

TOM LXVI, 2013, Nr 4, część II

cena 25 zł  
(w tym 5% VAT)

ISSN 0043-5147

# Wiadomości Lekarskie



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego

Rok założenia 1928



CZASOPISMO JEST INDEKSOWANE W INDEX MEDICUS (MEDLINE), EBSCO, INDEX COPERNICUS ORAZ MNISW (6 pkt)  
I POLSKIEJ BIBLIOGRAFII LEKARSKIEJ

BlueSparks  
PUBLISHING GROUP



# Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci  
dra Władysława  
Biegańskiego

## Redaktor naczelny

Prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała  
(SUM Katowice)

## Zastępca redaktora naczelnego

Prof. zw. dr hab. n. med. Aleksander Sieroń  
(SUM Katowice)

## Sekretarz redakcji

Joanna Grocholska

## Redaktor statystyczny

Ewa Guterman

## Rada naukowa

### Redaktorzy tematyczni:

#### Chirurgia

Prof. dr hab. med. Krzysztof Bielecki  
(CMKP Warszawa)

Prof. dr hab. med. Stanisław Czudek  
(Onkologiczne Centrum J.G. Mendla Czechy)

Prof. dr hab. med. Marek Rudnicki  
(University of Illinois USA)

#### Choroby wewnętrzne

Prof. dr hab. med. Marek Hartleb, gastroenterologia  
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Jacek Dubiel, kardiologia  
(CM UJ Kraków)

Prof. dr hab. med. Zbigniew Gąsior, kardiologia  
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Jerzy Korewicki, kardiologia  
(Instytut Kardiologii Warszawa)

Dr hab. med. Antoni Wystrychowski, nefrologia  
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan, pneumonologia  
i alergologia (UM Warszawa)

Prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa, pneumonologia  
i alergologia (WIM Warszawa)

#### Choroby zakaźne

Prof. dr hab. med. Andrzej Gładysz  
(UM Wrocław)

#### Epidemiologia

Prof. dr hab. med. Jan Zejda  
(SUM Katowice)

## Neurologia i neurochirurgia

Prof. dr hab. med. Krystyna Pierzchała, neurologia  
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Henryk Majchrzak, neurochirurgia  
(SUM Katowice)

## Pediatria

Prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera  
(SUM Katowice)

Dr hab. med. Tomasz Szczepański  
(SUM Katowice)

## Położnictwo i ginekologia

Prof. dr hab. med. Jan Kotarski  
(UM Lublin)

Prof. dr hab. med. Andrzej Witek  
(SUM Katowice)

## Stomatologia

Prof. dr hab. Maria Kleinrok  
(UM Lublin)

## Polskie Towarzystwo Lekarskie

Prof. dr hab. med. Jerzy Woy-Wojciechowski  
(Prezes PTL)

Prof. emerytowany dr hab. med. Tadeusz Petelenz  
(O. Katowicki PTL)

## Kontakt z redakcją i wydawnictwem

Joanna Grocholska  
e-mail: j.grocholska@blue-sparks.pl

## Wydawca

Blue Sparks Publishing Group Sp. z o.o.  
ul. Obornicka 15/4, 02-948 Warszawa  
tel. (22) 858-92-53

## Reklama i marketing:

Agnieszka Rosa  
tel. 662-116-020  
e-mail: a.rosa@blue-sparks.pl

## Zamówienia na prenumeratę:

e-mail: prenumerata@blue-sparks.pl  
lub tel. (22) 858-92-53

www.blue-sparks.pl  
www.wiadomoscilekarskie.com

## Projekt okładki:

Dorota Cybulska  
Opracowanie graficzne: Joanna Dąbrowska

© Copyright by Blue-Sparks Publishing Group

## SPIS TREŚCI

## PRACE POGLĄDOWE

Пулык А.Р., Грабар В.В., Гирявец М.В., Мулеса С.В., Смоленка В.И. <b>Катамнестическое исследование изменений когнитивного статуса после перенесенного инсульта</b>	337
Andrzej M. Fal, Anna Michalak <b>Bioaron C® w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych u dzieci: wpływ na przebieg infekcji</b>	340
Grzegorz Machnik, Krzysztof Rurański, Paweł Sorek, Katarzyna Jadczyk, Krzysztof Łabuzek, Bogusław Okopień <b>Rola HERV-K (ludzkich endogennych retrowirusów K) w patogenезie, diagnostyce i leczeniu raka piersi i czerniaka złośliwego</b>	346
Robert Krysiak, Bogusław Okopień <b>Genetycznie uwarunkowane choroby kory nadnerczy powodujące nadciśnienie tętnicze</b>	354
Justyna Chojdak-Łukasiewicz, Anna Krupińska-Dulemba, Anna Zimny, Bogusław Paradowski <b>Czy niemy udar mózgu jest naprawdę niemy?</b>	365
Robert Krysiak, Bogusław Okopień <b>Niedobór androgenów u kobiet</b>	369
Elżbieta Sojka, Krzysztof Jonderko <b>Od laboratorium do praktyki: stres jako czynnik patogenetyczny chorób przewodu pokarmowego</b>	379
<b>OPISY PRZYPADKÓW</b>	
Jarosław Daniłoś, Dorota Morawska, Norbert Stachowicz, Jan Kotarski <b>Trudności diagnostyczne w zespole bólowym miednicy mniejszej – opis przypadku</b>	386
Karina Badura-Brzoza, Piotr Ścisło, Magdalena Piegza, Piotr Gorczyca <b>Elektrowstrząsy w leczeniu schizofrenii katatonicznej – opis przypadku</b>	389
<b>VARIA</b>	
Tadeusz M. Zielonka <b>Współpraca polskich i niemieckich pneumonologów</b>	393
Chohey I.V., Bratasyuk A.M., Migovich I.I., R.J. Tyrkus <b>Comparative characteristics of diagnostic value of video capsule endoscopy and colonoscopy in diagnosing diseases of the colon</b>	396
T. Ternuschak, I. Chohey, A. Pulyk <b>Risk of ischaemic heart disease in patients with ulcerative colitis</b>	398
<b>REGULAMIN PUBLIKOWANIA PRAC</b>	401

## CONTENTS

## REVIEW ARTICLES

Пулык А.Р., Грабар В.В., Гирявец М.В., Мулеса С.В., Смоленка В.И. <b>Follow-up study of cognitive status after stroke</b>	337
Andrzej M. Fal, Anna Michalak <b>Bioaron C® in the treatment of upper respiratory tract infections in children: effects on the course of infection</b>	340
Grzegorz Machnik, Krzysztof Rurański, Paweł Sorek, Katarzyna Jadczyk, Krzysztof Łabuzek, Bogusław Okopień <b>The role of HERV-K (human endogenous retroviruses K) in the pathogenesis, diagnostics and therapy of breast cancer and malignant melanoma</b>	346
Robert Krysiak, Bogusław Okopień <b>Genetically conditioned disorders of the adrenal cortex causing arterial hypertension</b>	354
Justyna Chojdak-Łukasiewicz, Anna Krupińska-Dulemba, Anna Zimny, Bogusław Paradowski <b>Silent brain infarct – really silent?</b>	365
Robert Krysiak, Bogusław Okopień <b>Androgen deficiency in women</b>	369
Elżbieta Sojka, Krzysztof Jonderko <b>From laboratory to practice: stress as a pathogenetic factor in diseases of the gastrointestinal tract</b>	379
<b>CASES REPORTS</b>	
Jarosław Daniłoś, Dorota Morawska, Norbert Stachowicz, Jan Kotarski <b>Diagnostic difficulties of pelvic pain syndrome – a case report</b>	386
Karina Badura-Brzoza, Piotr Ścisło, Magdalena Piegza, Piotr Gorczyca <b>Electroconvulsive therapy as a treatment for catatonia – case study</b>	389
<b>VARIA</b>	
Tadeusz M. Zielonka <b>Cooperation Polish and German pneumologists</b>	393
Chohey I.V., Bratasyuk A.M., Migovich I.I., R.J. Tyrkus <b>Comparative characteristics of diagnostic value of video capsule endoscopy and colonoscopy in diagnosing diseases of the colon</b>	396
T. Ternuschak, I. Chohey, A. Pulyk <b>Risk of ischaemic heart disease in patients with ulcerative colitis</b>	398
<b>INSTRUCTION FOR AUTHORS</b>	401

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## Катамнестическое исследование изменений когнитивного статуса после перенесенного инсульта

### Follow-up study of cognitive status after stroke

Пулык А.Р., Грабар В.В., Гирявец М.В., Мулеса С.В., Смоленка В.И.

Ужгородский национальный университет

#### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** Главной целью исследования было изучение динамики изменений когнитивных функций у пациентов, перенесших инсульт.

**Материалы и методы:** В течение 2012-2013 годов активно посещались на дому пациенты, у которых после перенесенного инсульта в 2005-2010 годах было проведено нейропсихологическое обследование. Уточнялось их функциональное состояние, проводилось повторное нейропсихологическое обследование. У 74 пациентов удалось сравнить результаты тестирования согласно шкалы MMSE, у 177 пациентов – результаты теста рисования часов, у 338 пациентов – результаты модифицированной шкалы Ранкин.

**Результаты:** Нейропсихологическое тестирование по шкале MMSE проведенное через 6 лет после выписки показало достоверное снижение результатов до уровня деменции. Сравнение результатов теста рисования часов показало, что чем длиннее период после выписки, тем хуже становятся результаты. Динамика показателя модифицированной шкалы Ранкин показала, что каждый год, прошедший после выписки, повышает вероятность ухудшение состояния у пациента.

