ż., w tym samym dniu cyklu miesiączkowego. Spośród badań specjalistycznych wskazuje się natomiast mammografię – badanie, wykorzystujące promienie rentgenowskie, pozwalające na zobrazowanie zmian niewyczuwalnych w dotyku lub takich, które nie zostały wykryte w trakcie samobadania. W zależności od wieku, mammografia powinna być przeprowadzana z odpowiednią częstotliwością. Dla pacjentek z grupy wiekowej 50-59 lat zaleca się wykonanie badania raz na 24 miesiące, zaś u kobiet poniżej 60 r.ż. oraz w wyższych grupach wiekowych, tj. 70+, częstość badania mammograficznego ustala się indywidualnie, na podstawie potencjalnego, osobniczego ryzyka rozwoju nowotworu [3-6]. Wśród innych, dostępnych metod badań profilaktycznych występują także badanie palpacyjne w gabinecie lekarza specjalisty. Kobietom w wieku 20-39 lat zaleca się jego wykonanie raz na 3 lata, zaś w grupie wiekowej powyżej 40 r.ż. rekomenduje się zwiększenie częstotliwości do 12 miesięcy [5].

Proces leczenia raka piersi niewątpliwie można określić długotrwałym i niezwykle wymagającym. Schemat kuracji jest opracowywany indywidualnie dla każdego przypadku. Przy jego planowaniu angażuje się specjalistów z dziedzin takich jak chirurgia onkologiczna, onkologia kliniczna, radiologia czy przeżywająca w ostatnich latach niekwestionowany rozkwit psychoonkologia. Holistyczne spojrzenie na każdy przypadek zwiększa szanse na całkowite wyleczenie pacjentki lub przedłużenie życia nawet o kilka lat [3]. Kluczowym ogniwem, przy doborze leczenia, jest odpowiednia klasyfikacja nowotworu, której dokonuje się na podstawie parametrów takich jak: wielkość guza, stopień zaawansowania, rodzaj nowotworu, obecność przerzutów na odległych narządach czy wykrywalność specyficznych markerów - w przypadku raka piersi w grupie kluczowych, oznaczanych markerów wskazuje się HER2, receptory estrogenowe oraz progesteronowe. Pozyskana na drodze biopsji próbka materiału tkankowego, poddawana w dalszych etapach analizie histologicznej powinna zostać dokładnie sprawdzona w kierunku obecności tych markerów – głównie wspomnianego wcześniej HER2 [3,6]. W postępowaniu terapeutycznym wyróżnia się leczenie miejscowe i objawowe. Do metod leczenia objawowego zaliczamy: chemioterapię, radioterapię i hormonoterapię, zaś terapia miejscowa odnosi się do wszystkich zabiegów chirurgicznych [3]. Ingerencja chirurgiczna to nie tylko usunięcie guza, ale również dokładna obserwacja lokalnych węzłów chłonnych pod kątem występowania ewentualnych zmian metastatycznych. W zależności od rodzaju i lokalizacji masy nowotworowej, dobiera się indywidualny tok postępowania [6].

Pod pojęciem wyżej wspomnianego leczenia miejscowego rozumie się wszystkie działania z zakresu interwencji chirurgicznych, których celem jest usunięcie zmiany nowotworowej wraz z odpowiednim marginesem zdrowej tkanki gruczołowej piersi. W zaawansowanych przypadkach, u pacjentek, których nie można zakwalifikować do leczenia oszczędzającego wykonuje się amputację piersi (mastektomię). W zależności od tego, jak duży obszar tkanki

jest usuwany, wyróżnia się kilka rodzajów mastektomii, które zostały szczegółowo opisane w Tabeli 1 [7].

Lp.	Rodzaj mastektomii	Szczegółowy opis procedury
1	Mastektomia radykalna	Polega na wycięciu wszystkich tkanek piersi wraz z pachowymi węzłami chłonnymi;
2	Zmodyfikowana mastektomia radykalna	Amputacja piersi wraz z węzłami chłonnymi pachowymi, lecz z pozostawieniem mięśni piersiowych
3	Mastektomia prosta (całkowita)	Wycięcie całego gruczołu piersiowego bez naruszania węzłów chłonnych pachowych
4	Mastektomia oszczędzająca skórę (zabiegi odtwórcze)	Usunięcie tkanki gruczołowej oraz brodawki sutkowej, z uwzględnieniem późniejszego, chirurgicznego odtworzenia gruczołu piersiowego przy użyciu ekspandera i/lub implantu
5	Mastektomia oszczędzająca brodawki sutkowe	Rodzaj mastektomii, który daje najlepszy efekt estetyczny, przy jednocześnie wysokim ryzyku niedokrwienia i martwicy skóry oraz nawrotu choroby (w trakcie tego typu procedury pozostawione zostają ujścia gruczołów mlekowych, które mogą być prekursorem do nawrotu nowotworzenia)

Tabela 1. Rodzaje mastektomii [6-9].

Mastektomia, w związku ze swoją inwazyjnością, jest uważana za zabieg szpecący, a kobiety poddane amputacji piersi często borykają się z zaniżonym poczuciem własnej wartości. Niewątpliwym jest stwierdzenie, że piersi są wyznacznikiem kobiecości. Utrata tego typu „atrybutu” może znacząco wpływać na samopoczucie kobiet oraz postrzeganie siebie i swojej cielesności. Co więcej, postępowanie onkologiczne w bardzo wielu przypadkach nie ogranicza się tylko do mastektomii, ale również innych form leczenia np. chemioterapii czy radioterapii, które również mogą dotkliwie wpływać na sylwetkę mentalną kobiet. Oprócz utraty piersi, na skutek leczenia bardzo często dochodzi do utraty włosów, nadmiernego spadku lub przybierania masy ciała, czy wszystkich, innych cech, które rozumie się pod pojęciem straty dobrego i witalnego samopoczucia [10].

Biorąc pod uwagę wszystkie te zależności, należy wyraźnie podkreślić, istotę holistycznej pracy z pacjentkami onkologicznymi i otoczenie ich odpowiednim wsparciem – zarówno ze strony rodziny, bliskich jak i specjalistów z dziedzin takich jak psychologia czy psychiatria. Interdyscyplinarne leczenie, na które składa się również psychoterapia, będą miały kluczowe znaczenie w powrocie do pełni sił i odnalezieniu się w nowej, bezsprzecznie trudnej sytuacji. Amputację piersi bez wątpienia można traktować jako stratę. Jest to niezwykle intymne doświadczenie, które odbija piętno nie tylko na komforcie psychicznym, ale także utrudnia funkcjonowanie na płaszczyźnie społecznej. Na tle traumatycznej diagnozy, pacjentkom nierzadko towarzyszy stres, a mierzenie się z nową rzeczywistością staje się ogromnym wyzwaniem. Przedłużający się stan silnej reakcji stresowej, może być prekursorem do rozwoju poważnych jednostek chorobowych o podłożu psychologicznym.

Ból jest nieodłącznym elementem rekonwalescencji po inwazyjnym zabiegu jakim jest amputacja piersi. W kontekście mastektomii mówi się o PMP – *Post Mastectomy Pain*, który stanowi powyżej 40% wszystkich, diagnozowanych zespołów bólowych. PMP rozwija się w sytuacji, gdy ból pooperacyjny utrzymuje się dłużej niż trzy miesiące od operacji i zyskuje charakter chronicz-

ny, przy jednoczesnym wykluczeniu innych, potencjalnych przyczyn dolegliwości bólowych. Wskazuje się, że problem bólu po mastektomii dotyka blisko 20-25% amazoнок i dotyczy zarówno kobiet, u których zdiagnozowany został zaawansowany nowotwór piersi, jak i pacjentki, u których nie stwierdzono nawrotu choroby. PMP bardzo często towarzyszy ból nocycceptywny, wynikający z uszkodzenia tkanek miękkich. Może objawiać się m.in. dyskomfortem w okolicy blizny pozabiegowej czy syndromem fantomowej piersi. Te, jak i inne towarzyszące PMP syndromy w znacznym stopniu mogą wpływać na wszystkie sfery życia codziennego kobiet. Mimo, że problem bólu chronicznego po mastektomii jest dość powszechny i dotyczy większości pacjentek, jego przyczyna wciąż nie została do końca poznana. Za potencjalny, główny czynnik predysponujący wskazuje się sam zabieg mastektomii z ewentualnym usunięciem węzłów chłonnych oraz inne czynniki anatomiczne, psychologiczne czy podłoże genetyczne, które mogą nasilać ból [10-13].

Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia PMP, już w trzeciej dobie po zabiegu wdrażane są ćwiczenia fizjoterapeutyczne, które początkowo odnoszą się tylko do nauki poprawnego oddychania i efektywnego kaszlu. Ćwiczenia oddechowe mają istotne znaczenie, szczególnie na wczesnych etapach rekonwalescencji, gdy okolica zabiegowa jest silnie uciskana przez opatrunki. W ciągu kolejnych dni dotychczasowe techniki oddechowe rozszerza się o ćwiczenia w obrębie stawu ramiennego, wykonywane w pozycji siedzącej, zaś między siódmą, a dziewiątą dobą plan fizjoterapeutyczny uzupełniany jest o ćwiczenia wykonywane na stojąco, z wykorzystaniem dodatkowych akcesoriów np. laski gimnastycznej [9].

Moment diagnozy niewątpliwie bywa druzgocący zarówno dla samej pacjentki, jak i jej najbliższego otoczenia. Zrozumienie ze strony rodziny, przyjaciół jest nieocenione w całym procesie rekonwalescencji. Przeprowadzone w 2023 roku przez Nurhidayati, Firdaus i Harningtyas [15] badanie, wyraźnie podkreśla istotną rolę wsparcia rodzinnego w okresie po mastektomii. Jak wskazują autorzy, otoczenie chorej opieką przynosi wiele korzyści – m.in.

wpływa na pozytywne postrzeganie siebie i nowej, zmieniającej się na skutek choroby sylwetki. Pełna akceptacja ze strony rodziny może mieć także kluczowe znaczenie prewencyjne, pod kątem rozwoju chorób psychicznych. Podobny wniosek prezentuje publikacja autorstwa Rybki i Ziółkowskiej [16], gdzie zdecydowana część recenzentek badania wskazała, że jest usatysfakcjonowana ze wsparcia jakie okazują im najbliżsi, co pomogło spowolnić rozwój depresji lub całkowicie jej zapobiec [16].

Co ciekawe, istnieją publikacje, które sugerują, że niedostateczne wykształcenie może przekładać się na poziom okazywanego wsparcia rodzinnego. Autorzy za przykład podają sytuację, w której pacjent/pacjentka źle znosi zaproponowane leczenie i chce z niego zrezygnować. Rodzina, ze względu na brak wystarczającej wiedzy przyznaje temu pełną aprobatę i nie próbuje zasięgnąć dodatkowych informacji np. na temat innych dostępnych form leczenia czy też środków łagodzących dolegliwości uboczne terapii [15]. Warto też podkreślić jak niedostateczne wsparcie może wpływać na samopoczucie kobiet. Brak pomocy ze strony najbliższych możliwie przyczynia się do rozwoju schorzeń natury psychicznej w tym depresji, stanów lekowych czy chronicznego stresu. Co więcej, wykazano związek pomiędzy zachorowalnością na raka piersi, a wzrostem prawdopodobieństwa rozvodu lub separacji w małżeństwie wśród kobiet poddanych leczeniu onkologicznemu i/lub mastektomii. Jak wskazują autorzy, diagnoza i związany z nią cały proces chorobowy, zaraz obok statusu społeczno-ekonomicznego i sytuacji finansowej w trakcie leczenia, są jednymi z głównych czynników predysponujących do rozpadu małżeństwa [15,17]. W 2019 zespół Sergesketter [18] opublikował pracę, dotyczącą wpływu stanu cywilnego amazoнок na poddawanie się zabiegowi rekonstrukcji piersi. Autorzy wskazali, jakoby obecność partnera lub też jego brak były jednymi z istotnych determinantów wpływających na decyzję o wykonaniu operacji. Wykazano, że pacjentki, otrzymujące niewystarczające wsparcie ze strony partnera oraz kobiety, niebędące w relacji zdecydowanie rzadziej decydowały

się na wykonanie procedury odtworzenia piersi, a najniższy odsetek rekonstrukcji odnotowano w grupie kobiet rozwiedzionych [18].

Życie pacjentek po mastektomii ulega diametralnej zmianie, z którą niewątpliwie trudno się oswoić. Dolegliwości z jakimi mierzą się po operacji, wśród których wymienia się obrzęk limfatyczny, duszności czy ograniczoną ruchomość kończyny górnej mają przełożenie na stopień akceptacji własnego wyglądu [16]. Jak wskazują Khanuun i Makiyah [19], amputacja piersi nigdy nie pozostaje niezauważona dla kobiety i rzutuje całkowicie na jej sposób postrzegania siebie. Zachodzące w ciele zmiany sprawiają, że pacjentkom bardzo często towarzyszy poczucie wstydu, winy i bezsilności - odczucia te intensyfikują negatywną percepcję zmieniającej się sylwetki. Autorzy podkreślają też, że brak satysfakcji z własnego wyglądu nie spotyka się z indywidualnymi wyobrażeniami kobiet i wyznawanymi przez nie kanonami piękna, przez co znacząco zaniżają one swoją samoocenę. W badaniu wskazano również grupę, która pozytywnie postrzegała własną cielesność. Przyczyniło się do tego wsparcie mentalne, jakie otrzymały jeszcze przed zabiegiem ze strony specjalisty, jak i rodziny, przyjaciół oraz społeczeństwa. Powyższe zależności dowodzą, że wdrożona jeszcze przed amputacją piersi psychoterapia może skutkować lepszą odpowiedzią ze strony pacjentki na zaproponowane leczenie oraz związane z nim zmiany w wyglądzie [19].

Istotnym ogniwem w całym procesie leczenia może okazać się także przystąpienie do grupy wsparcia. Wspomniane wcześniej badanie autorstwa Rybki i Ziółkowskiej [16] przeprowadzone w grupie amazonek z województwa kujawsko-pomorskiego, ukazuje, że kobiety zrzeszone w grupie wsparcia częściej akceptują swój wygląd i wykazują lepszą jakość życia, zaś przynależność do stowarzyszenia daje im poczucie bezpieczeństwa [16]. W Polsce funkcjonuje Federacja Stowarzyszeń Amazonki, która zrzesza polskie pacjentki, zmagające się z nowotworem piersi i te pozostające w okresie remisji. Misją stowarzyszenia, które prężnie działa od 1993 roku, jest wsparcie psychologiczne kobiet dotkniętych rakiem piersi oraz promowanie profilaktyki przeciw-

nowotworowej. W ramach działań profilaktycznych i z myślą o kobietach, które dopiero dowiedziały się o chorobie, tworzone są różne treści, które mają charakter edukacyjny i pomagają lepiej zrozumieć nową sytuację życiową [20].

W 2021 roku, Martins Faria et al [21] wskazali, że mastektomia ma znaczący wpływ na życie seksualne pacjentek. Należy podkreślić, szczególnie w grupie młodych kobiet, że piersi są postrzegane jako symbol kobiecości i seksapilu, który bezsprzecznie wpływa na wyobrażenie o własnej atrakcyjności i kobiecości. Według zespołu Martins, pacjentki z wyższych grup wiekowych przywiązują mniejszą wagę do wyglądu po mastektomii, co ma związek m.in. ze spadkiem ich funkcji reprodukcyjnych i mniejszych potrzeb seksualnych. Mimo to, mastektomia jest postrzegana jako okaleczenie kobiecego ciała, co ma przełożenie na postrzeganie własnej seksualności i dotyka wielu sfer intymności [21]. W tym samym badaniu zaprezentowano również zależność pomiędzy rekonstrukcją piersi lub jej brakiem, a oceną jakości życia amazo- nek. Pacjentki, które decydują się na odtworzenie gruczołu piersiowego, wykazują większą satysfakcję z życia, określają się mianem „pięknych” i manifestują pewność siebie w sytuacjach intymnych oraz ogólną poprawę życia seksualnego w odniesieniu do tego, zadeklarowanego przed rekonstrukcją [21].

Kobiety, które zostały poddane procedurze mastektomii są narażone i bardziej podatne na rozwój chorób psychicznych. W kontekście pacjentek, którym zostały odjęte piersi, najczęściej mówi się o depresji czy PTSD (zespół stresu pourazowego). Są to jedne z wielu potencjalnych zaburzeń, które mogą dotyczyć amazonki. Wskazuje się, że średnio jedna na cztery pacjentki post-mastektomiczne (ok. 22%) zmaga się z ciężką depresją po zabiegu redukcji piersi, a największy przyrost jest zauważalny w przeciągu pierwszego roku od momentu diagnozy. Co więcej, wyższy wskaźnik depresji zauważa się w grupie kobiet po mastektomii niż wśród pacjentek jedynie zdiagnozowanych w kierunku raka piersi [22]. Nowotwór gruczołu piersiowego klasyfikuje się jako traumę, która według klasyfikacji DSM-IV, jest określana jako zagrażająca okaleczeniu ciała lub śmiercią. Diagnoza niewątpliwie burzy cały dotychcza-

sowy porządek, na rzecz chaosu, który wyzwała lęk, niepokój i poczucie zagrożenia. Choroba uniemożliwia zaspokojenie podstawowych potrzeb emocjonalnych, które zostają zdominowane przez stale narastający strach i poczucie utraty sensu życia [23]. Jak wskazuje Domanowska [23], sprzeczne emocje oraz reakcje, będące naturalnym elementem procesu chorobowego, bardzo często przybierają podobny mechanizm, charakterystyczny dla modelu PTSD [23].

W 2023 roku ukazała się praca Tyner i Freysteinson [24], koncentrująca się na doświadczaniu i poznawaniu własnej cielesności po zabiegu mastektomii w odbiciu lustrzanym. Jak wskazali autorzy publikacji, wiele kobiet nie akceptuje lub co więcej, nie jest w stanie znieść własnego odbicia w lustrze po amputacji piersi. Bardzo często unikają przeglądania się, gdyż boją się przywołania przytłaczających je wspomnień. Mechanizm ten również jest charakterystyczny dla Zespołu Stresu Pourazowego, który, jak wskazują autorzy, jest bardzo powszechnym problemem wśród amazońek [24].

PODSUMOWANIE

Nowotwór piersi oraz związany z nim proces chorobowy bezsprzecznie odbija piętno na pacjentkach, burząc ich dotychczasowy spokój. Kobiety narażone są przede wszystkim na silny stres, który może przybierać charakter przewlekły; towarzyszy im uczucie lęku i niepewności. Przedłużający się stan silnego przygnębienia, może stać się podłożem do rozwoju chorób natury psychicznej. Aby im zapobiegać, niezbędne jest otoczenie chorej specjalistyczną opieką. Wczesne wdrożenie psychoterapii oraz wsparcie ze strony najbliższych, czy obecność partnera, pozytywnie przyczyniają się do procesu rekonwalescencji po zabiegu, ale również sprzyjają akceptacji wyglądu i wszelkich znamion choroby. Nasuwa się również wniosek, że rozwijająca się dopiero psychoonkologia jest niezwykle ważną odnogą całego procesu terapeutyczne-

go, która cechuje się ogromnym zapotrzebowaniem i stanowi perspektywę dla dalszego postępu tego obszaru.

PIŚMIENNICTWO

1. Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty. Dostępne na: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>, data dostępu [12 września 2024].
2. World Health Organization, Breast Cancer. Dostępne na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>, data dostępu [12 września 2024].
3. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B., Duchnowska R., Jeziorski A., Olszewski W., Senkus-Konefka E., Tchórzewska-Korba H., Wysocki P.: Rak piersi. Onkologia w praktyce klinicznej, 2018, 14, 209-260.
4. Ifeanyi E., Uzoma G.: Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine*, 103, 3, e36905.
5. Schmidt M., Krupa A., Zborowska K., Skrzypulec-Plinta V (2019). Profilaktyka raka piersi – ocena skuteczności badania palpacyjnego piersi. Polska: Forum Położnictwa i Ginekologii. Dostępne na: <https://www.forumginekologii.pl/artukul/profilaktyka-raka-piersi-ocena-skuteczności-badania-palpacyjnego-piersi>, data dostępu [12 września 2024].
6. Klimaszewska K., Grądzka K.: Nowotwór piersi – diagnostyka i leczenie. [w:] Rola zespołu interdyscyplinarnego w opiece nad pacjentami onkologicznymi. Tom 1. Klimaszewska K., Krajewska E. (red.). Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, 2021, 121-137.
7. Trojan S., Błaszczak A., Fussek-Styga U., Kwieciński J., Miszuda S., Basiaga B., Bednarz K., Szwedkowicz A., Leśniak M., Heluszka J.: Mastectomy – literature review. *Quality in Sport*, 2023, 13, 18-24.
8. Gieraj P., Rajca B., Górecki-Gomoła A.: Obustronna mastektomia redukująca ryzyko – procedura chirurgiczna, powikłania i zysk finansowy. *Pol Przegl Chir*, 2021, 93, 3, 48-54.
9. Komorowska K., Klimaszewska K.: Rola i znaczenie fizjoterapii u kobiet po mastektomii. [w:] W drodze do brzegu życia. T. 19: praca zbiorowa. Krajewska-Kulak E., Łukaszuk C., Lewko J., Kulak W. (red.). Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, 2020, 163-181.
10. Klimaszewska K., Grądzka K.: Rola pielęgniarki w opiece nad pacjentką po zabiegu mastektomii. [w:] Rola zespołu interdyscyplinarnego w opiece nad pacjentami onkologicznymi. Tom 1. Klimaszewska K., Krajewska E. (red.). Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, 2021, 138-149.
11. Calapai M., Esposito E., Puzzo L., Vecchio D., Blandino R., Bova G., Quattrone D., Mannucci C., Ammendolia I., Mondello C., Gangemi S., Calapai G., Cardia L.: Post-Mastectomy Pain: An Updated Overview on Risk Factors, Predictors, and Markers. *Life*, 2021, 11, 10, 1026.
12. Yuksel S., Chappell A., Jackson B., Wescott A., Ellis M.: Post Mastectomy Pain Syndrome: A Systematic Review of Prevention Modalities. *JPRAS Open*, 2022, 31, 32-49.
13. Woron J (2018). Farmakoterapia bólu u pacjentów z nowotworem sutka. Polska: Forum Położnictwa i Ginekologii. Dostępne na: <https://www.forumginekologii.pl/artukul/farmakoterapia-bolu-u-pacjentow-z-nowotworem-sutka>, data dostępu [6 października 2024].
14. Górniewicz M., Antczak P.: Przygotowanie pacjentki do samoopieki po zabiegu mastektomii. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu*, 2021, 2, 6, 73-85.

15. Nurhidayati T., Firdaus A.D., Harningtyas S.: Relationship between family support with self-concept in patients with post mastectomy. *The Journal of Palembang Nursing Studies*, 2023, 2, 1, 42-49.
16. Rybka M., Ziółkowska M.: Jakość życia kobiet po mastektomii. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu*, 2020, 4, 5, 25-37.
17. Werutsky G., Lopes M., Jesus R.G., Gazola A.A., Pellegrini R.A., Rebelatto T.F.: The impact of a breast cancer diagnosis on marital outcomes and factors associated with divorce and separation. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2024, 46, e-rbgo60, 1-6.
18. Sergesketter A., Thomas S., Lane W., Shammas R., Greenup R., Hollenbeck S.: The Influence of Marital Status on Contemporary Patterns of Postmastectomy Breast Reconstruction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2019, 72, 5, 795-804.
19. Khanuun L., Makiyah S.: Women's Perception of Body Image after Mastectomy: Qualitative Review. *Jurnal Aisyah: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 2022, 7, 2, 375-380.
20. Informacje na temat Federacji Stowarzyszeń Amazonki. Dostępne na: <https://www.amazonkifederacja.pl/aktualnosci/>, data dostępu [7 października 2024].
21. Martins Faria B., Martins Rodrigues I., Verri Marquez L., da Silva Pires U., Vilges de Oliveira S.: The impact of mastectomy on body image and sexuality in women with breast cancer: a systematic review: *Psicooncologia*, 2021, 18, 91-115.
22. Padmalatha S., Tsai Y., Ku H., Wu Y., Yu T., Fang S., Ko N.: Higher Risk of Depression After Total Mastectomy Versus Breast Reconstruction Among Adult Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Metaregression. *Clinical Breast Cancer*, 2021, 21, 5, e526-e538.
23. Domanowska G.: Stres i wzrost pourazowy w kontekście obrazu ciała i płodności u kobiet z nowotworem gruczołu piersiowego. *Fides et Ratio*, 2020, 43, 3, 389-406.
24. Tyner T., Freysteinson W.: The mirror viewing experience of women undergoing a mastectomy: An integrative review. *Journal of Advanced Nursing*, 2023, 79, 6, 2081-2097.

Ocena poziomu wiedzy młodzieży na temat chorób pasożytniczych

Assassment of young people's knowlege about parasitis diseases

Ała Aleksiejczuk^{1*}

¹*Zakład Kosmetologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Akademii Łomżyńskiej, aaleksiejczuk@al.edu.pl (autor korespondencyjny)*

WPROWADZENIE

Pasożyty oraz choroby przez nie wywoływane są tematem interesującym dla pracowników służby zdrowia, rodziców posiadających małe dzieci, właścicieli zwierząt domowych, osób mających problemy zdrowotne, a nawet osób szukających sposobów na odchudzanie. Ze względu na lokalizację w organizmie żywiciela rozróżnia się pasożyty wewnętrzne, bytujące w tkankach i narządach oraz pasożyty zewnętrzne, występujące na powłokach skórnych ciała. Pasożyty występują w poszczególnych elementach środowiska przyrodniczego: w wodzie, glebie, w żywności pochodzenia roślinnego i zwierzęcego. Źródło zarażenia pasożytami stanowią nosiciele i chorzy ludzie lub zwierzęta.

Wydaje się, że obecnie ryzyko zarażenia pasożytami w krajach europejskich jest znikome, ponieważ poziom higieny osobistej i komunalnej oraz żywienia jest na wysokim poziomie. W związku z tym można przypuszczać, iż w czasach współczesnych problem inwazji pasożytniczych dotyczy jedynie krajów rozwijających się. W Polsce od 2009 r. nieznane są dane statystyczne odnośnie wskaźników zachorowalności na większość chorób pasożytniczych, ponieważ od roku 2009 nie podlegają one obowiązkowi zgłaszania. Zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi obowiązkowi zgłaszania podlegają jedynie włośnica, bąblowica, wągrzyca, kryptosporidioza, toksoplazmoza wrodzona oraz

zimnica [1]. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH w Polsce w latach 2022/23 stwierdziło się rocznie kilka przypadków włośnicy, wągrzycy, kilkadziesiąt przypadków kryptosporydiozy, bąblowicy, toksoplazmozy wrodzonej oraz malarii, a największy wskaźnik zapadalności dotyczył giardiozy (3,5-4,6 na 100 tys.) [2].

Zdaniem Korzeniewskiego liczba prowadzonych badań parazytologicznych w Polsce systematycznie zmniejsza się tak jak i liczba doświadczonych diagnostów w dziedzinie parazytologii medycznej. Dane statystyczne publikowane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego są niepełne i nie odzwierciedlają sytuacji epidemiologicznej dotyczącej zachorowalności na choroby pasożytnicze w kraju [3].

Na stronie internetowej Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy znajduje się komunikat Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), że nawet co czwarta osoba we współczesnym świecie, w tym w krajach rozwiniętych, może być zarażona jednym lub wieloma pasożytami. Większość osób posiadających w domu różne zwierzęta są nosicielami pasożytów [4].

Celem pracy była ocena wiedzy młodzieży województwa podlaskiego na temat pasożytów wewnętrznych.

MATERIAŁ I METODA

W badaniu wzięło udział 67 studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu Akademii Łomżyńskiej. Wśród badanych 25 osób było studentami pierwszego roku kierunku kosmetologii, 28 osób studentami pierwszego roku kierunku fizjoterapii oraz 14 osób studentami pierwszego roku wychowania fizycznego. Badanie przeprowadzono w październiku 2023 roku. Grupę badaną stanowiły osoby w wieku od 18 do 32 lat.

W pracy użyta została metoda sondażu diagnostycznego, a jako narzędzie badawcze był opracowany autorski kwestionariusz ankiety. Kwestionariusz ankiety składał się z 16 pytań jednokrotnego oraz wielokrotnego wyboru ze zunifikowanymi odpowiedziami oraz pozwalającymi na uzupełnienie przez respondentów. Ankietowani byli pytani o znane im pasożyty wewnętrzne, w tym najczęściej występujące w Polsce, o miejscu ich lokalizacji w organizmie ludzkim, o drogach i czynnikach sprzyjających zarażeniu pasożytami, o możliwości zarażenia oraz konsekwencjach zdrowotnych i metodach diagnostyki. Respondenci byli również pytani o przebyte przez nich lub członków rodzin inwazje pasożytnicze oraz znane im choroby tropikalne, a także sposoby im zapobiegania.

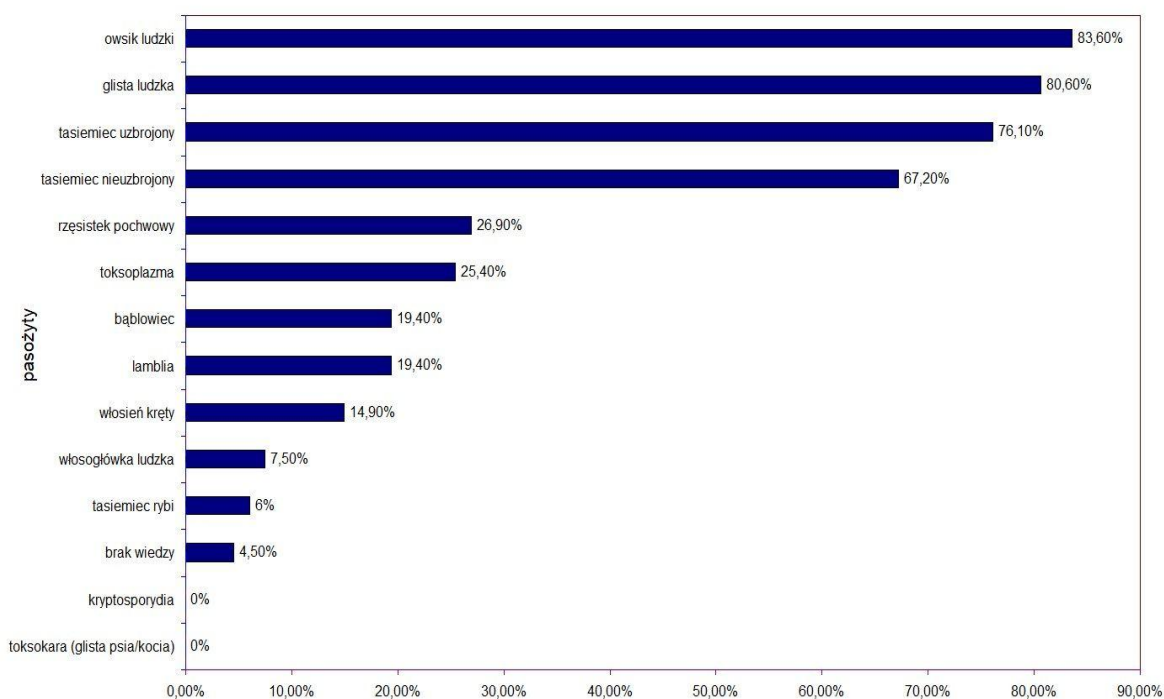
Wyniki badań zostały przeanalizowane jakościowo i ilościowo w liczbach i procentach. Do obliczeń statystycznych użyto programu Excel pakietu MS Office.

WYNIKI

Badanie odbyło się w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu przez ankietowanych studiów w Akademii Łomżyńskiej. W badaniu brało udział 59,7% studentek oraz 40,3% studentów. Największa część respondentów pochodziła z obszarów miejskich, stanowili oni 46,3%, z obszarów wiejskich – 43,3%. Najmniejszą częścią były osoby zamieszkujące gminy miejsko-wiejskie, stanowili oni 10,4% badanych.

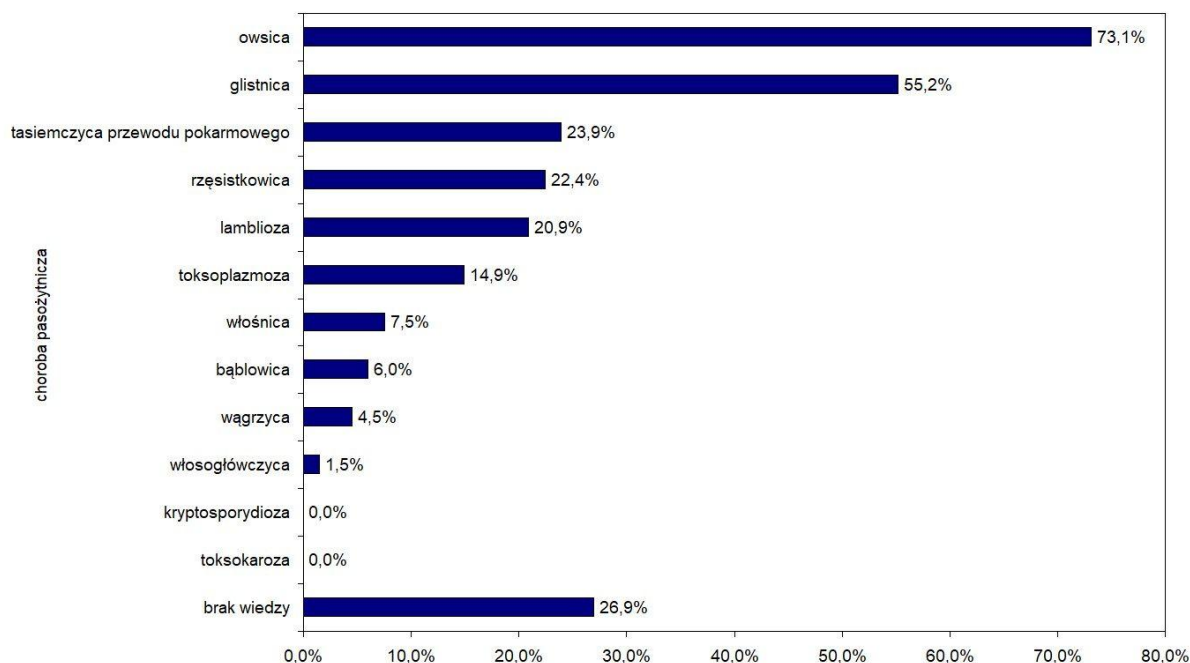
Wśród znanych im pasożytów respondenci wskazali na owsik ludzki – 83,6%, glistę ludzką – 80,6%, tasiemiec uzbrojony – 76,1%, tasiemiec nieuzbrojony – 67,2%, rzęsistek pochwowy - 26,9%, toksoplazmę – 25,4%, lamblie – 19,4%, bąblowiec – 19,4%, włosień kręty – 14,9%, włosogłówkę ludzką – 7,5%, tasiemiec rybi – 6%. Nikt z ankietowanych nie wykazał znajomości tok-

sokary (glisty psiej lub kociej) i kryptosporydii, a 4,5% badanych studentów stwierdziło brak wiedzy o jakichkolwiek pasożytach (Rycina1).



Rycina 1. Pasożyty znane respondentom

Do najczęstszych zarażeń pasożytniczych w Polsce ankietowani zaliczyli owsicę – 73,1%, glistnicę - 55,2%, tasiemczycę przewodu pokarmowego – 23,9%, rzęśistkowicę – 22,4%, lambliozę – 20,9%, toksoplazmozę – 14,9%, włośnicę – 7,5%, bąblowicę – 6%, wągrzycę – 4,5%, włosogłówczycę – 1,5%. Natomiast toksokaroza i kryptosporydioza nie były wymienione przez uczestników badania. Znacząca część respondentów – 26,9% nie posiadała wiedzy na ten temat (Rycina 2).