**Выводы:** Сравнение результатов когнитивных функций у пациентов через два и более лет после перенесенного инсульта показало, что наличие при выписке умеренных когнитивных нарушений приводит к дальнейшему снижению когнитивных функций, которое согласно тесту рисования часов соответствует в среднем 0,3 балла в год.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** постинсультные когнитивные нарушения, катамнез, MMSE, тест рисования часов, шкала Ранкин

#### ABSTRACT

Neuropsychological assessment was conducted in 2012-2013 at the patients' homes in patients who suffered from stroke in 2005-2010 and for whom previous assessment results were available. It was possible to compare MMSE scores in 74 patients, clock drawing test scores in 177 patients, and modified Rankin scale scores in 338 patients. MMSE results at 4 and 6 years after discharge were significantly decreased, indicating dementia. A comparison of clock drawing test results revealed that the longer the period after discharge, the worse the results. An analysis of modified Rankin scale scores showed that every year after discharge increases the likelihood of deterioration in a patient's condition.

**KEY WORDS:** post-stroke cognitive impairment, MMSE, clock drawing test, Rankin Scale

Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 337-339

Сегодня активно разрабатываются и внедряются новые методы раннего выявления постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН), установление их выраженности. Широко изучаются методы своевременной когнитивной реабилитации. Особое внимание в исследованиях уделяется группе пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Долгое время они интенсивно изучались при исследовании болезни Альцгеймера (БА), проводился поиск маркеров возникновения БА [1, 2]. Подобные исследования сегодня ведутся при изучении когнитивных нарушений сосудистого генеза. Приводятся данные об обратимости патологических

симптомов и восстановления ПИКН [3]. Представлена информация о том, что в течение восстановительного периода мозгового инсульта (МИ) характер и выраженность ПИКН меняются. Длительных наблюдений за изменением когнитивного статуса мало, хотя и встречаются отдельные сведения, но с очень большим разбросом показателей. Одни исследователи приводят сведения о том, что через год после перенесенного МИ деменция была обнаружена у 7% пациентов, а через 3 года у 10% пациентов. Другие исследователи через год после перенесенного МИ выявили деменцию у 9-17% пациентов, через три года – у 24-28%, а через пять лет

– у 32% [4]. Для изучения динамики изменений когнитивных функций (КФ) после перенесенного МИ, нами было проведено катамнестическое исследование изменений когнитивного статуса у пациентов, перенесших МИ, с изучением их функционального состояния, социальной и бытовой активности.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Главной целью исследования было изучение динамики изменений когнитивных функций у пациентов, перенесших инсульт.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения сосудистой неврологии Ужгородской центральной городской клинической больницы в течение 2005-2013 годов, изучался когнитивный статус пациентов после перенесенного инсульта. В исследовании приняло участие 600 пациентов. Критериями включения в исследование были верифицированный клинически и нейровизуализационно МИ, ясное сознание, сохранная функция письма, отсутствие выраженных речевых нарушений и факт проживания в городе Ужгороде. Планировалось провести сравнение результатов нейропсихологического тестирования этих же пациентов через два, четыре и более года. Обследование включало клинический осмотр всех больных, инструментальное и лабораторное обследование, нейровизуализацию с использованием компьютерной томографии и нейропсихологическое обследование с использованием шкалы MMSE и теста рисования часов. Обращалось внимание на пол больного, возраст, индекс массы тела, уровень образования (среднее количество лет обучения), артериальное давление при поступлении в отделение (систолическое и диастолическое). Определяли факторы риска. Информацию собирали у больного и его родственников, по медицинской документации. Средний возраст отобранных в исследование пациентов составил  $56,4 \pm 3,6$  лет, средний балл по шкале MMSE соответствовал умеренному нарушению когнитивных функций. Стандартизация неврологического статуса проводить с помощью модифицированной шкалы Ранкин.

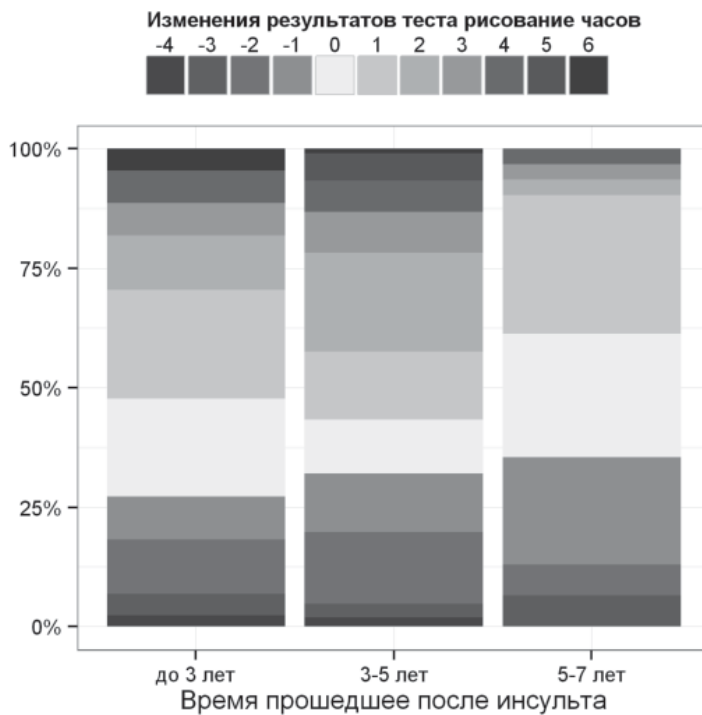
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения нейропсихологического обследования с использованием шкалы MMSE пациенты были разделены на три группы, в зависимости от времени, прошедшего после перенесенного МИ. Контрольное обследование когнитивного состояния проводили на протяжении 2011-2012 годов. В первую группу вошло 26 пациентов, у которых МИ произошел в 2005-2006 годах. В этой группе оказалось больше лиц женского пола – 16 пациентов (61,5%), против 10 пациентов (38,5%) мужского пола. Средний возраст пациентов включенных в первую группу составил  $65,6 \pm 1,8$  года. Во вторую группу было отобрано 27 пациентов, у которых после перенесенного МИ прошло четыре года. В группе было 14 мужчин (52%) и 13 женщин (48%). Средний возраст пациентов второй группы составил  $61,2 \pm 2,0$  года. К третьей группе были собраны пациенты у которых после

перенесенного МИ прошло два года. В эту группу были отобраны 21 пациент. Средний возраст в группе составил  $65,9 \pm 2,2$  года..

Сравнение результатов нейропсихологического обследования с использованием шкалы MMSE показало следующее. В первой группе средний балл, после повторного нейропсихологического обследования с использованием шкалы MMSE был на уровне легкой деменции –  $22,7 \pm 0,3$  балла, и был достоверно ниже чем результат при выписке –  $25,7 \pm 0,4$  балла ( $p < 0,05$ ). Во второй группе средний результат повторного обследования был на уровне УПИКН –  $23,9 \pm 0,1$  балла, и тоже был достоверно ниже, чем результаты тестирования, проведенного 4 года назад –  $25,6 \pm 0,2$  балла ( $p < 0,05$ ). В третьей группе, в которой велось исследование изменений КФ через два года после перенесенного МИ, было установлено среднее значение на уровне  $24,2 \pm 0,5$  балла, которое было ниже чем результат первого исследования –  $25,9 \pm 0,3$  балла ( $p > 0,05$ ). Исследование субтестов шкалы MMSE показало, что в течение лет, прошедших после МИ, когнитивное снижение происходит преимущественно в следующих доменах, каковыми являются „ориентация в пространстве”, „произвольное внимание” и „краткосрочная память”. При сравнении результатов нейропсихологического тестирования через 2 года и через 6 лет, разница в результатах по субтесту „ориентация в пространстве” составила – 10% ( $p < 0,05$ ), по субтесту „произвольное внимание” составила – 20% ( $p < 0,05$ ), а по субтесту „краткосрочная память” – 23% ( $p < 0,05$ ). Для того чтобы отследить прогностическую роль кардиального фактору в развитии ПИКН, мы провели исследование изменения когнитивного статуса у пациентов с ИБС. Показатели нейропсихологического тестирования во всех трех группах показали достоверное снижение когнитивных функций у пациентов с ИБС. Оно было достоверно ниже среднего результата по группе. У 177 пациентов было проведено сравнение результатов обследования при помощи теста рисования часов. Для выявления зависимости динамики теста рисования часов от возраста и периода, прошедшего между исследованиями, была использована модель линейной регрессии [5]. Сравнивая полученные результаты с результатами теста рисования часов при выписке, было установлено, что способности пациентов улучшились со средним значением изменения  $+0,65 \pm 2,1$ . Эта модель показала общее улучшение результатов теста рисования часов, которое оказалось статистически значимым. Возраст почти не оказывал влияния на динамику теста, однако было установлено, что чем длиннее период после выписки, тем хуже становятся результаты (смотри рис. 1).

Это наблюдение согласуется с выводами, полученными при исследовании динамики функций головного мозга в течение первого года после выписки, согласно которым на протяжении первых 6 месяцев после инсульта происходит существенное восстановление функций, которое постепенно замедляется и достигает плато в конце годичного исследования. В дальнейшем, как следует из полученной нами модели, это плато меняется медленным ухудшением в среднем на 0,3 балла в год.



**Рис. 1.** Изменение результата согласно теста рисования часов, за годы наблюдений после перенесенного инсульта.

Динамику показателя модифицированной шкалы Rankin определяли косвенно. Для статистического анализа использовали модель логистической регрессии с кумулятивной связью. Установлено, что каждый год, прошедший после выписки, повышает вероятность у пациента ухудшить состояние на один балл по шкале Rankin в среднем в 1,27 раз.

## ВЫВОДЫ

1. Присутствие у пациентов постинсультных когнитивных нарушений приводит к дальнейшему снижению когнитивных функций, согласно тесту рисования часов в среднем на 0,3 балла в год,
2. Наличие умеренных постинсультных когнитивных нарушений к концу первого года через 6 лет достоверно приводит к деменции.
3. Каждый год, прошедший после перенесенного инсульта повышает в среднем в 1,27 раз вероятность ухудшения функционального состояния пациента на один балл по шкале Rankin.
4. В течение 6 лет после перенесенного инсульта наблюдается ухудшение преимущественно в таких доменах как “краткосрочная память”, “произвольное внимание” и “ориентация в пространстве”.
5. Наличие ИБС ускоряет процесс когнитивного снижения за годы прошедшие после инсульта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Бачинская Н.Ю.:** Синдром умеренных когнитивных нарушений. Н.Ю.Бачинская, Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. 2010, № 2/1, С. 12-17.
2. **Frisoni G.B.:** Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. G.B. Frisoni, S. Galuzzi, L. Bresciani [et al.]. J. of Neurology 2002, V, 249, P.1423-1432.
3. **Pendlebury S.T.:** Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinicopathologic factors. S.T. Pendlebury, International Journal of Stroke 2012, Vol. 7(7), P. 570-581.
4. **Leys D.:** Post-stroke dementia. D. Leys, F.Pasquier, VASCOG, San Antonio 2007, P. 21.
5. **Bender R.:** Ordinal logistic regression in medical research. R. Bender, U. Grouven, Journal of the Royal College of Physicians of London 1997, T. 31, №. 5, С. 546-551.

## ADRES DO KORESPONDENCIJ:

**Пулык А.Р.**

Ужгородский Национальный Университет, Украина  
e-mail: apulyk@gmail.com

Pracę nadesłano: 30.09.2013 r.

Przyjęto do druku: 4.11.2013 r.

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## Bioaron C® w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych u dzieci: wpływ na przebieg infekcji

## Bioaron C® in the treatment of upper respiratory tract infections in children: effects on the course of infection

Andrzej M. Fal<sup>1,2</sup>, Anna Michalak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra Zdrowia Publicznego Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii CSK MSW w Warszawie

<sup>3</sup>Dział Informacji Naukowej, Phytopharm Kłęka SA, Nowe Miasto nad Wartą

### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Wodny wyciąg z aloesu drzewiastego (*Aloe arborescens* Mill.) stosowany jest w leczeniu już od wielu lat ze względu na właściwości przeciwzapalne, przeciwwirusowe i immunostymulujące. Jest składnikiem wielu leków roślinnych, m.in. preparatu Bioaron C®.

**Cel:** Celem pracy była ocena skuteczności preparatu Bioaron C® u dzieci podatnych na zakażenia górnych dróg oddechowych.

**Materiał i metody:** Badanie o charakterze obserwacyjnym, nieinterwencyjnym i prospektywnym obejmowało grupę 323 dzieci w wieku 3-15 lat, podatnych na zakażenia górnych dróg oddechowych. Parametry infekcji oceniano w grupie kontrolnej (n=110), nie otrzymującej Bioaronu C® oraz w grupie badanej (n=223). Informacje zbierano przy pomocy ankiet rodzica oraz lekarza, rozmowy telefonicznej lekarza z rodzicami oraz prowadzonego przez rodziców dzienniczka obserwacji.

**Wyniki:** Najlepsze wyniki uzyskano dla skrócenia czasu infekcji i złagodzenia jej przebiegu w grupie przyjmującej badany preparat. Odnotowano wyższy odsetek dzieci z grupy badanej, u których gorączka ustąpiła w ciągu pierwszych trzech dni. W przypadku objawów infekcji różnice odnotowano tylko dla kataru. Zdecydowanie szybciej ustąpił on w grupie badanej. Wszystkie dane z ankiet rodzicielskich znalazły potwierdzenie w opinii lekarzy. Ważną obserwacją był też wzrost apetytu u chorych dzieci przyjmujących Bioaron C®. Preparat był bardzo dobrze tolerowany.

**Wnioski:** Otrzymane wyniki sugerują, że Bioaron C® z powodzeniem może być stosowany w leczeniu infekcji wirusowych oraz jako leczenie wspomagające przy antybiotykoterapii. Znajduje również zastosowanie w terapii długoterminowej w celu wzmocnienia odporności dzieci podatnych na częste infekcje.

**SŁOWA KLUCZOWE:** wyciąg z aloesu drzewiastego, infekcje górnych dróg oddechowych, badanie obserwacyjne

### ABSTRACT

**Introduction:** An aqueous extract of krantz aloe (*Aloe arborescens* Mill.) is well known for its anti-inflammatory, antiviral and immunostimulatory properties. It is a component of many herbal medicines, including Bioaron C®.

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the efficacy of Bioaron C® in children susceptible to upper respiratory tract infections.

**Material and methods:** This observational, non-interventional and prospective study involved 323 children aged 3-15 years, characterized by susceptibility to upper respiratory tract infections. The infection parameters were evaluated in a control group (n=110) not receiving Bioaron C, and study group (n=223). The data were collected by means of: parent and doctor questionnaires; a doctor-parent telephone conversation; and a parent-kept observation diary.

**Results:** The most promising results obtained were the shortening of infection duration and the mitigation of its course in the group receiving Bioaron C®. A higher proportion of children in the study group suffered from fever for less than three days. Differences in the signs of infection were noticed only for rhinitis, as it subsided much faster in the study group. All data from the parental questionnaires were confirmed by the doctors. Another important effect was an increased appetite in children receiving Bioaron C®. The product was very well tolerated.

**Conclusions:** Our results suggest that Bioaron C® can be successfully used in the treatment of viral infections and as an adjuvant during antibiotic therapy. It is beneficial in a long-term therapy aimed at strengthening resistance to frequent infections.

**KEY WORDS:** krantz aloe extract, upper respiratory tract infections, observational study

## WSTĘP

Zakażenia górnych dróg oddechowych to najczęściej występujące choroby infekcyjne u ludzi [1]. Szacuje się, że przeciętny człowiek w ciągu całego życia cierpi z powodu przeziębienia nawet przez dwa lata [2]. Najczęściej infekcje te dotyczą dzieci, co jest związane z większą ekspozycją na patogeny i z występującą w tej grupie wiekowej niepełną dojrzałością układu odpornościowego [3].

Najczęstszą przyczyną infekcji górnych dróg oddechowych są wirusy. Powodują one około 80% zachorowań [4]. W ponad 1/3 przypadków czynnikiem etiologicznym okazuje się rinowirus [1]. Poza syntetycznymi związkami przeciwwirusowymi, które bardzo rzadko stosowane są w infekcjach wirusowych u dzieci, bardzo dużą uwagę zwraca się obecnie na stosowanie roślinnych substancji leczniczych. Charakteryzują się one szerokim spektrum działania, m.in. wspomagają odporność organizmu poprzez stymulację niektórych funkcji układu immunologicznego oraz działają przeciwwirusowo.

Jednym z leków roślinnych stosowanych od wielu lat jest Bioaron C®. Jest to syrop, którego 100 ml zawiera 38,4 g wodnego wyciągu z liści aloesu drzewiastego (*Aloe arborescens* Mill.), 1,02 g kwasu askorbinowego oraz jako substancje pomocnicze sok z owoców aronii (*Aronia melanocarpa* Elliot.), sacharozę, benzoosan sodu i wodę oczyszczoną. Z punktu widzenia efektu farmakologicznego najważniejszym składnikiem syropu jest wyciąg z aloesu. Jest on również składnikiem innego preparatu stosowanego w celu wzmocnienia odporności – Biostyminy. Wyciąg ten zawiera w swoim składzie m.in.: pochodne antrachinonów – aloinę A i B, alkile kromonów – aloeryzynę A i B, pirony – aloeninę i aloearabinozyd, polisacharydy – mannany, glukomannany, oraz glikoproteiny, jak na przykład lecytynę i lektynę [5]. Lektyna P-2 reagując z makroglobulinami aktywuje składową C-3 dopełniacza oraz jego proaktywator i wpływa na pobudzenie limfocytów typu B do produkcji przeciwciał [6]. W testach *in vitro* na ludzkich komórkach limfoidalnych wykazano działanie immunomodulacyjne aloektyny A polegające na stymulacji mitozy limfocytów [7]. Działanie przeciwzapalne aloesu drzewiastego zależy od mannanów. Acemannan odpowiada za stymulowanie wydzielania TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  oraz IL-6 przez makrofagi [8]. Ostatnie badania sugerują, że składniki zawarte w wodnym wyciągu aloesu mają wpływ na hamowanie odpowiedzi zapalnej poprzez modulację procesu transkrypcji enzymów zaangażowanych w rozwój tego stanu [9]. Od kilku lat prowadzi się coraz więcej badań mających potwierdzić bezpośrednie przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne działanie aloesu. Jego etanolowy ekstrakt wykazuje aktywność przeciwbakteryjną względem bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych (m.in. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*) [10]. Skuteczność działania przeciwzapalnego, przeciwbakteryjnego i immunostymulacji łączy się w przypadku wyciągów z aloesu drzewiastego z bardzo wysokim bezpieczeństwem stosowania, co pozwala stosować je także u dzieci [11].