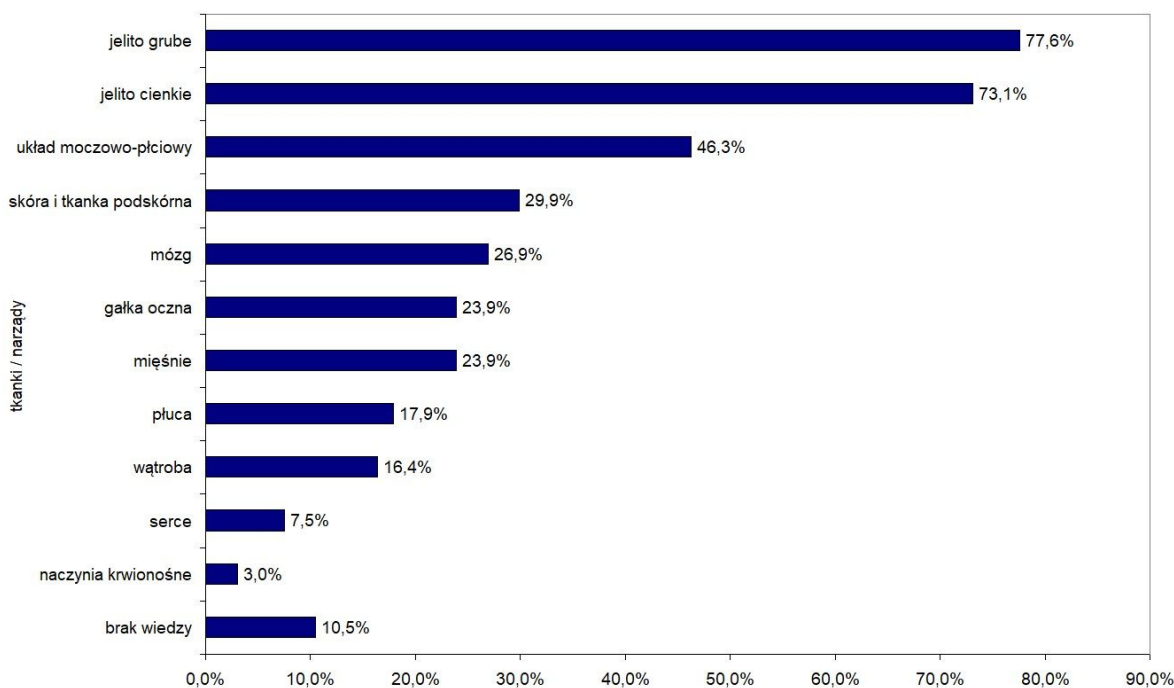
Rycina 2. Najczęstsze zarażenia pasożytnicze w Polsce według ankietowanych

Nieliczni respondenci (9%) oświadczyli, że w przeszłości mieli zdiagnozowaną chorobę pasożytniczą: owsicę – 7,5%, tasiemczycę – 1,5%, lambliozę – 1,5%, w tym jedna osoba - owsicę i lambliozę. U członków rodzin niektórych ankietowanych (7,5%) w przeszłości były wykryte pasożyty: owsik ludzki – 6% oraz glista ludzka -1,5%. Przy czym dwaj uczestnicy badań wskazali na obecność owsicy u siebie i u członków rodzin.

Według znacznej części ankietowanych istnieje dość duże (65,7%) lub bardzo duże (25,4%) prawdopodobieństwo zarażenia się pasożytami. Również osoby, u których w przeszłości, bezpośrednio lub wśród ich domowników były wykryte pasożyty, wskazały na istnienie bardzo (1,5%) lub dość dużego (11,9%) ryzyka zarażenia pasożytami. Jedynie mała część respondentów stwierdziła, że ewentualność zarażenia jest mała – 7,5% lub znikoma – 1,5%.

Wśród możliwych miejsc bytowania pasożytów w organizmie ludzkim respondenci wymienili jelito grube – 77,6%, jelito cienkie – 73,1%, układ moczowo-płciowy – 46,3%, skórę i tkankę podskórną – 29,9%, mózg – 26,9%,

mięśnie – 23,9%, gałkę oczną – 23,9%, płuca – 17,9%, wątrobę - 16,42%, serce – 7,5% i naczynia krwionośne – 3%. Wiedzy w tej kwestii nie posiadało 10,5% ankietowanych (Rycina 3).



Rycina 3. Miejsca bytowania pasożytów w organizmie ludzkim według respondentów

Zdaniem respondentów obecność pasożytów w organizmie może przyczynić się do spadku masy ciała – 76,1%, objawów żołądkowo-jelitowych (biegunek, zaparć, bólu brzucha) – 68,7%, anemii – 50,8%, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu – 40,3%, reakcji alergicznych – 34,3%, zaburzeń snu – 32,8%, nieżytów górnych dróg oddechowych – 31,3%, stanów depresyjnych i nerwic – 25,4%, pogorszenia widzenia i ślepoty – 25,4%, uszkodzenia mięśnia sercowego - 25,4%, problemów z płodnością - 19,4%, powstawania nowotworów – 13,4%, zapalenia płuc – 9%. Na możliwość bezobjawowego przebiegu parazytozy wskazało 41,8% osób. Duża część respondentów 38,8% była przekonana, że choroba pasożytnicza może zakończyć się śmiercią. Znikoma liczba ankietowanych (4,5%) nie była świadoma zagrożeń zdrowotnych spowodowanych przez pasożyty.

Większość respondentów zdawała sobie sprawę, że pasożytami można zarazić się przez brudne ręce – 80,6%, skażoną żywność pochodzenia zwierzęcego – 76,1%, pochodzenia roślinnego (warzywa, owoce) - 61,2% oraz skażoną wodę - 55,2%. Mniejsza liczba ankietowanych wskazała na możliwość zarażenia pasożytami przez skażone akcesoria toaletowe – 49,3% i inne zanieczyszczone przedmioty (np., banknoty, zabawki) – 37,3%, drogą kontaktów seksualnych - 46,3%, w wyniku ukąszenia przez komary – 40,3%, poprzez wnikięcie przez ludzką skórę – 31,3% oraz drogą wertykalną przez łożysko – 23,9%.

Wśród czynników sprzyjających zarażeniu się pasożytami zdecydowana większość respondentów wymieniła brak nawyku mycia rąk – 92,5%, spożywanie nieprzegotowanej wody z otwartych zbiorników wodnych – 68,7%, jedzenie niemytych warzyw i owoców – 68,7%, w tym produktów leśnych – 59,7%, posiadanie zwierząt domowych (psów, kotów) – 64,2% oraz brak regularnych zabiegów ich odrobaczania – 70,2%. Więcej niż połowa ankietowanych do czynników ryzyka zarażenia pasożytami zakwalifikowała próbowanie surowego mięsa podczas przygotowywania posiłków – 65,7%, brak nawyku mycia rąk po kontakcie z mięsem – 62,7%, spożycie mięsa niepoddanego kontroli weterynaryjnej – 59,7%, niewłaściwej jego obróbce termicznej – 59,7% oraz jedzenie surowego mięsa wołowego (tatar) – 49,3%. W odniesieniu do czynników ryzyka zarażenia pasożytami zostały uznane przez respondentów także: obecność w rodzinie osoby chorej na chorobę pasożytniczą – 56,7%, podróż do krajów tropikalnych – 55,2%, zanieczyszczenie piaskownic kocimi odchodami – 41,8%, zanieczyszczenie gleby psimi odchodami (w parkach, skwerach) – 37,3% oraz karmienie zwierząt domowych resztkami surowego mięsa – 37,3%.

Zdecydowana większość respondentów (71,6%) posiadała wiedzę o istnieniu tropikalnej choroby pasożytniczej - malarii, pojedyncze osoby wskazały na filariozy – 6% i pełzakowicę – 6%, natomiast żadne z nich nie były znane przez 25,4% ankietowanych.

Zapobieganie zarażeniu pasożytami podczas podróży do krajów tropikalnych według ankietowanych polega na szczepieniach – 73,1%, profilaktyce chemicznej – 52,2%, myciu surowych warzyw i owoców wodą przegotowaną – 53,7%, spożywania jedynie przegotowanej wody – 49,3%, mycie zębów tylko wodą przegotowaną – 34,3%, używania moskitier i repelentów – 23,9%, noszenie bluz z długimi rękawami i spodni z długimi nogawkami - 19,4%. Wiedzy w tym temacie nie posiadało 10,5% uczestników badania.

Do diagnostycznych metod parazytoz respondenci zaliczyli badanie mikroskopowe kału – 79,1% i wymazów z okolic odbytu – 59,7%, mikroskopowe wykrycie pasożytów w rozmazie krwi obwodowej - 43,3% i osadzie z moczu – 28,4%, badania serologiczne wykrywające przeciwciała – 20,9% i antygeny – 14,9%, badania obrazowe (USG, RM, TK) – 19,4%, metoda PCR – 7,5%. Nie posiadało wiedzy w tym aspekcie 16,4% ankietowanych.

Informacje o pasożytach respondenci zdobywali z Internetu – 72,6%, szkoły – 71,6%, telewizji – 37,3%, od rodziców – 32,8%, z książek i gazet – 26,9% oraz ulotek, plakatów, broszur – 19,4%. Rzadziej źródłem wiedzy byli pracownicy służby zdrowia (lekarz, pielęgniarka) – 14,9% i znajomi – 13,4%.

DYSKUSJA

Według WHO w ciągu ostatnich 10 lat różnymi gatunkami pasożytów zarażło się ponad 4,5 miliarda ludzi, czyli co 3 osoba w Europie, a w USA 85-95% społeczeństwa [5]. Przytoczone dane świadczą o poważnym zagrożeniu rozwojem inwazji pasożytniczych u ludzi zarówno w krajach rozwijających się, jak i rozwiniętych. Większość ankietowanych zdawała sobie sprawę, że w obecnych czasach istnieje dość duże (65,7%) lub nawet bardzo duże (25,4%) ryzyko zarażenia się pasożytami.

Z przeprowadzonej ankiety wynika, że zdecydowana większość respondentów posiadała wiedzę o istnieniu jedynie czterech gatunków pasożytów:

owsika ludzkiego (83,6%), glisty ludzkiej (80,6%), tasiemca uzbrojonego (76,1%) i tasiemca nieuzbrojonego (67,2%). Podobnie w badaniu Osieckiej i wsp. przeprowadzonym na próbie 200 mieszkańców województwa podlaskiego, większej części ankietowanych były znane: owsik ludzki (89,0%), glista ludzka (64,5%), tasiemiec uzbrojony (56,0%), tasiemiec nieuzbrojony (53,0%) oraz lamblia (70,0%) [6]. W badaniu własnym lamblię znało jedynie 19,4% badanych.

Również ponad dwukrotnie większy odsetek mieszkańców województwa podlaskiego [6] w odniesieniu do studentów Akademii Łomżyńskiej wykazał znajomość włosogłówki ludzkiej (18,0% i 7,5% odpowiednio).

Znacząca część ankietowanych w badaniu własnym (73,1%) oraz w badaniu Osieckiej i wsp. (53,5%) [6] właściwie wymieniła owsicę jako najczęściej występującą pasożytozę w Polsce. Również w badaniu własnym owsica była najczęściej diagnozowaną chorobą pasożytniczą wśród respondentów i członków ich rodzin w przeszłości.

Jako często występującą chorobę pasożytniczą w Polsce ponad połowa badanych osób (55,2%) wymieniła glistnicę, a co piąta (20,9%) - lambliozę oraz jedynie jedna osoba - włosogłówkę. Pojedynczy respondenci lub członkowie ich rodzin przebyli w przeszłości zarażenie glistą ludzką czy lamblią. Według raportu Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH zapadalność na lambliozę w Polsce w 2023 roku wynosiła 4,6 na 100 tysięcy mieszkańców, a najwyższy wskaźnik (13,4) był w województwie podlaskim [2].

W publikacji Hadaś i Derda zostały przytoczone dane statystyczne o częstotliwości występowania zarażeń pasożytami w Polsce sprzed 2008 roku: owsikami zarażone było - 95% ludności, włosogłówkami – 80%, glistą ludzką – 50% oraz lamblią u niemowląt – 80% [5].

Zdecydowana większość respondentów była świadoma, że miejscem lokalizacji pasożytów jest jelito grube (77,6%) i jelito cienkie (73,1%), a paso-

żyty w nich bytujące mogą być przyczyną szeregu dolegliwości żołądkowo-jelitowych (68,7%), spadku masy ciała (76,1%), anemii (50,8%), reakcji alergicznych (34,3%), zaburzenia snu (32,8%) oraz depresji i nerwicy (25,4%).

Przeważająca część ankietowanych wśród głównych czynników sprzyjających zarażeniu pasożytami wymieniła: brak nawyku mycia rąk (92,6%), jedzenie niemytych warzyw i owoców (68,7%), spożywanie nieprzegotowanej wody z otwartych zbiorników wodnych (68,7%). Wymienione drogi zarażenia charakterystyczne są do pasożytów jelitowych: *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, występujących w Polsce, a znajomość niektórych z nich deklarowali respondenci. W badaniu Osieckiej i wsp. ponad połowa ankietowanych mieszkańców województwa podlaskiego uznali, że profilaktyka glistnicy polega na myciu rąk, warzyw i owoców [6].

Razem z ekskrementami psów i kotów do środowiska mogą być wydalone formy rozwojowe różnych pasożytów: *Giardia lamblia*, *Toxocara cati*, *Toxocara canis*, *Toxoplasma gondii*, *Echinococcus granulosus* i *Echinococcus multilocularis*. W badaniu własnym znaczny odsetek respondentów uważał, że trzymanie zwierząt domowych (64,2%) oraz brak regularnych zabiegów odrobaczania psów i kotów (70,2%) stanowi duże ryzyko zarażenia się pasożytami odzwierzęcymi. Podobnie w badaniu Osieckiej i wsp. zdecydowana większość ankietowanych (87%) była przekonana, że zwierzęta mogą uczestniczyć w przenoszeniu pasożytów na człowieka [6].

Mniejsza część respondentów w doświadczeniu własnym do czynników sprzyjających zarażeniu się pasożytami zaliczyła: zanieczyszczenie odchodami psimi gleby w miastach (37,3%) oraz zanieczyszczenie odchodami kocimi piaskownic (41,8%). W badaniu Przychodzień i wsp. przeprowadzonych na próbie 200 studentów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, aż 2/3 ankietowanych miało wiedzę, że odchody kota zawierające oocyty *T. gondii* mogą przyczynić się do rozwoju toksoplazmozy nabytej u osób wrażliwych, mniej niż po-

łowa studentów była świadoma, że w piaskownicach dzieci mogą zarażać się lamblią, a 30% badanych wskazało, że podczas zabaw w piaskownicach dzieci mogą zarażać się glistą psią i kocią [7]. W badaniu własnym nikt z ankietowanych nie wykazał znajomości toksokary (glisty psiej lub kociej).

Zdecydowana większość respondentów (79,1%) wymieniła badanie mikroskopowe kału jako metodę diagnostyki chorób pasożytniczych. Badanie mikroskopowe kału jest podstawową i najczęściej stosowaną metodą do wykrycia obecności pasożytów przewodu pokarmowego w Polsce. Metoda nie jest droga, lecz charakteryzuje się jedynie 30% wykrywalnością pasożytów jelitowych [8]. W badaniu Osieckiej i wsp. 29,0% ankietowanych wskazało właściwie, że należy pobierać 3 próbki kału w odstępach 2-3 dni, aby zwiększyć ewentualność wykrycia pasożytów [6]. W doświadczeniu własnym duża grupa respondentów (59,7%) odznaczyła badanie mikroskopowe wymazu z okolicy odbytu stosowanego do wykrycia jaj owsika.

Podsumowując, większość badanych osób posiadała podstawową wiedzę o pasożytach jelitowych, w tym drogach zarażenia, objawach klinicznych i diagnostyce, lecz nie znała gatunków pasożytów.

Znacząca część ankietowanych miała świadomość, że do zarażenia pasożytami może dojść poprzez próbowanie surowego mięsa podczas przygotowania posiłków (65,7%), spożycie mięsa niepoddanego kontroli weterynaryjnej (59,7%) lub poddanego niewłaściwej obróbce termicznej (59,7%) oraz braku nawyku mycia rąk po kontakcie z mięsem (62,7%). Jedynie 44,5% badanych mieszkańców województwa podlaskiego prawidłowo stwierdziło, że mrożenie i gotowanie mięsa niszczą larwy włośnia krętego, a połowa respondentów (50,5%) posiadała wiedzę, że po spożyciu tatarskiego mięsa można zarazić się tasieńcem nieuzbrojonym [6]. W badaniu własnym włośień kręty był znany dwukrotnie mniejszej liczbie respondentów niż w badaniu Osieckiej i wsp. [6] (odpowiednio 14,9% i 31,5%).

Miejscem bytowania pasożytów może być każdy narząd, tkanka lub układ krwionośny człowieka. Pasożyty mogą lokalizować się w jelicie cienkim (*Taenia solium*, *Taenia saginata*), wątrobie (larwy *Echinococcus granulosus* i larwy *Echinococcus multilocularis*), mięśniach szkieletowych (*Trichinella spiralis*, larwy *Taenia solium*), mięśniu sercowym (larwy *Taenia solium*), płucach (larwy *Ascaris lumbricoides*, larwy *Echinococcus* spp., larwy *Toxocara* spp.), ośrodkowym układzie nerwowym (*Toxoplasma gondii*, larwy *Taenia solium*, larwy *Toxocara* spp.), gałce ocznej (*Toxoplasma gondii*, larwy *Toxocara* spp.), skórze (*Demodex* spp., *Pediculus humanus capitis*, *Sarcoptes scabiei*), krwi (*Plasmodium* spp., *Trypanosoma* spp., *Schistosoma* spp.), a także w nerkach, śledzionie i trzustce [9].

Co czwarta badana osoba wskazała na możliwość występowania pasożytów w mózgu (26,9%), gałce ocznej (23,9%) i mięśniach szkieletowych (23,9%), chociaż tasiemca uzbrojonego znało 67,2% respondentów, toksoplazmę - 25,4%, a włośnia krętego – 14,9%. Jeszcze mniej ankietowanych wiedziało o możliwości bytowania pasożytów w wątrobie (16,4%), a odsetek respondentów był bliski do procentu osób posiadających wiedzę o bąblowcu (19,4%). Nieliczni ankietowani studenci wymienili jako potencjalną lokalizację pasożyta w organizmie: płuca (17,9%) i mięsień sercowy (7,5%). Wystąpiła korelacja między wskazaną przez respondentów ewentualną lokalizacją pasożytów w gałce ocznej (23,9%) a skutkiem – pogorszeniem widzenia i ślepotą (25,4%). Natomiast nie zaobserwowano korelacji między wskazanym miejscem bytowania pasożytów w mózgu i mięśniu sercowym (26,9% i 7,5% odpowiednio) a skutkami zdrowotnymi – zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu oraz uszkodzeniem mięśnia sercowego (40,3% i 25,4% odpowiednio), co świadczy o niestarannie przyswajanej wiedzy.

Mimo że tasiemczyca, włośnica, bąblowica i wągryca należą obecnie do rzadko spotykanych chorób w Polsce, niektórzy respondenci wymienili ich wśród głównie występujących (23,9%, 7,5%, 6%, 4,5% odpowiednio). Również ankietowani mieszkańcy województwa podlaskiego zaliczyli tasiemca uzbrojo-

nego (10%) i włośnia krętego (4%) do częstych zarażeń pasożytniczych w Polsce [6]. Współczynnik zapadalności w Polsce w 2023 roku na włośnicę wynosił 0,016 na 100 tysięcy mieszkańców, na bąblowicę - 0,17, wągrzycę – 0,005 [2].

Jedynie 1/4 ankietowanych (25,4%) w badaniu własnym zadeklarowała wiedzę o toksoplazmie, wskazując na możliwość przeniesienia pasożyta przez łożysko od matki do płodu (23,9%), a 14,9% - zakwalifikowała toksoplazmozę do bardzo częstych chorób pasożytniczych w Polsce. Jako jeden z czynników sprzyjających zarażeniu pasożytami 41,8% ankietowanych wymieniło zanieczyszczenie odchodami kocimi piaskownic. Na podstawie badań serologicznych w populacji polskiej częstość zarażeń *T.gondii* waha się od 36,0% w województwie małopolskim do 62,5% w województwie pomorskim [10]. Według danych WHO nabyte zarażenia *T. gondii* dotyczą 25-90% populacji ludzkiej na świecie [5]. Szczególnie niebezpieczne jest zarażenie *T. gondii* kobiet w trakcie ciąży, ponieważ może powodować zarażenie płodu i jego uszkodzenie oraz rozwój toksoplazmozy wrodzonej. Współczynnik zapadalności na toksoplazmozę wrodzoną w Polsce w 2023 roku wynosił 11,8 na 100 tysięcy [2]. Ziemba i wsp. stwierdzili niezadowalający poziom wiedzy wśród ciężarnych na temat dróg zarażenia oraz profilaktyki toksoplazmozy nabytej i wrodzonej [11].

Rzęsistkowica jest najczęściej występującą chorobą przenoszoną drogą płciową na świecie, przede wszystkim u osób aktywnych seksualnie w wieku reprodukcyjnym. Określenie zapadalności na rzęsistkowicę jest trudne, ponieważ przebieg jest często bezobjawowy [12]. Według badań epidemiologicznych i danych WHO co roku na świecie występuje 156-276 milionów nowych zarażeń *Trichomonas vaginalis* [13]. W badaniu własnym znajomość rzęsistka pochwowego wykazało jedynie 26,9% ankietowanych, a każda piąta badana osoba (19,4%) właściwie wskazała, że przyczyną niepłodności może być obecność pasożytów w organizmie. Blisko połowa ankietowanych stwierdziła, że pasożyty mogą lokalizować się w układzie moczowo-płciowym (46,3%), a zarażenia mogą być przenoszone drogą kontaktów płciowych (46,3%) oraz

drogą pośrednią przez skażone akcesoria toaletowe: ręczniki, gąbki, mydła w kostce (49,3%). Zgodnie z właściwą opinią 28,4% respondentów celem diagnostyki parazytozy może być wykonane badanie mikroskopowe osadu z moczu.

Znacząca część respondentów (41,8%) była świadoma, że choroby pasożytnicze mogą mieć przebieg bezobjawowy, a niektóre mogą zakończyć się śmiercią (38,8%). Nieliczni ankietowani (13,4%) wskazali na możliwość rozwoju nowotworów jako skutek zarażenia pasożytami, np. niektórymi gatunkami przywyr.

Panująca obecnie moda wyjazdu polskich turystów do krajów strefy tropikalnej wiąże się z możliwością zetknięcia się z pasożytami, które występują w tamtych rejonach świata i rozwoju inwazji zawleczonych: malarii, entamebozy, filariozy, leishmaniozy itd. W opinii większości mieszkańców województwa podlaskiego (61,5%) rozwój turystyki powoduje większą zapadalność na choroby inwazyjne [6]. W doświadczeniu własnym ponad połowa respondentów (55,2%) wymieniła podróż do krajów tropikalnych jako czynnik sprzyjający zarażeniu pasożytami. Zdecydowana większość ankietowanych (71,6%) знаła tylko jedną tropikalną chorobę pasożytniczą – malarię. Malaria należy do dziesięciu najczęstszych chorób zakaźnych i pasożytniczych na świecie. Na naszej planecie 3,3 miliarda ludzi są narażone na zarażenie *Plasmodium* spp. W 2017 roku zanotowano 219 milionów zachorowań na zimnicę i 435 tysięcy zgonów w 87 krajach [14]. Według WHO w 2022 roku odnotowano 249 milionów nowych przypadków zachorowań na malarię w 85 krajach endemicznych [15].

Świadomość o tym, że pasożyty mogą być przenoszone przez komary miało jedynie 40,3% badanych. Natomiast w doświadczeniu Mianowanego i wsp. wszyscy ankietowani studenci posiadali wiedzę, iż ukłucie przez komara w strefie tropikalnej może zakończyć się rozwojem malarii [16].

Według większości respondentów (73,1%) ryzyko zarażenia się pasożytami podczas podróży można zmniejszyć przez szczepienia. Ankietowani wskazali również inne sposoby zapobiegania zachorowaniom w krajach tropikalnych: chemioterapię (52,2%), używanie moskitier i repelentów (23,9%) oraz noszenie bluz z długimi rękawami i spodni z długimi nogawkami (19,4%). Z 2019 roku WHO zaczęła program szczepień przeciwko malarii na terenach endemicznych z wysokim i średnim wskaźnikiem zachorowalności na malarię za pomocą pierwszej wynalezionej szczepionki na świecie RTS,S (nazwa handlowa Mosquirix). W październiku 2023 roku na rynek została wprowadzona druga szczepionka przeciwko malarii R21, która przez WHO jest zalecana dzieciom żyjącym na terenach endemicznych [15]. Polakom wyjeżdżającym na tereny endemiczne zalecano profilaktyczne przyjmowanie leków przeciwmalarijnych, natomiast nie prowadzone są szczepienia ochronne przeciwko malarii [17]. Oprócz chemioprophylaktyki należy nosić odzież zakrywającą nogi i ręce oraz stosować środki owadobójcze, repelenty, moskitiery.

Wśród innych sposobów zapobiegania zarażenia się pasożytami podczas podróży do krajów tropikalnych respondenci uznali: mycie warzyw i owoców przed spożyciem przegotowaną wodą (53,7%), picie tylko przegotowanej wody (49,3%), mycie zębów przegotowaną wodą (34,3%), unikanie chodzenia boso po plaży i siadania bezpośrednio na piasku (19,4%), unikanie chodzenia w odkrytym obuwiu (14,9%). Szerszą wiedzę posiadali studenci Wyższej Szkoły Biznesu i Nauk o Zdrowiu w Łodzi, którzy wskazali na niezbędność podczas pobytu w krajach strefy tropikalnej lub subtropikalnej mycia zębów przegotowaną bądź oryginalnie kapslowaną wodą (94,7%), korzystanie z kąpieli w basenie hotelowym oraz unikanie brożenia w otwartych zbiornikach wodnych (38,8%) [16].

Bardzo charakterystycznym dla współczesnych czasów jest fakt, że wszystkie potrzebne informacje respondenci otrzymują z Internetu. Również w doświadczeniu własnym respondenci jako główne źródła wiedzy o pasożytach wskazali Internet (72,6%) oraz szkołę (71,6%), ponieważ w badaniu

uczestniczyli przeważnie absolwenci liceum. Znacząco mniejsza część ankietowanych czerpała wiedzę o chorobach pasożytniczych z telewizji (37,3%), od rodziców (32,8%), książek, gazet (26,9%), ulotek, plakatów, broszur (19,4%). Niepokojący jest fakt, że najmniejszy odsetek respondentów (14,9%) dowiadywał się na temat pasożytów od pracowników służby zdrowia: lekarzy i pielęgniarek. Podobnie mieszkańcy województwa podlaskiego w doświadczeniu Osieckiej i wsp. wiedzę o zarażeniach i parazytozach najczęściej uzyskiwali z Internetu (58,0%), a najrzadziej od personelu medycznego (36,5%) [6], chociaż było to dwukrotnie więcej niż w badaniu własnym.

W badaniu Ziemby i wsp. źródło informacji o toksoplazmozie dla ponad 60% ankietowanych położnych, lekarzy położników i studentów medycyny stanowiły gazety i książki. Na wszystkie pytania zawarte w ankiecie na temat toksoplazmozy prawidłowych odpowiedzi udzieliło 60,1% położnych oraz 63,9% lekarzy i studentów medycyny, a w pytaniu dotyczącym profilaktyki toksoplazmozy położne i medycy otrzymali statystycznie niższy wynik niż kobiety w ciąży [11]. Uzyskane dane mogą świadczyć o niedostatecznej wiedzy pracowników służby zdrowia na temat pasożytów i chorób przez nich wywoływanych a także potrzeby zwiększenia uwagi na ten dział medycyny w programach studiów medycznych.

WNIOSKI

1. Badani prezentowali niską wiedzę na temat chorób pasożytniczych i jako główne zagrożenie zdrowotne wymieniali glistę ludzką, owsik ludzki, tasiemiec nieuzbrojony i tasiemiec uzbrojony.
2. Większa część respondentów posiadała podstawową wiedzę jedynie o pasożytach przewodu pokarmowego, w tym o lokalizacji w organizmie żywiciela, drogach zarażenia, objawach klinicznych i diagnostyce, bez uwzględnienia ich gatunkowej przynależności.
3. Wiedza badanych studentów na temat pasożytów tkanek i narządów wewnętrznych była na niskim poziomie.

4. Zdecydowanej większości ankietowanych była znana tylko jedna tropikalna choroba pasożytnicza – malaria. Świadomość na temat zachowań profilaktycznych przed i podczas podróży do krajów strefy tropikalnej i subtropikalnej była niezadowalająca.
5. Wskazana jest edukacja prozdrowotna społeczeństwa w zakresie chorób pasożytniczych występujących w Polsce oraz chorób zawlekanych.

PIŚMIENNICTWO

1. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz.U. 2008 nr 234 poz. 1570.
2. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2023 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Główny Inspektorat Sanitarny Departament przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Dostępne na: https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2023/Ch_2023, data dostępu 23.08.2024.
3. Korzeniewski K.: Choroby pasożytnicze przewodu pokarmowego w Polsce. Forum Medycyny Rodzinnej, 2016, 10, 1, 10-18.
4. Profilaktyka chorób pasożytniczych – owsica, wszawica, świerzb. Dostępne na: <https://www.gov.pl/web/psse-bydgoszcz/profilaktyka-chorob-pasozytniczych-owsica-wszawica-swierzb>, data dostępu 23.08.2024.
5. Hadaś E., Derda M.: Pasożyty – zagrożenie nadal aktualne. Probl Hig Epidemiol., 2014, 95, 1, 6-13.
6. Osiecka A., Cybulski M., Ustymowicz-Farbiszewska J., Krajewska-Kułak E.: Ocena wiedzy mieszkańców województwa podlaskiego na temat najczęściej występujących chorób pasożytniczych. [w:] Jankowiak B., Kowalewska B., Krajewska-Kułak E. (red): Promocja, edukacja zdrowotna oraz profilaktyka w naukach medycznych. Tom 1. Wydawnictwo UMB, Białystok 2018, 42-71.
7. Przychodzień A., Mianowany M., Głowacka A.: Poziom wiedzy studentów na temat wybranych zagrożeń pasożytniczych występujących w miejscach zabaw dzieci w okresie letnim. Zdr Publ., 2012, 122, 3, 240-245.
8. Korzeniewski K.: Nadzór epidemiologiczny Wojskowego Instytutu Medycznego nad występowaniem zarażeń pasożytami jelitowymi oraz ich zawlekaniem do krajów przez żołnierzy PKW. Lek Wojsk., 2017, 95, 3, 302-305.
9. Buczek A.: Choroby pasożytnicze Epidemiologia, diagnostyka, objawy. Wyd. Koliber. Lublin 2005.
10. Milewska-Bobula B., Lipka B., Gołąb E., Dębski R., Marczyńska M., Paul M., Panasiuk A., Seroczyńska M., Mazela J., Dunin-Wąsowicz D.: Proponowane postępowanie w zarażeniu *Toxoplasma gondii* u ciężarnych i ich dzieci. Prz Epidemiol., 2015, 69, 2, 403-410.
11. Ziemia J., Nowakowska-Głąb A., Wilczyński J., Maniecka-Bryła I., Nowakowska D.: Ocena stanu wiedzy dotyczącej toksoplazmozy wśród ciężarnych, położnych, studentów medycyny i lekarzy położników. Med Pr., 2010, 61, 3, 271-276.

12. Lewis FMT, Sicknall JH, Flagg EW, Papp JR, Kreisel KM.: Incidence and Prevalence of *Trichomonas vaginalis* Infection Among Persons Aged 15 to 59 Years: United States, 2018. Sex Transm Dis., 2021, 48, 4, 232-237. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001383>
13. Kochan P., Pietrzyk A.: Atlas tematyczny: *Trichomonas vaginalis*. Czyli co współczesny lekarz powinien wiedzieć na temat rzęsistka pochwowego. Wyd. Kohasso. Wydanie 2. Kraków 2020.
14. Alvar J, Alves F, Bucheton B, Burrows L, Büscher P, Carrillo E, Felger I, Hübner MP, Moreno J, Pinazo M-J, Ribeiro I, Sosa-Estani S, Specht S, Tarral A, Wourgaft NS, Bilbe G.: Implications of asymptomatic infection for the natural history of selected parasitic tropical diseases. Seminars in Immunopathology, 2020, 42, 231–246. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00796-y>
15. World malaria report 2023. Dostępne na: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2023.pdf>, data dostępu 2.09.2024.
16. Mianowany M, Bednarek-Gejo A, Skoczylas P, Głowacka A.: Ocena poziomu wiedzy i świadomości studentów na temat zagrożeń biologicznych występujących w krajach tropikalnych. Probl Hig Epidemiol., 2012, 93, 2, 385-391.
17. Podróżujesz do krajów tropikalnych? Dostępne na: <https://www.gov.pl/web/gis/podrozujesz-do-krajow-tropikalnych-sprawdz-jakim-infekcjom-mozesz-zapobiec-dzieki-szczepieniom-ochronnym>, data dostępu 27.08.2024.

Epidemiologia wirusa HPV w województwie mazowieckim w latach 2010 – 2020

Epidemiology of HPV virus in the Masovian Voivodeship in 2010–2020

Katarzyna Wilczewska¹, Dominika Ziembicka^{2*}

¹Studentka studiów podyplomowych Epidemiologia, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,

²Zakład Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku;
dominika.ziembicka@umb.edu.pl (autor korespondencyjny)

WPROWADZENIE

Zakażenie wysokoonkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papillomavirus*; HPV) jest przyczyną rozwoju wielu rodzajów nowotworów, między innymi raka szyjki macicy u kobiet, nowotworu prącia u mężczyzn, jak również raka jamy ustnej i gardła oraz odbytu u obu płci.[1]

Polska ma jeden z najwyższych w Europie wskaźników zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy. W 2021 roku w Polsce odnotowano 2 160 nowych przypadków raka szyjki macicy i 1 361 zgonów. W województwie mazowieckim w tym samym roku zdiagnozowano 258 nowych przypadków zachorowań oraz zarejestrowano 192 zgony z powodu raka szyjki macicy. Codziennie sześć Polek dowiaduje się, że ma raka szyjki macicy a cztery umierają z powodu tej choroby.

CHARAKTERYSTYKA WIRUSA HPV

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) jest to bezosłonkowy wirus zbudowany z kolistego dwuniciowego DNA (ang. *deoxyribonucleic acid*), które ma zdolność przedostawania się do organizmu przez komórki nabłonkowe [1]. HPV należy do najważniejszych czynników zakaźnych o właściwościach onkogen-

nych, czyli zdolnych do transformacji nowotworowej komórek i wywołania raka. Wirus HPV nie jest jednorodny. Obecnie zidentyfikowano ponad 200 typów tego wirusa, które podzielono na 2 podtypy ze względu na ich potencjał onkogeny [2]. Typy wirusa niskiego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej (nisko-onkogenne) do których aktualnie zalicza się m.in. HPV-6, HPV-11, HPV-40, HPV-42, HPV-43, HPV-44, HPV-54, HPV-61, HPV-72 i HPV-82, które odpowiadają za rozwój brodawek zewnętrznych (tzw. kłykciny kończystych) narządów płciowych lub okolic odbytu oraz nawracającą brodawczakowatość krtani. Typy wirusa HPV wysokiego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej, do których zalicza się aktualnie 14 typów: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 [3].

Onkogenne typy HPV wysokiego ryzyka mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych m.in. raka szyjki macicy, jamy ustnej i gardła, odbytu, pochwy, sromu i penisa. Najczęściej występujące typy HPV wysokiego ryzyka to 16 i 18. Ponad 95% przypadków raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% przypadków raka pochwy i sromu, 60% przypadków raka jamy ustnej i gardła jest związanych z HPV wysokiego ryzyka [4].