Ze względu na właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne preparat Bioaron C® od lat podawany jest w profilaktyce zakażeń górnych dróg oddechowych u pacjentów pediatrycznych. Przeprowadzono szereg badań, z których wynika, że skuteczność Bioaronu C® w zapobieganiu i zwalczaniu

tych infekcji jest wysoka. Jedno z badań przeprowadzono w grupie 313 dzieci – 14% z nich otrzymywało tylko badany preparat, pozostała część również dodatkowo leczenie. Najważniejszymi obserwacjami była znaczna redukcja objawów takich jak zablokowany i ciekący nos, ból gardła i chrypka u wszystkich dzieci. Poza tym zauważono wpływ Bioaronu C® na poprawę apetytu u prawie 68% badanych pacjentów [12]. W 2009 roku na terenie Rosji przeprowadzono ankietę dotyczącą bezpieczeństwa i efektywności stosowania syropu. Zebrano informacje od 605 lekarzy dotyczące 3039 dzieci. Główną obserwacją była redukcja średniego czasu trwania infekcji o 2-3 dni [13]. W innym badaniu rosyjskim 60 dzieci ukończyło protokół z sześciomiesięczną obserwacją, podczas której podawano im przez 14 dni odpowiednie dawki Bioaron C®. Badacze odnotowali redukcję całkowitej liczby infekcji z  $35,6 \pm 1,2$  dni do  $31,3 \pm 1,8$  dni ( $p=0,045$ ) w przeciągu pół roku, jak również znaczną redukcję liczby hospitalizacji oraz czasu trwania antybiotykoterapii [14]. Prokhorov i współpracownicy stwierdzili zmianę funkcjonalną limfocytów T wyrażoną wzrostem ekspresji receptorów CD3+, CD 4+ oraz normalizacją poziomu interleukin IL-1, IL-6 IL-8 oraz TNF- $\alpha$  [15]. Liczne badania opisują przeciwwirusowe działanie aloesu [16]. Działanie takie wykazano również dla zawierających jego wodny wyciąg Bioaronu C® i Biostyminy w badaniu z użyciem ludzkiego rinowirusa (HRV14) odpowiedzialnego w dużej mierze za większość zakażeń górnych dróg oddechowych. Podczas obserwacji dowiedziono zależną od dawki aktywność przeciwwirusową opisywanych preparatów [6].

Ponieważ dostępne badania dotyczą wybiórczo okresu wydłużenia okresu bezinfekcyjnego lub złagodzenia przebiegu infekcji, autorzy przeprowadzili badania obserwacyjne dotyczące skuteczności leczenia i bezpieczeństwa stosowania Bioaronu C® u dzieci w populacji polskiej, podatnych na zakażenia górnych dróg oddechowych.

Podstawowym celem badania było określenie ilości i ciężkości infekcji u dzieci podatnych na zakażenia górnych dróg oddechowych przyjmujących Bioaron C® w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast do drugorzędowych celów badania należało określenie średniego czasu trwania infekcji, czasu absencji szkolnej/przedszkolnej, ocena jakości życia za pomocą skali wizualno-analogowej (VAS) oraz ocena nasilenia bólu gardła, kaszlu, nastroju, jakości snu oraz poprawy apetytu.

## MATERIAŁ I METODY

### Schemat badania

Badanie dotyczące syropu Bioaron C® miało charakter obserwacyjny, nieinterwencyjny i prospektywny. Obserwacje przeprowadzono na grupie 323 pacjentów, wśród których dokonano podziału na grupę badaną oraz grupę kontrolną. Badanie trwało od września 2011 roku do listopada 2012 roku, z przerwą na okres wakacyjny. Ocenie poddana została ilość zakażeń górnych dróg oddechowych, ich ciężkość, średni okres trwania oraz czas, przez który dziecko nie uczęszczało do szkoły/przedszkola. Obserwacje oparte były na ankietach przeprowadzonych podczas dwóch wizyt, rozmowy telefonicznej i końcowej ankiety lekarskiej. Dzieciom należącym do grupy badanej podawano produkt Bioaron C®. Pacjenci w wieku 3-6 lat otrzymywali 5 ml syropu Bioaron C® dwa razy dziennie przez 14 dni, natomiast



w wieku od 6 do 15 lat – 5 ml syropu trzy razy dziennie. Grupie kontrolnej nie podawano Bioaronu C®. Podczas obserwacji zarówno dzieci z grupy badanej, jak i z grupy kontrolnej stosowały także leczenie standardowe zlecone przez lekarza prowadzącego.

### Grupa badana

W badaniu wzięła udział grupa dzieci w wieku od 3 do 15 lat, u których w ciągu ostatnich dwunastu miesięcy stwierdzano udokumentowany wzrost częstości zakażeń, w tym przynajmniej trzy epizody zakażeń górnych dróg oddechowych. Rodzice badanych dzieci wyrazili świadomą zgodę na udział dziecka w badaniu. Kryterium włączenia do badania było zgłoszenie się do lekarza najpóźniej 24 godziny od momentu wzrostu temperatury ciała dziecka do 37°C lub powyżej. Kryteria wyłączenia z badania stanowiły: astma oskrzelowa, choroby przebiegające z obniżeniem odporności, zaburzeniami wchłaniania, leczenie lekami immunosupresyjnymi lub cytostatykami, wykonywanie w czasie obserwacji szczepień oraz testów alergicznych oraz ciężkie choroby ogólnoustrojowe. Dzieci włączone do badania były z niego wykluczone w przypadku dołączenia się do infekcji ropnego zapalenia zatok obocznych nosa lub infekcji dolnych dróg oddechowych. Badanie rozpoczęło 323 pacjentów (213 w grupie badanej i 110 w grupie kontrolnej), natomiast w badaniu skuteczności uwzględniono dane 309 pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia i wyłączenia oraz zakończyli obserwację. W tej grupie 201 dzieciom podawano syrop Bioaron C®, a 108 dzieci stanowiło grupę kontrolną.

### Przebieg badania i kryteria oceny

Pierwsza wizyta odbywała się w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia infekcji (wzrostu ciepłoty ciała). W trakcie tej wizyty rodzice oraz lekarz wypełnili ankietę socjo-demograficzną, a lekarz przeprowadzał pełne badanie, pomiar ciepłoty ciała i zlecał leczenie. Druga wizyta – dzień po zakończeniu infekcji (normalizacji ciepłoty ciała). W czasie jej trwania lekarz oraz rodzice wypełniali ankietę dotyczącą przebiegu ostatniej infekcji, a dziecko zaznaczało swoje samopoczucie na skali wizualno-analogowej VAS. Po dwóch tygodniach od drugiej wizyty lekarz przeprowadzał rozmowę telefoniczną z rodzicem dziecka. Parametrami podstawowymi ocenianymi podczas trwania badania były: ciepłota ciała, kaszel, ból gardła, nastrój, jakość snu, liczba zużytych chusteczek higienicznych, apetyt – wszystkie zaznaczane w dzienniczku obserwacyjnym. W celu przeprowadzenia analizy skuteczności oceniano również wystąpienie dodatkowych zakażeń, do których należało między innymi zapalenie ucha środkowego oraz nawrotów infekcji podczas trwania badania.

### Metody statystyczne

Część wyników została zaprezentowana w formie tabelarycznej. Zmienne jakościowe: tabele zawierają liczebność oraz wartości procentowe dla poszczególnych cech. Zmienne ilościowe opisane są jako średnie i odchylenie standardowe (SD). Wszystkie wyniki zostały przedstawione z podziałem na grupę badaną i grupę kontrolną.

Dla danych jakościowych wybrano test niezależności chi-kwadrat oraz test proporcji oparty na statystyce chi-kwadrat. Dla zmiennych ciągłych stosowano test t-Studenta lub t-Welcha

w przypadku braku równości wariancji oraz test nieparametryczny Wilcozona. Ostatni test był również zastosowany dla zmiennych mierzonych na skali porządkowej. Dla wszystkich testów przyjęto poziom istotności równy  $p=0,05$ .

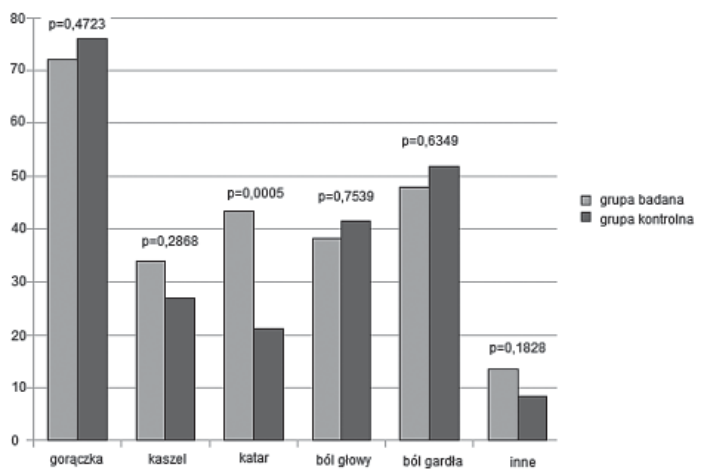
### WYNIKI

W charakterystyce początkowej grupy nie różniły się między sobą płcią dzieci, miejscem zamieszkania, uczęszczaniem do szkoły/przedszkola ani wcześniejszym przyjmowaniem Bioaronu C®, a jedynie przebiegiem ostatniej infekcji. W grupie badanej odsetek pacjentów, u których jej przebieg był lekki, jest istotnie niższy (45%) niż w grupie kontrolnej (61%) ( $p=0,0035$ ). Z uwagi na fakt, iż w grupie kontrolnej antybiotyki były podawane u 49% pacjentów vs 11% pacjentów grupy badanej ( $p=0,001$ ), niektóre analizy przeprowadzono oddzielnie dla podgrup nieleczonych antybiotykami.