SPOSOBY TRANSMISJI WIRUSA HPV

Wirus brodawczaka ludzkiego przenosi się głównie poprzez stosunek seksualny oraz kontakt ze skórą okolicy genitalnej osoby zakażonej. Może przenosić się również poprzez bezpośredni kontakt ze śliną lub krwią osoby zakażonej, oraz w niektórych przypadkach (rzadko) drogą wertykalną – zakażenie dziecka od matki w kanale rodowym [5]. Według danych epidemiologicznych ok. 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn w ciągu swojego życia będzie zakażonych wirusem HPV. Do zakażenia dochodzi najczęściej u kobiet i mężczyzn w wieku 15-25 lat, w tym okresie są najbardziej aktywni seksualnie co prowadzi do zwiększonego ryzyka zakażenia wirusem [6].

CZYNNIKI RYZYKA ZAKAŻENIA WIRUSEM HPV

W grupie ryzyka zakażenia wirusem HPV znajdują się osoby z dużą liczbą partnerek/ partnerów seksualnych w ciągu swojego życia oraz osoby, które we wczesnym wieku przeszły inicjację seksualną [7]. Palenie tytoniu, współistnienie infekcji przenoszonych drogą płciową oraz osłabienie odporności, w tym zakażenie wirusem HIV i stosowanie leków immunosupresyjnych, mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka zakażenia wirusem HPV [8].

WIRUS HPV OBJAWY ZAKAŻENIA

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego w większości przypadków pozostaje bezobjawowe. Około 90% pacjentów z zakażeniem HPV wykazuje wrodzoną i humoralną immunologiczną eliminację wirusa w ciągu kilku miesięcy po zakażeniu.

Objawy zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego powiązane są z miejscem gdzie doszło do zakażenia. Zmiany chorobowe w zakażonej okolicy z reguły rozwijają się powoli.

Do najczęstszych objawów początkowych można zaliczyć:

- świąd,
- trudności w oddawaniu moczu,
- bolesność podczas stosunku seksualnego,
- krwawienia kontaktowe,
- upławy o nieprzyjemnym zapachu,
- chrypkę, zmianę barwy głosu [9].

Zmiany skórne, które są spowodowane zakażeniem wirusem HPV mają najczęściej postać brodawek – wyniosłych pokrytych zrogowaciałym nabłonkiem zmian o nierównej powierzchni. Jeśli się zlewają mogą przyjąć formę guzków, ich wielkość z reguły nie przekracza kilku milimetrów. Zmiany te zwy-

kle zlokalizowane są na dłoniach lub podeszwach i zazwyczaj są niebolesne, jednak większe zmiany mogą powodować dyskomfort, świąd lub ból [10].

Kolejny rodzaj zmian który może pojawić się przy zakażeniu wirusem HPV to kłykciny kończyste (*condylomata acuminata*), określane również jako brodawki płciowe. Są to łagodne zmiany występujące głównie w obrębie narządów płciowych (srom, prącie, odbyt), ale także na błonach śluzowych jamy ustnej. Przyczyną pojawienia się brodawek płciowych jest infekcja wirusem HPV głównie typami 6 i 11 (>95% przypadków).

Kłykciny kończyste to najczęściej miękkie różowe twory o nierównej powierzchni i średnicy od 1 do 5 mm. Jeśli osiągną większe wymiary przyjmują barwę brunatną, w miarę upływu czasu zlewają się w kalafiorowate wykwity. Brodawkom płciowym może towarzyszyć uporczywy świąd, pieczenie, ból podczas stosunku seksualnego, krwawienie lub wysięk z chorej okolicy. Brodawki o większej powierzchni mogą powodować uczucie ucisku oraz zaburzenia w oddawaniu moczu lub stolca [11].

WIRUS HPV A RAK SZYJKI MACICY

Na całym świecie rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym nowotworem u kobiet, z około 660 000 nowych przypadków w 2022 roku [12]. W tym samym roku, około 94% z 350 000 zgonów spowodowanych rakiem szyjki macicy, miało miejsce w krajach o niskim i średnim dochodzie.

Przewlekłe, nieleczone zakażenie wirusem HPV powoduje 95% przypadków raka szyjki macicy. Wirus brodawczaka ludzkiego tworzy środowisko sprzyjające transformacji zdrowych komórek w kierunku komórek nowotworowych. Czynniki ryzyka progresji raka obejmują stopień onkogenności wirusa HPV, stan odporności (w tym zakażenie wirusem HIV), obecność innych infekcji przenoszonych drogą płciową, liczbę porodów, ilość partnerów seksualnych stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych i palenie tytoniu [13].

EPIDEMIOLOGIA ZACHOROWAŃ I ZGONÓW NA RAKA SZYJKI MACICY W WOJEWÓDZTWIE MAZOWIECKIM W LATACH 2010-2020

W województwie mazowieckim w latach 2010-2020 zarejestrowano 3 646 nowych przypadków zachorowań na nowotwór szyjki macicy oraz 2 384 zgony. W roku 2020 liczba nowych przypadków zachorowań na raka szyjki macicy wynosiła 195 i była o 52,2% niższa niż w roku 2010 (408 przypadków). Zaobserwowano również spadek liczby zgonów z 244 w roku 2010 do 197 w roku 2020 (spadek o 19,26%).

Najwyższą liczbę zachorowań na raka szyjki macicy w województwie mazowieckim zarejestrowano w roku 2010 – 408 przypadków oraz w roku 2016 (369 przypadków). Od roku 2017 obserwujemy stały spadek liczby zachorowań na raka szyjki macicy. Liczba zarejestrowanych zgonów również wykazuje tendencję spadkową.



Rycina 1. Liczba zachorowań na raka szyjki macicy w województwie mazowieckim w latach 2010-2020. Źródło: Opracowanie własne na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów – publikacje 2010-2020.



Rycina 2. Liczba zgonów na raka szyjki macicy w województwie mazowieckim w latach 2010-2020. Źródło: Opracowanie własne na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów – publikacje 2010-2020.

SZCZEPIENIA PRZECIWKO HPV W POLSCE

1 czerwca 2023 roku wprowadzono w Polsce program powszechnych, bezpłatnych szczepień nastolatków przeciw HPV [24]. Jest on częścią kompleksowej Narodowej Strategii Onkologicznej - program na lata 2020–2030, który wprowadza znaczące zmiany w polskiej onkologii [25]. Do roku 2023 szczepienia przeciw HPV realizowane były odpłatnie (rodzice pokrywali koszt zakupu szczepionki) jako szczepienie zalecane zgodnie z obowiązującym Programem Szczepień Ochronnych (PSO) lub bezpłatnie w zakresie samorządowych programów profilaktycznych, które obejmowały głównie dziewczęta (szczepienia realizowane były tylko na poziomie niektórych gmin lub powiatów [26].

Głównym założeniem programu powszechnych, bezpłatnych szczepień przeciw HPV jest zapobieganie zachorowaniom na nowotwory związane etiologicznie z zakażeniem tym wirusem [27][28].

W Programie Szczepień Ochronnych szczepienie to wprowadzono jako szczepienie z grupy zalecanych (odpłatnych) a w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej zalicza się je do powszechnych i bezpłatnych szczepień w wybranych rocznikach (w 2023 roku w grupie 12- i 13-latków urodzonych po 31 grudnia 2009 r.) [26].

Zasady organizacji szczepień przeciwko HPV różnią się od zasad organizacji innych bezpłatnych (obowiązkowych) szczepień w zakresie PSO. Szczepienie finansowane jest z budżetu państwa, oznacza to, że rodzice nie płacą za szczepionkę i zakwalifikowanie do szczepienia. Szczepienie jednocześnie jest dobrowolne czyli nieobowiązkowe [24].

W realizacji szczepień przeciwko HPV w Polsce stosowane są dwa preparaty: 2 walentny Cervarix, skierowany przeciwko typom wirusa HPV 16 i 18 oraz 9 – walentny Gardasil 9.

W powszechnym programie szczepień schemat w obu preparatach jest 2-dawkowy. Zaleca się zachować odstęp między dawkami - 6 miesięcy, przy czym druga dawka powinna zostać podana w okresie do 12 miesięcy po przyjęciu pierwszej dawki. Przeciwwskazaniem do zaszczepienia się przeciw wirusowi HPV jest ciężka reakcja alergiczna na jakikolwiek składnik zawarty w szczepionce oraz po podaniu wcześniejszej dawki szczepionki.

Od stycznia 2024 roku szczepienia przeciw HPV mogą być realizowane bezpłatnie u dziewcząt i chłopców od dnia 11. urodzin do dnia poprzedzającego 14. urodziny w schemacie 2-dawkowym. Od 2 września 2023 roku szczepionka Cervarix jest bezpłatna dla dzieci i młodzieży wieku od 9. do 18 lat. Dzieci i młodzież spoza grupy wiekowej niż ta objęta programem szczepień (czyli w wieku 9–11 lat oraz 14–17 lat) mogą otrzymać bezpłatną szczepionkę przeciw HPV, po wystawieniu przez lekarza e- recepty na ten preparat. Szcze-

cionka 2- walentna Cervarix jest również dostępna z 50% refundacją dla wszystkich osób po 18. roku życia [27].Szczepienie przeciw HPV jest najskuteczniejszą metodą zapobiegania zakażeniom.

Dane amerykańskiej agencji rządowej Centers for Disease Control and Prevention wskazują, że szczepienia przeciw HPV mają bardzo wysoką skuteczność w populacji osób, które zostały zaszczepione przed rozpoczęciem współżycia [29].

WIRUS HPV A NOWOTWORY GŁOWY I SZYI, W TYM RAK GARDŁA ŚRODKOWEGO HPV-ZALEŻNY

Na przestrzeni ostatnich dekad obserwuje się, wzrost liczby zachorowań na raka płaskonabłonkowego gardła środkowego (ang. *oropharyngeal squamous cell carcinoma*; OPSCC) w krajach o wysokich dochodach. Zdecydowana większość nowotworów gardła środkowego (ok. 60%) jest związana z zakażeniem wirusem HPV nabytym drogą kontaktów seksualnych, a wzrost liczby przypadków zachorowań na OPSCC łączy się ze zmianą zachowań seksualnych szczególnie w populacji ludzi młodych [30].

Rak gardła środkowego – charakterystyka, sposoby zakażenia, czynniki ryzyka

Nowotwór płaskonabłonkowy gardła środkowego jest odrębną grupą nowotworów wyszczególnioną przez WHO (*World Health Organization*) w 2017 r.[31]. Zalicza się do niej: nowotwory migdałków, nowotwór podstawy języka oraz nowotwór bocznej i tylnej ściany gardła. Najczęściej występującym rakiem w obrębie gardła środkowego jest nowotwór migdałka podniebiennego, który w około 90% jest pochodzenia płaskonabłonkowego [32].

Występowanie tego nowotworu u pacjentów w starszym wieku związane jest głównie z nałogowym spożywaniem alkoholu oraz paleniem papierosów.

Aktualnie szczególną uwagę zwraca grupa pacjentów tzw. młodych dorosłych, poniżej 40. roku życia, u których nie obserwuje się klasycznych czynników ryzyka, a rozwój nowotworu gardła środkowego spowodowany jest zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego nabytym najczęściej drogą kontaktów seksualnych [30]. Zachowania seksualne są głównym czynnikiem ryzyka zakażenia wirusem HPV. W zakażeniach związanych z rozwojem raka gardła środkowego (RGŚ) HPV+ istotnymi czynnikami ryzyka są seks oralny i analny, częsta zmiana partnerów seksualnych oraz wczesny wiek inicjacji seksualnej. W nielicznych przypadkach do zakażenia może dojść poprzez tzw. „głębokie„ pocałunki. Transmisja wirusa HPV między okolicą genitalną a jamą ustną jest przyczyną rozwoju RGŚ zarówno wśród kobiet jak i u mężczyzn [33].

W Polsce nowotwory złośliwe w obrębie gardła diagnozuje się ponad cztery razy częściej u mężczyzn niż kobiet. Zachorowalność u mężczyzn również wykazuje tendencję wzrostową, zaś u kobiet utrzymuje się na stałym poziomie [34].

Profil pacjenta z rakiem gardła środkowego HPV – zależnym

W poprzednich dekadach głównymi czynnikami rakotwórczymi w przypadku nowotworów płaskonabłonkowych okolic głowy i szyi był dym tytoniowy i alkohol. W ostatnim czasie coraz większe znaczenie w rozwoju raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi stanowią wirusy, w tym głównie wirus brodawczaka ludzkiego [35]. Z tego też powodu zmienił się profil pacjenta z rozpoznaniem raka gardła środkowego HPV- zależnego.

Według danych klinicznych zebranych w analizie ICON-S (ang. *Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging*). Typowy pacjent zdiagnozowany w kierunku raka gardła środkowego HPV – zależnego to mężczyzna w młodym wieku, często o wysokim statusie społecznym, który nie jest uzależniony od wyrobów tytoniowych oraz alkoholu. Pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem HPV- zależnym to osoby, które w ciągu swojego życia

posiadały więcej partnerów seksualnych oraz partnerów do seksu oralnego w zestawieniu z pacjentami HPV-ujemnymi [36].

EPIDEMIOLOGIA ZACHOROWAŃ I ZGONÓW NA RAKA GARDŁA ŚRODKOWEGO W WOJEWÓDZTWIE MAZOWIECKIM W LATACH 2010-2020

W woj. mazowieckim w latach 2010-2020 zarejestrowano 391 zachorowań na raka gardła środkowego oraz 365 zgonów. W roku 2020 liczba zachorowań na RGŚ u kobiet wynosiła 8 i była o 50% niższa niż w roku 2010 (16 przypadków zachorowań). Na przestrzeni omawianej dekady najwyższą liczbę zachorowań na raka gardła środkowego u mężczyzn zanotowano w 2010 roku – 43 przypadki, najniższą zaś w roku 2018 – 16 przypadków (spadek o 62,8%). W roku 2020 liczba zachorowań na RGŚ u mężczyzn wynosiła 25, wyższą liczbę zachorowań zarejestrowano tylko w woj. śląskim – 31 przypadków.

Liczba zgonów na raka gardła środkowego wśród mężczyzn w woj. mazowieckim w latach 2010-2020 utrzymywała się na stałym poziomie, jedynym odstępstwem był rok 2015 – zarejestrowano 12 przypadków zgonów co stanowiło 61,3% spadek w porównaniu do roku 2018, w którym zanotowano najwyższą liczbę zgonów na przestrzeni 10 omawianych lat (31 przypadków). Najwyższą liczbę zgonów na RGŚ wśród kobiet zarejestrowano w roku 2020 – 11 przypadków (najwięcej w Polsce), dla porównania w woj. podlaskim i woj. wielkopolskim nie zarejestrowano żadnego przypadku zgonu. Najniższą liczbę zgonów zanotowano w roku 2010 i 2018 – 4 przypadki (spadek o 63,64% w porównaniu do roku 2020).

Województwo mazowieckie w roku 2020 było drugim województwem, po woj. śląskim w którym zarejestrowano najwyższą liczbę zachorowań na RGŚ wśród kobiet i mężczyzn [14].



Wykres 7. Liczba zachorowań na raka gardła środkowego w woj. mazowieckim w latach 2010-2020. Źródło: Opracowanie własne na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów – publikacje 2010-2020.



Wykres 8. Liczba zgonów na raka gardła środkowego w woj. mazowieckim w latach 2010-2020. Źródło: Opracowanie własne na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów – publikacje 2010-2020.

PODSUMOWANIE

W woj. mazowieckim w latach 2010-2020 zarejestrowano 6 646 nowych przypadków zachorowań na raka szyjki macicy oraz 2 384 zgony. W omawianym czasie na raka gardła środkowego zachorowało 391 osób a zmarło 365. Obserwuje się spadek liczby zachorowań i zgonów na raka szyjki macicy na przestrzeni omawianych lat, zaś zachorowania na RGŚ szczególnie wśród mężczyzn pozostają na stałym poziomie, liczba zgonów od 2015 roku powoli i systematycznie wzrasta co może wiązać się ze zmianą zachowań seksualnych szczególnie w grupie młodych ludzi. Należy położyć nacisk na informację, że wirus HPV to nie tylko rak szyjki macicy, ale w głównej mierze w najbliższych latach rak gardła środkowego. W nadchodzących dekadach nowotwór gardła środkowego HPV - zależny może stanowić większe wyzwanie epidemiologiczne dla zdrowia publicznego niż rak szyjki macicy. W USA rak jamy ustnej i gardła jest najczęstszym nowotworem związanym z wirusem HPV, a do 2030 r. większość nowotworów regionu głowy i szyi będzie związana z zakażeniem HPV.

W Polsce prawie połowa pacjentek chorujących na nowotwór szyjki macicy umiera z powodu tej choroby. Najczęstszą przyczyną jest rozpoznanie nowotworu na późnym etapie rozwoju. Podstawowe badanie skriningowe, czyli cytologia ginekologiczna, pozwala zdiagnozować wczesne stany przednowotworowe, które można wyleczyć. Niestety wciąż na to badanie zgłasza się zbyt mała liczba kobiet. Znaczący wpływ na zachorowalność na nowotwór szyjki macicy ma profilaktyka drugiej fazy, czyli wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie stanu przednowotworowego, które może zapobiec rozwojowi raka inwazyjnego, zagrażającego życiu i zdrowiu pacjentek.

Znaczący wpływ na spadek zachorowalności na raka szyjki macicy oraz raka gardła środkowego może mieć wprowadzenie w naszym kraju programu szczepień ochronnych przeciw HPV dla dziewcząt i chłopców. Edukacja rodziców na temat skuteczności i bezpieczeństwa szczepień jest istotnym aspek-

tem, który może przyczynić się do zwiększenia liczby osób zaszczepionych w naszym kraju, a co za tym idzie zmniejszyć liczbę zachorowań na raka szyjki macicy u kobiet i raka gardła środkowego u mężczyzn. Ważna jest edukacja na temat czynników ryzyka oraz profilaktyki zakażeń wirusem HPV oraz zwrócenie uwagi, że HPV nie jest problemem tylko kobiet, ale również mężczyzn.

PIŚMIENNICTWO

1. Michalak M., Milecki T., Milecki J., Rembisz M., Klimczak K., Choręziak A., Cieślowski W.A., Antczak A.- Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) – ocena poziomu wiedzy zachowań seksualnych, świadomości, postawy i statusu szczepień wśród studentów stomatologii. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2022; 9, 3: 196–204.
2. Butterfield R., Dhanani S. The development of human papillomavirus (HPV) vaccines and current barriers to implementation. *Immunol Invest* 2021; 50: 821-32.
3. Fol M., Jachowicz E., Czynniki zakaźne w procesie nowotworzenia. *Medycyna Ogólna Nauki o Zdrowiu*. 2016; 22 (1):7-14.
4. Roman R. B., Aragones A., Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *J Surg Oncol* 2021 Nov;124(6):920-922.
5. Centers for Disease Control and Prevention, History of Vaccines, Human Papillomavirus (HPV) Infection [online]. Dostępne: <https://historyofvaccines.org/diseases/human-papillomavirus-hpv-infection>. Data pobrania 15.04.2024.
6. Szafarowska M., Zakażenia HPV. *Ginekologia po Dyplomie* Nr 02, marzec 2018.
7. Koparal M., Alan H., Gunduz D.T., Gulsun B., Unsal H.Y., Erdogan H.I.: Human papilloma virus. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 23, 353–356 (2016).
8. Dehlendorff C., Baandrup L., Kjaer SK. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Vulvovaginal High-Grade Precancerous Lesions and Cancers. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(7):869-874.
9. Wang R., Pan W., Jin L. i wsp. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett* 2020; 471: 88–102.
10. Karagounis TK., Pomeranz MK. Am J. Viral Venereal Diseases of the Skin. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jul;22(4):523-540.
11. Nicolaidou E., Serdaroğlu S., Kutlubay Z., Tawara M, Stary A., Al Hammadi A., Cusini M. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jun;33(6):1006-1019.
12. World Health Organization, Cervical cancer [online]. Dostępne: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (dostęp 29.04.2024).
13. Stelze D., et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *The Lancet*. 2020.
14. Krajowy Rejestr Nowotworów – publikacje Nowotwory złośliwe w Polsce w latach 2010-2020, raporty roczne.
15. Knapp P., Dobroch J. Diagnostyka zakażeń HPV. Klasyczne i nowoczesne metody w profilaktyce raka szyjki macicy, *Ginekologia po Dyplomie*, Nr 04, lipiec 2019.
16. Groves IJ., Coleman N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *J Pathol* 2015;235(4):527-38.
17. Schiffman M., Wentzensen N., Wacholder S., et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(5):368-83.

18. Sun H., Masand RP., Patel SJ., Padmanabhan V. High grade squamous intraepithelial lesion on high-risk HPV negative patients: Why we still need the Pap test. *Diagn Cytopathol.* 2018;46(11):908-13.
19. Józefiak A., Kędzia W., Kotarski J. i wsp.; Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych; Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Wytyczne dotyczące aplikacji testów molekularnych identyfikujących DNA HPV HR w profilaktyce szyjki macicy. Stanowisko ekspertów PTG i KIDL. *Ginekol Pol* 2013;84(5):395-9.
20. Ronco G., Dillner J., Elfström KM., et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524-32
21. Koliopoulos G., Nyaga VN., Santesso N., et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD008587.
22. Wang J., Du Y., Dong J., et al. Clinical significance of genotyping for human papillomavirus (HPV) 16 18/45 combined with cytology in cervical exfoliated cells in HPV oncogenic mRNA-positive women. *Gynecol Oncol* 2019;153(1):34-40.
23. De Thurah L., Bonde J., Lam JUH., Rebolj M. Concordant testing results between various human papillomavirus assays in primary cervical cancer screening: systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(1):29-36.
24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2023 roku w sprawie wykazu zalecanych szczepień ochronnych, dla których zakup szczepionek został objęty finansowaniem. (Dz. U. MZ, 2023.16).
25. Uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030. M.P. 2020 poz. 189.
26. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023. (Dz. U. MZ, poz. 113).
27. Zalecenia Ministra Zdrowia dotyczące realizacji szczepień przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) w ramach powszechnego programu szczepień. www.gov.pl/attachment/b8867de4-d8f9-4833-a711-0ba68c49750e.
28. (dostęp 02.05.2024).
29. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). *The Weekly Epidemiological Record*, 2022; 50 (97): 645–672.
30. Centers for Disease Control and Prevention. About HPV Vaccines. Online: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/vaccines.html> (dostęp 02.05.2024).
31. Biegun K., Ścibik Ł., Krawczyk A., Brzychczy – Włoch M. Rola wirusów latentnych HPV, EBV i CMV w rozwoju raka płaskonabłonkowego gardła środkowego. *Pol Otorhino Rev* 2022; 11 (3): 24-29
32. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., et al.: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more „personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 2017; 67(2): 115.
33. Jankowska K., Śmiechura-Gańczarczyk M., Konopka W. Jednostronne guzy migdałka podniebiennego – opis przypadku. *Otorynolaryngologia*, 2018;17(1): 36–40.
34. D'Souza, G. et al. Sex differences in risk factors and natural history of oral human papillomavirus infection. *J. Infect. Dis.* 213, 1893–1896 (2016).
35. Kiprian D. Czynniki predykcyjne i prognostyczne w rakach ustnej części gardła – ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego. *Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Nowotwory 2023*,(8): 10-15.
36. Kawecki A., Nawrocki S. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Tom I.* 2019.
37. O'Sullivan B., Huang SH., Su J et al.: Development and validation of staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicenter cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 440.

38. Lechner M., Liu J., Masterson L., Fenton T.R. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022; 19(5): 306–327.
39. Faraji F., et al. The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer is increasing regardless of sex or race, and the influence of sex and race on survival is modified by human papillomavirus tumor status. *Cancer.* 2019;125:761–769.
40. Rietbergen MM., et al. Epidemiologic associations of HPV-positive oropharyngeal cancer and (pre)cancerous cervical lesions. *Int. J. Cancer.* 2018;143:283–288.
41. Lechner M., Jones OS, Breeze CE., Gilson R. Gender-neutral HPV vaccination in the UK, rising male oropharyngeal cancer rates, and lack of HPV awareness. *Lancet Infect. Dis.* 2019;19:131–132.
42. Carlander AF., et al. A contemporary systematic review on repartition of HPV-positivity in oropharyngeal cancer worldwide. *Viruses.* 2021;13:1326.
43. Lei J., et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1340–1348.

Analiza zakażeń, umieralności oraz wyszczepialności w województwie mazowieckim zarejestrowanych podczas pandemii COVID-19 w latach 2020-2022

Analysis of the effects, mortality and vaccination rates in the masovian voivodeship, resulting from the COVID-19 disease in 2020-2022

Elwira Sobieska¹, Dominika Ziembicka^{2*}

¹*Studia Podyplomowe Epidemiologia, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

²*Zakład Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku; dominika.ziembicka@umb.edu.pl (autor korespondencyjny)*

WPROWADZENIE

Choroby zakaźne wywoływane przez chorobotwórcze czynniki biologiczne są jednym z kluczowych problemów zdrowia publicznego na całym świecie, towarzyszyły ludzkości już od czasów prehistorycznych. Na przestrzeni wieków szukano nowych, skutecznych strategii walki z chorobami, jednak pomimo rozwoju medycyny, nauki i technologii w dalszym ciągu stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego co podkreśla konieczność stałego monitorowania, nadzoru oraz kontroli tych chorób. Choroba zakaźna definiowana jest jako wynik bezpośredniej lub pośredniej transmisji drobnoustroju chorobotwórczego od zakażonej osoby, zwierzęcia lub środowiska nieożywionego do podatnego gospodarza [1]. Zachorowania pojedynczych jednostek mogą prowadzić do powstawania nowych ognisk chorób zakaźnych, które szerząc się wśród populacji w ostateczności mogą spowodować epidemię lub pandemię. Przy klasyfikacji chorób głównym czynnikiem jest wielkość zarażonej populacji. Zachorowania, które stanowią procentowo niewielki odsetek w populacji liczącej setki tysięcy czy miliony osobników można uznać za za-

chorowania sporadyczne, tymczasem ta sama liczba chorujących w mniejszej społeczności liczącej zaledwie tysiące osobników może być klasyfikowana jako epidemia, dlatego bardzo ważne jest aby właściwie sklasyfikować poziom ryzyka dzięki czemu możliwe jest dostosowanie odpowiednich rozwiązań w celu ograniczenia dalszego rozprzestrzeniania się choroby [2].

Wyjątkiem są choroby stanowiące szczególne zagrożenie dla zdrowia publicznego, które można klasyfikować jako pojawienie się ogniska epidemicznego nawet w przypadku pojedynczego zachorowania. Identyfikacja patogenów jest pomocna w zrozumieniu epidemiologii chorób zakaźnych oraz opracowaniu skutecznych strategii zapobiegawczych. Wybór odpowiedniego leczenia każdej z chorób zależy od jej czynnika etiologicznego, niekiedy zastosowanie antybiotyków czy innych leków nie jest wystarczające, dlatego istotnym elementem jest profilaktyka. Czynniki które wpływają na powstawanie i rozwój epidemii to nie tylko same patogeny, ale również zagęszczenie populacji, odporność środowiskowa, zakaźność oraz sposób transmisji. Zwiększony kontakt pomiędzy jednostkami w dużych populacjach sprawia, że choroby zakaźne rozprzestrzeniają się znacznie szybciej ze względu na ułatwioną transmisję wirusa [3]. Im mniejsza odległość, tym większe ryzyko zakażenia, zwłaszcza w przypadku chorób o krótkim okresie inkubacji.

Kluczowym elementem w walce z chorobami jest odporność zbiorowiskowa definiowana jako odsetek populacji odporny na chorobę zakaźną w wyniku odporności wrodzonej, przebytej infekcji lub szczepienia, które zapobiegają przenoszeniu czynnika zakaźnego lub znacząco go ogranicza [4]. Jak istotne są powyższe czynniki świat miał okazję przekonać się podczas pandemii COVID-19.

Patogenem, który wywołuje wysoce zakaźną chorobę COVID-19 jest koronawirus SARS-CoV-2, pochodzący z rodu koronawirusów, z których wywodzi się również SARS-CoV i MERS-CoV. Koronawirusy mają zdolność do zakażania nowych gatunków ze względu na nieustanne mutacje. COVID-19 wy-

wołuje różnorodne objawy, od łagodnych po ciężkie, atakuje głównie układ oddechowy powodując zespół ciężkiej niewydolności oddechowej oraz nieprawidłową pracę wielu narządów m.in. mięśnia sercowego, płuc czy nerek, a nawet śmierć. Objawy które mogą wystąpić przy zachorowaniu to gorączka i dreszcze, duszność i trudności z oddychaniem, kaszel, katar, utrata smaku i węchu, biegunka, ból głowy, gardła oraz mięśni jak również nudności i wymioty. Większość osób przechodzi chorobę w sposób łagodny lub umiarkowany powracając do pełnego zdrowia, lecz istnieje grupa osób wysokiego ryzyka, które są szczególnie narażone na ciężki przebieg choroby. Są to osoby z osłabionym układem odpornościowym, przebywające w zakładach opiekuńczo-leczniczych, domach pomocy społecznej, z chorobami współistniejącymi takimi jak: nadciśnienie, cukrzyca, choroby układu krążenia, serca, nerek, choroby układu oddechowego czy ciężka otyłość. Według raportów publikowanych przez Światową Organizację Zdrowia WHO śmiertelność osób z COVID-19 występowała znacznie częściej u osób starszych, z chorobami współistniejącymi m. in. nowotwory w różnym stadium, choroba wieńcowa, cukrzyca, otyłość, WZW typu B lub przewlekła obturacyjna choroba płuc [5]. Badania wskazują również na możliwość ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 u kobiet ciężarnych, czego skutkiem może być negatywny wpływ na płód [6]. Nie opracowano jednak innych metod profilaktycznych dla tej grupy osób.

Aby potwierdzić zachorowanie na COVID-19 należy wykonać test potwierdzający obecność wirusa SARS-CoV-2 w organizmie. Umożliwia to kilka rodzajów testów diagnostycznych, które różni sposób pobierania materiału do badań oraz parametry podlegające ocenie. Można wyróżnić testy antygenowe, molekularne oraz serologiczne. Aby uzyskać jak najbardziej odpowiedni i wiarygodny wynik w aktualnym czasie (podczas choroby lub po przechorowaniu) należy zastosować adekwatny typ testu diagnostycznego [7]. Wirus SARS-CoV-2 szerzy się głównie drogą kropelkową, poprzez narażenie na wydzielinę dróg oddechowych, która zawiera patogen. Do zakażenia może dojść również

podczas kontaktu ze skażonymi powierzchniami i przedmiotami, choć prawdopodobieństwo jest znacznie mniejsze.

Pierwsze informacje dotyczące nietypowego zapalenia płuc spowodowanego przez nieznaną dotąd czynnik chorobotwórczy, który pojawił się w grudniu 2019 r. pochodziły z miasta Wuhan, stolicy prowincji Hubei w Chinach. Wirus rozprzestrzeniał się bardzo szybko przez co liczba osób zakażonych stale rosła, dlatego też pod koniec roku 2019 w Chinach odnotowano kilkaset zarażonych osób, pomimo przekazywania oficjalnych informacji o jedynie kilkunastu przypadkach które rozpoznano. Na początku stycznia 2020 r. WHO zaczęło publikować informacje dotyczące zakażeń nowym wariantem koronawirusa, a w lutym 2020 r. badacze i naukowcy z Międzynarodowego Komitetu Taksonomii Wirusów nadali mu nazwę SARS-CoV-2. Wirus nabierał na sile i w bardzo szybkim tempie rozprzestrzenił się w innych prowincjach Chin, czemu sprzyjał chiński nowy rok, obchodzony hucznie w dużych skupiskach ludzi. Z tego względu jako pierwsze kwarantanną zostały objęte miasta Wuhan i Huanggang, zakazano wychodzenia z domu. W innych państwach wprowadzono również ograniczenia dla osób podróżujących z Chin z nadzieją, że wirusa uda się utrzymać w południowo-wschodniej Azji, jednak transmisja była zbyt duża.

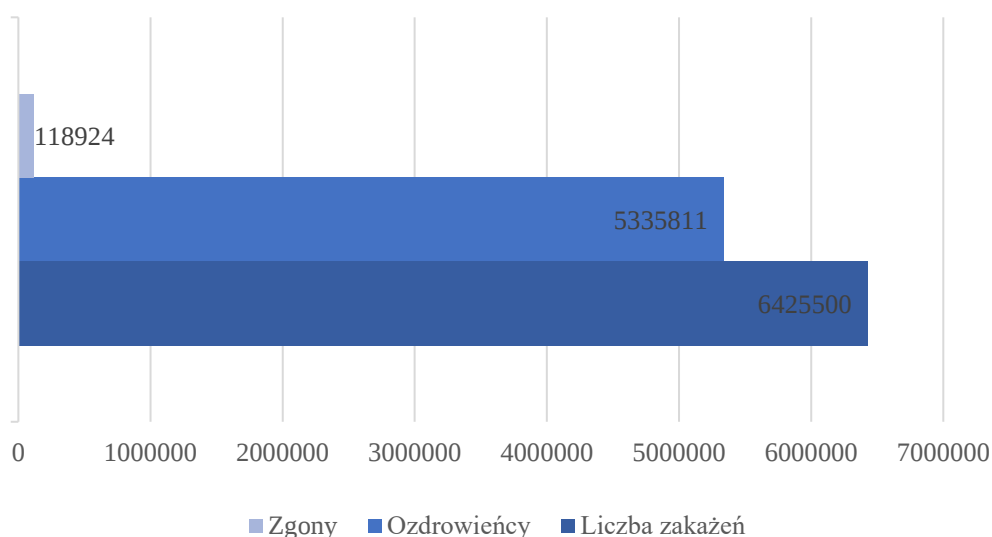
Pierwszym krajem europejskim, który poinformował o rozpoznaniu przypadków zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była Francja [8]. W celu ograniczenia transmisji wirusa i uniknięcia epidemii rządy większości krajów na świecie zaczęły opracowywać strategię, która polegała na wprowadzanych ograniczeniach społecznych. Ograniczenia te, były stale dopasowywane zgodnie z analizami tendencji wzrostowych lub spadkowych zachorowań [9]. Pandemia koronawirusa wywarła presję na światowy system opieki zdrowotnej, doprowadzając go do granic wydolności. W czasie pierwszej fali COVID-19 większość pacjentów pozostawała pod opieką ambulatoryjną, hospitalizowano tylko osoby z ciężkim przebiegiem klinicznym choroby, który prowadził do niewydolności oddechowej [10].

Pierwszy oficjalny przypadek zachorowania na COVID-19 w Polsce, czyli tzw. „pacjent zero” rozpoznano w marcu 2020 r. u mężczyzny, który podróżował z Niemiec do swojego miejsca zamieszkania w województwie lubuskim [11]. Następne przypadki były rozmieszczone już po całym kraju ze względu na zakażenie drogą kropelkową, które rozprzestrzenia się wyjątkowo łatwo. Decyzją Ministerstwa Zdrowia początkowo ogłoszono stan zagrożenia epidemicznego, a kolejno stan epidemii. Wprowadzano stopniowo różne ograniczenia, które miały doprowadzić do zmniejszenia transmisji wirusa. Było to m.in. odwołanie zajęć w szkołach i wprowadzenie nauki w trybie zdalnym, zakaz zgromadzeń, ograniczenie działalności i usług, restauracji, turystyki i hotelarstwa. Obowiązywał również nakaz noszenia maseczek, aby zasłonić usta i nos. Strategia ta, odniosła zamierzony skutek, jednak była zbyt kosztowna, aby prowadzić ją dłużej. Według ekspertów najprostszą i najskuteczniejszą metodą walki z pandemią była zasada DDM, czyli dystans, dezynfekcja, maseczka.