### Wizyta pierwsza

Temperatura ciała w dniu poprzedzającym wizytę lekarską była niższa w grupie badanej 37,8°C vs 38,1°C ( $p=0,003$ ). W grupie stosującej Bioaron C® pacjenci częściej skarżyli się na kaszel (88% vs 68%;  $p<0,0001$ ) i katar (92% vs 66%;  $p<0,0001$ ), natomiast w grupie kontrolnej częściej zgłaszano ból głowy (21% vs 38%;  $p=0,0006$ ). Dla pozostałych objawów nie wykazano różnic istotnych statystycznie (ryc. 1).

W ankiecie, jako cięższe infekcje lekarze ocenili te w grupie kontrolnej ( $p=0,0001$ ) (tab. 1).



Ryc. 1. Odsetek pacjentów zgłaszających poszczególne objawy infekcji z podziałem na grupę badaną i kontrolną.

Tabela 1. Ciężkość infekcji (wg badania i oceny lekarza oraz skali podstawowych objawów; wizyta 1).

Przebieg aktualnej infekcji	Grupa badana %	Grupa kontrolna %	Wartość p
Lekki	50	31	<0,0001
Średni	48	38	
Ciężki	2	31	

## Wizyta druga

U dzieci z grupy badanej odsetek infekcji wyleczonych po 14 dniach był niższy (79%), w stosunku do grupy kontrolnej (91%), ale było to rezultatem wyniku podgrupy leczonej antybiotykiem ( $p=0,0046$ ). Odsetek rodziców, którzy zauważyli poprawę przebiegu infekcji w porównaniu do poprzednich był wyższy w grupie badanej ( $p=0,02545$ ), ponadto infekcja uległa pogorszeniu u 4% w grupie badanej vs 11% w grupie kontrolnej ( $p=0,0076$ ). Z ocenianych objawów infekcji katar ustąpił najszybciej w grupie badanej (43% vs 21%;  $p=0,0267$ ). 77% lekarzy zauważyło skrócenie czasu infekcji w grupie leczonej Bioaronem C®. Związku tego nie zauważyło 23% badaczy. Po wyłączeniu z analizy dzieci leczonych antybiotykami, wpływ Bioaronu C® na skrócenie czasu choroby zaobserwowało 84% lekarzy. W przypadku intensywności infekcji 82% lekarzy dla grupy badanej (i 89% po wyłączeniu dzieci leczonych antybiotykami) stwierdziło łagodniejszy przebieg choroby. Według 54% lekarzy włączenie badanego preparatu do leczenia spełniło ich oczekiwania w dużym stopniu, a 21% odpowiedziało, że całkowicie. Rodzice pacjentów grupy badanej określili wpływ stosowania preparatu Bioaron C® na apetyt. 48% zauważyło poprawę u swoich dzieci podczas trwania infekcji, 32% nie zwróciło na ten fakt uwagi, a 19% rodziców nie odnotowało takiej zmiany.

## Ankieta telefoniczna

Po 14 dniach od wizyty drugiej nie wykazano różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w kontekście ewentualnego nawrotu infekcji. Jednocześnie rodzice stwierdzili, że w 80% przypadków stosowanie badanego preparatu przyczyniło się do krótszego i łagodniejszego przebiegu infekcji. Pytanie o chęć zastosowania preparatu w przypadku następnej infekcji zadano wszystkim rodzicom pacjentów. Odpowiedź twierdząca padła w 88% przypadków w grupie badanej vs 81% przypadków w grupie kontrolnej (po wyłączeniu dzieci leczonych antybiotykiem 92% vs 81%).

Lekarze w końcowej ankiecie telefonicznej stwierdzali korzystny wpływ preparatu na ostatnią infekcję u dzieci badanych w 83% (bez antybiotyku 89%). W przypadku odpowiedzi negatywnej najczęściej wskazywali na wystąpienie nawrotu infekcji, pojawienie się nowych objawów oraz zaostrzenie istniejących objawów.

Na pytanie o możliwość polecenia preparatu Bioaron C® w przypadku następnych infekcji zdecydowana większość lekarzy (92% w grupie badanej i 93% w grupie kontrolnej) odpowiedziało tak. Uzyskano również obraz nawrotów infekcji w trakcie trwania obserwacji. Analizy nie wykazały jednak żadnych istotnych statystycznie różnic w tym zakresie pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

## Analiza skuteczności

U 5 (2,5%) pacjentów w grupie badanej i 7 (6,5%) pacjentów w grupie kontrolnej nastąpił nawrót infekcji ( $p=0,1139$ ). Dodatkowe zakażenia wystąpiły odpowiednio u 5 (2,5%) i 3 (2,8%) dzieci. Średnio liczba dodatkowych zakażeń i nawrotu infekcji była podobna w grupie kontrolnej i badanej. Po wykluczeniu pacjentów otrzymujących antybiotyki różnice w przedstawionych parametrach były na granicy istotności statystycznej. Odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót infekcji wynosił 2,8% w grupie badanej i 9,1% w grupie kontrolnej ( $p=0,0565$ ), a od-

setek z dodatkowymi zakażeniami odpowiednio 5,0% i 10,9% ( $p=0,0597$ ).

Notatki rodziców podczas trwania infekcji w dzienniczku obserwacji pozwoliły zauważyć różnice w ciężkości objawów w obu grupach. Po pierwsze wykazały one, że w grupie badanej odsetek dzieci, u których gorączka ustąpiła w ciągu trzech dni jest wyższy i wynosi 57% w porównaniu do 40% w grupie kontrolnej ( $p=0,0018$ ), aczkolwiek po wyłączeniu pacjentów leczonych antybiotykami ten wynik był podobny. Poza tym temperatura ciała z pierwszego dnia infekcji była wyższa w grupie kontrolnej.

W przypadku czasu trwania zakażenia, bólu gardła, poprawy jakości snu i nastroju oraz oceny samopoczucia na skali wizualno-analogowej VAS nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami z wyjątkiem średniej liczby dni nieobecności w szkole/przedszkolu w podgrupie nieleczonej antybiotykami (6,5 dnia w grupie badanej i 5,8 dnia w grupie kontrolnej,  $p=0,0415$ ). W przypadku objawu kaszlu, poprawa w ciągu pierwszych trzech dni infekcji nastąpiła u 35% dzieci z grupy badanej i u 48% dzieci z grupy kontrolnej ( $p=0,0257$ ) i odpowiednio u 36% i 50% po wykluczeniu pacjentów leczonych antybiotykami ( $p=0,04902$ ). Nie zauważono różnic pomiędzy grupami w zakresie jakości snu oraz nastroju.

## Bezpieczeństwo leczenia

W 96% przypadków dzieci stosujących Bioaron C® oraz w 98% przypadków po wyłączeniu podgrupy leczonej antybiotykami lekarze uznali badany preparat za lek bardzo bezpieczny. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 pacjentów – jednego w grupie badanej i jednego w grupie kontrolnej. Oba zakwalifikowano jako nieciężkie.

## OMÓWIENIE I WNIOSKI

W badaniu potwierdzono skrócenie czasu trwania infekcji oraz łagodniejszy jej przebieg u pacjentów przyjmujących Bioaron C®. W czasie wizyty drugiej większy odsetek wyleczeń stwierdzono w grupie kontrolnej, ale jedynie u dzieci leczonych antybiotykami. Warto podkreślić, że pacjenci z wyższą temperaturą ciała częściej otrzymywali antybiotyk i trafiali do grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano wpływu preparatu na występowanie nawrotów i dodatkowych zakażeń. Otrzymane wyniki znajdują potwierdzenie w dostępnej literaturze, gdzie udokumentowano wpływ stosowania Bioaronu C® na złagodzenie objawów infekcji i skrócenie czasu jej trwania [12, 14, 17]. Kilka badań wykazywało, oprócz skrócenia czasu choroby, redukcję jej nawrotów oraz zmniejszenie bólu gardła i chrypki [12] po podaniu opisywanego preparatu, czego nie wykazało prezentowane badanie. Istotna obserwacja, już wcześniej opisywana w literaturze [12], dotyczyła również poprawy apetytu, która nastąpiła u prawie połowy dzieci przyjmujących syrop. Dodatkowo odnotowano też wyższy odsetek dzieci z grupy badanej, u których gorączka ustąpiła w ciągu pierwszych trzech dni. W zakresie objawów infekcji różnice zaobserwowano jedynie w odniesieniu do kataru. Zdecydowanie szybciej ustąpił on w grupie badanej, choć należy pamiętać, że na początku choroby katar występował znacznie częściej w tej grupie pacjentów. Zmniejszenie intensywności infekcji i szybsze ustąpienie kataru po podaniu syropu potwierdzają

również zgromadzone opinie lekarzy. Opisywany wpływ Bioaronu C® na przebieg zakażenia ma swoje podstawy w jego działaniu przeciwzapalnym, przeciwwirusowym i immunostymulującym. W wielu pracach udowodniono działanie wodnego wyciągu z aloesu na stymulację mitozy limfocytów [7], a także wpływ na aktywność fagocytycznych neutrofilów oraz limfocytów typu B [6]. Z kolei za aktywność przeciwzapalną odpowiadają jego składniki, które hamują wydzielanie interleukin prozapalnych [8].