Duża liczba przypadków zachorowań na COVID-19 doprowadziła do przeciążenia służby zdrowia, która od lat była w kryzysie ze względu na niedoinwestowanie, późną diagnostyką czy braki kadrowe. Podczas pandemii dostęp do świadczeń opieki ambulatoryjnej został ograniczony, czasowo wstrzymano również zaplanowane zabiegi. Typowym rozwiązaniem stosowanym w celu kontaktu pacjenta z lekarzem była teleporada, o której wspomniano już w 2015 r. w ustawie o działalności leczniczej z dnia 15 kwietnia 2011 r. [12]. Zdalna konsultacja z lekarzem nie zawsze okazała się wystarczająca ze względu na trudność postawienia diagnozy czy ograniczone badania diagnostyczne, co szczególnie odczuli pacjenci z cięższymi schorzeniami. Istniały wyjątkowe przypadki, kiedy lekarz zgadzał się na osobistą wizytę pacjenta w przychodni, odbywały się one w pełnym zabezpieczeniu, tzn. przy użyciu środków ochrony osobistej [13].

COVID-19 - EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ W LATACH 2020-2022 W POLSCE I W WOJEWÓDZTWIE MAZOWIECKIM

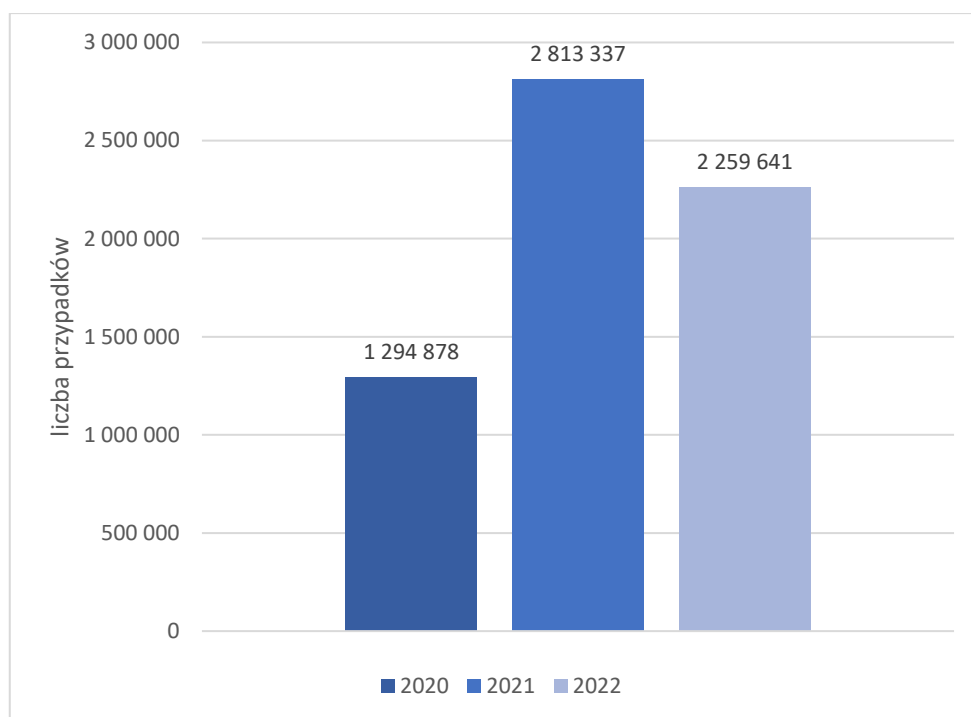
Według statystyk Głównego Urzędu Statystycznego Polska jest krajem, w którym pod koniec roku 2022 przebywało ponad 37 milionów mieszkańców [14]. Zgodnie ze statystykami udostępnianymi podczas pandemii na stronie internetowej opracowywanej przez Ministerstwo Zdrowia (stan na dzień 2 marca 2023 r.) zakażenie wirusem SARS-CoV-2 zostało zdiagnozowane u 6 425 500 milionów Polaków, z czego 118 924 tysięcy to przypadki śmiertelne, a 5 335 811 osób wyzdrowiało [15]. Niniejsze statystyki zostały ukazane na Rycinie 1.



Rycina 1. Ogólny raport zakażeń koronawirusem SARS-CoV-2 (wg. Danych GUS)

Powyższe dane nie ilustrują jednak realnego zasięgu pandemii mając na uwadze to, iż nie wszystkie przypadki lub podejrzenia zostały zgłoszone. W związku z tym rzeczywista liczba zakażeń mogła być zdecydowanie większa. Zgłaszalność utrudniało w niektórych przypadkach przechodzenie infekcji bezobjawowo lub też chęć uniknięcia ograniczeń - izolacji domowej czy kwa-

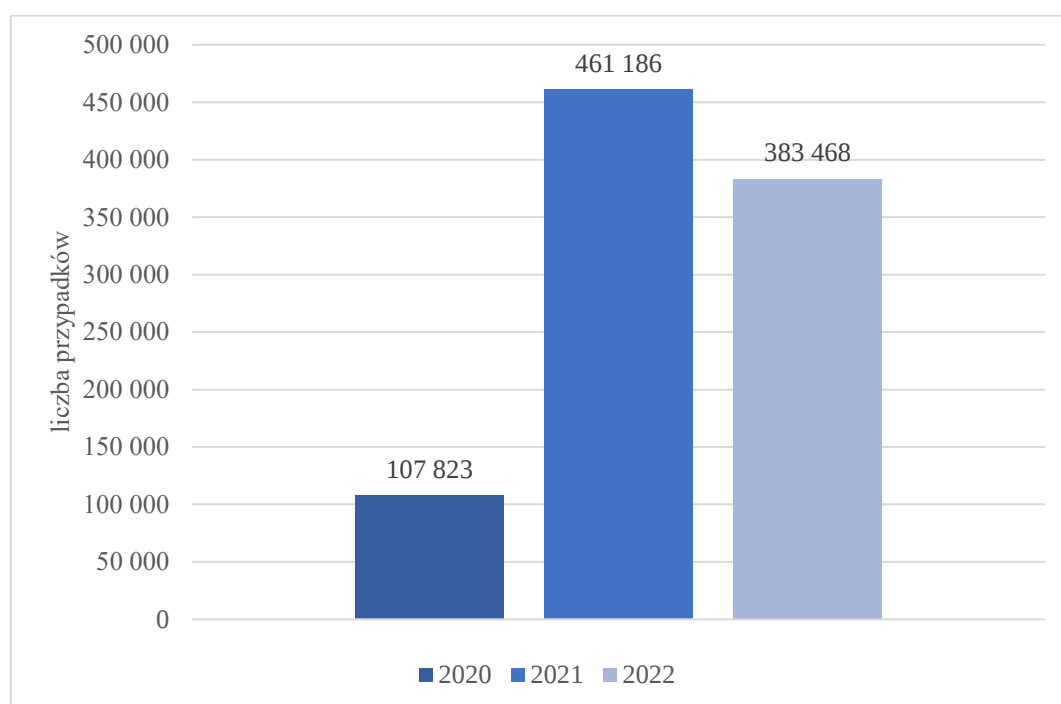
rantanny, które wywoływały poczucie niepewności czy strachu [16]. Sytuacja dotycząca zakażeń wirusem SARS-CoV-2 w Polsce na przestrzeni lat 2020-2022 kształtowała się zgodnie z danymi przedstawionymi na Rycinie 2.



Rycina 2. Liczba zakażeń COVID-19 w latach 2020-2022 w Polsce (wg. Danych GUS)

W 2020 r. odnotowano 1 294 878 zachorowań, była to najniższa liczba ze względu na to, że wirus pojawił się w Polsce dopiero w marcu, a dostępność testów była ograniczona. Sytuacja wymagała wprowadzania nowych rozwiązań, aby usprawnić system zgłaszalności, testowania jak również możliwości konsultacji lekarskich i hospitalizacji. Z biegiem czasu świadomość społeczeństwa dotycząca wirusa i pandemii, z którą przyszło się zmierzyć rosła, w związku z tym więcej osób poddawało się testom dzięki czemu w 2021 r. zarejestrowano 2 813 337 zakażeń, natomiast w 2022 r. trend zachorowań był spadkowy – zdiagnozowano 2 259 641 przypadków zachorowań.

Województwo mazowieckie zlokalizowane jest w środkowej i wschodniej części Polski, jest ono największe pod względem powierzchni jak również ludności. Według danych opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (stan na dzień 30.06.2023 r.) województwo mazowieckie zamieszkiwało 5 509 351 mieszkańców [17]. Statystyki dotyczące liczby zakażeń podczas pandemii COVID-19 w województwie mazowieckim przedstawiono na Rycinie 3.

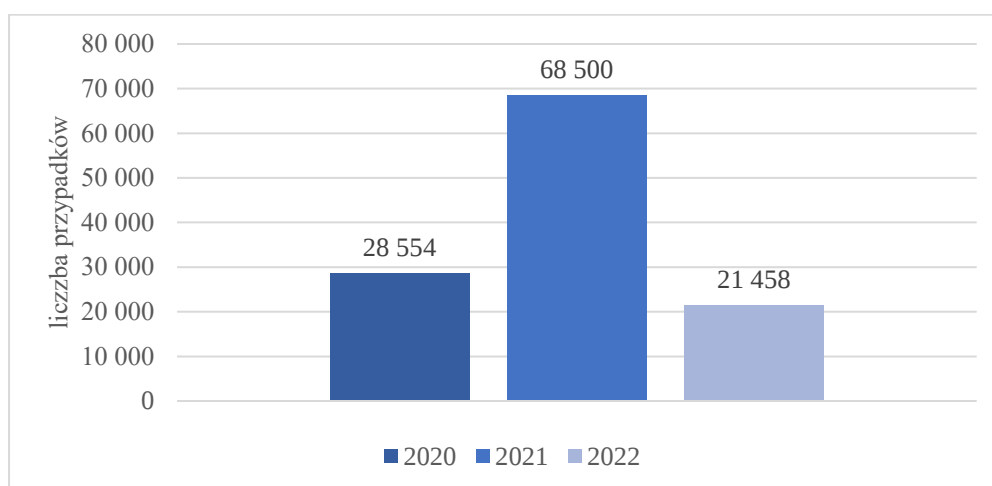


Rycina 3. Liczba zakażeń COVID-19 w latach 2020-2022 w województwie mazowieckim (wg. Danych GUS)

W początkowym okresie pandemii, czyli roku 2020 zanotowano jedynie 107 823 tysięcy przypadków, w 2021 r. liczba przypadków wzrosła ponad czterokrotnie i wynosiła 461 186, natomiast w 2022 r. można zauważyć niewielki spadek zachorowań w porównaniu z rokiem 2021, gdzie zarejestrowano 383 468 przypadków [18].

EPIDEMIOLOGIA ZGONÓW W LATACH 2020-2022 W POLSCE I W WOJEWÓDZTWIE MAZOWIECKIM

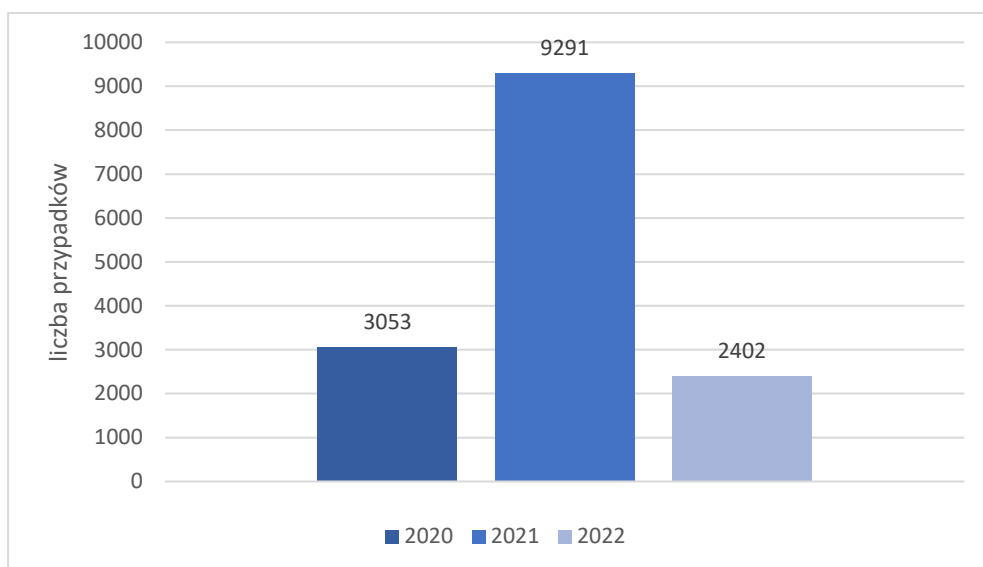
Pandemia COVID-19 cechowała się wysoką śmiertelnością w przypadku zakażenia wirusem SARS-CoV-2, co można było dostrzec w skali globalnej. W Polsce również nastąpił wzrost liczby zgonów co zilustrowano na Rycinie 4.



Rycina 4. Liczba zgonów na COVID-19 w latach 2020-2022 w Polsce (wg. Danych GUS)

W początkowej fazie pandemii równocześnie z liczbą osób zakażonych wzrastała ilość zgonów, dlatego w 2020 r. odnotowano najniższą wartość - 28 554 zgonów, w 2021 r. liczba ta wzrosła do 68 500 zgonów, po czym w 2022 r. nastąpił spadek do 21 458 zgonów ze względu na łagodniejszy przebieg choroby przy nowych mutacjach wirusa SARS-CoV-2.

W przypadku województwa mazowieckiego ze względu na zachorowanie na COVID-19 zgłoszono w 2020 r. 3053 zgonów, w 2021 r. 9291 zgonów, a w 2022 r. nastąpił spadek i liczba ta wynosiła 2402 zgony ze względu na mutacje wirusa do wariantu Omikron, który gwarantował łagodniejszy przebieg choroby [18]. Sytuacja dotycząca zgonów w województwie mazowieckim przedstawiała się zgodnie z danymi zilustrowanymi na Rycinie 5.



Rycina 5. Liczba zgonów na COVID-19 w latach 2020-2022 w województwie mazowieckim (wg. Danych GUS)

OGNISKA EPIDEMICZNE ZIDENTYFIKOWANE PODCZAS PANDEMII COVID-19 - TRYB POSTĘPOWANIA W OGNISKU EPIDEMICZNYM

Podczas pandemii rozpoznano wiele ognisk epidemicznych o etiologii SARS-CoV-2 w środowiskach szkolnych, zakładach pracy czy placówkach ochrony zdrowia, które były czynnie nadzorowane przez Państwową Inspekcję Sanitarną. Dzięki temu możliwe było zastosowanie odpowiednich środków profilaktycznych w celu dalszej transmisji wirusa w wybranym środowisku. O ognisku epidemicznym można mówić, kiedy przypadki zachorowań pojawiają się wśród małych grup społecznych i mają wspólny, logicznie łączący je punkt.

W ocenie W. Jędrychowskiego *„Celem epidemiologicznego opracowania ogniska choroby zakaźnej jest:*

1. *możliwie szybkie ustalenie źródła zakażenia i jego unieszkodliwienie;*
2. *określenie dróg szerzenia się choroby i ich przerwanie;*

3. *zidentyfikowanie osób, które były ekspozowane na zakażenie w celu zabezpieczenia ich przed zachorowaniem oraz aby nie stały się źródłem dalszych zachorowań;*
4. *uodpornienie pozostałej populacji (zdrowych)."* [19].

Do odpowiedniej kwalifikacji przypadków zachorowań istotne są „Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego”, konieczne jest spełnienie kryteriów klinicznych, czyli najczęstszych objawów, laboratoryjnych takich jak wykorzystanie metody laboratoryjnej, która pozwoliła by potwierdzić przypadek jak również epidemiologiczne dzięki którym można stwierdzić epidemiologiczne powiązanie pomiędzy przypadkami. Można tego dokonać jedynie posiadając szczegółową informację o zachorowaniu na formularzu ZLK-1, czyli „Zgłoszenia podejrzenia lub rozpoznania zakażenia lub choroby zakaźnej” jak również uzupełniającego wywiadu epidemiologicznego. Po dogłębnej analizie przypadku należy go zakwalifikować jako przypadek możliwy, prawdopodobny lub potwierdzony. Zespoły Kontroli Zakażeń Szpitalnych i Inspekcja Sanitarna są zobligowane do współpracy, aby wspólnie opracowywać strategie działań podejmowanych w przypadku ognisk zakażeń szpitalnych, aby dążyć do jak najszybszego wygaszenia ogniska. Ogniska epidemiczne wirusa SARS-CoV-2 zlokalizowane były nie tylko w placówkach ochrony zdrowia, co utrudniało powiązywanie przypadków zachorowań ze sobą, dlatego też w czasie pandemii pracownicy Inspekcji Sanitarnej przeprowadzali wywiady epidemiczne z chorymi w formie telefonicznej. Po szczegółowym zapoznaniu się z wynikami laboratoryjnymi, zgłoszeniem ZLK-1 przez lekarza prowadzona była rozmowa, aby uzyskać szczegółowe dane dotyczące zachorowania jak również środowiska, w którym przebywał chory oraz osób z którymi kontaktował się w ostatnim czasie, dzięki czemu możliwe było objęcie osób narażonych na zachorowanie kwarantanną. Osoba zakażona informowana była zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi o czasie obowiązkowej izolacji domowej i konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku pogorszenia się stanu zdrowia. Dzięki uzyskanym informacjom, po analizie zachorowań w po-

dobnym czasie można stwierdzić czy pomiędzy przypadkami istnieje wspólne źródło zakażenia i powstało ognisko epidemiczne. Powstałe ognisko jest zgłaszane do systemu informatycznego, którym dysponuje Państwowa Inspekcja Sanitarna wraz z liczbą osób izolowanych, kwarantannowanych lub pod nadzorem epidemiologicznym a także ustalana jest faza ogniska: rozwojowa, stabilna albo wygaszona w zależności od zakażeń występujących w ognisku. Inny tok postępowania dotyczy ognisk zgłaszanych przez szpitale, organizuje się kontrolę z Zespołem Zakażeń Szpitalnych, podczas której sprawdzana jest dokumentacja, procedury higieniczne i ich przestrzeganie, stosowane preparaty dezynfekcyjne, czy przeszkolenie personelu. W przypadku uchybień podejmowane są działania prowadzące do wydania decyzji administracyjnych w uzasadnionych przypadkach.

NADZÓR I DZIAŁANIA ZAPOBIEGAWCZE TRANSMISJI WIRUSA SARS-COV-2

Do opracowania odpowiednich strategii w celu zapobiegania pandemii konieczna jest znajomość transmisji wirusa, Podczas wielu badań stwierdzono, że źródłem zakażenia koronawirusem jest głównie droga kropelkowa, zatem osoby przebywające w otoczeniu osoby chorej, które mają styczność z powietrzem zawierającym patogen przekazany przez chorego są narażone na zakażenie. Możliwe jest również zakażenie poprzez kontakt ze skażonym przedmiotem lub powierzchnią, a następnie przeniesienie patogenu np. na dłoniach do ust [20]. Osoba zakażona często uwalnia wirusa SARS-CoV-2 z organizmu nieświadomie, w okresie od jednego do trzech dni zanim jeszcze pojawiły się objawy wskazujące na zakażenie [21]. Ze względu na to, iż wirus najdłużej utrzymywał się w pomieszczeniach zamkniętych takich jak mieszkania czy biura, konieczne było ograniczenie kontaktów międzyludzkich i zachowanie dystansu społecznego. Osoby chore podlegały przymusowej izolacji domowej, a domownicy kwarantannie nawet w przypadku, jeżeli u nich żadne objawy nie występowały. Służby mundurowe kontrolowały osoby przebywające

w odizolowaniu czy oby na pewno dostosowują się do nałożonych na nie obowiązków. Zamykano zakłady pracy, wprowadzano nauczanie zdalne, ograniczano ilość miejsc w środkach transportu i ośrodkach hotelowych, jednak na dłuższy czas rozwiązania te były zbyt kosztowne. Aby ograniczyć transmisję wirusa stosowano również testy diagnostyczne w kierunku SARS-CoV-2 w szkołach czy domach pomocy społecznej lub innych ośrodkach zamkniętych, gdzie ryzyko zakażenia było większe [22]. Pozwalało to na szybsze wykrycie i odizolowanie osób chorych. Jednak najskuteczniejszymi, najszybszymi i najtańszymi środkami w walce z pandemią były higiena rąk, zachowanie dystansu, maseczka oraz dezynfekcja.

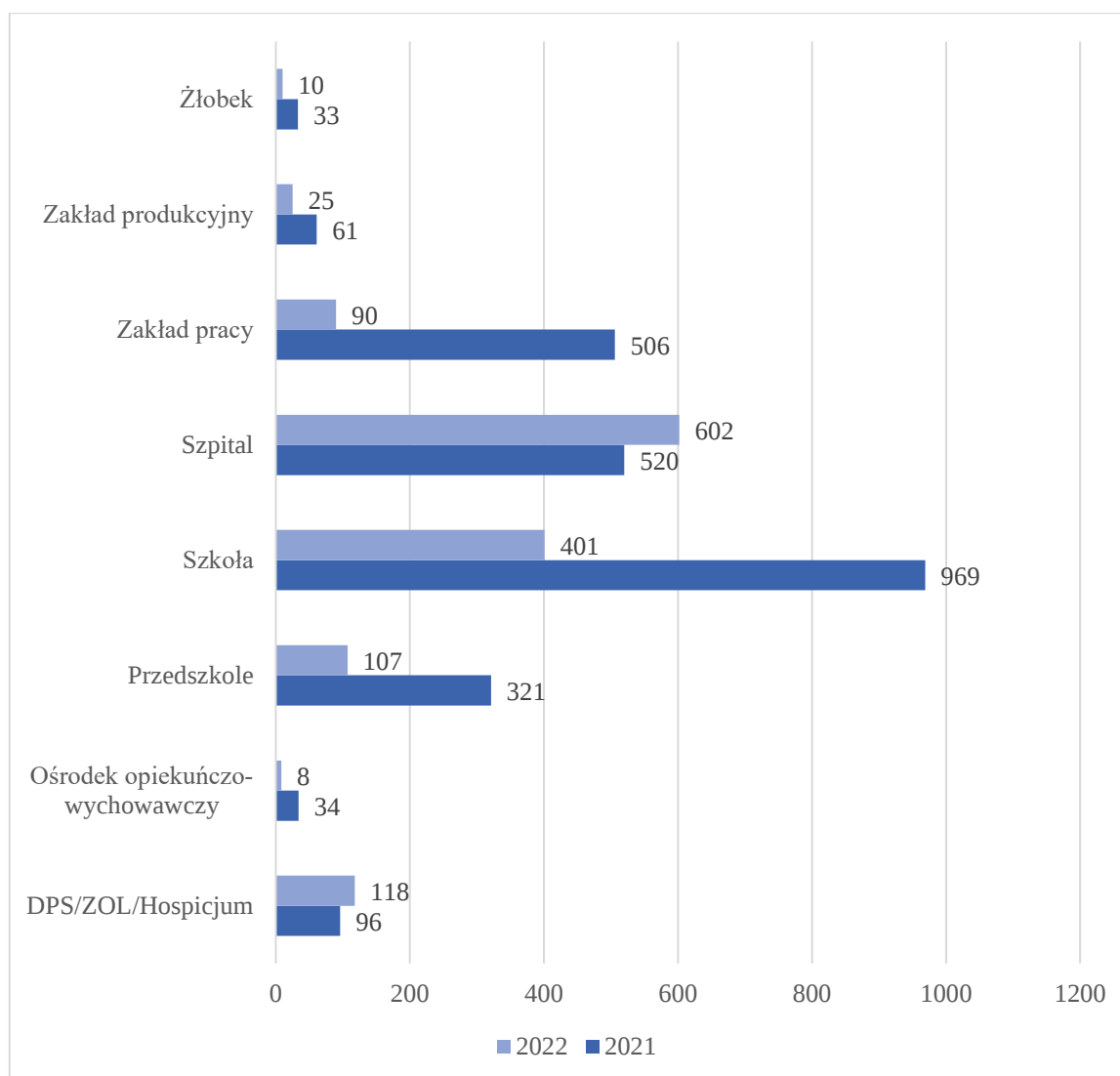
OGNISKA EPIDEMICZNE ODNOTOWANE PODCZAS PANDEMII COVID-19 W LATACH 2020-2022 W WOJEWÓDZTWIE MAZOWIECKIM

Na terenie województwa mazowieckiego większość zidentyfikowanych ognisk, których czynnikiem etiologicznym był koronawirus SARS-CoV-2 stanowiły ogniska szpitalne. W latach 2020-2022 utrzymywały się one na podobnym poziomie, nieznaczny wzrost pozostałych ognisk w stosunku do ognisk COVID-19 można zauważyć w roku 2021.

	SARS-CoV-2	Pozostałe ogniska
2020	375- 86%	63- 14%
2021	556- 79%	151- 21%
2022	654- 86%	109- 14%

Tabela 1. Dane liczbowe dotyczące liczby zidentyfikowanych ognisk szpitalnych w województwie mazowieckim w latach 2020-2022 [26].

Podczas pandemii COVID-19 ogniska epidemiczne ze względu na swoją specyfikę występowały nie tylko w podmiotach leczniczych, ale również w innych środowiskach w których przebywały większe skupiska ludności. Kolejnym miejscem, w którym zgłoszono największą ich ilość były szkoły, gdzie uczniowie spędzali dużo czasu w jednym pomieszczeniu przez co transmisja wirusa była bardzo wysoka. Wykrywalność osób zakażonych oraz typowanie ognisk było ułatwione ze względu na stosowanie testów przesiewowych oraz przeprowadzonych wywiadów epidemiologicznych. Następnie były to zakłady pracy, jak również przedszkola i Domy Pomocy Społecznej, Zakłady Opiekuńczo-Lecznicze i Hospicja.



Rycina 6. Porównanie ognisk COVID-19 według środowiska w latach 2021-2022 w województwie mazowieckim [26][27].

ROLA SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH W ZWALCZANIU WIRUSA SARS-CoV-2

3.1. Preparaty szczepionkowe dostępne w Polsce podczas pandemii COVID-19

Szczepienia ochronne są jednym z najskuteczniejszych działań profilaktycznych podejmowanych w celu uniknięcia zakażeń i zbudowania odporności. Podczas pandemii naukowcy z całego świata w szybkim tempie pracowali nad stworzeniem szczepionki przeciw SARS-CoV-2, która będzie skuteczna a jednocześnie bezpieczna. Niemożliwe było jednak opracowanie tylko jednego wariantu szczepionki ze względu na stałe mutacje wirusa [28].

Istniały dwa typy szczepionki:

- Szczepionki mRNA - polegające na transfekcji, czyli wprowadzeniu mRNA koronawirusa do organizmu w celu wytworzenia antygenów, pobudzających układ immunologiczny poprzez przekazanie przeciwciał.
- Szczepionki wektorowe – polegają na wprowadzeniu wektora wirusowego- wiriona nieszkodliwego adenowirusa. Przy produkcji szczepionki stosuje się transfekcję sekwencji RNA koronawirusa SARS-CoV-2 do adenowirusa [29].

Szczepienia przeprowadzane były w schemacie podstawowym, z możliwością przyjęcia dawek przypominających w celu podtrzymania pamięci immunologicznej.

Producent	Typ szczepionki	Liczba dawek	Temperatura przechowywania
Pfizer/BioNTech	mRNA	2	-70°C±10°C
Moderna	mRNA	2	-25°C - -15°C
CureVac	mRNA	2	-70°C±10°C
AstraZeneca	wektorowa	2	2°C – 8°C
Johnson&Johnson	wektorowa	1	2°C – 8°C

Tabela 2. Preparaty szczepionkowe stosowane w Polsce podczas pandemii COVID-19 [30].

Zapotrzebowanie na preparaty szczepionkowe było bardzo duże, w związku z tym organizacja szczepień dla ludności odbywała się etapami. Ministerstwo Zdrowia ogłosiło schemat szczepień, gdzie w pierwszej kolejności szczepione były osoby z grup szczególnie narażonych na zachorowanie. Wprowadzone szczepionki odniosły duży sukces w zwalczaniu koronawirusa, jednak nie wpłynęło to na decyzję by zakwalifikować szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 do szczepień obowiązkowych, pozostały one jedynie szczepieniem zalecanym [31].

3.2. Stan zaszczepienia ludności w latach 2020-2022

Szczepienia ochronne przeciwko COVID-19 rozpoczęto 27 grudnia 2020 r. W pierwszej kolejności zaszczepione zostały osoby z tzw. „grupy zero” czyli osób najbardziej narażonych na zakażenie, był to głównie personel medyczny. Do końca roku 2020 wykonano ok. 46 700 szczepień. Następnie prezentowało się to zgodnie z danymi umieszczonymi w Tabeli 5.

Rok	Szczepienie podstawowe	Dawka przypominająca	Ogółem
2021	14 226 076	6 726 110	20 952 186
2022	1 553 753	8 257 982	9 811 735

Tabela 3. Liczba przeprowadzonych szczepień przeciw COVID-19 w Polsce w latach 2021-2022 [32][33].

W roku 2021 podstawową dawkę szczepienia przyjęło ponad 14 milionów Polaków, dawkę przypominającą ponad 6 milionów, co ogółem stanowiło ponad 20 milionów przeprowadzonych szczepień. W roku 2022 szczepień przeprowadzono już znacznie mniej, szczepienie podstawowe przyjęło ponad 1,5 miliona osób, a dawkę przypominającą ponad 8 milionów, co ogółem dało 9,8 miliona przyjętych dawek szczepionki. Spadek ten podyktowany mógł być dużą popularnością szczepionki w roku 2021 i przyjęcie szczepienia przez większość osób w tym czasie oraz większą świadomością na temat choroby COVID-19, a także jej łagodniejszym przebiegiem w związku z kolejnymi mutacjami, Analogicznie w województwie mazowieckim sytuacja kształtowała się podobnie, co ukazano w Tabeli 6.

Rok	Szczepienie podstawowe	Dawka przypominająca	Ogółem
2021	2 141 272	1 115 649	3 256 921
2022	252 482	1 380 941	1 633 423

Tabela 4. Liczba przeprowadzonych szczepień przeciw COVID-19 w województwie mazowieckim w latach 2021-2022 [32][33]

W przypadku szczepień profilaktycznych duże znaczenie miał również wpływ środowisk antyszczepionkowych, które szerzyły nieprawdziwe informacje na temat szkodliwości szczepionki, niewystarczających badań przed dopuszczeniem jej do obrotu oraz częstych niepożądanych odczynów poszczepiennych.

PODSUMOWANIE

Dzięki poznaniu szczegółowej budowy koronawirusa SARS-CoV-2, źródeł zakażenia i dróg transmisji wirusa możliwe było wprowadzenie skutecznych działań w celu jego eliminacji. Aktualnie stan zagrożenia epidemicznego został zniesiony, co oznacza, że pandemia została opanowana. Nastąpił spadek zachorowań, liczby zgonów oraz hospitalizacji, jednak nie oznacza to, że wirus zniknął na dobre. Na podstawie analizy pracy można wysnuć następujące wnioski:

- Liczba zakażeń wirusem SARS-CoV-2 w Polsce i w województwie mazowieckim utrzymywała się na wysokim poziomie w latach 2020 i 2021. Mimo stosowanych strategii i ograniczeń w celu zapobieżenia rozprzestrzeniania się wirusa, nie odniosło to skutku ze względu na jego intensywną transmisję. W roku 2022 liczba zachorowań znacząco spadła. Tendencja spadkowa jest efektem endemii, co jest naturalnym zjawiskiem w przypadku utrzymywania się wirusa w społeczeństwie przez dłuższy czas.
- Najwyższa śmiertelność podczas pandemii COVID-19 została odnotowana zarówno w Polsce jak i województwie mazowieckim w 2021 r. Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 wywoływało silne objawy ze strony układu oddechowego, co wpływało na ciężki przebieg choroby u osób szczególnie narażonych. Widoczny spadek liczby zgo-

nów w 2022 r. spowodowany był łagodniejszym przebiegiem choroby przy wariantcie Omikron.

- Ogniska epidemiczne o etiologii SARS-CoV-2 zgłaszane przez szpitale w latach 2020-2022 utrzymywały się na podobnym poziomie, co wynika ze specyfiki tego środowiska. Placówki mają możliwość testowania osób objawowych oraz stale monitorują panującą sytuację epidemiologiczną przez zespół kontroli zakażeń szpitalnych. W przypadku województwa mazowieckiego większa liczba ognisk spowodowana była zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 niżeli było to odnotowane w Polsce.
- Jedną z najskuteczniejszych metod profilaktyki i zapobiegania zakażeniom są szczepienia ochronne. Liczba przyjętych dawek szczepień przeciwko COVID-19 nie była wystarczająca, w związku z czym nie udało się uzyskać odporności zbiorowiskowej. Jednak szczepienia odegrały istotną rolę w zmniejszeniu liczby zachorowań, co można zauważyć w 2022 roku. Przyjęcie pełnego schematu szczepień nie chroni przed ponownym zakażeniem, ale może mieć wpływ by choroba przebiegła łagodniej.