Dzięki ankiecie telefonicznej uzyskano również dane potwierdzające chęć stosowania preparatu przy następnej infekcji, jak również w terapii długoterminowej. Ponad 75% lekarzy wyrażało chęć polecenia preparatu, stwierdzała, że spełnił on swoją rolę niezależnie od współleczenia antybiotykiem oraz uznała lek za bardzo bezpieczny. Według rodziców włączenie Bioaronu C® skróciło istotnie czas trwania infekcji i zmniejszyło jej intensywność zarówno u dzieci leczonych, jak i nieleczonych antybiotykiem.

W celu podniesienia wiarygodności badania jako podstawowe punkty końcowe wybrano parametry zobiektywizowane takie, jak liczba, czas trwania i ciężkość przebiegu infekcji. Natomiast parametry subiektywne, postrzegane przez samych pacjentów lub ich opiekunów stanowiły drugorzędowe punkty końcowe. Jednocześnie nie należy bagatelizować parametrów subiektywnych, jako że stanowią one bardzo istotny element w każdym procesie terapeutycznym, kształtując komunikację lekarz-pacjent i wpływając na skuteczność leczenia [18]. Ważnym elementem planu badania było też jasne sprecyzowanie początku i końca choroby w oparciu o obiektywne parametry, jakim jest pomiar ciepłoty ciała, co wyeliminowało a priori możliwość subiektywnej interpretacji.

Badanie nie posiadało komparatora aktywnego, ze względu na trudność doboru odpowiedniego preparatu, a także z powodu potencjalnego zmniejszenia różnic pomiędzy grupami, co przy badaniu open-label i średniej liczebności mogło przysporzyć trudności interpretacyjnym.

Grupy zostały dobrane prawidłowo, na co wskazuje brak różnic w parametrach socjo-demograficznych, poprzednich doświadczeniach z badanym preparatem oraz czasem od poprzedniej infekcji. Jedynymi różnicującymi parametrami były ciężkość ostatniej infekcji oraz częstość stosowania antybiotykoterapii w aktualnej infekcji. Niższy odsetek dzieci leczonych antybiotykiem w grupie badanej wskazywał na różnice w stopniu zaawansowania infekcji (antybiotyk stosuje się w cięższych zachorowaniach) oraz zakresie czynnika etiologicznego (zakażenia bakteryjne wymagają antybiotykoterapii). W celu zniwelowania tych różnic niektóre analizy przeprowadzono po wyłączeniu z obu grup dzieci przyjmujących antybiotyk. Warto jednak dodać, że u chorych nie przeprowadzono badań bakteriologicznych ani wirusologicznych dla potwierdzenia czynnika wywołującego zakażenie.

Podkreślenia wymaga fakt, iż badanie to miało charakter obserwacyjny, co wiąże się z pewnymi jego ograniczeniami. Wiadomo jest, że za najbardziej wiarygodny dowód skuteczności terapeutycznej leku uważa się wynik badania klinicznego kontrolowanego placebo, randomizowanego, z podwójną ślepą próbą. Nie zawsze jednak można takie badanie przeprowadzić. Jest ono kosztowne, pozbawia leczenia pacjentów otrzymują-

cych placebo, a przede wszystkim poprzez rygorystyczne parametry włączenia i wyłączenia jest przeprowadzone na bardzo wyselekcjonowanej grupie pacjentów. Pozwala ono stosunkowo precyzyjnie ocenić skuteczność badanego leku, ale w warunkach, które nie zawsze odpowiadają rzeczywistości. Natomiast badania obserwacyjne pozwalają ocenić skuteczność leku stosowanego u typowego pacjenta, w codziennej praktyce lekarskiej, choć ich wyniki powinny być interpretowane z pewną ostrożnością [19].

Badanie udowodniło, że Bioaron C® jest chętnie stosowany przez lekarzy i większość z nich chce go rekomendować w dalszej praktyce. Poza tym potwierdzono również jego skuteczność w skracaniu i łagodzeniu infekcji, zwłaszcza wirusowych. Na podstawie wyników można uznać, że może on spełniać pozytywną rolę jako lek wspomagający podczas infekcji, jako lek samodzielny w leczeniu przeziębień lub w formie terapii długoterminowej, aby zapobiegać nowym epizodom choroby.

Podsumowując wnioski z przeprowadzonego badania można zasugerować, że zgodnie ze wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego Bioaronu C® lekarze preferują stosowanie go w nawracających przeziębieniach, najlepiej po wykluczeniu infekcji bakteryjnej w badaniu bakteriologicznym. Drugą sytuacją, w której można zalecać badany preparat, jest terapia towarzysząca antybiotykoterapii we wszystkich infekcjach górnych dróg oddechowych, ze względu na skracanie objawów (w tym gorączki). Terapia Bioaronem C® powinna być także promowana w przypadkach zmiany otoczenia przez dziecko, a przede wszystkim w momencie rozpoczęcia uczęszczania do szkoły lub przedszkola lub powrotu po feriach. Są to zawsze okoliczności istotnego wzrostu liczby infekcji.

#### Podziękowania

*Autorzy dziękują Pani Karinie Schönknecht za pomoc w przygotowaniu manuskryptu.*

#### PIŚMIENNICTWO

1. **Kirkpatrick G.L.:** The common cold. *Prim. Care* 1996, 23, 657-667.
2. **Rowlands D.J.:** Rhinoviruses and cells: molecular aspects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995, 152, S31-35.
3. **Turner R.B.:** Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997, 78, 531-540.
4. **Röseler S., Holtappels G., Wagenmann M., Bachert C.:** Elevated levels of interleukins IL-1 beta, IL-6, IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1995, 252 Suppl 1, S61-63.
5. **Hirata T., Suga T.:** Biologically active constituents of leaves and roots of *Aloe arborescens* var. *natalensis*. *Z Naturforsch C* 1977, 32, 731-734.
6. **Glatthaar-Saalmüller B., Michalak A., Bastian P., Fal A.M.:** Ocena aktywności przeciw-wirusowej *in vitro* preparatów Biostymina i Bioaron C względem ludzkiego rinowirusa (HRV14). *Postępy Fitoterapii* 2012, 3, 156-161.
7. **Imanishi K.:** Aloctin A, an active substance of *aloe arborescens* Miller as an immunomodulator. *Phytotherapy Research* 1993, 7, 20-22.
8. **Marshall G.D., Gibbons A.S., Parnell L.S.:** Human cytokines induced by acemannan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993, 91, 295.
9. **Cichocki M., Michalak A., Appel K.:** Anti-inflammatory properties of *Aloe arborescens* and *Aronia melanocarpa* preparation Bioaron C. 47th Congress of the Polish Biochemical Society, 2012, Session 8. Biochemical and Molecular Targets of Chemoprevention.

10. **Jia Y., Zhao G., Jia J.:** Preliminary evaluation: the effects of Aloe ferox Miller and Aloe arbore-sens Miller on wound healing. *J. Ethnopharmacol.* 2008, 120, 181-189.
11. **Bobkiewicz-Kozłowska T.:** Sprawozdanie z badań toksyczności preparatu Bioaron C. Katedra i Zakład Farmakologii AM w Poznaniu, 2001.
12. **Horoszkiewicz-Hassan M., Beuscher N., Lehnfeld R., Theiss U., Pfarr E.:** Tolerability and efficacy of Bioaron C syrup in treatment of upper respiratory tract infection in children. Results of a post-marketing surveillance study in Poland. *Herba. Pol.* 2005, 51, 45-53.
13. **Snegotskaya M., Konopelko O.:** Ob effektivnosti ispolzovaniya preparata Bioaron C dla profilaktiki i lecheniya ORZ. *Praktika Pediatra* 2009, 22-26.
14. **Pampura A.:** Kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo, osobliwości odpornościowego działania przy profilaktycznym zastosowaniu preparatu Bioaron C u często chorujących dzieci. *Rosstrav Rosja* 2006.
15. **Prokhorov E., Ostrovskiy I., Belskaya E.A. i wsp.:** Effektivnost ispolzovaniya «Bioarona C» v lechenii ostrogo i retsidiviruyushchego bronhita u detey. *Sov. Pediatr.* 2011, 3, 8184.
16. **Lin C.W., Wu C.F., Hsiao N.W., Chang C.Y., Li S.W., Wan L. i wsp.:** Aloe-emodin is an interferon-inducing agent with antiviral activity against Japanese encephalitis virus and enterovirus 71. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008, 32, 355-357.
17. **Aryayev N., Starikova A., OE. P.:** Otsenka klinicheskoy effektivnosti ispolzovaniya preparata Bioaron C v ambulatorem lechenii i profilaktike retsidiviruyushchikh – respiratornykh infektsiy u detey. *Sov. Pediatr.* 2010, 5, 34.
18. **Snyder C.F., Jensen R.E., Segal J.B., Wu A.W.:** Patient-reported outcomes (PROs): putting the patient perspective in patient-centered outcomes research. *Med. Care* 2013, 51, S73-79.
19. **Kołtowska-Häggström M.:** Skąd mamy to wiedzieć? – rola i miejsce Badań nad Wynikami (Outcomes Research) w podejmowaniu decyzji dotyczących polityki zdrowotnej. *Problemy Zarządzania* 2004, 4, 111-121.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

**Andrzej Mariusz Fal**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, CSK MSW

02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137

tel. (+48 22) 508-14-61

fax (+48 22) 508-14-65

e-mail: amfal@wp.pl

Pracę nadesłano: 16.12.2013 r.