PIŚMIENNICTWO

1. Boroń-Kaczmarek A., Wiercińska-Srapała A. Choroby zakaźne i pasożytnicze. PZWL, Warszawa, 2017 s. 3
2. Abramczuk E., Pancer K., Gut W., Litwińska B.: Niepandemiczne koronawirusy człowieka – charakterystyka i diagnostyka. Post. Mikrob. 2017, Nr 56, s. 205–2134
3. Gliński Z., Ciołek J., Nietoperze rezerwuarami i wektorami wirusów chorobotwórczych dla człowieka i zwierząt. Życie Weterynaryjne, 95, 2020 s. 11–16
4. Luca T., Giurgea, D., Morens Great Expectations of COVID-19 Herd Immunity, 2022
5. Fierabracci A, Arena A, Rossi P. COVID-19: A Review on Diagnosis, Treatment, and Prophylaxis. Int J Mol Sci. 2020, nr 21
6. Płusa. T., COVID-19 Patogeneza i postępowanie, PZWL, Warszawa 2021, s. 39
7. Dzierżanowska-Fangrat K., Horban A., Szmitkowski M. i wsp. Stanowisko Konsultantów Krajowych w dziedzinie Mikrobiologii Lekarskiej, Chorób Zakaźnych, Diagnostyki Laboratoryjnej oraz Prezesa Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów

- i Lekarzy Chorób Zakaźnych w sprawie oznaczania swoistych przeciwciał i antygenów w diagnostyce zakażenia SARS-CoV-2 z dnia 25 maja 2020 r. 24 ECDC.
8. Kuchciński A., Konopka T. Polska i świat w kryzysie wywołanym COVID 19- aspekty ekonomiczne, społeczne i prawne. Kielce, 2021 s. 5
 9. Flisiak R., Rzymiski P., Zarębska-Michaluk D., et al. Demographic and clinical overview of hospitalized COVID-19 patients during the first 17 months of the pandemic in Poland. J. Clin. Med. 2022, nr 11, s. 117
 10. Russo V., Meninni F.S., COVID-19 Outbreak: A Call to Arms for the World Healthcare Systems, 2023.
 11. Kuchciński A., Wilk-Jakubowski G., Harabin R., Konopka T. Ekonomiczny i finansowy wymiar sytuacji kryzysowych, Kielce, 2023, s. 138
 12. Ustawa o działalności leczniczej z dnia 15 kwietnia 2011 r. (Dz.U. z 2023 r, poz. 991)
 13. Całkowska-Król J. E-dokumentacja medyczna i telemedycyna. Aspekty prawne. Wolters Kluwer Polska, Warszawa 2021, s. 101
 14. Główny Urząd Statystyczny, ludność w tysiącach. Dostęp 24.04.2024 r.
<https://bdl.stat.gov.pl/mdl/dane/podgrup/tablica>
 15. Raport zakażeń koronawirusem SARS-CoV-2.
<https://www.gov.pl/web/koronawirus/wykaz-zarazen-koronawirusem-sars-cov-2>
 16. Jaroszewska E., Ołdak. M. Ochrona zdrowia, zdrowie i życie ludzkie jako kluczowe obszary zagrożenia w czasie pandemii COVID-19 w Polsce. Warszawa, 2022, s. 34
 17. Ludność według płci i powiatów. <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>
 18. WSSE Warszawa, Stan Sanitarny Województwa Mazowieckiego, Warszawa, 2022 s. 8
 19. Jędrzychowski W. Podstawy Epidemiologii, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2002, s.42
 20. Wojtaś K., Sierota A., Wirpszo D., Rzepecka Z., Chalimoniuk-Nowak M. Koronawirus i inne infekcje wirusowe – zbuduj swoją odporność sprawdzonymi metodami. Warszawa 2020 s. 6
 21. Hryniewicz W., Dubiel G., Profilaktyka zakażeń powodowanych przez SARS-CoV-2 w zakładach opieki zdrowotnej. Warszawa 2020, s. 14
 22. Mercer T.R., Salit M., Testing at scale during the COVID-19 pandemic, 2021.
 23. Stan Sanitarny Kraju w 2020 roku, Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa ,2021, s.127
 24. Stan Sanitarny Kraju w 2021 roku, Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa ,2022, s.120
 25. Stan Sanitarny Kraju w 2022 roku, Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa ,2023, s.139-140
 26. Stan Sanitarny Województwa Mazowieckiego 2022, WSSE w Warszawie, 2023
 27. Stan Sanitarny Województwa Mazowieckiego 2021, WSSE w Warszawie, 2022
 28. Zhou Z., Yimiao Z., Ming Chu, Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants, 2022
 29. Polska Akademia Nauk - Stanowisko 14. Moralność szczepień. O szczepionkach wektorowych, 2021
 30. Narodowy Program szczepień przeciwko Covid-19, 2020, s. 6
 31. Budzisz R. Zapobieganie oraz zwalczanie zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Zagadnienia prawne., Wolters Kluwer Polska, Warszawa, 2022, s. 48
 32. Czarkowski P.M, Jakubik-Staszewska E., Wielgosz. U., Szczepienia ochronne w Polsce w 2021 roku, Warszawa, 2022, s.92-95
 33. Czarkowski P.M, Wielgosz U., Szczepienia ochronne w Polsce w 2022 roku, Warszawa, 2023,s.9

Rola pracowni mikrobiologicznej w kontroli zakażeń szpitalnych

The role of the microbiology laboratory in the control of hospital infections

Julita Jungerman¹, Dominika Ziembicka^{2*}

¹*studia podyplomowe Epidemiologia, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

²*Zakład Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, dominika.ziembicka@umb.edu.pl (autor korespondencyjny)*

WPROWADZENIE

Zakażenia szpitalne nazywane są obecnie zakażeniami związanymi z opieką zdrowotną (HAIs), ponieważ obejmują zakażenia nabyte nie tylko podczas hospitalizacji, ale także podczas pobytu lub leczenia w innych placówkach opieki zdrowotnej i placówkach opieki długoterminowej. Definicje zakażeń szpitalnych oraz kryteria ich diagnostyczne zawarte są w dokumencie przygotowanym przez ECDC (Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób) [1]. Zakażenia szpitalne oraz rosnąca lekooporność drobnoustrojów stanowią obecnie problem zdrowotny zarówno w Polsce, jak i na świecie [2–4]. Pomimo ogromnego postępu w różnych dziedzinach medycyny ryzyko HAIs nie maleje, a nawet wzrasta, także w przypadku obniżonej odporności lub starszego wieku. Zakażenia te występują u około 5–10% hospitalizowanych pacjentów [5, 6]. Szacuje się, że w krajach Unii Europejskiej (UE) co roku występuje około 4,1 mln przypadków HAIs [7]. Zakażenia szpitalne w UE są bezpośrednią przyczyną zgonów co najmniej 37 000 osób, a pośrednią –110 000 [7]. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization – WHO) w skali świata rocznie występuje kilkaset milionów przypadków HAIs [2]. W krajach rozwiniętych około 30% pacjentów oddziałów intensywnej terapii ma co najmniej jedno zakażenie szpitalne,

w krajach rozwijających się odsetek ten jest nawet 2-3 razy wyższy [2]. Ryzyko HAIs jest szczególnie wysokie u noworodków. W krajach rozwijających się jest on od 3 do 20 razy wyższy niż w krajach rozwiniętych, dlatego istnieje potrzeba wzmocnienia wysiłków na rzecz lepszej kontroli tych infekcji.. Ważną częścią tego procesu jest ścisła współpraca lekarzy i zespołu kontroli zakażeń szpitalnych danej placówki z pracownią mikrobiologiczną [5, 6, 8].

Mikrobiologiczna pracownia stanowi ważną część szpitalnego programu kontroli zakażeń [6, 9]. Dane z około 900 laboratoriów mikrobiologii klinicznej, które przeprowadzają badania w 1400 szpitalach w Europie, stanowią podstawę raportu epidemiologicznego ECDC na temat zagrożeń dla zdrowia i lekooporności bakterii, które je powodują [7].

Kontrola zakażeń w Polsce opiera się na ustawie z dnia 5 grudnia 2008 roku (z późniejszymi zmianami) o zapobieganiu i zwalczaniu zakażeń u ludzi i chorób zakaźnych [10]. Zgodnie z tą ustawą szpitalny zespół kontroli zakażeń posiada diagnostę laboratoryjną ze specjalizacją z mikrobiologii, jeżeli lekarz – kierownik zespołu – nie posiada specjalizacji z zakresu mikrobiologii medycznej [10]. Kierownik pracowni mikrobiologicznej szpitala jest członkiem komisji kontroli zakażeń szpitalnych określonej służby zdrowia [5, 9, 10]. Rolę pracowni mikrobiologicznej w kontroli HAIs przedstawiono w Tabeli 1.

Rola pracowni mikrobiologicznej
Identyfikacja drobnoustrojów chorobotwórczych wywołujących kolonizację oraz zakażenie
Oznaczenie lekowrażliwości wyizolowanych drobnoustrojów
Doradztwo w zakresie terapii przeciwdrobnoustrojowej
Mapowanie mikrobiologiczne oddziałów szpitala i monitorowanie lekooporności drobnoustrojów

Udział w opracowaniu standardów terapii przeciwbakteryjnej szpitala i ich okresowej aktualizacji
Udział w dochodzeniu epidemiologicznym
Typowanie epidemiologiczne izolatów od pacjentów, personelu medycznego i ze środowiska szpitalnego
Kontrola procesów sterylizacji i dezynfekcji
Badanie czystości mikrobiologicznej oddziałów szpitalnych
Szkolenie personelu szpitala
Udział w zespole kontroli zakażeń szpitalnych i Komitecie kontroli zakażeń szpitalnych

Tabela 1. Rola pracowni mikrobiologicznej w kontroli zakażeń związanych z opieką zdrowotną (na podstawie [5,6,8,9])

Pracownia mikrobiologiczna zajmuje się diagnostyką zakażeń, monitorowaniem lekooporności drobnoustrojów oraz monitorowaniem procesów sterylizacji i dezynfekcji. Do innych zadań tej jednostki należy: udział w badaniach epidemiologicznych, badaniach mikrobiologicznych środowiska szpitalnego, badania pacjentów i personelu medycznego, opracowywanie zaleceń dotyczących doboru i prawidłowego pobrania próbek, właściwy transport materiału do badań mikrobiologicznych, dobór odpowiednich metod badawczych i zastosowanie nowoczesnych technik, a także optymalne skrócenie czasu badań i etiologii identyfikacji czynników infekcji, pełna identyfikacja. Pracownia mikrobiologiczna odgrywa również ważną rolę: w identyfikowaniu mechanizmów oporności, interpretacji wyników mikrobiologicznych pozwalających na oddzielenie kolonizacji od infekcji, doradzaniu w zakresie antybiotykoterapii w odniesieniu do leczenia infekcji oraz ustalaniu leczenia mikrobiologicznego oraz fenotypy i genotypy szczepów.

ZADANIA PRACOWNI MIKROBIOLOGICZNEJ W KONTROLI ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH

Diagnostyka infekcji i rejestracja zakażeń szpitalnych

Laboratorium mikrobiologiczne odgrywa ważną rolę w diagnostyce i kontroli różnych postaci klinicznych zakażeń szpitalnych. Diagnostyka zakażeń krwi odcewnikowych jest szczególnie istotna na oddziałach intensywnej terapii (OIT) [11, 12]. W praktyce szpitalnej zakażenia szpitalne najczęściej atakują drogi moczowe, oddechowe, rany chirurgiczne, a coraz częściej także przewód pokarmowy [13]. Aby uzyskać wiarygodne wyniki, diagnostyka tych infekcji wymaga zastosowania odpowiednich metod badawczych w laboratorium. Diagnostyka zakażeń obejmuje dobór i odpowiednie pobranie próbki oraz odpowiednie warunki transportu materiału do badań mikrobiologicznych (czas, temperatura, medium transportowe) [13]. Aby uniknąć błędów przedlaboratoryjnych, personel laboratorium powinien przeszkolić personel medyczny w tym zakresie [9]. W dalszej części procesu diagnostycznego należy dobrać metody laboratoryjne odpowiednie do konkretnego badania, optymalnie skrócić czas badania oraz w pełni zidentyfikować czynniki etiologiczne gatunku, aby móc odkryć nowe patogeny. Pracownicy pracowni mikrobiologicznej mają obowiązek regularnie informować zespół kontroli zakażeń szpitala o wyizolowaniu drobnoustroju istotnego epidemiologicznie [9]. Oprócz metod hodowli i bezpośrednich badań wstępnych pracownia mikrobiologii klinicznej coraz częściej stosują inne techniki, takie jak wykrywanie antygenów lub toksyn drobnoustrojów oraz metody genetyczne. W rutynowej diagnostyce zakażeń szczególnie przydatne stają się szybkie testy, do których należą tzw. testy kasetowe [9, 14]. Testy serologiczne wykrywające przeciwciała są nadal szeroko stosowane w diagnostyce niektórych infekcji [9].

W Europie zalecana liczba badań mikrobiologicznych dla pacjentów szpitalnych wynosi 50 rocznie [15]. Niestety, w polskich szpitalach taki standard

osiąga się jedynie na kilku oddziałach – głównie intensywnej terapii i transplantologii – podczas gdy na innych oddziałach średnio rocznie wykonuje się mniej niż 20 badań na łóżko szpitalne [15, 16]. W przypadku pacjenta liczby te wynoszą około 0,3-0,5 lub mniej, co oznacza jedno badanie na co najmniej 2-3 hospitalizowane osoby. Należy zatem znacznie zwiększyć liczbę wykonywanych badań mikrobiologicznych, a udostępnianie tych danych powinno przyczynić się do poprawy nadzoru i zapobiegania przypadkom HAIs [15]. Niedawno opublikowano zalecenia dotyczące badań mikrobiologicznych osób hospitalizowanych [17]. Wdrożenie tych wytycznych powinno poprawić stan wiedzy i zachęcić do lepszego i bardziej racjonalnego stosowania diagnostyki mikrobiologicznej. Pracownia mikrobiologiczna jest ważną jednostką organizacyjną szpitala wspierającą szpitalny zespół kontroli zakażeń w procesie rejestracji HAIs. Wprowadzenie nadzoru nad tymi zakażeniami, w tym zakażeniami potwierdzonymi mikrobiologicznie, metodą ankiety przyłóżkowej (PPS), może przyczynić się do zwiększenia danych na temat częstości występowania zakażeń szpitalnych w danej placówce.

Monitorowanie lekooporności drobnoustrojów i antybiotykoterapii

Określenie lekooporności wyizolowanego patogenu pozwala na optymalny dobór antybiotyków do leczenia infekcji. Rolą personelu pracowni mikrobiologicznej jest udzielanie lekarzom informacji i porad dotyczących racjonalnej antybiotykoterapii oraz pomoc w interpretacji wyników antybiogramu [6]. Monitoring lekooporności drobnoustrojów obejmuje jednak nie tylko antybiogramy poszczególnych izolatów, ale także regularne raporty z poszczególnych oddziałów lub całego szpitala (tzw. mapa mikrobiologiczna) [9, 18]. Szczególnie ważny jest dobór antybiotyków do antybiogramu i jego prawidłowa interpretacja. Patogeny odporne na wiele leków, tzw. szczepy MDR (wielooporne), zatem zadaniem pracowni mikrobiologicznej jest poznanie tych mechanizmów oporności. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 23.12.2011 r. wykaz czynników ryzyka, rejestry zakażeń szpitalnych i czynni-

ków ryzyka oraz raporty o sytuacji epidemiologicznej szpitali zdefiniowano jako mikroorganizmy szczególnie istotne w walce z HAIs [19]. Coroczne raporty przesyłane są do Departamentu Zdrowia i Epidemiologii na temat drobnoustrojów chorobotwórczych wyizolowanych w danej placówce. Pracownia mikrobiologii uczestniczy wraz ze szpitalnym zespołem kontroli zakażeń w sporządzaniu rocznych raportów dotyczących zużycia środków przeciwdrobnoustrojowych dla danej placówki i poszczególnych oddziałów. W trakcie leczenia niektórymi antybiotykami (np. wankomycyną, aminoglikozydami) zaleca się kontrolę stężenia tego leku w surowicy pacjenta, chociaż badania tego typu w Polsce są rzadko dostępne i najczęściej wykonuje się je w analizatorach biochemicznych a nie na pracowni mikrobiologicznej [20, 21].

Badania mikrobiologiczne środowiska szpitalnego

Do zadań pracowni mikrobiologicznej należy także badanie czystości mikrobiologicznej środowiska szpitalnego. Należy jednak podkreślić, że obecnie nie zaleca się wykonywania tych badań rutynowo, a jedynie w uzasadnionych przypadkach [6]. Konieczne jest także zastosowanie odpowiednich technik pomiarowych. Do badania powietrza wykorzystuje się specjalny sprzęt, który pobiera znaną objętość powietrza, aby można było określić liczbę komórek drobnoustrojów na m³. Rutynowe badania obejmują wodę i płyny do hemodializy. Czystość powierzchni należy sprawdzać także na oddziałach szpitalnych oraz w obszarach, w których pacjenci poddawani są tzw. izolacji ochronnej. Badanie czystości mikrobiologicznej powierzchni ma swoje uzasadnienie również na nowo otwieranych lub remontowanych oddziałach (np. sala operacyjna). Kolejnym wskazaniem do badania czystości mikrobiologicznej środowiska szpitalnego jest badanie epidemiologiczne w związku z ogniskiem zakaźnym.

Kontrola procesów sterylizacji i dezynfekcji

Ważnym zadaniem laboratorium mikrobiologicznego jest udział w wykonywaniu badań biologicznych w ramach badania efektywności procesów sterylizacji oraz prowadzenie ich dokumentacji [6]. Czasami w praktyce szpitalnej sprawdza się sterylność produktów przechowywanych po sterylizacji.

Badania molekularne w kontroli zakażeń szpitalnych

Stosowanie nowoczesnych technik molekularnych jest istotne w kontroli zakażeń szpitalnych ze względu na wysoką czułość i swoistość tych metod, krótki czas badania oraz szybką dostępność wyników dla lekarza i szpitalnego zespołu kontroli zakażeń [9, 22, 28]. Badania te są coraz częściej dostępne w pracowniach wykonujących rutynową diagnostykę mikrobiologiczną. Wprowadzenie metod biologii molekularnej do rutynowej diagnostyki umożliwia identyfikację czynników etiologicznych infekcji bezpośrednio w materiale klinicznym pacjenta, nawet jeśli posiew jest ujemny. Metody molekularne identyfikują: genom drobnoustroju, geny oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe lub geny toksyn. Obecnie jednak podkreśla się możliwość szybkiej identyfikacji drobnoustroju tymi metodami, a także ocenę antybiotykooporności danego szczepu oraz mechanizmów oporności [9, 22, 28]. Genotypowanie (znacznie więcej niż fenotypowanie) zapewnia określenie podobieństwa genetycznego mikroorganizmów występujących w ognisku zakażeń, a tym samym identyfikację szczepu epidemicznego oraz jego rezerwuaru i dróg rozprzestrzeniania się. W leczeniu zakażeń szpitalnych szybsze diagnozowanie pozwala na szybkie wdrożenie skutecznej opieki nad pacjentem, a w uzasadnionych przypadkach izolację, która zapobiega rozprzestrzenianiu się określonego drobnoustroju wewnątrz placówki na innych pacjentów i pracowników. Metodami tymi można wykryć kolonizację jamy nosowej szczepem MRSA w ciągu około godziny, a nosicielstwo enterokoków opornych na wankomycynę (VRE) w prze-

wodzie pokarmowym w ciągu 4 godzin [28]. Zastosowanie testów molekularnych w pracowni mikrobiologicznej dotyczy głównie kilku zastosowań: wykrywania genów mikrooporności bezpośrednio z próbki (np. gen *Enterococcus faecium* VanA z wymazu z odbytu), wykrywania genów oporności z materiału klinicznego w hodowanych mikroorganizmach (np. ESBL, KPC, MBL) kontrola granic lekowrażliwości hodowanych izolatów (np. heterogenna oporność szczepów MRSA) oraz identyfikacja szczepów lekoopornych w przypadku braku standardowych testów *in vitro* (np. oporność szczepu *Helicobacter pylori* na klarytromycyny) [28–31]. Ze względów epidemiologicznych istnieje obecnie duża potrzeba szybkiego wykrywania w pracowniach mikrobiologicznych szczepów pałeczek Gram-ujemnych opornych na karbapenemy i szczepów toksynotwórczych *Clostridium difficile* [32–37]. Centrum Kontroli Chorób (CDC) w Atlancie zaklasyfikowało te dwie grupy mikroorganizmów jako patogeny, których zwalczanie jest obecnie priorytetem [38].

Rola pracowni mikrobiologicznej w dochodzeniu epidemiologicznym

W przypadku wystąpienia ogniska epidemiologicznego w szpitalu postępowanie obejmuje – wspólnie z personelem pracowni mikrobiologicznej – określenie zakresu badań pacjentów, personelu medycznego i środowiska szpitalnego w celu ustalenia źródła ogniska i drogi jej rozprzestrzeniania się [5]. Podkreśla się rolę pracowni mikrobiologicznej we wczesnym wykrywaniu ognisk zakaźnych, co pozwala na szybkie wdrożenie skutecznych działań oraz zmniejszenie liczby zachorowań i zgonów [5, 9]. Ze względów epidemiologicznych istnieje potrzeba pobierania wymazów – zarówno klinicznych, jak i ze środowiska – pozwala to na genotypowanie hodowanych patogenów w określonej placówce lub laboratorium referencyjnym w sposób ciągły lub retrospektywny [5, 22]. Badania te są niezbędne do określenia szczepu epidemicznego oraz poszukiwania dróg jego szerzenia się. Pracownia mikrobiologiczna uczestniczy także w badaniach kontrolnych pacjentów, personelu medycznego i środowiska po ustaniu ogniska epidemicznego.

W szpitalach coraz częściej bada się pacjentów, a w ramach badań epidemiologicznych można badać także personel. Wykrywanie transportu MRSA (gronkowca złocistego opornego na metycylinę) jest szczególnie ważne, ponieważ udokumentowano, że eliminacja kolonizacji pacjentów tym patogenem przed operacją (szczególnie w chirurgii serca, klatki piersiowej i ortopedii) znacznie zmniejsza częstość występowania zakażeń miejsca operowanego (SSI) [23, 24]. Nie ma jednak jednolitych wytycznych dotyczących zakresu tych badań dla konkretnych grup pacjentów (wszystkich pacjentów hospitalizowanych czy tylko wybranych) i rodzaju pobieranego materiału klinicznego (np. nos, gardło, pachwina, odbyt, okolicy międzypalcowej). Jednakże decydując się na program wykrywania przenoszenia MRSA, należy zadbać o eradykację (np. donosowy krem z mupirocyną lub żel oktenidyny, środek antyseptyczny do mycia pacjenta przed zabiegiem chirurgicznym) i badania kontrolne. Badaniami przesiewowymi pacjentów hospitalizowanych można objąć także inne patogeny, w zależności od sytuacji epidemiologicznej w placówce. Dotyczy przenoszenia *Streptococcus pyogenes* (gardło, odbyt, pochwa) przez pacjentów lub pracowników szpitala oraz kolonizacji przewodu pokarmowego pacjentów szczepami enterokoków opornych na wankomycynę (VRE), szczególnie intensywnej terapii [25, 26]. Szpital wdrażył badania przesiewowe pacjentów w kierunku wielolekoopornych pałeczek Gram-ujemnych o różnych mechanizmach oporności na leki przeciwbakteryjne [27]. Obecnie częstość występowania szczepów pałeczek Gram-ujemnych jest wysoka i wytwarzają one β -laktamazy o szerokim spektrum działania (ESBL) czy oporność na karbapenemy ze względu na produkcję enzymów takich jak metalo- β -laktamaza (MBL) i innych enzymów – KPC (karbapenemaza *Klebsiella pneumoniae*) czy OXA-48.

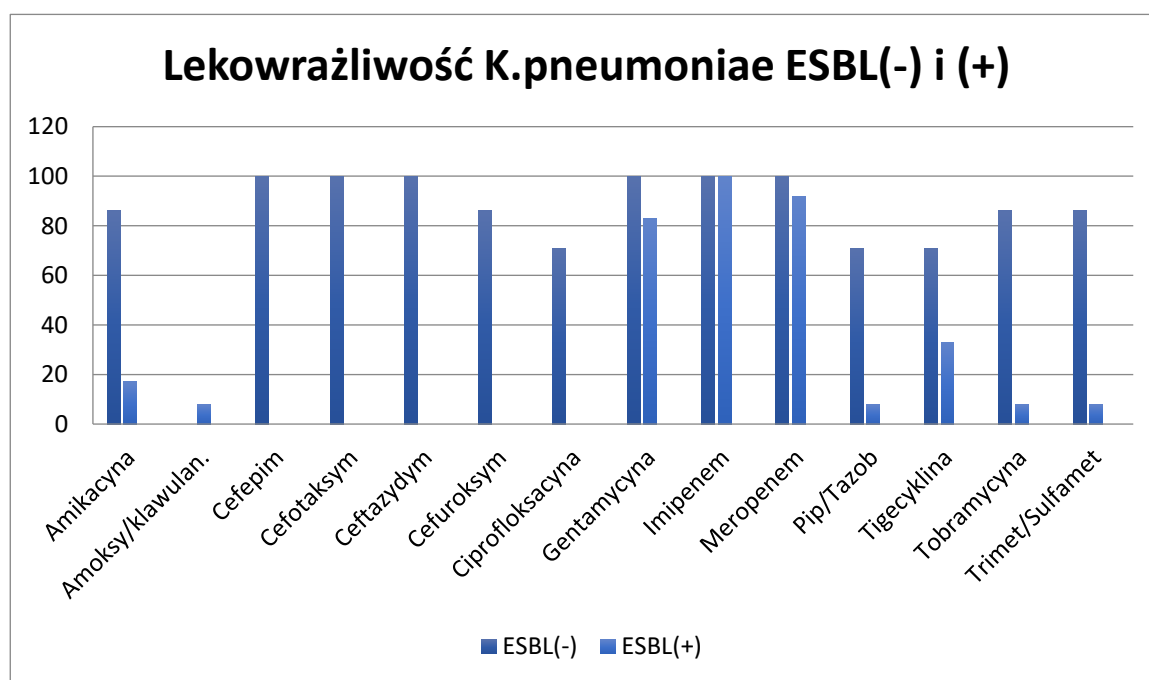
Mikrobiologiczne mapowanie szpitala

Do zadań pracowni mikrobiologicznej w szpitalu należy sporządzanie cyklicznych tzw. map mikrobiologicznych dla poszczególnych oddziałów [18]. Umożliwia określenie profilu drobnoustrojów wyizolowanych od pacjentów szpitalnych (mapa etiologiczna) i ocenę zachodzących zmian, także w odniesieniu do ich wrażliwości na lek (mapa oporności na antybiotyki) [9, 18, 41]. Umożliwia to opracowanie standardów terapii empirycznej uwzględniającej specyfikę poszczególnych oddziałów i całej placówki, a następnie ich modyfikację w zależności od zmian obserwowanych w kolejnych porównaniach. Szczególnie istotna jest identyfikacja pojawienia się szczepów o nowych mechanizmach oporności, które wcześniej nie występowały w jednym szpitalu, kraju czy nawet na świecie, w celu szybkiego wdrożenia skutecznych metod zapobiegania rozprzestrzenianiu się tych drobnoustrojów [5, 9]. Czasami takie raporty pomagają zidentyfikować ognisko epidemiologiczne w szpitalu. Szpitalne karty mikrobiologiczne należy przedłożyć szpitalnemu zespołowi kontroli zakażeń oraz szpitalnej komisji ds. kontroli zakażeń (składającej się z przedstawiciela administracyjnego i kierowników oddziałów) działającej w danej placówce.

Lp	Oddziały	Pałeczki Entero- bacterales ESBL(+)	Entero- coccus faecium VRE(+)	Klebsiella pneumo- niae spp pneumo- niae MBL(+)	Klebsiella pneumo- niae spp pneumo- niae KPC(+)	Staphylo- coccus aureus MRSA
1	Laryngologia					
2	Neurologia					
3	Udarowy	4		2		2
4	Urologii onkolo- gicznej i ogólnej	1				
5	Chirurgii ogólnej, małoinwazyjnej i onkologicznej	5		1		
6	Chorób we- wnętrznych i ga- stroenterologii	2				

7	Chorób wewnętrznych, diabetologii, endokrynologii i reumatologii	3	1	2		
8	OIT	9		6	2	1
9	Kardiologii	12		2		
10	Neonatologii					
11	Pediatrici i neurologii dziecięcej	1				
12	Rehabilitacji neurologicznej					
13	Ginekologiczno-położniczy					
14	Ortopedii urazowej					
15	SOR					
16	Okulistyki					

Tabela 2. Przykładowa mapa mikrobiologiczna szpitala



Rycina 2. Przykładowa mapa antybiotykooporności szpitala

PODSUMOWANIE

Rola pracowni mikrobiologicznej powinna skupiać się na identyfikowaniu drobnoustrojów i oznaczaniu mechanizmów oporności, aby zapobiegać szerzeniu się zakażeń szpitalnych, mapowaniu mikrobiologicznemu oddziałów szpitala i monitorowaniu lekooporności drobnoustrojów oraz badaniu czystości mikrobiologicznej oddziałów i personelu medycznego. Kluczową rolę odgrywa współpraca pomiędzy pracownią mikrobiologiczną a zespołem kontroli zakażeń szpitalnych i oddziałami.

PIŚMIENNICTWO

1. European Centre for Disease Prevention and Control, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Definicje zakażeń związanych z opieką zdrowotną (HAI). NPOA (online); <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Definicje-zakazenszpitalnych.pdf>
2. World Health Organization. Health care-associated infections. Fact sheet. WHO (online); www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections. ECDC12 (online); http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/Pages/index.aspx
4. Sydnor E14R, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. Clin Microbiol Rev 2011;24(1):141– 173.
5. Diekema DJ, Tenover MC, Archer G, et al. Clinical microbiology and infection prevention. J Clin Microbiol 2011;49(17)(Suppl. 9):S57– S60.
6. Nazir A, Kadri SM. An overview of hospital acquired infections and the role of the microbiology laboratory. Int J Res Med Sci 2014;2(1):21– 27.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014. ECDC (online) 2015; <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>
8. Peterson LR, Hamilton JD, Baron EJ et al. Role of clinical microbiology laboratories in the management and control of infectious diseases and the delivery of health care. Clin Infect Dis 2001;32(4):605– 611.
9. Kalenić S, Budimir A. The role of microbiology laboratory in healthcare-associated infection prevention. Int J Infect Control 2009;5:i2.
10. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz.U. z 2008 r. Nr 234, poz. 1570.
11. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. Int J Crit Illn Inj Sci 2014;4(2):162– 167.
12. Strasheim W, Kock MM, Ueckermann V, Hoosien E, Dreyer AW, Ehlers MM. Surveillance of catheter-related infections: the supplementary role of the microbiology laboratory. BMC Infect Dis 2015;15:5.
13. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis 2013;57(4):e22– e121.
14. Cohen-Bacrie S, Ninove L, Nougairède A et al. Revolutionizing clinical microbiology laboratory organization in hospitals with in situ point-of-care. PLoS One 2011;6(7):e22403.

15. Seweryn M, Bandoła K, Bała MM, Sroka S, Koperny M, Wszolek M. Drobnoustroje alarmowe wykryte u pacjentów hospitalizowanych w szpitalach województwa małopolskiego w latach 2010– 2012. *Prz Epidemiol* 2014;68:549– 553.
16. Sytuacja epidemiologiczna w zakresie wybranych czynników alarmowych w województwie opolskim. In: *Sytuacja epidemiologiczna w zakresie zakażeń szpitalnych w województwie opolskim*. Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Opolu (online) 2014; http://wsseopole.pis.gov.pl/plikijednostki/wsseopole/userfiles/Sytuacja%20epidemiologiczna%20woj_%20opolskie.pdf
17. Hryniewicz W, Ozorowski T, Pawlik K, Stefaniuk E. Wskazania do wykonywania badań mikrobiologicznych u pacjentów hospitalizowanych. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (online) 2015; http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/wskazania_do_badan_okladka_int.pdf
18. Żabicka D. Monitorowanie lekowrażliwości drobnoustrojów. *Zakażenia* 2013;6:77– 83.
19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 roku w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala. *Dz.U. z 2011 r. Nr 294, poz. 1741*.
20. Ghiculescu RA. Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. *Aust Prescr* 2008;31:42– 44.
21. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol* 2011;73(1):27– 36.
22. Sabat AJ, Budimir A, Nashev D et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. *Euro Surveill* 2013;18(4):20380.
23. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(3):195– 283.
24. Kavanagh KT, Calderon LE, Saman DM, Abusaleem SK. The use of surveillance and preventative measures for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014;3:18.
25. Strus M, Drzewiecki A, Chmielarczyk A et al. Microbiological investigation of a hospital outbreak of invasive group A streptococcal disease in Krakow, Poland. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(9):1442– 1447.
26. Ziakas PD, Thapa R, Rice LB, Mylonakis E. Trends and significance of VRE colonization in the ICU: a meta-analysis of published studies. *PLoS One* 2013;8(9):e75658.
27. Kollef MH, Golan Y, Micek ST, Shorr AF, Restrepo MI. Appraising contemporary strategies to combat multidrug resistant Gram-negative bacterial infections – proceedings and data from the Gram-Negative Resistance Summit. *Clin Infect Dis* 2011;53(Suppl. 2):S33– S55.
28. Tenover FC. Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: infection control and beyond. *Clin Infect Dis* 2007;44(3):418– 423.
29. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol* 2011;49(12):4138– 4141.
30. Gazi S, Karameris A, Christoforou M, Agnantis N, Rokkas T, Stefanou D. Real-time PCR detection and quantitation of *Helicobacter pylori* clarithromycin-resistant strains in archival material and correlation with Sydney classification. *Ann Gastroenterol* 2013;26(3):226– 232.
31. Malhotra-Kumar S, Haccuria K, Michiels M et al. Current trends in rapid diagnostics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and glycopeptide-resistant *Enterococcus* species. *J Clin Microbiol* 2008;46(5):1577– 1587.
32. Burnham CA, Carroll KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(3):604– 630.
33. Chapin KC, Dickenson RA, Wu F, Andrea SB. Comparison of five assays for detection of *Clostridium difficile* toxin. *J Mol Diagn* 2011;13(4):395– 400.
34. Endimiani A, Hujer KM, Hujer AM et al. Are we ready for novel detection methods to treat respiratory pathogens in hospital-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl. 4):S373– S383.
35. Frickmann H, Masanta WO, Zautner AE. Emerging rapid resistance testing methods for clinical microbiology laboratories and their potential impact on patient management. *Biomed Res Int* 2014;2014:375681.
36. Kufelnicka AM, Kirn TJ. Effective utilization of evolving methods for the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(12):1451– 1457.
37. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2012;18(9):1503– 1507.

38. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. CDC (online) 2013; www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013
39. Reuter S, Ellington MJ, Cartwright EJ et al. Rapid bacterial whole-genome sequencing to enhance diagnostic and public health microbiology. *JAMA Intern Med* 2013;173(15):1397–1404.
40. Robilotti E, Kamboj M. Integration of whole genome sequencing (WGS) into infection control practices: the potential and the hurdles. *J Clin Microbiol* 2015;53(4):1054– 1055.
41. Woron J. Jak przygotować standardy antybiotykoterapii empirycznej w oparciu o mapowanie mikrobiologiczne. *Medycyna Praktyczna* (online) 2015; <http://www.mp.pl/oit/sepsa/zakazenia/show.html?id=112>

Potencjalne biomarkery laboratoryjne w diagnostyce endometriozy

Potential laboratory biomarkers in the diagnosis of endometriosis

Daria Trocka^{1*}, Mateusz Maciejczyk²

¹*Studenckie Koło Naukowe "Biochemii Chorób Cywilizacyjnych" przy Zakładzie Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, dariatrocka99@gmail.com (autor korespondencyjny)*

²*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

WPROWADZENIE

Endometrioza to przewlekła choroba ogólnoustrojowa, która dotyka niemal 190 milionów kobiet na całym świecie. Schorzenie polega na występowaniu błony śluzowej macicy poza jej anatomicznym umiejscowieniem w obrębie otrzewnej lub rzadziej w innych lokalizacjach poza jamą brzuszną. Endometrioza prowadzi do bolesnych objawów i licznych komplikacji zdrowotnych, takich jak bolesne miesiączki (*dysmenorrhea*), ból podczas stosunku (*dyspareunia*), trudności w wypróżnianiu (*dyschezia*), bolesne oddawanie moczu (*dysuria*) oraz chroniczny ból miednicy [1,2]. Etiologia choroby nie jest jeszcze w pełni poznana, ale powszechnie akceptowana teoria głosi, że zmiany endometrialne pochodzą z żywotnych komórek endometrium, które cofają się do jamy otrzewnej w procesie wstecznej menstruacji [3]. Endometrioza jest klasyfikowana na podstawie lokalizacji i zaawansowania zmian. Etap I (otrzewnowy) obejmuje brak zmian lub obecność powierzchownych ognisk na otrzewnej, które mogą być inwazyjne i powodować drobne zrosty. W etapie II (jajnikowym) zmiany dotyczą jajników, mogą być zarówno powierzchowne, jak i inwazyjne, wymagające chirurgicznego usunięcia. Etap III (jajowodowy) charakteryzuje się deformacją jajowodów i ograniczeniem ich ruchomości. W eta-

pie IV zmiany obejmują pęcherz i jelita, często prowadząc do zrostów w okolicy zatoki Douglasa [4].

Szacuje się, że endometrioza dotyczy aż jednej na dziesięć kobiet w wieku rozrodczym, wpływając na ich codzienne życie, zdolność do pracy oraz jakość relacji interpersonalnych. Endometrioza wpływa nie tylko na ciało, ale również na psychikę. Kobiety cierpiące na tę chorobę często zmagają się z chronicznym bólem, co może powodować depresję, lęk oraz prowadzić do obniżenia ogólnej jakości życia. Dodatkowo, choroba ma również negatywny wpływ na stosunki intymne. Objawy towarzyszące chorobie dominują nad życiem kobiet, obniżając jego jakość w wielu aspektach [5].

Ekonomiczne skutki endometriozy są również znaczące zarówno na poziomie jednostkowym, jak i społecznym, ponieważ prowadzi ona do spadku produktywności w pracy oraz zwiększenia kosztów opieki zdrowotnej. Brak skutecznych metod leczenia oraz trudności w diagnostyce powodują, że endometrioza staje się wyzwaniem dla systemów ochrony zdrowia na całym świecie. Konsekwencje związane z występowaniem i problemami w diagnostyce endometriozy są zatem nie tylko medyczne, ale także społeczno-ekonomiczne [6].

Pomimo rosnącej powszechności tej choroby, świadomość i zrozumienie tego schorzenia są nadal niewystarczające. Podkreślenie wagi tego problemu oraz zwiększenie świadomości społecznej są kluczowe dla poprawy diagnostyki, leczenia oraz wsparcia kobiet zmagających się z chorobą. Endometrioza jest trudna do zdiagnozowania, ponieważ jej objawy często pokrywają się z symptomami innych schorzeń, takich jak zespół jelita drażliwego (IBS) czy zapalenie narządów miednicy mniejszej (PID) [7]. Nieinwazyjne metody diagnostyczne endometriozy obejmują badanie fizykalne oraz techniki obrazowe, takie jak ultrasonografia i rezonans magnetyczny (MRI). Metody te mogą jednak nie wykrywać małych lub głęboko osadzonych zmian endometrialnych. Nie dziwi więc, że czas od momentu wystąpienia pierwszych objawów do postawienia diagnozy wynosi nawet kilka lat. Brakuje również skutecznych

markerów laboratoryjnych, które pozwalają na postawienie ostatecznej diagnozy [8].