Przyjęto do druku: 19.01.2014 r.

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## Rola HERV-K (ludzkich endogennych retrowirusów K) w patogenezie, diagnostyce i leczeniu raka piersi i czerniaka złośliwego

### The role of HERV-K (human endogenous retroviruses K) in the pathogenesis, diagnostics and therapy of breast cancer and malignant melanoma

**Grzegorz Machnik, Krzysztof Rurański, Paweł Sorek, Katarzyna Jadczyk, Krzysztof Łabuzek, Bogusław Okopień**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### STRESZCZENIE

Nowotwory złośliwe stanowią istotny problem współczesnej medycyny. W chwili obecnej są drugą co do częstości przyczyną zgonów. Rosnąca od lat zapadalność na te schorzenia skupia uwagę naukowców na ustawicznym poszukiwaniu kolejnych czynników etiologicznych biorących udział w procesie karcynogenezy. Oprócz stosunkowo dobrze już poznanych czynników genetycznych i środowiskowych, ważną kwestią wydaje się być podłoże infekcyjne. Jednym z kierunków rozważań są odkryte w latach 80-tych XX wieku ludzkie endogenne retrowirusy (HERV), będące pozostałością po prehistorycznej infekcji retrowirusowej. Przypuszczalnie odgrywają one rolę w pewnych procesach fizjologicznych, lecz liczne publikacje udowadniają, że biorą również udział w patogenezie schorzeń. Ich ekspresja, utrzymująca się na niskim poziomie w niektórych prawidłowych tkankach organizmu, bywa podwyższona w wielu chorobach, w tym w nowotworach. Retrowirusom endogennym przypisuje się zarówno współudział w progresji karcynogenezy, jak również rolę bezpośredniego czynnika zapoczątkującego proces jej indukcji. Badania nad HERV są istotne nie tylko w celu lepszego zrozumienia procesów odpowiedzialnych za rozwój nowotworów, lecz także obserwowana wybiórczość ekspresji HERV w tkankach nowotworowych może umożliwić ich wykorzystanie jako markerów nowotworowych, czynników prognostycznych czy też nawet do celów ukierunkowanego leczenia immunologicznego. W niniejszym artykule zebrano wiadomości na temat roli HERV z rodzin K i H w patogenezie najlepiej poznanych w tym aspekcie nowotworów, a także przedyskutowano możliwości ich praktycznego zastosowania we współczesnej medycynie.

**SŁOWA KLUCZOWE:** endogenne retrowirusy człowieka, HERV-K, onkogeneza, rak piersi, czerniak

#### ABSTRACT

Cancer is one of the most important issues of present-day medicine and it is currently the second most common cause of death in humans' population. Due to constantly increasing morbidity, researchers focus on searching for different etiological agents. Besides relatively well known genetic or environmental factors, infectious agents seem to be an important issue. One of the considerations' direction are human endogenous retroviruses (HERVs) – remnants of a prehistoric retroviral infection, discovered in the eighties of XX-th century. These viruses play presumably an important role in certain physiological processes, but numerous publications also prove their participation in pathogenesis of numerous illnesses. Their gene expression, kept at low level in some of the regular tissues, is elevated in case of many diseases, including cancers. Not only are they credited with participation in carcinogenesis progression, but also in the induction of this process. Thus, research on HERVs is important in order to better understand the pathogenesis of cancer. Moreover, their selective expression in cancerous tissues may allow the use of HERVs as tumor markers, prognostic markers or even as tumor-specific targets in immunotherapy. This article gathers information about role of HERV-K and HERV-H families in pathogenesis of certain cancers and also discusses their possible use in modern medicine.

**KEY WORDS:** human endogenous retroviruses, HERV-K, oncogenesis, breast cancer, melanoma

**Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 346-353**

## WSTĘP

Z powodu nowotworów w krajach Unii Europejskiej corocznie umiera około 1,3 mln osób [1], co plasuje je na drugiej pozycji (po incydentach sercowo-naczyniowych) wśród głównych przyczyn zgonów. Badania nad etiopatogenezą nowotworów dostarczają cennych informacji, które mogą zostać wykorzystane w profilaktyce onkologicznej. Mogą one również stanowić podstawę do projektowania i wdrażania nowych strategii terapeutycznych pozwalających zwiększać przeżywalność wśród chorych na nowotwory złośliwe.

Proces karcinogenezy jest zjawiskiem wielopoziomowym. Wykluczając podłoże genetyczne, które nie podlega modyfikacji, głównym czynnikiem etiologicznym jest wpływ środowiska w szeroko pojętym znaczeniu: promieniowanie, chemiczne karcinogeny oraz czynniki biologiczne, z których szczególne znaczenie mają wirusy [2]. Oprócz wirusów egzogennych, takich jak HPV, HTLV, EBV, których działanie onkogenne zostało wielokrotnie udokumentowane, uwagę badaczy zwracają ostatnimi czasy ludzkie wirusy endogenne – tzw. HERV (*Human Endogenous Retroviruses*). Te tzw. relikty prehistorycznej infekcji retrowirusowej są coraz częściej wiązane z patogenezą niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym (SM, SLE, zespół Sjögrena, cukrzyca typu 1), psychicznym (ADHD, zaburzenia dwubiegunowe, schizofrenia), jak również nowotworów (rak piersi, czerniak).

Początki prac nad elementami retrowirusowymi obecnymi w genomach zwierzęcych zostały podjęte w latach 60-tych XX w. Głównym przedmiotem analiz był ich związek z etiopatogenezą niektórych nowotworów, takich jak: chłoniaki drobiu (ALSV – *avian leukosis virus*), białaczka i rak sutka myszy (odpowiednio MuLV – *murine leukemia virus* i MMTV – *murine mammary tumor virus*). Poszukiwanie analogicznego zjawiska u ludzi doprowadziło badaczy w 1981 r. do odkrycia ludzkich endogennych retrowirusów (HERV) [3, 4].

Analiza danych zebranych w projekcie HUGO (Projekt Poznania Ludzkiego Genomu) umożliwiła oszacowanie zawartości HERV w ludzkim genomie na ~8% [5, 6]. Opisano około 30 rodzin HERV, chociaż zakłada się, że może być ich blisko 50 [7]. Pomimo stosunkowo dużej częstości ich występowania w genomie, większość z nich utraciła swą funkcjonalność na skutek nagromadzenia rozmaitych mutacji w obrębie otwartych ramek odczytu (ORF) [8]. Wykazano jednak, iż przynajmniej 16 elementów retrowirusowych posiada ORF o pełnej długości i tym samym możliwość syntezy prawidłowych/kompletnych/funkcjonalnych białek [9].

Na genom HERV składa się kompilacja 3 genów: *gag*, *pol*, *env* flankowanych z dwóch stron odcinkami niekodującymi LTR, co wskazuje na ich podobieństwo do egzogennych retrowirusów takich jak HTLV-1 czy HIV-1. Każdy z genów pełni swoistą funkcję: gen *gag* – koduje białka strukturalne, gen *pol* enzymy niezbędne do replikacji i integracji, natomiast gen *env* – białka otoczki białko transmembranowe (TM) i powierzchniowe (SU) [10, 11, 12].

Ważną kwestią pozostaje udział HERV w onkogenezie. Choć brak jest danych bezpośrednio wykazujących tę zależność, istnieje wiele badań potwierdzających, że HERV w długotrwałym i mało agresywnym procesie powodują wewnątrzkomórkową niestabilność, co może sprzyjać transformacjom nowo-

tworowym. Opisano kilka mechanizmów wykazujących udział HERV w patogenezie niektórych nowotworów, takich jak: czerniak złośliwy, rak piersi, czy rak jelita grubego. Ze względu na obszerną literaturę poruszającą temat związku HERV z patogenezą schorzeń nowotworowych, w niniejszym artykule zostanie dokonana synteza publikacji naukowych, obejmujących rodzinę HERV-K jako tej, której znaczenie w patogenezie nowotworów wydaje się być największe.

## CZERNIAK ZŁOŚLIWY

Po raz pierwszy RVLP w ludzkim czerniaku złośliwym wykryto w latach 70. XX wieku za pomocą mikroskopii elektronowej i testami biochemicznymi, jako aktywność odwrotnej transkryptazy [13, 14].

Współcześnie *Muster i wsp.* (2003) wykazali, że RVLP wytwarzane przez komórki ludzkiego czerniaka, zawierają sekwencje homologiczne z HERV-K (HML-2), wykazują aktywność RT oraz zawierają białka Gag i Env. Autorzy wykazali również ekspresję genu *pol* oraz obecność dojrzałych form białek Gag, Env i Rec w pierwotnych guzach (100%, n=9) oraz w przerzutach limfatycznych i skórnych czerniaka. Z kolei nie stwierdzono ich obecności w prawidłowych melanocytach (*normal human epidermal melanocytes* – NHEM) i w prawidłowych węzłach chłonnych. Na podstawie tych danych autorzy pracy wysnuli wnioski, że do aktywacji ekspresji genów HERV i produkcji RVLP dochodzi właśnie na jednym z etapów rozwoju czerniaka [15].