RUTYNOWA DIAGNOSTYKA ENDOMETRIOZY

Za złoty standard w diagnostyce endometriozy uważana jest laparoscopia ze względu na swoją skuteczność, precyzyjność oraz względnie minimalną inwazyjność. Laparoscopia pozwala na bezpośrednie zobaczenie zmian chorobowych i ocenę ich rozległości. Możliwe jest także wykonanie biopsji zmienionych tkanek. Badanie histopatologiczne pozwala na ostateczne potwierdzenie endometriozy i odróżnienie jej od innych schorzeń [9]. To kluczowy element, który umożliwia precyzyjną diagnozę oraz ocenę stopnia zaawansowania endometriozy, co jest trudne do osiągnięcia wyłącznie przy użyciu metod obrazowych, takich jak ultrasonografia czy rezonans magnetyczny [6]. W zestawieniu z tradycyjną chirurgią otwartą, techniki laparoskopowe wymagają tylko kilku małych nacięć, co prowadzi zwykle do mniejszego bólu, szybszego powrotu do zdrowia oraz mniejszego ryzyka powikłań. Jednakże, jak każda procedura chirurgiczna, operacje laparoskopowe niosą również ryzyko niepowodzeń, takich jak infekcje, krwawienia, komplikacje wynikające ze znieczulenia czy uszkodzenia sąsiednich narządów. Dodatkowym działaniem niepożądanym może być zmniejszenie rezerwy jajnikowej, co potencjalnie wpływa na płodność pacjentek [6]. Ponadto, biorąc pod uwagę aspekt socjoekonomiczny, należy zauważyć, że laparoscopia jest kosztowną procedurą oraz może nie być dostępna we wszystkich placówkach medycznych, co prowadzi do opóźnień w diagnozie oraz leczeniu [10].

Największą z zalet laparoskopii jest możliwość przeprowadzenia interwencji terapeutycznych podczas diagnostyki, co oznacza, że chirurdzy mogą jednocześnie usuwać lub niszczyć zmiany endometrialne. Choć laparoscopia może być skutecznym narzędziem terapeutycznym w endometriozie, nie jest rozwiązaniem, które całkowicie eliminuje chorobę. Jest to raczej metoda mają-

ca na celu zahamowanie rozwoju schorzenia i złagodzenie objawów. Jeśli metoda ta nie prowadzi do całkowitego wyleczenia, warto rozważyć rezygnację z niepotrzebnego ryzyka związanego z zabiegiem operacyjnym i poszukiwanie innych metod diagnostycznych [11].

Ultrasonografia (USG) i rezonans magnetyczny (MRI) to kluczowe nieinwazyjne metody diagnostyczne w endometriozie. USG, zwłaszcza przezpochwowe, jest szeroko stosowane do wykrywania torbieli endometrialnych (*endometriomas*) oraz niektórych zrostów. Choć jest mniej skuteczne w identyfikowaniu drobnych ognisk endometriozy, może być pomocne w monitorowaniu zmian na jajnikach i w jamie brzusznej. MRI natomiast oferuje wyższą precyzję w ocenie głębokich zmian endometrialnych, zwłaszcza tych naciekających narządy miednicy, takie jak pęcherz i jelita, umożliwiając dokładniejsze planowanie leczenia chirurgicznego [12]. Metody obrazowe nie zastępują jednak laparoskopii, która umożliwia bezpośrednie oględziny i pobranie próbek do analizy histopatologicznej. Dlatego istnieje potrzeba poszukiwania nowych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych, którymi mogą być biomarkery.

POTENCJALNE BIOMARKERY ENDOMETRIOZY

Biomarkery to mierzalne wskaźniki biologiczne, które odzwierciedlają normalne procesy biologiczne, patogenne zmiany lub reakcje organizmu na interwencje terapeutyczne. Mogą być wykorzystywane do diagnozowania, monitorowania postępu choroby, przewidywania ryzyka czy oceny skuteczności leczenia. Biomarkery mogą obejmować szeroki zakres wskaźników, takich jak poziomy białek, metabolitów, sekwencje genetyczne, a także obrazowanie biologiczne i mogą być wykrywane we krwi, moczu, ślinie lub innych tkankach i płynach ustrojowych [13]. Badania nad biomarkerami oferują obiecującą alternatywę pozwalającą na wcześniejsze i dokładniejsze diagnozowanie choroby oraz dostosowanie terapii bez konieczności wykonywania inwazyjnych za-

biegów. W ten sposób można zminimalizować ryzyko powikłań, jednocześnie zwiększając komfort i bezpieczeństwo pacjentek. Ponadto, biomarkery mogą pomóc w ochronie rezerwy jajnikowej i płodności kobiet cierpiących z powodu endometriozy [14]. Wczesne wykrycie choroby jest kluczowe, ponieważ umożliwia szybsze wdrożenie interwencji terapeutycznych. Biomarkery mogą również wskazać pacjentki predysponowane do rozwoju endometriozy, co umożliwi wykonywanie częstszych badań profilaktycznych [15].

Obecne badania koncentrują się na kilku obszarach, które niosą za sobą ogromny potencjał w nieinwazyjnej diagnostyce endometriozy. Zaliczamy do nich proteomikę, metabolomikę, genomikę oraz analizę mikrobiomu [16].

PROTEOMIKA

Szczególnie obiecującym obszarem badań w przypadku endometriozy jest proteomika, która obejmuje analizę pełnego profilu białek w organizmie. Białka związane z procesami zapalnymi, wzrostem komórek i angiogenezą mogą mieć szczególne znaczenie diagnostyczne. Biomarkery proteomiczne mogą umożliwić ocenę stopnia zaawansowania choroby oraz odpowiedzi na terapię [16,17].

W badaniach proteomicznych zwrócono szczególną uwagę na białka, takie jak aneksyna A2 (ANXA2) i białko szoku cieplnego 90 (HSP90). ANXA2 odgrywa kluczową rolę w wielu procesach komórkowych, w tym w proliferacji komórek, apoptozie i odpowiedzi na stres. W kontekście endometriozy, ANXA2 może wpływać na proliferację endometrium, przyczyniając się do rozwoju i utrzymania ektopowych ognisk endometrialnych. Wysoka ekspresja ANXA2 jest związana z agresywnym fenotypem komórek endometrialnych, ich zwiększoną inwazyjnością i zdolnością do migracji. Co więcej, ANXA2 uczestniczy w oporności komórek endometrium na apoptozę, co umożliwia ich prze-

trwanie w niekorzystnym środowisku i przyczynia się do chronicznego charakteru choroby [18].

Białko szoku cieplnego 90 (HSP90) pełni natomiast rolę w utrzymaniu homeostazy białkowej i odpowiedzi na stres komórkowy. HSP90 jest zaangażowane w stabilizację, fałdowanie i degradację białek, co jest istotne w warunkach stresu komórkowego powodowanego przez wysoką temperaturę, stres oksydacyjny i obecność toksyn. W kontekście endometriozy, HSP90 wspiera przetrwanie i funkcjonowanie komórek endometrialnych poprzez stabilizację białek zaangażowanych w proliferację, różnicowanie oraz odpowiedź na stres. Podwyższona ekspresja HSP90 koreluje z zaawansowaniem procesu chorobowego w tkankach endometrialnych, co sugeruje, że HSP90 może być zaangażowane w patogenezę choroby poprzez promowanie przeżywalności komórek i adaptację do stresu środowiskowego [19,20].

Identyfikacja i analiza ekspresji ANXA2 i HSP90 w tkankach endometrialnych i płynach ustrojowych oferuje obiecujące możliwości diagnostyczne. Przeprowadzono badania aneksyny A2 (ANXA2) w osoczu i płynie otrzewnowym pacjentek dotkniętych schorzeniem. Analizy wykazały, że stężenia ANXA2 były istotnie wyższe u pacjentek z endometriozą w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu analizowano także korelacje między poziomem ANXA2 a zaawansowaniem choroby, jednak dane dotyczące czułości i specyficzności nie zostały podane w dostępnych materiałach [18].

Badanie ekspresji HSP90 przeprowadzono na próbkach ektopowego endometrium kobiet z endometriozą oraz od zdrowych kobiet (grupa kontrolna) uczestniczących w badaniu w Grampian University Hospitals NHS Trust. Próbkę endometrium zostały pobrane w trakcie laparoskopii. Wyniki wykazały różnice w ekspresji HSP90 w zależności od miejsca występowania endometriozy. W głębokich ogniskach endometriozy, ekspresja HSP90 była zwiększona, co jest zgodne z wcześniejszymi badaniami. Jednak w ektopowym endometrium pacjentek z endometriożą zaobserwowano spadek ekspresji HSP90

w porównaniu do zdrowej tkanki z grupy kontrolnej. Ten kontrast sugeruje, że zmiany w ekspresji HSP90 mogą być zależne od zaawansowania i lokalizacji zmian endometrialnych, co potwierdza hipotezę, że zaawansowana endometrioza może prowadzić do wzrostu ekspresji HSP90 w ogniskach ektopowych, podczas gdy w tkance eutopowej dochodzi do jej obniżenia [19].

ANXA2 i HSP90 mogą służyć jako potencjalne biomarkery, które nie tylko wskazują na obecność choroby, ale również pomagają ocenić jej zaawansowanie i progresję. Wykorzystanie proteomicznych technik analitycznych, takich jak spektrometria mas, umożliwia ocenę ilościową tych białek, co postulowane jest w monitorowaniu skuteczności terapii. Badania nad ANXA2 i HSP90 otwierają nowe perspektywy dla zrozumienia mechanizmów molekularnych leżących u podstaw endometriozy oraz dla opracowania bardziej precyzyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Jednakże, dalsze badania i walidacja biomarkerów na większych populacjach są niezbędne, aby potwierdzić ich kliniczną użyteczność i wdrożyć do rutynowej praktyki medycznej [21].

Na uwagę zasługują również białka alfa-2-makroglobulina (A2M) i alfa-1-antytrypsyna (A1AT), które występują zarówno w osoczu jak i moczu, co czyni je dostępnymi do nieinwazyjnych badań. A2M bierze udział w hamowaniu aktywności proteaz. W endometriozie, gdzie aktywność proteaz jest podwyższona, A2M ogranicza rozpad macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) oraz inwazję tkanek. Poziomy α -2M były wyższe u pacjentek z endometriozą w porównaniu do zdrowych kobiet. Zwiększona ekspresja tego białka była obserwowana zarówno we wczesnych, jak i zaawansowanych stadiach choroby, przy czym poziom α -2M rósł wraz ze stopniem zaawansowania endometriozy. Wyniki te sugerują, że α -2M może być związana z progresją choroby. Białko A1AT ma natomiast właściwości przeciwzapalne. Stężenie A1AT było badane w różnych materiałach biologicznych u pacjentek z endometriozą - w osoczu, surowicy i moczu. W badaniach wykazano podwyższony poziom A1AT, jednak czułość i swoistość A1AT różni się w zależności od ro-

dzaju materiału biologicznego. W surowicy i osoczu, czułość wykrywania A1AT w diagnozowaniu endometriozy waha się od 38% do 100%, a swoistość od 59% do 99%. W przypadku moczu, czułość wynosiła od 58% do 91%, a swoistość od 76% do 93%. Wyniki sugerują, że A1AT może być użytecznym markerem w diagnostyce endometriozy [23]. A1AT może odgrywać istotną rolę w ograniczaniu przewlekłego zapalenia, które przyczynia się do bólu i uszkodzeń tkanek w endometriozie [22].

Marker angiogenezy, czyli czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) jest również postulowany w diagnostyce endometriozy. VEGF stymuluje rozwój nowych naczyń krwionośnych, co jest niezbędne dla wzrostu i przetrwania komórek endometrialnych w miejscach poza macicą. Zwiększona produkcja VEGF sprzyja ich ukrwieniu i odżywieniu, co z kolei może wspierać ich dalszy rozwój i przeżycie. Poziom VEGF został zbadany w surowicy krwi oraz płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą. Wyniki wskazują, że poziomy VEGF były wyższe u kobiet dotkniętych schorzeniem w porównaniu do zdrowych osób. Czułość i swoistość VEGF jako biomarkera zostały uznane za zadowalające, czułość wyniosła 81,3%, a swoistość 71,4%, co podkreśla jego potencjalną rolę w diagnostyce tej choroby. Ponadto, istnieje korelacja między poziomem VEGF a zaawansowaniem choroby oraz objawami klinicznymi, takimi jak ból miednicy czy bolesne miesiączki [17,23,24].

CA-125 (Cancer Antigen - 125) to glikoproteina, która pełni istotną rolę w interakcjach międzykomórkowych, szczególnie w komórkach nabłonkowych. Choć CA-125 jest najbardziej znana jako marker nowotworowy, jej poziom może być także podwyższony w przypadku endometriozy, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby. Stężenie Ca-125 u kobiet z endometriozą były wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Istnieje istotna korelacja między poziomem Ca-125 a zaawansowaniem endometriozy. Czułość oznaczeń Ca-125 wynosi 24%, a swoistość 93%, co sugeruje, że może być to użyteczny marker diagnostyczny dla endometriozy, szczególnie ze

względu na wysoką swoistość [17]. Uważa się, podwyższony poziom CA-125 w surowicy jest wynikiem procesów zapalnych i rozrostowych [25].

METABOLOMIKA

Metabolomika bada zmiany profilu cząsteczek, które są produktami metabolizmu komórkowego. Metabolity, takie jak mleczan oraz pirogronian, mogą dostarczyć informacji na temat stopnia rozwoju endometriozy.

Mleczan (kwas mlekowy) jest produktem metabolizmu glukozy w warunkach beztlenowych, a jego stężenie w organizmie może być użyteczne jako biomarker różnych procesów chorobowych, w tym endometriozy. W badaniach nad endometriozą analizowano stężenie mleczanu w płynie otrzewnowym, ponieważ endometrioza często wpływa na strukturę i funkcję tkanek w miednicy. Wykazano, że poziomy mleczanu u kobiet z endometriozą są wyższe niż u zdrowych kobiet, co sugeruje zmienioną aktywność metaboliczną w środowisku chorobowym. Stężenie mleczanu koreluje również z zaawansowaniem endometriozy, wskazując na jego potencjalną wartość prognostyczną. W kontekście czułości i swoistości diagnostycznej, analiza mleczanu w płynie otrzewnowym wykazała czułość na poziomie 85% oraz swoistość wynoszącą 90%, co czyni go obiecującym narzędziem diagnostycznym w ocenie zaawansowania choroby i potencjalnym markerem progresji endometriozy [21].

Pirogronian jest kluczowym metabolitem w procesach energetycznych komórki. Stanowi końcowy produkt glikolizy, który w warunkach tlenowych ulega dalszej obróbce w mitochondriach, gdzie przekształcany jest do acetylo-CoA. W warunkach beztlenowych jest natomiast przekształcany w mleczan. Stężenie pirogronianu w płynie otrzewnowym jest obniżone u kobiet cierpiących na endometriozę, co może odzwierciedlać zaburzenia metaboliczne w tkankach dotkniętych tą chorobą. Podobnie jak w przypadku mleczanu, jego poziom koreluje z zaawansowaniem choroby. Jednakże, czułość i swoistość

pirogronianu w płynie otrzewnowym są nieco niższe niż w przypadku mleczanu – czułość wynosi około 80%, a swoistość 85% [21].

Zmiany poziomów tych produktów odzwierciedlają metaboliczne reprogramowanie komórek endometrialnych, które jest charakterystyczne dla zaawansowanych stadiów endometriozy. Pomimo że interpretacja wyników może być skomplikowana, potencjał metabolomiki w diagnostyce endometriozy jest znaczny, szczególnie w połączeniu z innymi metodami diagnostycznymi [17,21].

miRNA

miRNA to małe, niekodujące cząsteczki RNA, które regulują ekspresję genów na poziomie posttranskrypcyjnym. Ich podstawową funkcją jest wiązanie się z mRNA (matrycowym RNA) i hamowanie jego translacji lub prowadzenie do jego degradacji, co wpływa na regulację procesów komórkowych, takich jak proliferacja, różnicowanie, apoptoza, a także odpowiedź immunologiczna. W kontekście endometriozy, miRNA odgrywają istotną rolę, wpływając na mechanizmy związane ze stanem zapalnym, angiogenezą i przerostem tkanki endometrium poza macicą.

Badania wykazały, że poziomy miRNA różnią się u kobiet z endometriozą w porównaniu do zdrowych kobiet, co czyni je obiecującymi biomarkerami tej choroby. Analizy wykazały, że miR-200 jest nadekspresjonowane w tkankach endometrialnych, co może wskazywać na jego rolę w procesie inwazji komórek. Z kolei ekspresja miR-145 jest często zredukowana, co wpływa na zwiększenie inwazyjności komórek endometrialnych. Natomiast miR-199a wykazuje zmiany w ekspresji w zależności od stadium choroby, co sugeruje jego związek z progresją endometriozy.

Badania nad miRNA były prowadzone w różnych materiałach biologicznych, takich jak krew, tkanka endometrium oraz płyn otrzewnowy.

W przypadku tkanki endometrium uzyskano czułość na poziomie 88% oraz swoistość wynoszącą 85%. Analiza płynu otrzewnowego wykazała czułość równą 80% oraz swoistość 90%. Natomiast dla próbek krwi czułość wyniosła 76%, a swoistość 84%, co sugeruje ich duży potencjał jako narzędzi do wczesnego wykrywania i monitorowania progresji endometriozy. Wykorzystanie miRNA jako biomarkerów może przyczynić się do poprawy diagnostyki oraz personalizacji leczenia pacjentek z endometriozą [21,26].

lncRNA

Oprócz miRNA warto też zwrócić uwagę na rolę długich niekodujących RNA (lncRNA) jako biomarkerów endometriozy. lncRNA (ang. *long non-coding RNA*) to cząsteczki RNA o długości powyżej 200 nukleotydów, które nie kodują białek, lecz pełnią kluczowe funkcje regulatorowe w komórkach. lncRNA mogą działać jako „rusztowania” dla białek, wiązać cząsteczki RNA lub DNA, a także regulować ekspresję genów poprzez wpływ na strukturę chromatyny lub interakcję z czynnikami transkrypcyjnymi. Uczestniczą w regulacji epigenetycznej, modyfikacji posttranskrypcyjnej oraz w mechanizmach transportu RNA [27].

Wśród lncRNA wyróżniamy HOTAIR (ang. *Homeobox Transcript Antisense Intergenic RNA*), który jest jednym z najbardziej znanych lncRNA o udowodnionym wpływie na regulację epigenetyczną oraz procesy patologiczne, takie jak nowotworzenie i włóknienie. W kontekście endometriozy, HOTAIR pełni rolę regulatora szlaków molekularnych związanych z migracją i inwazją komórek zrębowych endometrium, co jest kluczowe dla tworzenia się ognisk endometrialnych poza macicą, a także w procesach włóknienia [28].

Ekspresja HOTAIR jest znacznie podwyższona u chorych z endometriozą w porównaniu z normalnym endometrium, co sugeruje jej potencjalne za-

stosowanie jako biomarkera diagnostycznego. Co więcej, HOTAIR transportowane przez egzosomy mogłoby być wykrywane w płynach biologicznych, oferując możliwość nieinwazyjnej diagnostyki. Jednak brak jest szczegółowych danych dotyczących przydatności diagnostycznej HOTAIR, takich jak czułość czy swoistość. Potrzebne są dalsze badania kliniczne, aby potwierdzić jego skuteczność w diagnostyce i określić rzeczywistą wartość w praktyce klinicznej [29].

MALAT1 (ang. *Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1*) odgrywa kluczową rolę w regulacji procesów biologicznych, takich jak proliferacja i migracja, znajduje się głównie w jądrze komórkowym i ma wpływ na ekspresję wielu genów, w tym P21, który jest zaangażowany w kontrolę cyklu komórkowego. W kontekście endometriozy, MALAT1 jest związany z rozwojem zmian endometrialnych, wpływając na procesy, takie jak angiogeneza i migracja komórek. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że ekspresja MALAT1 jest negatywnie skorelowana z poziomem genu P21, co może wpływać na rozwój endometriozy i jej progresję [30]. W kontekście diagnostyki, MALAT1 może stanowić potencjalny biomarker endometriozy. Choć badania wskazują na wzrost ekspresji MALAT1 w tkankach endometrium pacjentek z endometriozą oraz korelację ekspresji MALAT1 z zaawansowaniem procesu chorobowego w tkankach endometrialnych, brak jest precyzyjnych danych na temat jego czułości i swoistości jako biomarkera w diagnostyce tej choroby. Potrzebne są dalsze badania, które ocenią czułość, swoistość oraz praktyczne zastosowanie MALAT1 jako biomarkera [29].

HOTAIR oraz MALAT1 mogą służyć jako potencjalne biomarkery endometriozy. LncRNA mogą być wykrywane we krwi, moczu oraz płynach otrzewnowych, co umożliwia nieinwazyjną diagnostykę. Mogą one także oferować nowe strategie terapeutyczne, które celują w molekularne mechanizmy leżące u podstaw patogenezy endometriozy [29,31].

PODSUMOWANIE

Medycyna wciąż stoi przed wyzwaniem jakim jest opracowanie skutecznych biomarkerów diagnostycznych endometriozy [5]. Mimo obiecujących wyników badań wstępnych, skuteczność i wiarygodność biomarkerów wymaga dalszej weryfikacji w praktyce klinicznej. Konieczne są dalsze badania oraz walidacja na większych grupach pacjentek, aby potwierdzić ich zastosowanie praktyczne oraz efektywność w warunkach klinicznych. Zastosowanie biomarkerów u chorych z endometriozą przyniosłoby korzyści zarówno dla pacjentek, jak i dla systemu ochrony zdrowia poprzez obniżenie kosztów związanych z diagnostyką i leczeniem oraz przyspieszenie procesu terapeutycznego [10]. Biomarkery mogłyby być wykorzystywane nie tylko w diagnostyce, ale także do monitorowania postępu choroby i skuteczności leczenia. Pozwala to na spersonalizowane leczenie pacjentek z endometriozą [16]. Kontynuowanie badań nad biomarkerami endometriozy jest kluczowe dla rozwoju nowoczesnych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych, które mogą zrewolucjonizować sposób wykrywania choroby. Integracja nowoczesnych technik molekularnych oraz bioinformatyki w procesie identyfikacji i walidacji biomarkerów oferuje możliwość znacznej poprawy precyzji, wczesności diagnozy oraz monitorowania progresji choroby, a także odpowiedzi na terapię [21].

PIŚMIENNICTWO

1. Arafah M, Rashid S, Akhtar M. Endometriosis: A Comprehensive Review. *Adv Anat Pathol*. 2021;28(1):30. doi:10.1097/PAP.0000000000000288
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-1256. doi:10.1056/NEJMr1810764
3. Pašalić E, Tambuwala MM, Hromić-Jahjefendić A. Endometriosis: Classification, pathophysiology, and treatment options. *Pathol - Res Pract*. 2023;251:154847. doi:10.1016/j.prp.2023.154847
4. Buttram VC. An expanded classification of endometriosis. *Fertil Steril*. 1978;30(2):240-242. doi:10.1016/s0015-0282(16)43467-9
5. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, et al. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4683. doi:10.3390/ijerph17134683

6. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):557. doi:10.1097/AOG.0000000000002469
7. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, Remorgida V. Endometriosis and irritable bowel syndrome: co-morbidity or misdiagnosis? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116(1):129-129. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01998.x
8. Pascoal E, Wessels JM, Aas-Eng MK, et al. Strengths and limitations of diagnostic tools for endometriosis and relevance in diagnostic test accuracy research. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(3):309-327. doi:10.1002/uog.24892
9. Jorgensen E, Fitzgerald A, Clark N. Evolving best practices in the surgical management of endometriosis – examining the evidence and expert opinion. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2023;35(4):383. doi:10.1097/GCO.0000000000000884
10. Darbà J, Marsà A. Economic Implications of Endometriosis: A Review. *PharmacoEconomics.* 2022;40(12):1143-1158. doi:10.1007/s40273-022-01211-0
11. Moein Mahini S, Younesi M, Mortazavi G, Samare-Najaf M, Karim Azadbakht M, Jamali N. Non-invasive diagnosis of endometriosis: Immunologic and genetic markers. *Clin Chim Acta.* 2023;538:70-86. doi:10.1016/j.cca.2022.11.013
12. Endometriosis-Clinical-Practice-Guideline.pdf. Accessed December 2, 2024. <https://ranzcoeg.edu.au/wp-content/uploads/Endometriosis-Clinical-Practice-Guideline.pdf>
13. Ahmad A, Imran M, Ahsan H. Biomarkers as Biomedical Bioindicators: Approaches and Techniques for the Detection, Analysis, and Validation of Novel Biomarkers of Diseases. *Pharmaceutics.* 2023;15(6):1630. doi:10.3390/pharmaceutics15061630
14. Pant A, Moar K, K. Arora T, Maurya PK. Biomarkers of endometriosis. *Clin Chim Acta.* 2023;549: 117563. doi:10.1016/j.cca.2023.117563
15. Anastasiu CV, Moga MA, Elena Neculau A, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1750. doi:10.3390/ijms21051750
16. Encalada Soto D, Rassier S, Green IC, Burnett T, Khan Z, Cope A. Endometriosis biomarkers of the disease: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2022;34(4):210. doi:10.1097/GCO.0000000000000798
17. Kovalak EE, Karacan T, Zengi O, Karabay Akgül Ö, Özyürek ŞE, Güraslan H. Evaluation of new biomarkers in stage III and IV endometriosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2023;39(1):2217290. doi:10.1080/09513590.2023.2217290
18. Sadłocha M, Toczek J, Major K, Staniczek J, Stojko R. Endometriosis: Molecular Pathophysiology and Recent Treatment Strategies—Comprehensive Literature Review. *Pharmaceutics.* 2024;17(7):827. doi:10.3390/ph17070827
19. Fowler PA, Tattum J, Bhattacharya S, et al. An investigation of the effects of endometriosis on the proteome of human eutopic endometrium: A heterogeneous tissue with a complex disease. *PROTEOMICS.* 2007;7(1):130-142. doi:10.1002/pmic.200600469
20. Zuehlke AD, Moses MA, Neckers L. Heat shock protein 90: its inhibition and function. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2017;373(1738):20160527. doi:10.1098/rstb.2016.0527
21. Jiang H, Zhang X, Wu Y, et al. Bioinformatics identification and validation of biomarkers and infiltrating immune cells in endometriosis. *Front Immunol.* 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.944683
22. Hwang JH, Lee KS, Joo JK, et al. Identification of biomarkers for endometriosis in plasma from patients with endometriosis using a proteomics approach. *Mol Med Rep.* 2014;10(2):725-730. doi:10.3892/mmr.2014.2291
23. Azeze GG, Wu L, Alemu BK, et al. Proteomics approach to discovering non-invasive diagnostic biomarkers and understanding the pathogenesis of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2024;22(1):685. doi:10.1186/s12967-024-05474-3
24. Scheck S, Paterson ESJ, Henry CE. A promising future for endometriosis diagnosis and therapy: extracellular vesicles - a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):174. doi:10.1186/s12958-022-01040-y
25. Koninckx PR, Muyldermans M, Meuleman C, Cornillie FJ. CA 125 in the management of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;49(1-2):109-113. doi:10.1016/0028-2243(93)90134-x
26. Marí-Alexandre J, Sánchez-Izquierdo D, Gilabert-Estellés J, Barceló-Molina M, Braza-Boïls A, Sandoval J. miRNAs Regulation and Its Role as Biomarkers in Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):93. doi:10.3390/ijms17010093

27. Szaflik T, Romanowicz H, Szylo K, Smolarz B. MicroRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs) in endometriosis — review of literature. *Ginekol Pol.* 2023;94(12):997-1003. doi:10.5603/gpl.95968
28. Bao Q, Zheng Q, Wang S, Tang W, Zhang B. LncRNA HOTAIR regulates cell invasion and migration in endometriosis through miR-519b-3p/PRRG4 pathway. *Front Oncol.* 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.953055
29. Wang M, Zheng L, Lin R, Ma S, Li J, Yang S. A comprehensive overview of exosome lncRNAs: emerging biomarkers and potential therapeutics in endometriosis. *Front Endocrinol.* 2023;14. doi:10.3389/fendo.2023.1199569
30. Maier IM, Maier AC. miRNAs and lncRNAs: Potential Non-Invasive Biomarkers for Endometriosis. *Biomedicines.* 2021;9(11):1662. doi:10.3390/biomedicines9111662
31. Soltani-Fard E, Asadi M, Taghvimi S, et al. Exosomal microRNAs and long noncoding RNAs: as novel biomarkers for endometriosis. *Cell Tissue Res.* 2023;394(1):55-74. doi:10.1007/s00441-023-03802-5

Witamina C w chorobach błony śluzowej jamy ustnej - przegląd literatury

The role of Vitamin C in Oral Mucosal Diseases: A literature review

Emilia Nowak^{1*}, Remigiusz Denda¹, Mateusz Maciejczyk²

¹Studenckie Koło Naukowe „Biochemii”, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Radomski; nowakemiliaaaa@gmail.com (autor korespondencyjny)

²Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

WPROWADZENIE

Witamina C (kwas askorbinowy) to powszechnie występująca w przyrodzie substancja chemiczna, której biologiczną aktywną formą jest izomer L [1]. Jest witaminą rozpuszczalną w wodzie [1–3]. W wyniku ewolucji człowiek, naczelnie, świnki morskie oraz nietoperze utraciły możliwość syntezy witaminy C, dlatego musi być ona dostarczana wraz z dietą [2]. Dzielne zapotrzebowanie na witaminę C dla osoby dorosłej to 60 mg na dobę, niemniej jednak u kobiet w ciąży i karmiących piersią jest ono wyższe [3]. Ze względu na swoje właściwości redukcyjne, witamina C jest powszechnie wykorzystywana w przemyśle spożywczym i farmaceutycznym jako przeciwutleniacz [1,3]. Wykazuje działanie bakteriobójcze i bakteriostatyczne [2]. Dodatkowo, witamina C bierze udział w hydroksylacji reszt prolilowych i lizylowych w kolagenie oraz elastynie [1,2], a w procesie syntezy kolagenu zapobiega utlenianiu aktywnego Fe^{2+} w nieaktywny Fe^{3+} [2]. Witamina C bierze udział w utrzymywaniu homeostazy redoks na wielu poziomach [4]. Przede wszystkim neutralizuje wolne rodniki tlenowe, tlen singletowy oraz nadtlenki, zapobiegając ich reakcji z białkami, lipidami lub DNA [1–4]. Współdziałając z glutationem, przywraca do formy zredukowanej inne przeciwutleniacze (np. α -tokoferol), co pozwala im pełnić funkcję ochronną [1,4]. Ponadto, aktywuje enzymy antyoksydacyjne, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza czy peroksydaza glutationowa [4]. Wi-

tamina C promuje też ekspresję genów związanych z obroną redoks (np. *Nrf2*), chroniąc komórki przed stresem oksydacyjnym i jego skutkami [4].

Choroby błony śluzowej jamy ustnej są powszechnie występującymi schorzeniami na świecie [5]. Mogą mieć charakter przewlekły lub postępujący o różnym stopniu nasilenia objawów [5]. Ich etiologia nie jest w pełni poznana, a wiele z tych chorób może mieć charakter ogólnoustrojowy i obejmować zarówno zmiany o łagodnym przebiegu, jak i stany przednowotworowe lub nowotwory złośliwe [6]. Objawy kliniczne, takie jak ból, pieczenie, zmiany barwnikowe czy owrzodzenia, często wpływają na funkcje jamy ustnej a tym samym obniżają jakość życia pacjentów [5]. Przednowotworowe zmiany jamy ustnej obejmują wiele jednostek klinicznych, wśród których najczęściej wyróżnia się leukoplakię, liszaj płaski oraz włóknienie podśluzówkowe [7]. Za czynniki ryzyka uznaje się palenie tytoniu, ekspozycję na wyroby tytoniowe oraz spożywanie alkoholu [7]. Wśród zmian patologicznych rozwijających się na podłożu wymienionych czynników ryzyka możemy wyróżnić także dysplazję nabłonkową. Charakteryzuje się ona obecnością dysplaatycznych keranocytów w obrębie jamy ustnej [8]. Objawia się występowaniem czerwonych bądź białych plam na dziąsłach, podniebieniu twardym czy języku i choć nie jest nowotworem, może się w niego przekształcić [8].

Ze względu na swoje właściwości, witamina C może być wykorzystywana w chorobach błony śluzowej jamy ustnej. Związek witaminy C ze zdrowiem jamy ustnej udokumentowano w licznych badaniach – obejmuje zarówno wspomaganie procesów gojenia ran, utrzymanie prawidłowej kondycji dziąseł, jak i wspomaga funkcjonowanie układu odpornościowego. Celem niniejszej pracy jest omówienie wybranych chorób błony śluzowej jamy ustnej oraz ocena roli witaminy C w ich przebiegu, profilaktyce i leczeniu. Wśród omawianych jednostek chorobowych znajdują się włóknienie podśluzówkowe jamy ustnej, liszaj płaski jamy ustnej, leukoplakia, owrzodzenia aftowe, nowotwory jamy ustnej oraz kandydoza jamy ustnej.

WITAMINA C W WYBRANYCH CHOROBYCH BŁONY ŚLUZOWEJ JAMY USTNEJ

Przegląd literatury przeprowadzono w trzech bazach danych (Web of Science, Scopus, PubMed) wykorzystując następujące kryteria wyszukiwania: oral lichen planus OR aphthous stomatitis OR oral candidiasis OR leukoplakia OR erythroplakia OR oral submucous fibrosis OR oral mucosal disorders OR oral mucosal lesions OR (disease OR diseases OR diseased) AND oral mucosa OR oral mucosal conditions OR oral soft tissue diseases OR oral mucosal abnormalities OR oral mucosal disease) AND vitamin c. W wyniku wyszukiwania otrzymano łącznie 126 rekordów. Spośród nich 66 pozycji stanowiły duplikaty, a 12 artykułów wykluczono ze względu na nieodpowiedni typ publikacji (prace przeglądowe, opisy przypadków). Po wstępnej selekcji pozostawiono 46 oryginalnych prac naukowych, z których ostatecznie zakwalifikowano 23 jako zgodne z tematyką monografii.

Włóknienie podśluzówkowe jamy ustnej

Włóknienie podśluzówkowe jamy ustnej (OSMF- *oral submucous fibrosis*) to przewlekła choroba jamy ustnej lub gardła. W jej przebiegu dochodzi do zwłóknienia blaszki właściwej z atrofią nabłonka, poprzedzonego okołonabłonkowym zapaleniem [9]. Początkowe objawy to pęcherzyki, zapalenie, suchość oraz pieczenie śluzówki jamy ustnej. Późne objawy choroby to zwłóknienie śluzówki jamy ustnej, sztywność, ograniczony zakres ruchu w obrębie stawu żuchwowego czy spłowienie śluzówki jamy ustnej. Choroba ta ma najwyższą częstość występowania w Indiach, a jako przyczynę podejrzewa się narażenie błony śluzowej na składniki znajdujące się w chili i wysokie spożycie pieprzu żuwnego [10–12]. Wykazano, że dieta taka indukuje stres oksydacyjny w komórkach błony śluzowej jamy ustnej [11,12]. W badaniach na zwierzętach wykazano dodatnią korelację między aplikacją kapsaicyny na błonę śluzową

jamy ustnej a wystąpieniem zmian związanych z OSMF u zwierząt z dietetycznymi niedoborami białek i witamin [10].

Przeprowadzono badania oceniające stężenie witaminy C w ślinie [12,13], surowicy [14,15], osoczu [11] oraz obu płynach ustrojowych u chorych z OSMF [16]. Ich celem było określenie roli stresu oksydacyjnego i mechanizmów antyoksydacyjnych w inicjacji i progresji choroby [11–13,15,16]. Witamina C w tych analizach pełniła rolę biochemicznego markera. We wszystkich badaniach śliny odnotowano istotnie obniżone poziomy kwasu askorbinowego - istotnie statystycznie [13] lub z wysoką istotnością statystyczną [12,16]. Badania przeprowadzone w surowicy i osoczu przyniosły tożsame efekty [11,14,15], za wyjątkiem jednego, gdzie spadek nie był istotny statystycznie [16]. Wykazano również różnice w poziomach witaminy C pomiędzy różnymi stopniami zaawansowania choroby [12,15]. W badaniu Singh i in. 2012 [15] stężenie askorbinianu było coraz niższe, z coraz wyższym stopniem zaawansowania choroby, a różnice były istotne statystycznie. W badaniu Divyambika i in. 2016 [12] przeprowadzono analizę stężeń witaminy C w grupach o stopniach zaawansowania definiowanych przez różne czynniki: możliwość otwierania ust, pasma włókniste, stopień złośliwości histologicznej. Tendencje spadkową odnotowano pomiędzy stadiami możliwości otwarcia ust oraz stadiami choroby ze względu na pasma włókniste [12]. Różnice były istotne statystycznie. W przypadku oceny stadium choroby ze względu na stopień złośliwości histologicznej istotne statystycznie spadki w poziomie witaminy C odnotowano w przypadku stopnia I i IV. Zmiany w przypadku II i III stopnia nie były istotne statystycznie [12].

Mimo braku dokładnych danych na temat etiologii OSMF, być może regulacja pozytywna oksydazy lizynowej biorącej udział w syntezie kolagenu i elastyny, z których składają się zmiany chorobowe ma z tym związek [15]. Do swojej czynności katalitycznej wymaga obecności m. in. witaminy C, co może wpływać na jej stężenie w organizmie [15]. W wielu badaniach wielokrotnie udokumentowano obniżone stężenie kwasu askorbinowego w ślinie, surowicy

i osoczu osób cierpiących na tę chorobę. Z tego też powodu kwas askorbino-
wy może służyć jako nieinwazyjny biomarker OSMF. Prawdopodobnie wynika
to z nadmiernego zużycia witaminy C w odpowiedzi na stres oksydacyjny
w tkankach lub jej zużycia w syntezie elastyny i/lub kolagenu. Potencjał tera-
peutyczny askorbinianu nie został jeszcze w pełni zbadany, co może być cie-
kawym kierunkiem przyszłych badań.

Liszaj płaski jamy ustnej

Liszaj płaski jamy ustnej (OLP - *oral lichen planus*) to przewlekła choro-
ba autoimmunologiczna, oddziałująca na śluzówkę jamy ustnej, najczęściej
błonę śluzową policzków, dziąseł i języka [7]. Na tę dolegliwość zapada od
0,5-3% populacji [7]. Do czynników etiologicznych OLP zalicza się predyspo-
zycje genetyczne, leki, czynniki zakaźne, niedobory odpornościowe, stres
i inne [7].

Przeprowadzono badania mające na celu analizę stężenia witaminy C
w ślinie pacjentów chorych na OLP, odnotowując istotny statystycznie spadek
zawartości askorbinianu [13,16–19]. W innych badaniach wykorzystując próbki
surowicy pacjentów z OLP, również odnotowano obniżone stężenia witaminy
C [16,19,20], z czego w dwóch z nich różnice były istotne statystycznie
[16,20], a w jednym z nich spadek nie był statystycznie znaczący [19]. Zbada-
no również stężenia witaminy C pomiędzy różnymi formami OLP: erozyjnym
i nieerozyjnym [19]. Nie wykryto różnicy.

Nie jest oczywistym czy niski poziom kwasu askorbinowego u chorych
z OLP jest skutkiem czy przyczyną choroby. Być może istnieje możliwość wy-
korzystania witaminy C jako środka leczniczego lub prewencyjnego u chorych
z OLP. W chwili obecnej jest to jedynie domniemanie, ze względu na brak da-
nych na ten temat.

Leukoplakia

Leukoplakia jamy ustnej (*Oral Leukoplakia*) to schorzenie, które w 2005 roku zostało zdefiniowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO - *World Health Organization*) jako biała plamka rozwijająca się w obrębie błony śluzowej jamy ustnej [21]. Jest to zmiana przednowotworowa, której obecność często wiąże się z paleniem tytoniu [22].

W kontekście terapii i suplementacji witaminą C w leczeniu leukoplakii jamy ustnej badania wykazały, że poziom tej witaminy w ślinie osób chorych jest istotnie niższy niż u osób zdrowych [13]. W randomizowanym badaniu kontrolowanym oceniono wpływ suplementacji witaminy C na remisję leukoplakii oraz zapobieganie rozwojowi nowotworów jamy ustnej [23]. Po sześciomiesięcznej terapii, poprawa kliniczna pacjentów była minimalna, a wyniki okazały się statystycznie nieistotne [23]. Wskazuje to potrzebę prowadzenia dalszych badań nad alternatywnymi strategiami terapeutycznymi w tym zakresie. Rai i in. (2010) [16] przeprowadzili badanie, którego celem było ustalenie potencjalnego przeciwnowotworowego działania kurkuminy poprzez wpływ na równowagę redoks. Po tygodniu terapii kurkuminą zaobserwowano wzrost poziomu witaminy C, zarówno w ślinie, jak i w surowicy pacjentów, co sugeruje, że kurkumina może zwiększać poziom antyoksydantów w organizmie człowieka [16].

Uzyskane dane wskazują na potrzebę realizacji dalszych, precyzyjnie ukierunkowanych badań nad strategiami terapeutycznymi związanymi z antyoksydantami w leczeniu leukoplakii jamy ustnej.

Owrzodzenia aftowe

Nawracające owrzodzenia aftowe (RAS - *recurrent aphthous stomatitis*) to przewlekłe zaburzenie błony śluzowej jamy ustnej, które dotyka do 20% populacji na całym świecie [24,25]. Charakteryzuje się nawracającymi, bolesnymi

wrzodami występującymi pojedynczo lub w grupach na niezrogowaciałej błonie śluzowej jamy ustnej, utrzymującymi się od kilku dni do kilku miesięcy [25]. Wyróżnia się trzy typy RAS: małe wrzody aftowe (*minor*), duże wrzody aftowe (*major*) oraz wrzody opryszczkopodobne (*herpetiformne*) [25,26]. Etiologia RAS nie jest do końca poznana, jednak istnieje szereg czynników, które mogą wpływać na rozwój tej choroby. Należą do nich: stres, czynniki genetyczne, immunologiczne, infekcyjne, urazy, palenie tytoniu, a także niedobory żywieniowe (witamin i mikroelementów) [24–27]. Te czynniki mogą prowadzić do nadmiernej produkcji wolnych rodników, które w nadmiarze mogą uszkadzać komórki [27]. Jednak organizm człowieka posiada wiele substancji przeciwutleniających, które neutralizują reaktywne formy tlenu i chronią komórki przed ich szkodliwym działaniem. Jednym z takich ważnych składników jest witamina C, której rola w kontekście RAS została opisana w literaturze.

W badaniu przeprowadzonym przez Saral i in. (2005) [25] pobrano próbki krwi i śliny celem zbadania poziomu witaminy C u pacjentów z RAS oraz u zdrowych osób. Wykazano, że zarówno w surowicy, jak i w ślinie pacjentów z RAS stężenie witaminy C było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej [25]. Natomiast w innym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w poziomach witaminy C w surowicy między grupą badaną a kontrolną [27]. Ponadto stężenie kwasu askorbinowego było niższe u osób z aktywną formą RAS, od ludzi z RAS w stanie remisji, ale różnice nie były istotne statystycznie [27]. Analiza zwyczajów żywieniowych, wykazała, że pacjenci z RAS spożywają produkty bogate w witaminę C rzadziej niż osoby zdrowe, co może sugerować niedobór witaminy C w tej grupie [28]. Co więcej, wykazano korzystny wpływ suplementacji witaminy C w nawracającym owrzodzeniu aftowym u dzieci, które otrzymywały dzienną dawkę 2000 mg/m² witaminy C przez trzy miesiące [24]. Odnotowano zmniejszenie częstotliwości występowania zapalenia jamy ustnej oraz redukcję odczuwalnego bólu podczas leczenia askorbinianem [24].

Wyniki badań sugerują potrzebę dalszych analiz dotyczących wpływu witaminy C na rozwój i profilaktykę RAS.

Nowotwory jamy ustnej

Dane pokazują, że od 16% do 40% nowotworów jamy ustnej rozwija się ze zmian przednowotworowych, które są zazwyczaj bezobjawowe [29]. Ponad 90% nowotworów jamy ustnej to nowotwory płaskonabłonkowe (OSCC - *oral squamous cell carcinoma*), które zaliczane są do najbardziej agresywnych nowotworów złośliwych występujących na świecie [30]. OSCC rozwijają się w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i charakteryzują się występowaniem czerwonych lub czerwono-białych zmian o wyraźnych granicach [31]. Najczęstszą ich lokalizacją jest boczna tylna część języka [31].

Ze względu na wysoką złośliwość nowotworów jamy ustnej i trudności w ich leczeniu dużą uwagę poświęca się czynnikom profilaktycznym, prewencyjnym oraz umożliwiającym wczesne rozpoznanie tych schorzeń. Na szczególną uwagę zasługuje jeden z takich czynników - witamina C, która ze względu na swoje właściwości antyoksydacyjne i przeciwnowotworowe wykazuje obiecujący wpływ na ograniczenie progresji zmian nowotworowych w obrębie jamy ustnej.

Badanie kohortowe dotyczące spożycia warzyw i owoców a ryzyka zmian przednowotworowych w jamie ustnej u mężczyzn wykazało ochronną rolę witaminy C [32]. Wyniki badania sugerują, że spożycie pokarmów bogatych w witaminę C znacząco obniża ryzyko wystąpienia zmian przednowotworowych w jamie ustnej, wskazując na około 40% niższe ryzyko przy większym spożyciu owoców cytrusowych [32]. W podobnym badaniu kohortowym analizowano dostarczanie witaminy C wraz z dietą oraz jej suplementację w kontekście ryzyka rozwoju zmian przednowotworowych w jamie ustnej [29]. Udowodniono, że wysoka podaż tej witaminy wraz z dietą znacząco obniża ryzyko wystąpienia tych zmian [29]. Jednakże nie wykazano istotnego związku pomiędzy suplementacją witaminy C a ryzykiem zmian przednowotworowych. W badaniu Hegde i in. (2011) [33] poziom witaminy C w ślinie osób z przednowotworowymi zmianami w jamie ustnej w porównaniu ze zdrowymi osobnikami był nieznacznie obniżony, lecz wynik ten nie był statystycznie

istotny [33]. U użytkowników tytoniu, u których stwierdzono hiperkeratozę lub dysplazję nabłonkową, wykazano istotnie niższe spożycie witaminy C w porównaniu do osób bez zmian w błonie śluzowej [34]. Inne badanie wykazało statystycznie istotne obniżone stężenie witaminy C w surowicy pacjentów ze zmianami przednowotworowymi oraz rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej [29]. Podobne wyniki uzyskali Kaur i in. (2016) [13] wykazując niskie poziomy tej witaminy w ślinie u pacjentów ze zmianami przednowotworowymi lub nowotworami, w tym OSCC. Wykazano również statystycznie istotne obniżone stężenie witaminy C zarówno w surowicy, jak i w ślinie u osób z nowotworami jamy ustnej z zaburzeniami potencjalnie złośliwymi w porównaniu do zdrowych uczestników [36].

Dane te sugerują, że witamina C może być przydatnym biomarkerem wykrywanym w ślinie lub krwi do diagnostyki potencjalnych zmian przednowotworowych i chorób nowotworowych jamy ustnej, a jej niskie spożycie może być czynnikiem ryzyka rozwoju tych schorzeń.

Kandydoza jamy ustnej

Kandydoza jamy ustnej (OC - *oral candidosis*) jest chorobą jamy ustnej wywoływaną przez drożdże z rodzaju *Candida* [37]. Grzyby te można odnaleźć w jamie ustnej 1/3 zdrowych ludzi [37]. Najczęściej spotykanym gatunkiem jest *Candida albicans*, którą odnajduje się w 80% zmian chorobowych jamy ustnej [37]. Inne gatunki uwikłane w zmiany chorobowe to: *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* i *C. tropicalis*. Szereg czynników predysponuje do tego schorzenia m. in. kserostomia, stany immunosupresyjne czy niedożywienie [37]. Biała kandydoza jamy ustnej (White Oral Candidosis) obejmuje postać rzekomobłoniastą, która objawia się łatwo ścieralnymi, białymi nalotami na błonach śluzowych jamy ustnej oraz postać hiperplastyczną, gdzie występują przylegające, białe, lekko wyniosłe płytki, których nie można usunąć [37]. Rumieniowa kandydoza jamy ustnej (Erythematous Oral Candidosis) objawia się czerwonymi plamami w jamie ustnej (najczęściej

na podniebieniu lub języku), często z pieczeniem, obejmującymi także przewlekłe zapalenie pod protezą, rumieniową plamę na środku języka, zajady w kącikach ust oraz rumieniowy pas przy dziąsłach [37]. Inne warianty kandydozy jamy ustnej to przewlekłe, oporne na leczenie zmiany kandydozowe w jamie ustnej, na skórze i paznokciach, owrzodzenie na czerwieni wargowej oraz rumieniowe ogniska w kilku miejscach jamy ustnej utrzymujące się powyżej 4 tygodni [37].

W badaniu z 2024 roku, Moreira-Milhan [38] i współpracownicy ocenili potencjał antyoksydacyjny i przeciwzapalny witaminy C w pierwotnych keratynocytach dziąsłowych zakażonych *C. albicans*. Witamina C nieznacznie opóźniła zasklepienie rany, ale skutecznie obniżyła ilość markerów prozapalnych wydzielanych przez pierwotne keratynocyty dziąsłowe zaatakowane *C. albicans* [32]. Przeprowadzono też badania *in vivo* na osobach starszych, szczególnie podatnych na białą kandydozę jamy ustnej [37]. Wykazano, że w grupie zarażonych *C. albicans*, niedobór witaminy C zdefiniowany jako <0.7 mg/l występował częściej. Po analizie wieloczynnikowej, stwierdzono, że iloraz szans na poziom witaminy C <0.7 mg/l, wynosi 33.8 i jest istotny statystycznie [39]. Niedobór zdefiniowany jako <5 mg/l również występował częściej u osób cierpiących na OC, ale różnica nie była istotna statystycznie [39].

Przeciwtleniające i przeciwzapalne działanie witaminy C może okazać się ciekawym kierunkiem badań w poszukiwaniu nowych, tanich preparatów przeciwgrzybiczych.

WARTOŚĆ DIAGNOSTYCZNA WITAMINY C W CHOROBYCH BŁONY ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ

W dostępnej literaturze brakuje jednoznacznych danych na temat czułości i swoistości witaminy C jako biomarkera wspomagającego diagnostykę

zmian błony śluzowej jamy ustnej. Jedynie praca Kaur i wsp. (2016) dostarcza konkretnych danych na temat potencjału diagnostycznego witaminy C oznaczanej w ślinie [13]. Wskazano, że w różnicowaniu OSCC od zdrowych osób czułość biomarkera wynosiła 57%, a swoistość 56%. W przypadku odróżniania stanów przednowotworowych w porównaniu do prawidłowych tkanek wartości były zbliżone (czułość 55%, swoistość 53%). Najniższe parametry uzyskano podczas różnicowania OSCC od zmian przednowotworowych (czułość 43%, swoistość 42%). Niska przydatność diagnostyczna witaminy C wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych badań nad jej zastosowaniem jako markera wspomagającego diagnozę zmian patologicznych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. Brak analogicznych danych w innych badaniach uniemożliwia porównanie i weryfikację wyników, a także jednoznaczną ocenę użyteczności tego biomarkera.

PODSUMOWANIE

W licznych schorzeniach błony śluzowej jamy ustnej, w tym w liszaju płaskim, włóknieniu podśluzówkowym, leukoplakii, kandydozie oraz stanach przednowotworowych i nowotworowych jamy ustnej, stwierdza się obniżone stężenia kwasu askorbinowego w ślinie, surowicy lub osoczu chorych w porównaniu z osobami zdrowymi. Witamina C może służyć jako potencjalny biomarker tych jednostek chorobowych, a jej deficyt wiąże się z nasileniem objawów i progresją zmian. Choć w niektórych przypadkach (np. w nawracających owrzodzeniach aftowych) suplementacja askorbinianu przynosiła wymierne korzyści kliniczne, dotychczasowe dane nie pozwalają na jednoznaczne sformułowanie rekomendacji terapeutycznych. Funkcje i poziomy witaminy C w poszczególnych chorobach zostały podsumowane w tabeli 1 przedstawiającej wybrane badania dostępne w literaturze.

Lp	Choroba	Badania	Poziom witaminy C	Rola witaminy C
1.	Włóknienie podśluzówkowe jamy ustnej	Divyambika i in., 2018 [12]; Rai i in. 2010 [16]; Kaur i in., 2016 [13]	Ślina - obniżony	Biomarker
		Guruprasad i in., 2014 [14] Singh i in., 2012 [15] Rai i in. 2010* [16]	Surowica - obniżony	
		Bose i in., 2012 [11]	Osocze - obniżony	
2.	Liszaj płaski jamy ustnej	Abdolsamadi i in., 2024 [18]; Kaur i in., 2016 [13]; Rai i in., 2008 [17]	Ślina - obniżony	Biomarker
		Rai i in., 2010 [16]; Rezazadeh i in., 2021* [19]	Ślina, surowica - obniżony	
		Tsunoda i in., 2022 [20]	Surowica - obniżony	
3.	Leukoplakia	Kaur i in., 2016 [13]	Ślina - obniżony	Biomarker
		Nagao i in., 2015 [23]	N/d	Suplement*
4.	Owrzodzenia aftowe	Saral i in., 2015 [25]	Surowica, ślina - obniżony	Biomarker
		Li i in., 2016 [27]	Surowica*	
		Yasui i in., 2010 [24]	N/d	Suplement*
5.	Nowotwory i zmiany przednowotworowe jamy ustnej	Hegde i in., 2011* [33]; Kaur i in., 2016 [13]	Ślina - obniżony	Biomarker
		Patel i in., 2024 [35]	Surowica - obniżony	
		Bhat i in., 2017 [36]	Surowica i ślina - obniżony	
		Maserejian i in., 2007* [29]; Maserejian i in., 2006 [32]	N/d	Rola prewencyjna jako składnik odżywczy, suplement*
6.	Kandydoza jamy ustnej	Moreira-Mihan i in., 2024 [38]	N/d	Potencjał leczniczy
		Paillaud i in., 2004 [39]	Krew – niski lub bardzo niski	Biomarker

Tabela 5. Podsumowanie wyników omawianych badań. N/d - nie dotyczy; * - wynik nieistotny statystycznie ($p > 0,05$)

Obserwowane obniżenie poziomu witaminy C najprawdopodobniej odzwierciedla jej zwiększone zużycie w odpowiedzi na nasilenie stresu oksydacyjnego i stanów zapalnych, co dodatkowo podkreśla racjonalność prowadzenia badań nad jej rolą zarówno w prewencji, jak i w leczeniu tych schorzeń. Jednocześnie wyraźnie widać potrzebę przeprowadzenia dobrze zaprojektowanych, randomizowanych badań klinicznych, które pozwolą określić optymalne dawki, schematy podawania oraz ewentualne korzyści wynikające z terapii skojarzonej antyoksydantami.

PIŚMIENNICTWO

1. Kietzmann T. Vitamin C: From nutrition to oxygen sensing and epigenetics. *Redox Biol* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 May 12];63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37263060/>
2. Bańkowski E. *Biochemia*. 4th ed. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2020. 354–354 p.
3. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=474>.
4. Gęgotek A, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Activity of Ascorbic Acid. *Antioxidants*. 2022 Oct 1;11(10).
5. Al Ramil AM, Lamfoon S, Mawardi H. Dental implants for patients with oral mucosal diseases: A narrative review and clinical guidance. *Dent Med Probl* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 May 12];60(4):687–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38133992/>
6. Zahid E, Bhatti O, Zahid MA, Stubbs M. Overview of common oral lesions. *Malaysian Family Physician* [Internet]. 2022 Nov 30 [cited 2025 May 12];17(3):9–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36606178/>
7. Yardimci G, Kutlubay Z, Engin B, Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World Journal of Clinical Cases : WJCC* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 28];2(12):866. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4266835/>
8. Definition of oral epithelial dysplasia - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/oral-epithelial-dysplasia>
9. Pindborg JJ, Sirsat SM. Oral submucous fibrosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* [Internet]. 1966 Dec 1 [cited 2025 Apr 28];22(6):764–79. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0030422066903677?via%3Dihub>
10. Morawetz G, Katsikeris N, Weinberg S, Listrom R. Oral submucous fibrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1987 Oct 1 [cited 2025 Apr 28];16(5):609–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0901502787801157>
11. Bose KSC, Vyas P, Singh M. Plasma non-enzymatic antioxidants-vitamin C, E, β -carotenes, reduced glutathione levels and total antioxidant activity in oral sub mucous fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Apr;16(4):530–2.
12. Divyambika C V, Sathasivasubramanian S, Vani G, Vanishree AJ, Malathi N. Correlation of Clinical and Histopathological Grades in Oral Submucous Fibrosis Patients with Oxidative Stress Markers in Saliva. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Apr 26];33(3):348–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30072836>
13. Kaur J, Politis C, Jacobs R. Salivary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, malondialdehyde, vitamin C, and vitamin E in oral pre-cancer and cancer: diagnostic value and free radical mechanism of action. *Clin Oral Investig*. 2016 Mar 1;20(2):315–9.

14. Guruprasad R, Nair PP, Singh M, Singh M, Singh M, Jain A. Serum vitamin c and iron levels in oral submucous fibrosis. *Indian J Dent* [Internet]. 2014 Apr [cited 2025 Apr 26];5(2):81–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25565730>
15. Singh M, Singh MP, Singh M. Estimation of serum vitamin C in oral submucous fibrosis. *J Pure Appl Microbiol* [Internet]. 2012;6(1):483–6. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84872732146&partnerID=40&md5=61fdbd789c5a667f4acc366dadb2e312>
16. Rai B, Kaur J, Jacobs R, Singh J. Possible action mechanism for curcumin in pre-cancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress. *J Oral Sci* [Internet]. 2010;52(2):251–6. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-79952496272&doi=10.2334%2fjosnusd.52.251&partnerID=40&md5=52861b19d889d24546bebff7de8099dc>
17. Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. SALIVARY VITAMIN E AND C IN LICHEN PLANUS. *GO-MAL JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2008;6(2):91–2.
18. Abdolsamadi H, Rafieian N, Goodarzi MT, Feradmal J, Davoodi P, Jazayeri M, et al. Levels of salivary antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with oral lichen planus and healthy individuals. *Chonnam Med J* [Internet]. 2014 Aug [cited 2025 Apr 26];50(2):58–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25229017>
19. Rezazadeh F, Haghighat S. Serum Vitamin Profile in Oral Lichen Planus Patients in Southwest of Iran. *Biomed Res Int*. 2021;2021.
20. Tsunoda K, Kumagai A, Tsunoda N, Obara M, Kawai T, Ohashi Y, et al. Low serum levels of vitamin C in patients with oral lichen planus: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* [Internet]. 2022;34(4):440–4. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85119416069&doi=10.1016%2fj.ajoms.2021.11.001&partnerID=40&md5=ae7685e33a55a0af9317ab3f7a6091cb>
21. van der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Apr 29];20(6):e685. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4670248/>
22. Vázquez-Delgado E, Moral MÀ. Oral Leukoplakia. *Drugs Future* [Internet]. 2023 Jul 17 [cited 2025 Apr 29];32(3):261–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442013/>
23. Nagao T, Warnakulasuriya S, Nakamura T, Kato S, Yamamoto K, Fukano H, et al. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: A randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2015 Apr 1;136(7):1708–17.
24. Yasui K, Kurata T, Yashiro M, Tsuge M, Ohtsuki S, Morishima T. The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2010 Mar;99(3):442–5.
25. Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A. Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2005;206(4):305–12. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-23944520366&doi=10.1620%2ftjem.206.305&partnerID=40&md5=679cef6e6af5e15cccf19efcd56b4feb>
26. Plewa MC, Chatterjee K. Recurrent Aphthous Stomatitis. *European Handbook of Dermatological Treatment* [Internet]. 2023 Nov 13 [cited 2025 Apr 29];63–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431059/>
27. Li XY, Zhang ZC. Assessment of serum malondialdehyde, uric acid, and vitamins C and E levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Dent Sci* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Apr 26];11(4):401–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30895004>
28. Ogura M, Yamamoto T, Morita M, Watanabe T. A case-control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;91(1):45–9.
29. Maserejian NN, Giovannucci E, Rosner B, Joshipura K. Prospective study of vitamins C, E, and A and carotenoids and risk of oral premalignant lesions in men. *Int J Cancer* [Internet]. 2007;120(5):970–7. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33846817193&doi=10.1002%2fijc.22448&partnerID=40&md5=144b263f6690d32ce06d3d0311549f17>
30. Watters C, Brar S, Pepper T. Cancer of the Oral Mucosa. *StatPearls* [Internet]. 2024 Mar 15 [cited 2025 Apr 29]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565867/>

31. Tan Y, Wang Z, Xu M, Li B, Huang Z, Qin S, et al. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Apr 29];15(1):1–23. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41368-023-00249-w>
32. Maserejian NN, Giovannucci E, Rosner B, Zavras A, Joshipura K. Prospective study of fruits and vegetables and risk of oral premalignant lesions in men. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2006;164(6):556–66. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-8792031&doi=10.1093%2faje%2fkwj233&partnerID=40&md5=3835279d76b5dc85592fc1036e0aeea1>
33. Hegde N, Suchetha Kumari N, Hegde MN, Prasanna Chandra P. Lipid peroxidation and vitamin C levels in saliva of oral precancerous patients-an In-vitro study. *Res J Pharm Biol Chem Sci* [Internet]. 2011;2(2):13–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-79955542047&partnerID=40&md5=46b427f30b238bbd095810a9954755ce>
34. Kaugars GE, Riley WT, Brandt RB, Burns JC, Svirsky JA. The prevalence of oral lesions in smokeless tobacco users and an evaluation of risk factors. *Cancer* [Internet]. 1992;70(11):2579–85. Available from: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0026447185&doi=10.1002_%2f1097-0142%2819921201%2970%3a11%3c2579%3a%3aAID-CNCR2820701102%3e3.0.CO%3b2-J&partnerID=40&md5=09b57c72c3119711cd7857e293fe58a9
35. Patel M, Anandpara G, Pillai S. EFFECT OF BETEL NUTS AND TOBACCO DERIVATIVES ON ANTIOXIDANTS AND MICRONUTRIENTS IN ORAL SUBMUCOUS FIBROSIS AND ORAL CANCER PATIENTS IN GUJARAT POPULATION. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* [Internet]. 2024;17(4):47–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85209461294&doi=10.22159%2fajpcr.2024.v17i4.49852&partnerID=40&md5=ce974986e2b1c96ea7c3965036811da2>
36. Bhat S, Babu SG, Bhat SK, Castelino RL, Rao K, Madi M. Status of Serum and Salivary Ascorbic Acid in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Apr 26];38(3):306–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29200679>
37. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Apr 28];34(4):487–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27343964/>
38. Moreira Milhan NV, Graça Sampaio A da, Koga-Ito CY, Bruzzaniti A. Ascorbic acid as a modulator of inflammatory response against *Candida albicans*. *Future Microbiol*. 2024;19(7):585–94.
39. Paillaud E, Merlier I, Dupeyron C, Scherman E, Poupon J, Bories PN. Oral candidiasis and nutritional deficiencies in elderly hospitalised patients. *British Journal of Nutrition*. 2004 Nov;92(5):861–7.

Interdyscyplinarne podejście do leczenia zespołu jelita nadwrażliwego u dzieci

Interdisciplinary approach to the treatment of irritable bowel syndrome in children

Dominika Cicha¹, Karolina Czerwińska¹, Magdalena Szadura¹, Mariia Zhelizna^{1*}

¹Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy; mariazhelizna@gmail.com (autor korespondencyjny)

WPROWADZENIE

Zespół jelita nadwrażliwego (ang. *Irritable Bowel Syndrome*, IBS) jest jednym z najczęstszych zaburzeń interakcji jelitowo-mózgowej. Podobnie jak inne zaburzenia interakcji jelitowo-mózgowej wynika z zaburzenia jednego lub więcej elementów osi mikrobiota - jelita - mózg pod wpływem różnego rodzaju czynników wyzwalających na tle predyspozycji genetycznej. Ze względu na brak specyficznych badań diagnostycznych IBS jest obecnie rozpoznawany na podstawie objawów zdefiniowanych w Kryteriach Rzymskich IV. Szacowana częstość występowania IBS u dzieci różni się w zależności od kraju, w którym prowadzone są badania. IBS ma znaczący wpływ na życie dzieci dotkniętych chorobą i ich rodzin, pozostaje również wyzwaniem pod względem diagnostyki i leczenia dla lekarzy pediatrów [1].

DEFINICJA

Zespół jelita drażliwego lub zespół jelita nadwrażliwego (ang. *Irritable Bowel Syndrome*, IBS) należy do zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego. Charakterystyczną cechą IBS jest ból brzucha, któremu towarzyszy zmiana w rytmie lub konsystencji wypróżnień [2].

EPIDEMIOLOGIA

Dane epidemiologiczne dotyczące zespołu jelita drażliwego wykazują znaczną zmienność wynikającą z różnic w interpretacji kryteriów rzymskich (III i IV), a także w klasyfikacji bólu brzucha i wyglądu stolca w różnych regionach świata. Częstość występowania IBS wynosi: w krajach basenu Morza Śródziemnego 4%(w tym w Grecji 2,9%, a w Turcji 22%), w USA 2,8–5,1%, w Ameryce Południowej 3,8–6,4%, w Nigerii 9,9%, na Sri Lance 3,6–7%, w Azji 8–12,4%, a w Chinach 13,2%. Objawy kliniczne zazwyczaj manifestują się w okresie od dojrzewania do około 30. roku życia, choroba częściej dotyka dziewczęta niż chłopców, w stosunku 2,5:1 [1, 2].

CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE

Do czynników predysponujących rozwój objawów IBS należą:

1. Płeć. Statystycznie dziewczynki częściej chorują na IBS w porównaniu do chłopców (2,5:1) [2]. Według niektórych badań wahania hormonów jajnikowych mogą mieć wpływ na rozwój objawów IBS [3].
2. Wiek. Wiele badań wskazuje na wyższą częstość występowania IBS u dzieci w wieku 8-12 lat i spadek częstości występowania wraz z wiekiem [3].
3. Czynniki psychologiczne. Somatyzacja stanów psychicznych, nieprawidłowe mechanizmy reagowania na stres, zaburzenia depresyjno-lękowe, traumatyczne przeżycia z doświadczeniem przemocy fizycznej lub psychicznej sprzyjają rozwojowi IBS. Ponadto sugeruje się, że narażenie na te czynniki prowadzi do utrzymywania się objawów IBS w wieku dorosłym [2, 3].
4. Obciążenia w wywiadzie okołoporodowym takie jak: cukrzyca ciążowa i/lub nadciśnienie wywołane ciążą u matki, odsysanie treści żołądkowej

w okresie noworodkowym, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii, przepuklina pępkowa, zwężenie odźwiernika, plamica Schönleina-Henocha, alergia na białko mleka krowiego; są uważane za czynniki zwiększające ryzyko IBS, jednak patomechanizm ich działania nie został dotychczas ustalony [3].

5. Infekcje przewodu pokarmowego (zespół poinfekcyjny, najczęściej po zakażeniach *Salmonella*, *Campylobacter* i *Escherichia coli*) oraz zmiany w składzie mikrobiomu bakteryjnego jelit [2]. Średni wskaźnik rozpoznania IBS wynosi 9,8% u osób po przebytej infekcji przewodu pokarmowego, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosił 1,2% [3].
6. Choroby alergiczne. Wpływ obciążonego wywiadu alergicznego na rozwój IBS nie został jednoznacznie poznany. Istnieją badania, które wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu jelita drażliwego u dzieci z chorobami alergicznymi oraz astmą oskrzelową. Z kolei inne badania nie potwierdzają związku między astmą, a zespołem jelita drażliwego [3].
7. Czynniki dietetyczne. Dieta FODMAP może wpływać na powstawanie i nasilenie objawów IBS [4]. Istnieją pewne dowody na to, że większe spożycie pikantnych i smażonych potraw zwiększa ryzyko IBS [3].

ETIOPATOGENEZA

W patogenezie zespołu jelita drażliwego (IBS) istotną rolę odgrywają zaburzenia funkcjonowania osi jelitowo-mózgowej przez czynniki genetyczne, środowiskowe i psychologiczne [4]. Mikrobiota jelitowa jest zasadniczym elementem tych interakcji, a jej zaburzenia bezpośrednio wpływają na pozostałe mechanizmy patogenetyczne IBS [5]. W regulacji interakcji jelitowo-mózgowych występują mechanizmy neuronalne, endokrynne i immunologiczne modyfikowane przez mikrobiotę jelitową [4].

Mikrobiota stanowi swoisty „superorganizm” składający się z różnorodnych drobnoustrojów takich jak bakterie, wirusy i eukarionty, które kolonizują przewód

pokarmowy. Zachowanie ilościowej i jakościowej równowagi mikrobioty jest kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego. Zaburzenie tej homeostazy, znane jako dysbioza, prowadzi do zmniejszenia liczby korzystnych szczepów bakterii, co sprzyja rozwojowi patogennej mikroflory. U pacjentów z IBS zaobserwowano obniżenie ilości bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, jednocześnie stwierdzono wzrost liczby *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Clostridioides spp.* oraz zmianę proporcji między *Bacteroidetes* a *Firmicutes* [4]. Bakterie *Lactobacillus* stanowią najliczniejszą grupę bakterii tworzących mikrobiotę jelitową i mają zdolność do produkcji kwasu mlekowego. Różnorodność gatunkowa tych bakterii w jelicie determinowana jest między innymi zdolnością pobudzenia receptorów błony śluzowej jelit, co przekłada się na aktywację różnych sygnałów biochemicznych w układzie immunologicznym [6].

U podłoża tak zwanego poinfekcyjnego zespołu jelita drażliwego leży aktywacja układu immunologicznego błony śluzowej jelita powiązana z mikrozapaleniem, zwiększeniem przepuszczalności bariery jelitowej oraz indukcja zaburzeń funkcji motoryczno-sensorycznych przewodu pokarmowego. W biopsji błony podśluzowej u osób z poinfekcyjnym zespołem jelita drażliwego odnotowano zwiększenie liczby limfocytów T, makrofagów, komórek tucznych i enterochromatofilnych oraz wzrost ekspresji cytokin prozapalnych. Do czynników endogennych, które wpływają na aktywację układu immunologicznego i zaburzenia bariery jelitowej zalicza się serotoninę, histaminę i kwasy żółciowe [4].

Ponadto zwraca uwagę 5-krotnie wyższe ryzyko występowania zespołu rozrostu bakteryjnego (SIBO) u chorych na IBS, który także jest przejawem dysbiozy przewodu pokarmowego [4].

Poza dysbiozą do głównych czynników patogenetycznych IBS należą: nieprawidłowa motoryka przewodu pokarmowego, nadwrażliwość trzewna, zaburzenia funkcji immunologicznych błony śluzowej jelita oraz dysregulacja na poziomie ośrodkowego układu nerwowego [5].

Zaburzona aktywność motoryczna przewodu pokarmowego i nadwrażliwość trzewna są charakterystycznymi, choć nie w pełni swoistymi, cechami zespołu jelita drażliwego. Istotną cechą IBS jest zaburzona reaktywność motoryczno-sensoryczna okrężnicy na różnorodne bodźce takie jak stres, rozdęcie odbytnicy, spożycie posiłku czy działanie cholecystokininy. Zaburzenia te nie ograniczają się wyłącznie do jelita grubego, ponieważ u pacjentów z IBS zaobserwowano także różnice w poposiłkowej aktywności motorycznej jelita cienkiego [4]. Nadwrażliwość trzewna może wynikać z zaburzeń w procesach powstawania, przekazywania i interpretacji bodźców czuciowych, ale również z nieprawidłowej odpowiedzi organizmu, w tym nieadekwatnego hamowania bólu [5, 6].

Zwraca uwagę związek nadwrażliwości zakończeń czuciowych w jelicie ze wzmożoną produkcją niektórych neurotransmiterów, na przykład serotoniny i substancji P. Serotonina (5-hydroksytryptamina) jest syntetyzowana w jelitach przez komórki enterochromatofilne. W ostatnich latach wyodrębnienie receptorów serotoninowych (5-HT₃ i 5-HT₄) umożliwiło zastosowanie agonistów i antagonistów tych receptorów w nowych sposobach leczenia IBS [4].

Ponadto czynnikiem endogennym, który wpływa na funkcje sensoryczne, motoryczne i sekrecyjne jelita, są kwasy żółciowe, a zaburzenie ich wchłaniania może sprzyjać rozwojowi IBS (postać biegunkowa). Oś mózgowo-jelitowa jest pobudzana przez różne bodźce, które wpływają na OUN lub przewód pokarmowy. Stres psychiczny u pacjentów z IBS może nieprawidłowo wpływać na przewód pokarmowy, nastrój mogą zmieniać także bodźce trzewne z jelit, zachowanie oraz odpowiedź OUN na ból. Badania kliniczne potwierdzają, że u ok. 50–80% osób z zespołem jelita drażliwego istnieje zależność pomiędzy stresem a wystąpieniem i stopniem nasilenia objawów [6].

OBRAZ KLINICZNY U DZIECI

Dzieci cierpiące na IBS zazwyczaj zgłaszają nawracający ból brzucha oraz zmianę częstotliwości wypróżnień i/lub konsystencji stolca związaną z bólem brzucha. Bóle brzucha mają zmienne umiejscowienie, jednak typowo zlokalizowane są w prawym lub lewym podbrzuszu, wykazując różne nasilenie i przerywany charakter. Dolegliwości bólowe występują przede wszystkim w dzień, podczas codziennej aktywności pacjenta, nie wybudzają ze snu. Czas trwania bólu brzucha jest indywidualny, jednak najczęściej nie przekracza godziny. Dolegliwości często ustępują po wypróżnieniu lub oddaniu gazów, mogą również ustępować samoistnie [2].

Poza bólem brzucha do objawów klinicznych mogących wskazywać na zespół jelita nadwrażliwego należą:

1. nieprawidłowa częstość defekacji (> 3 wypróżnienia dziennie lub < 3 wypróżnienia tygodniowo);
2. nieprawidłowa konsystencja/wygląd stolca (twarde/grudkowate lub luźne/wodniste, z domieszką śluzu);
3. zaburzenia defekacji (uczucie niepełnego wypróżnienia, puste defekacje, retencja stolca, nagłe parcie na stolec);
4. wzdęcia brzucha [2, 7]
5. Spośród pacjentów pediatrycznych najczęściej występuje postać zaparciowa (45%), następnie mieszana i nieodróżnicowana (po 29%) oraz biegunkowa (26%) [2].

Zespół jelita nadwrażliwego ma charakter przewlekły, przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Okresy bólów brzucha z jednoczesnym oddawaniem zmienionych stolców mogą przeplatać się z okresami bezobjawowymi, w przebiegu których stolce są prawidłowe [2].

Starsze dzieci i młodzież czasami zgłaszają, że objawy nasilają się w okresach stresu emocjonalnego, dlatego ważne jest, aby w trakcie zbierania

wywiadu uwzględnić pytania o problemy w szkole (np. znęcanie się, zbliżające się egzaminy) lub w domu (np. trudności finansowe, niedawna separacja rodziców lub rozwód, problemy zdrowotne) [3, 7, 8].

Istotnym elementem jest również dodatni wywiad chorobowy w kierunku niedawnej infekcji przewodu pokarmowego, ponieważ może być ona powiązana z wystąpieniem objawów IBS, szczególnie u dzieci z dominującą biegunkową postacią IBS [7, 8].

U pacjentów z zespołem jelita drażliwego mogą pojawić się objawy towarzyszące:

- ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, dyspepsja, żylaki odbytu, szczelina odbytu;
- ze strony innych układów: bóle głowy, migrena, zmęczenie, zaburzenia snu, zmiany nastroju, stany depresyjne, lęki, somatyzacja, zaburzenia miesiączkowania, tachykardia i kołatania serca, bóle grzbietu, zaburzenia oddawania moczu (uczucie niepełnej mikcji, parcie na mocz, częstomocz)[2, 3, 8].

Szczególną uwagę w wywiadzie należy zwrócić na objawy alarmujące u dziecka, tak zwane „czerwone flagi”, ponieważ mogą one wskazywać na poważną chorobę organiczną leżącą u podłoża wyżej wymienionych dolegliwości. Objawy „czerwonej flagi” zostały wymienione w Tabeli 1 [7].

gorączka o niewyjaśnionej etiologii
dolegliwości wybudzające ze snu
ból i obrzęk stawów
niedokrwistość
żółtaczka

przewlekły ból w prawym dolnym lub górnym kwadracie jamy brzusznej
krwawienie z przewodu pokarmowego (krew w stolcu, smolisty stolec, krwiste wymioty)
odchylenia w badaniu fizykalnym (m.in. opór patologiczny w jamie brzusznej, limfadenopatia)
zmiany okołoodbytnicze (ropnie, przetoki, szczeliny)
zaburzenia połykania/ bolesne połykanie
biegunka w nocy
nawracające wymioty
niezamierzona utrata masy ciała
zahamowanie przyrostu masy ciała i wzrostu
opóźnione dojrzewania płciowe
wiek poniżej 4. roku życia
dodatni wywiad rodzinny w kierunku: celiakii, nieswoistego zapalenia jelit, choroby wrzodowej, nowotworu przewodu pokarmowego

Tabela 1. Objawy alarmowe u dzieci z zespołem jelita nadwrażliwego [8].

ROZPOZNANIE IBS

Pierwszym krokiem w diagnostyce zespołu jelita drażliwego jest zebranie szczegółowego wywiadu i porównanie objawów z Kryteriami Rzymskimi IV dla dzieci (Tabela 2) [2, 7, 8].

Zespół jelita drażliwego znajduje się w grupie zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego przebiegających z bólem brzucha razem z dyspepsją czynnościową, migreną brzuszną oraz niespecyficznym czynnościowym bólem brzucha (grupa H2, dzieci w wieku od 4. do 18. r.ż.) [8].

Warto zauważyć, że w Polsce nie były doprecyzowane Kryteria Rzymskie IV dla populacji dziecięcej, które jak wiemy różnią się od kryteriów dla pacjentów dorosłych.

Rozpoznanie zespołu jelita drażliwego jest możliwe, gdy wszystkie wymienione niżej objawy występują przez co najmniej 2 miesiące:	
1. Ból brzucha występujący co najmniej 4 dni w miesiącu, któremu towarzyszy jeden lub więcej z następujących objawów:	A. Związany z defekacją B. Zmiana częstotliwości wypróżnień C. Zmiana w wyglądzie/konsystencji stolca
2. U dzieci cierpiących na zaparcia ból nie znika po ustąpieniu zaparcia (dzieci, u których ból ustępuje, mają zaparcia czynnościowe, a nie zespół jelita drażliwego).	
3. Po odpowiedniej ocenie objawów całłościowy obraz kliniczny nie da się w pełni wyjaśnić inną chorobą.	

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne dla zespołu jelita drażliwego u dzieci [8].

Zespół jelita drażliwego u dzieci można podzielić na podtypy, analogiczne do podtypów występujących u dorosłych (Tabela 3) [8].

Typ	Postać
IBS-C	Z dominującym zaparciem ($\geq 25\%$ stolców twardych, $< 25\%$ luźnych lub wodnistych)
IBS-D	Z dominującą biegunką ($\geq 25\%$ wypróżnień biegunkowych, $< 25\%$ zaparciowych)
IBS-M	Mieszany ($\geq 25\%$ stolców twardych, $\geq 25\%$ luźnych lub wodnistych)
IBS-U	Niezmierzony (niesklasyfikowany) (spełnione kryteria rozpoznania IBS, brak spełnienia kryteriów dotyczących konsystencji stolca poprzednich postaci)

Tabela 3. Podtypy zespołu jelita drażliwego [9].

Podział ten oparty jest na konsystencji stolca (bez stosowania środków przeciwbiegunkowych lub przeczyszczających) według Bristolskiej Skali Uformowania Stolca (ang. *Bristol Stool Form Scale*, BSF) [9].

Jednak warto zauważyć, że uzyskanie dokładnych opisów stolca od dziecka może być trudne, a rodzice nie zawsze mogą bezpośrednio obserwować wygląd wszystkich stolców. W związku z tym pracownicy służby zdrowia często znajdują się w sytuacji, w której od opisu stolca dziecka zależy podejmowanie decyzji diagnostycznych i klinicznych. Biorąc to pod uwagę, została opracowana zmodyfikowana skala Bristol Stool Form Scale for Children (*mBSFS-C*) (Tabela 4) [10].

Typ	BSF	mBSFS-C
	Opis stolca	
1	Oddzielne twarde bryłki przypominające orzechy	Oddzielne twarde grudki, jak orzechy (trudne do wydalania)
2	Stolec wydłużony, ale grudkowaty	Stolec wydłużony, ale grudkowaty
3	Stolec wydłużony, z pęknięciami na powierzchni	-
4	Stolec wydłużony, smukły, gładki i miękki	Jak kiełbaska lub wąż, gładki i miękki
5	Miękkie kawałki stolca z wyraźnymi krawędziami	-

6	Kłaczcowate kawałki stolca, postrzępione, stolec papkowaty	Kłaczcowate kawałki stolca, postrzępione, stolec papkowaty
7	Stolec wodnisty bez stałych elementów, całkowicie płynny	Stolec wodnisty bez stałych elementów, całkowicie płynny

Tabela 4. Bristolska Skala Uformowania Stolca (*BSF, Bristol Stool Form Scale*) oraz zmodyfikowana skala Bristolska Skala Uformowania Stolca dla dzieci (*mBSFS-C, Bristol Stool Form Scale for Children*) [9, 10].

BADANIE FIZYKALNE DZIECI Z ZESPOŁEM JELITA NADWRAŻLIWEGO

Po zebraniu wywiadu należy ocenić masę ciała i wzrost dziecka według siatek centylowych. Znaczna niezamierzona utrata masy ciała, zahamowanie wzrastania, opóźniony rozwój dziecka są mało prawdopodobne, aby były spowodowane zespołem jelita drażliwego.

Należy również zwrócić uwagę na objawy niedokrwistości, żółtaczkę, owrzodzenia jamy ustnej, wysypki skórne lub zapalenia stawów, które mogą sugerować patologię organiczną. Przydatne jest poproszenie dziecka o wskazanie palcem miejsca, w którym ból jest silniejszy i najczęściej odczuwany. W zespole jelita drażliwego ból ten często koncentruje się w okolicy pępka lub w podbrzuszu.

Konieczne jest zbadanie jamy brzusznej pod kątem blizn, wzdęć lub twardej masy wyczuwalnych palpacyjnie w jamie brzusznej. Na koniec konieczne jest zbadanie okolicy okołoodbytniczej. Występowanie przetok w tej okolicy może wskazywać na chorobę Leśniowskiego-Crohna [7].

DIAGNOSTYKA DZIECI Z ZESPOŁEM IBS

Zespół jelita drażliwego jest zaburzeniem czynnościowym i nie stwierdza się w nim nieprawidłowości organicznych, a wyniki badań dodatkowych nie wykazują istotnych odchyleń [2].

Spośród badań laboratoryjnych najczęściej wykonywanych celem diagnostyki różnicowej zespołu jelita nadwrażliwego są:

- Morfologia krwi
- Białko C-reaktywne w surowicy krwi
- Kalprotektyna w stolcu (w sytuacjach wymagających różnicowania niezaparciowej postaci IBS i nieswoistych chorób zapalnych jelit)
- TSH
- Badania serologiczne w kierunku choroby trzewnej (przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej IgA i IgA całkowite) są szczególnie zalecane w przypadku IBS-D i IBS-M
- Badania mikrobiologiczne i parazytologiczne stolca (w różnicowaniu przyczyny biegunki)
- Testy oddechowe w kierunku SIBO (szczególnie w postaci z dominującą biegunką i przy nasilonym wzdęciu ze względu na częste współistnienie SIBO u chorych z IBS) [3, 8].

W przypadku nasilonych dolegliwości bólowych brzucha oraz niejasnego obrazu klinicznego często jest wykonywane USG jamy brzusznej.

Badania endoskopowe w praktyce pediatrycznej są uważane za zabiegi inwazyjne, ponieważ wymagają znieczulenia ogólnego. Wykonanie endoskopii górnego/dolnego odcinka przewodu pokarmowego zalecane jest u pacjentów z objawami alarmującymi (Tabela 1) oraz czynnikami ryzyka wystąpienia choroby organicznej [3, 4].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Przy charakterystycznym obrazie klinicznym, spełniającym kryteria diagnostyczne dla dzieci według Kryteria Rzymskich IV możemy rozpoznać zespół jelita nadwrażliwego oraz wdrożyć odpowiednie leczenie bez konieczności obciążenia dziecka badaniami dodatkowymi celem różnicowania z innymi jednostkami chorobowymi.

W przypadku występowania objawów alarmowych (Tabela 1) lub w razie braku poprawy po zastosowanym leczeniu należy przeprowadzić diagnostykę różnicową zespołu jelita drażliwego, sięgając po wykonanie dodatkowych badań (Tabele 5 i 6) [2].

Choroba	Badania dodatkowe
Nieswoiste zapalenie jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna)	Kalprotektyna w kale
Celiakia	Przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej
Zakażenia bakteryjne	Posiew kału (<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>enteropatogenna Escherichia coli</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Yersinia</i>)
Zakażenia pasożytnicze	Kał na lamblie, pasożyty
Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego	Test oddechowy
Rakowiak	Metabolity serotoniny w moczu
Biegunki sekrecyjne	pH, osmolalność, elektrolity, substancje redukujące w stolcu

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki	Elastaza w kale
Nietolerancja laktozy	Test oddechowy, doustny test obciążenia laktozą
Alergia pokarmowa	Testy skórne punktowe, specyficzne IgE
Nadczynność tarczycy	Hormony tarczycy
Nadużywanie środków przeczyszczających	-

Tabela 5. Diagnostyka różnicowa postaci biegunkowej zespołu jelita drażliwego [2].

Choroba	Badania dodatkowe
Zaparcie stolca	-
Celiakia	Przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej
Choroba Hirschsprunga	Biopsja odbytnicy
Wady anatomiczne jelita grubego	Kolografia (pasaż dolnego odcinka przewodu pokarmowego)
Pozapalne zwężenie jelit	Badanie endoskopowe, pasaż
Guzy jelita lub uciskające jelito z zewnątrz	USG jamy brzusznej
Alergia pokarmowa	Testy skórne punktowe, specyficzne IgE
Mukowiscydoza	Chlorki w pocie

Niedoczynność tarczycy	Hormony tarczycy
Nadczynność przytarczyc	Parathormon, wapń, fosforany
Twardzina układowa	Przeciwciała ANA, ACA, Scl-70
Przedawkowanie witaminy D	Witamina D

Tabela 6. Diagnostyka różnicowa postaci zaparciowej zespołu jelita drażliwego [2].

Często wywiad i badanie fizykalne mogą sugerować zaparcia czynnościowe, a nie IBS. Głównym kryterium różnicowym jest fakt, że u dzieci cierpiących na zaparcia w przebiegu IBS ból nie znika po ustąpieniu zaparcia (dzieci, u których ból ustępuje, mają zaparcia czynnościowe, a nie zespół jelita nadwrażliwego) [8].

LECZENIE

Pomimo powszechnego występowania IBS, jak i innych przewlekłych czynnościowych bólów brzucha u dzieci, możliwości ich skutecznego leczenia wciąż są ograniczone. Znaczny postęp wiedzy na temat patofizjologii IBS jaki dokonał się w ostatnich latach, pozwala jednak na lepsze zrozumienie tego schorzenia i przynosi nowe perspektywy w leczeniu IBS [11].

Model biopsychospołeczny zakłada, że czynniki genetyczne, fizjologiczne, psychologiczne i społeczno-środowiskowe nakładają się na siebie, a za objawy odpowiada dysregulacja osi mózgowo-jelitowej. IBS może znacznie obniżyć jakość życia pacjentów i ich rodzin, wiąże się z wyższym ryzykiem zaburzeń lękowych i depresyjnych oraz wysokim wskaźnikiem absencji w szkole, co ma znaczący wpływ na koszty opieki zdrowotnej [13].

Tradycyjnie leczenie IBS opiera się na farmakoterapii i prowadzone jest przez lekarza gastroenterologa. Jednak biorąc pod uwagę złożoną naturę IBS, uważa się, że multidyscyplinarny model opieki, który wykracza poza dysfunkcję jelit i bierze pod uwagę interakcję jelit z mózgiem i jelit z dietą, lepiej optymalizuje kontrolę objawów, jakość życia, zdrowie psychiczne i dobre samopoczucie (niż leczenie wyłącznie przez gastroenterologa) [13].

Ze względu na brak wysokiej jakości badań i międzynarodowych wytycznych leczenia IBS u dzieci, do tej pory zaproponowano podejście zindywidualizowane, dostosowane do potrzeb każdego pacjenta, oparte na towarzyszących objawach fizycznych i psychicznych. Należy więc rozważyć i omówić wspólnie z rodziną kwestię leczenia, w tym interwencji nefarmakologicznych i farmakologicznych [14].

Pierwsza interwencja medyczna powinna przede wszystkim obejmować postawienie prawidłowej diagnozy, edukację pacjenta i rodziców oraz zapewnienie im wsparcia [14].

Postępowanie wstępne

Podstawą pomocy dziecku z IBS po postawieniu rozpoznania, powinno być uznanie, że ból, który odczuwa dziecko jest prawdziwy, nawet jeśli w badaniach nie stwierdzono żadnych dysfunkcji narządów. Pomocne może być wyjaśnienie, że ból jest spowodowany nadwrażliwymi nerwami i można, używając metafor, porównać go do nieprawidłowo działającego alarmu przeciwpożarowego, który ciągle alarmuje, chociaż nie ma ognia [15]. Rodzicowi należy wyjaśnić diagnozę zgodnie z modelem bio-psycho-społecznym, omawiając czynniki, które generują i podtrzymują dolegliwości brzuszne [5]. Wykazano, że akceptacja bio-psychospołecznego modelu choroby przez rodziców jest ważnym czynnikiem łagodzenia objawów u dzieci. Istotna jest również rozmowa z opiekunami na temat ich oczekiwań, co do skuteczności terapii. Głównym celem leczenia nie powinno być całkowite wyeliminowanie bólu, ale optymalizacja codziennego funk-

cjonowania, w tym uczestnictwo w lekcjach w szkole, normalny wzorzec snu i udział w zajęciach pozalekcyjnych. Optymalne byłoby również, by lekarz pozostawał w kontakcie z pacjentem i jego rodzicami, a wizyty kontrolne odbywały się co 4-12 tygodni, aby zwiększyć przestrzeganie leczenia i zmniejszyć poczucie, że pacjent pozostawiony jest bez wsparcia [15].

Czas poświęcony na edukację rodziców jest istotny w procesie leczenia IBS. Lęk opiekunów odbija się na nasileniu objawów i negatywnie wpływa na wynik leczenia u dzieci. Wykazano, że w przypadku długoterminowej obserwacji niektóre z dzieci wyrastają ze swoich objawów jedynie dzięki wsparciu i edukacji rodziców [16].

Interwencje niefarmakologiczne

- Dieta

W ostatniej dekadzie wzrosło zainteresowanie znaczeniem diety w patogenezie i leczeniu IBS. Ponad 90% dzieci z przewlekłymi czynnościowymi bólami brzucha zgłasza, że co najmniej jeden produkt spożywczy wiąże się z pogorszeniem objawów ze strony przewodu pokarmowego [14]. U niektórych pacjentów z zespołem jelita drażliwego dolegliwości mogą nasilać się po spożyciu wybranych pokarmów, najczęściej po pszenicy, produktach mlecznych, rybach, owocach morza, jajach, orzechach i soi. W takiej sytuacji konieczna jest eliminacja z diety pokarmów zaostrzających przebieg choroby [2].

Stosowanie diety o niskiej zawartości fermentujących oligo-, di- i monosacharydów oraz polioli (dieta low FODMAP) jest trudne, kosztowne i ze względu na potencjalny wpływ na wzrost i odżywianie u dziecka, wymaga stałej współpracy z dietetykiem. Do tej pory nie ma wystarczających, wiarygodnych badań klinicznych potwierdzających skuteczność tej diety w leczeniu zespołu jelita drażliwego u dzieci i młodzieży [2, 17].

- Błonnik

Powszechnie uważa się, że spożycie błonnika jest korzystne dla zdrowia jelit. Istnieją 4 randomizowane badania oceniające korzyści różnych rodzajów suplementów błonnika u dzieci z IBS (np. babka płesznik, glukomannan). Wyniki badań sugerują, że preparaty te są pomocne w zmiękczeniu stolca, poprawie pasażu jelitowego i wydalaniu kału – a więc mogą przynieść korzyść w postaci zaparciowej IBS. W badaniach natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą błonnika a grupą placebo w zakresie poprawy bólu [16].

- Probiotyki

Probiotyki stosuje się w celu przywrócenia zmienionego składu mikrobiomu, zahamowania nadmiernego wzrostu potencjalnie patogennych bakterii oraz zmniejszenia stanu zapalnego i regulacji przepuszczalności jelit. Ponieważ istnieje coraz więcej dowodów na rolę mikrobiomu w patogenezie IBS, probiotyki mogą być obiecującą opcją leczenia. W opublikowanych badaniach oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo probiotyków u dzieci zwraca się uwagę na dwa szczepy bakterii. Metaanalizy wykazały umiarkowaną do wysokiej jakości dowody na skuteczność *Lactobacillus rhamnosus* GG i *Lactobacillus reuteri* DSM w skutecznym leczeniu IBS [14].

Terapia poznawczo-behawioralna (ang. Cognitive Behavioral Therapy, CBT)

CBT ma na celu poprawę zdrowia psychicznego dziecka i strategii radzenia sobie z emocjami. Istotna jest pomoc w zrozumieniu, co przyczynia się do pojawienia się bólu brzucha i co następnie go podtrzymuje. Kolejno oferuje się dziecku strategię radzenia sobie w przypadku bólu i lęku, który jest z nim związany, za pomocą różnorodnych technik behawioralnych. W badaniach dotyczących wykorzystywania terapii poznawczo-behawioralnej u dzieci w przypadku

leczenia przewlekłych bólów brzucha z wykorzystaniem różnych metod takich jak np. odwracanie uwagi, nauczanie technik relaksacyjnych, identyfikacja i zmiana negatywnych myśli związanych z bólem oraz modyfikowanie reakcji rodziny na zachowania związane z chorobą stwierdzono, że CBT odniosła znaczny stopień sukcesu w porównaniu z grupą kontrolną w krótkoterminowym (<3 miesięcy) okresie obserwacji. Efekt ten jednak nie był trwały po 6 miesiącach i roku od zakończenia terapii. W analizie nie uwzględniono danych na temat skuteczności CBT w leczeniu IBS [16].

Medycyna alternatywna

Skuteczność terapii komplementarnych, takich jak akupunktura, ziołolecznictwo, homeopatia, chiropraktyka czy osteopatia, nie została jak dotąd oceniona w pediatrycznych badaniach klinicznych. Mimo to około 40% dzieci z przewlekłymi bólami brzucha korzysta z tych alternatywnych metod leczenia. Przyczyną ich stosowania może być brak satysfakcjonujących efektów konwencjonalnych terapii oraz związane z nimi skutki uboczne. Konieczne są dalsze badania w tym obszarze [15].

Leczenie farmakologiczne

Mimo że wielu lekarzy korzysta z podejścia farmakologicznego, ogólna skuteczność leków w leczeniu zespołu jelita drażliwego (IBS) jest niska. Liczne przeglądy systematyczne podkreślają brak wysokiej jakości badań klinicznych w tym zakresie oraz ograniczoną skuteczność tych leków. Dodatkowym wyzwaniem jest to, że większość badań pediatrycznych obejmowała wszystkie rodzaje przewlekłych bólów brzucha u dzieci, zamiast koncentrować się na jednym konkretnym zaburzeniu, takim jak IBS czy dyspepsja czynnościowa [16].

Inną przyczyną, dla której farmakoterapia w leczeniu IBS jest kwestionowana, jest wysoka skuteczność placebo (40-70%) [2].

Obecne środki farmakologiczne stosowane w leczeniu IBS u dzieci można podzielić na: leki rozkurczowe, antybiotyki, leki przeczyszczające, środki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego oraz leki przeciwdepresyjne.

- Leki rozkurczowe

Środki rozkurczowe działają bezpośrednio na mięśnie gładkie jelit lub pośrednio na nerwy mięśni gładkich jelit poprzez blokadę receptorów, zmniejszając skurcze przewodu pokarmowego i, w konsekwencji, łagodząc dolegliwości bólowe brzucha.

Jednym z badanych preparatów był olejek miętowy, który w badaniach na dorosłych wykazał korzystne działanie w przypadku IBS. Przeprowadzono dwa badania u dzieci z FAPD (angl. *Functional abdominal pain disorders*), testując terapeutyczne korzyści olejku miętowego. Dowody z nich są jednak niewystarczające, by zalecić olejek miętowy w leczeniu IBS u dzieci [12].

Mebewaryna to lek rozkurczowy, który ma bezpośredni wpływ na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego. Jego skuteczność w leczeniu dzieci z przewlekłymi bólami brzucha została oceniona w randomizowanym badaniu kontrolowanym, w którym po upływie 4 i 12 tygodni nie odnotowano większej redukcji bólu w porównaniu z grupą placebo [12, 16].

Drotaweryna, będąca pochodną papaweryny, działa rozkurczająco na mięśnie gładkie. W randomizowanym badaniu kontrolowanym, oceniono jej skuteczność u ponad 130 dzieci cierpiących na nawracające bóle brzucha. Wyniki pokazały, że w grupie otrzymującej drotawerynę zaobserwowano zmniejszenie liczby epizodów bólowych oraz mniej opuszczonych dni szkolnych w porównaniu z grupą placebo. Jednak liczba dni bez bólu nie różniła się istotnie między obiema grupami [9].

Trimebutyna to syntetyczny agonista obwodowych receptorów opioidowych μ , δ i κ . Mechanizm działania polega na bezpośrednim oddziaływaniu na mięśnie gładkie. Dzięki równoczesnemu działaniu na receptory pobudzające motorykę (μ i δ) oraz hamujące (κ) normalizuje zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego. Może być pomocna w leczeniu przewlekłych bólów brzucha u dzieci, jednak do ustalenia jej skuteczności w przypadku IBS wciąż konieczne są dalsze badania [12].

- Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne, takie jak amitryptylina i citalopram, są ośrodkowymi neuromodulatorami wpływającymi na oś mózgowo-jelitową. Mają działanie antycholinergiczne, zmniejszają wrażliwość trzewną i motorykę przewodu pokarmowego oraz poprawiają nastrój i wzorce snu. W przeglądzie piśmiennictwa Cochrane nie przedstawiono jednak wystarczających dowodów na ich skuteczność w leczeniu przewlekłych bólów brzucha u dzieci i młodzieży [14].

- Antybiotyki

Ryfaksymina jest antybiotykiem, który praktycznie nie wchłania się z przewodu pokarmowego, wykazującym szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej, włączając w to większość bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, tlenowych i beztlenowych. Ponieważ istnieje hipoteza, że pacjenci z IBS mają nieprawidłowy mikrobiom, uważa się, że ryfaksymina może eliminować patologiczny przerost bakterii i wykazywać korzyść u dzieci i młodzieży z IBS. W populacji pediatrycznej przeprowadzono dwa badania dotyczące skuteczności ryfaksyminy [13]. Pierwsze badanie wykazało, że u dzieci z IBS i nieprawidłowym testem oddechowym z laktulozą ryfaksymina znacząco zmniejszyła ból brzucha, wzdęcia i gazy, podczas gdy inne badanie oceniające ryfaksyminę u dzieci nie wykazało znaczącej różnicy w wynikach dotyczących bólu. Ze względu na nie-

jednoznaczne wyniki i ryzyko długotrwałych działań niepożądanych ryfaksymina nie jest zalecana w przypadku IBS u dzieci [12, 15] .

- Środki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

Terapie hamujące wydzielanie kwasu są powszechnie stosowane u dzieci z przewlekłymi bólami brzucha, uważając, że ich przyczyną może być zapalenie żołądka, a hamowanie kwasu w żołądku wpłynie na zmniejszenie objawów. W badaniu obserwacyjnym u 290 dzieci z przewlekłym bólem brzucha zauważono, że 2/3 pacjentów było leczonych inhibitorami pompy protonowej, a średni czas trwania terapii wynosił 11 tygodni. Jednak brakuje dowodów na tę praktykę w przypadku IBS. Najnowsza literatura dotycząca działań niepożądanych długotrwałego hamowania wydzielania kwasu wykazuje znaczny wzrost infekcji układu oddechowego i infekcji żołądkowo-jelitowych, hipomagnezemii, niedoboru witaminy B12 i wzrost złamań patologicznych. Dlatego długotrwałe hamowanie kwasu powinno być odradzane u dzieci z przewlekłymi bólami brzucha bez udowodnionej infekcji *Helicobacter pylori* [16].

- Leki przeczyszczające - makrogole

W niewielkim badaniu oceniono skuteczność glikolu polietylenowego 3350 (PEG) oraz tegaserodu u dzieci z zaparciową postacią zespołu jelita drażliwego. Wyniki pokazały znaczną poprawę dolegliwości bólowych w grupie, która otrzymywała PEG i tegaserod, w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie PEG. Nie ma jednak dowodów na to, że sam PEG zmniejsza ból brzucha u pacjentów z IBS-C. Mimo to PEG jest często stosowany jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku zaparc, ponieważ jest zarówno skuteczny, jak i bezpieczny. Z tego powodu może być zalecany w terapii objawowego zaparcia u pacjentów z IBS-C [14].

PODSUMOWANIE

Zespół jelita drażliwego jest schorzeniem, w którym diagnozę stawia się poprzez wykluczenie. Ze względu na charakter i rozpiętość towarzyszących objawów, jak i ich interpretację przez rodziców i pediatrów, postawienie prawidłowej diagnozy jest trudne. Szczegółowość stosowanych u dorosłych kryteriów Rzymskich IV jest pomocna w postawieniu trafnej diagnozy u dzieci. Badania laboratoryjne i obrazowe przy podejrzeniu IBS należy ograniczyć do minimum i stosować w wybranych przypadkach, aby wykluczyć inne poważne patologie o podobnych objawach. Rozpoczynając leczenie, początkowo należy poświęcić dużo czasu na wyjaśnienie rodzinie oczekiwanych korzyści i możliwych skutków ubocznych, a jednocześnie uspokoić dziecko i rodziców. Terapia musi być zindywidualizowana w zależności od potrzeb pacjenta. Do leczenia trudnych przypadków potrzebne jest podejście wielodyscyplinarnego zespołu.

PIŚMIENNICTWO

1. G. Di Nardo *i in.*, „Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome in children and adolescents”, *Ital J Pediatr*, t. 50, nr 1, s. 51, mar. 2024, doi: 10.1186/s13052-024-01607-y.
2. B. Romańczuk, „Zespół jelita drażliwego u dzieci i młodzieży”, *W GABINECIE LEKARZA RODZINNEGO*, nr Terapia 1, s. 56–60, 2023, [Online]. Dostępne na: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/2017559>
3. N. M. Devanarayana i S. Rajindrajith, „Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities”, *World J Gastroenterol*, t. 24, nr 21, s. 2211–2235, cze. 2018, doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2211.
4. A. Pietrzak *i in.*, „Guidelines on the management of irritable bowel syndrome”, *Prz Gastroenterol*, t. 13, nr 4, s. 259–288, 2018, doi: 10.5114/pg.2018.78343.
5. D. A. Drossman, „Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV”, *Gastroenterology*, t. 150, nr 6, s. 1262-1279.e2, maj 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
6. Krystian Adrych, „Zespół jelita drażliwego w świetle najnowszych wytycznych”, *Varia Medica 2019, tom 3, nr 2*, s. 89–95, 2019.
7. B. K. Sandhu, „Irritable bowel syndrome in children: Pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment”, *World J Gastroenterol*, t. 20, nr 20, s. 6013, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6013.

8. J. S. Hyams, C. Di Lorenzo, M. Saps, R. J. Shulman, A. Staiano, i M. van Tilburg, „Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent”, *Gastroenterology*, t. 150, nr 6, s. 1456-1468.e2, maj 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
9. B. E. Lacy i in., „Bowel disorders”, *Gastroenterology*, t. 150, nr 6, s. 1393-1407.e5, maj 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
10. M. M. Lane, D. I. Czyzewski, B. P. Chumpitazi, i R. J. Shulman, „Reliability and Validity of a Modified Bristol Stool Form Scale for Children”, *J Pediatr*, t. 159, nr 3, s. 437-441.e1, wrz. 2011, doi: 10.1016/j.jpeds.2011.03.002.
11. D. D. Nelkowska, „Treating irritable bowel syndrome through an interdisciplinary approach,” 2020, *Hellenic Society of Gastroenterology*. doi: 10.20524/aog.2019.0441.
12. R. Rexwinkel, C. M. A. de Bruijn, M. Gordon, M. A. Benninga, and M. M. Tabbers, „Pharmacologic treatment in functional abdominal pain disorders in children: A systematic review,” Jun. 01, 2021, *American Academy of Pediatrics*. doi: 10.1542/peds.2020-042101.
13. F. Y. Chang, „Irritable bowel syndrome: The evolution of multi-dimensional looking and multi-disciplinary treatments,” *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 10, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2499.
14. R. Rexwinkel, A. M. Vlieger, M. Saps, M. M. Tabbers, and M. A. Benninga, „A therapeutic guide on pediatric irritable bowel syndrome and functional abdominal pain-not otherwise specified,” Jul. 01, 2022, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s00431-022-04459-y.
15. N. L. Schechter, R. Coakley, and S. Nurko, „The Golden Half Hour in Chronic Pediatric Pain-Feedback as the First Intervention,” 2021. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1798.
16. N. M. Devanarayana and S. Rajindrajith, „Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities,” 2018. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2211.
17. K. M. Boradyn, K. E. Przybyłowicz, and E. Jarocka-Cyrta, „Low FODMAP Diet Is Not Effective in Children with Functional Abdominal Pain: A Randomized Controlled Trial,” *Ann Nutr Metab*, vol. 76, no. 5, 2021, doi: 10.1159/000510795.



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe

EPIDEMIOLOGIA



Czas trwania studiów podyplomowych:
1 rok akademicki (2 semestry)
166 godzin dydaktycznych
forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)

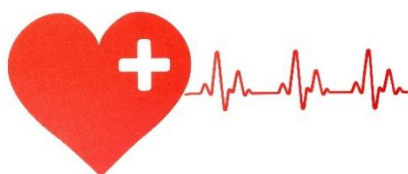
[Szczegółowe informacje](#)



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe

PROMOCJA ZDROWIA
i
EDUKACJA ZDROWOTNA



Czas trwania studiów podyplomowych:
1 rok akademicki (2 semestry)
146 godzin dydaktycznych
forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)

[Szczegółowe informacje](#)



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Nauk o Zdrowiu

Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

**zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe**

ZDROWIE ŚRODOWISKOWE



Czas trwania studiów podyplomowych:

1 rok akademicki (2 semestry)

181 godzin dydaktycznych

forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)

[Szczegółowe informacje](#)