Powyższe odkrycie zostało potwierdzone i rozszerzone przez *Buscher i wsp.* (2005), którzy badali ekspresję mRNA, białek HERV-K i swoistych dla nich przeciwciał [16]. Ekspresja pełnej długości prowirusowego mRNA HERV-K zarówno typu 1 jak i 2 została wykazana przy użyciu PCR w reakcji z odwrotną transkryptazą (ang. *reverse transcriptase-PCR* – RT-PCR) we wszystkich badanych ludzkich tkankach, zwłaszcza w mózgu, jądrze, jajniku, nerce i wątrobie [16]. Z kolei ekspresję dojrzałych cząsteczek mRNA *env* i *rec* wykryto w 45% biopsji czerniaka i w 44% linii komórkowych, podczas gdy w prawidłowych noworodkowych melanocytach wykryto dojrzałe mRNA *rec*. W badanym materiale nie stwierdzono obecności dojrzałego mRNA *env*. Występowanie wirusowych białek, m.in. domeny transmembranowej (TM) białka Env i białka Gag wykazano w linii komórkowej czerniaka za pomocą technik immunofluorescencyjnych i Western-blot oraz w przerzutach i pierwotnych guzach przy zastosowaniu metod immunohistochemii [16]. Odsetek próbek dodatnich był jednak niższy wobec wyniku uzyskanego przez *Muster i wsp.* (2003), który stwierdził TM w około 50%, Gag w 70% przypadków przerzutów (n=23) i w 80% guzów pierwotnych (n=5). Było to również pierwsze doniesienie opisujące wykrycie u chorych na czerniaka przeciwciał skierowanych przeciwko HERV-K. Metodą Western blot wykryto przeciwciała przeciw domenie TM białka Env w próbkach 21 pacjentów, co stanowiło 22% spośród 60 próbek osocza chorych na czerniaka w fazie rozsiewu. Osocza pacjentów z grupy kontrolnej nie zawierały takowych przeciwciał [16].

Badacze z tej samej grupy przeanalizowali następnie ekspresję białek TM, Rec i Np9, ze względu na ich przypuszczalne działanie immunosupresyjne i onkogenne [17]. Wyniki dotyczące białka TM były zbliżone do wcześniejszych, natomiast

immunohistochemicznie obecność białka Rec wykazano jedynie w 14% zmian przerzutowych oraz nie stwierdzono obecności białka Np9 w tych próbkach [17]. Nie udało się również zidentyfikować w osoczu pacjentów przeciwciał swoistych dla białek Rec i Np9. Wydaje się więc, że białka te nie odgrywają w przypadku czerniaka tak znaczącej roli jak w guzach komórek zarodkowych [18].

Sugeruje się, że skoro komórki czerniaka wykazują ekspresję białek HERV, to być może mogłyby one posłużyć jak antygeny do zastosowania w immunoterapii nowotworów.

*Schiavetti i wsp.* (2002) w swoich badaniach zidentyfikowali antygenowy peptyd, nazwany przez nich HERV-K-MEL, kodowany przez krótką otwartą ramkę odczytu w regionie genu *env* prowirusowego DNA jednego z elementów HERV-K (dokładniej HML-6) [19]. Ekspresję HERV-K-MEL autorzy pracy wykryli na większości komórek czerniaka skóry i gałki ocznej, ale także na większości znamion skórnych oraz w jądrach i w niektórych próbkach prawidłowej skóry [19]. Peptyd ten, prezentowany w połączeniu z cząsteczkami HLA-A2 na autologicznych komórkach guza u chorego na czerniaka był rozpoznawany przez oligoklonalną populację cytotoksycznych limfocytów-T CD8+. Autorzy pracy zasugerowali więc, że HERV-K-MEL mógłby posłużyć w przyszłości jako szczepionka przeciwko czerniakowi złośliwemu [19].

Interesujących odkryć na temat związku czerniaka z układem immunologicznym człowieka dokonała grupa *Febrile Infections and Melanoma* (FEBIM), pracująca w ramach *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Naukowcy z tejże organizacji przeprowadzili badania dotyczące wpływu wcześniej przebytych chorób infekcyjnych i szczepień na ryzyko wystąpienia czerniaka złośliwego [20]. Badania wykazały, że przebycie poważnych chorób infekcyjnych przebiegających z gorączką powyżej 38,5°C, takich jak: zapalenie płuc, posocznica, gruźlica płucna oraz zakażenie gronkowcem złocistym wiąże się z ochroną przed wystąpieniem czerniaka, przy czym jej poziom był zależny bezpośrednio od liczby przebytych infekcji [20]. Dodatkowo zauważono, że szczepienie przeciw ospie i/lub gruźlicy (szczepionką BCG) we wczesnym dzieciństwie wzmacnia stopień ochrony przed czerniakiem. Pacjenci, u których dochodzi do rozwoju czerniaka mają znacznie korzystniejsze rokowania, jeśli wcześniej otrzymali jedną lub obie wymienione wcześniej szczepionki [21].

W kontekście doniesienia *Schiavetti i wsp.* (2002), *Krone i wsp.* (2005) wysunęli podejrzenie, że być może niektóre infekcje i szczepionki wywołują efekt ochronny poprzez indukcję populacji CTL reagujących krzyżowo z epitopem HERV-K-MEL i biorących udział w nadzorze immunologicznym oraz naprawie lub eliminacji melanocytów prezentujących ten antygen. Tak więc badacze ci poszukiwali aminokwasowych sekwencji homologicznych z HERV-K-MEL wśród szczepionek i patogenów infekcyjnych. Znaleźli je właśnie u tych wyżej wymienionych, które takową ochronę wywołują (szczepionki BCG oraz przeciw ospie) [20].

Epitopy o strukturze podobnej do HERV-K-MEL zostały ponadto wykryte w szczepionce 17D przeciw żółtej febrze, której postulowany efekt ochronny został potwierdzony w badaniu przeprowadzonym we Włoszech przez *Mastrangelo i wsp.* (2009). Udowodniono w nim, że istnieje około dziesięcioletni

okres pomiędzy szczepieniem, a uzyskiwanym efektem ochronnym, co sugeruje, że wyindukowana odpowiedź immunologiczna wywiera swój ochronny skutek na etapie inicjacji nowotworu, który wyprzedza kliniczne ujawnienie się choroby właśnie o około 10 lat [22].

*Hahn i wsp.* (2008) w swoich badaniach postanowili sprawdzić prognostyczną wartość serologicznej reaktywności anty-HERV-K u chorych na czerniaka złośliwego [23]. W tym celu przebadano retrospektywnie 312 próbek osocza pochodzących od chorych na czerniaka i 70 próbek kontrolnych. Przeciwciała reagujące z białkami Gag i Env wirusa wykryto w 51 próbkach z grupy badanej i w żadnej z próbek grupy kontrolnej. Pacjenci z przeciwciałami anty-HERV-K mieli znacząco skrócony ogólny czas przeżycia. Na podstawie tych badań wykazano, że serologiczna reaktywność anty-HERV-K jest niezależnym wskaźnikiem obniżonego prawdopodobieństwa przeżycia chorych na czerniaka we wczesnych stadiach jego zaawansowania (stopnie zaawansowania klinicznego I-III wg *American Joint Committee on Cancer*) [23].

Powyższe przykłady mogą wskazywać na zaangażowanie HERV-K w rozwój czerniaka i to na kilku etapach kancerogenezy: od inicjacji zmiany złośliwej aż do rozwoju klinicznie wykrywalnego guza. Mimo teoretycznych i laboratoryjnych dowodów wiążących HERV-K z rozwojem czerniaka, wciąż brak jest jednoznacznych dowodów na etiopatogenetyczną rolę tych wirusów [24]. Niewykluczone, że ekspresja mRNA i białek HERV oraz tworzenie RVLP to tylko zjawiska towarzyszące kancerogenezie, tym bardziej, że zarówno mRNA jak i białka HERV znaleziono również w prawidłowych tkankach [16, 19]. Badania dotyczące znaczenia prognostycznego reaktywności serologicznej anty-HERV-K wymagają również potwierdzenia w dalszych badaniach prospektywnych [23].

W ostatnich latach podejmowane są próby udowodnienia bezpośredniej roli przyczynowej HERV-K w czerniaku złośliwym i innych nowotworach. *Serafino i wsp.* (2009) wykazali, że komórki ludzkiego czerniaka pod wpływem stresowych czynników zewnętrznych (warunki głodowe w hodowlach *in vitro*) przechodzą transformację z komórek o fenotypie adherentnym w komórki nieadherentne, o bardziej złośliwym fenotypie, charakteryzujące się większym potencjałem proliferacyjnym i zmniejszoną ekspresją molekuł HLA klasy I oraz antygeny Melan-A, co jest typowe dla komórek wysoce złośliwych [25]. Tym fenotypowym i funkcjonalnym zmianom towarzyszy aktywacja ekspresji HERV-K oraz masywna produkcja RVLP. Co więcej, wydaje się, że ta transformacja jest uzależniona od ekspresji HERV-K, gdyż selektywne zahamowanie ekspresji HERV-K na drodze interferencji RNA zapobiega zmianie fenotypu na złośliwy w warunkach stresowych [25].

Powyższe odkrycie wydaje się jeszcze ciekawsze w świetle badań *Manganey i wsp.* (2005), którzy również przy pomocy interferencji RNA na modelu mysim wykazali, że komórki czerniaka B16 są zdolne do unikania nadzoru immunologicznego dzięki podwyższonej ekspresji genu *env* ERV [26]. W opisywanym przypadku był to retrowirus związany z czerniakiem (*melanoma-associated retrovirus* – MelARV), który odgrywa swoistego rodzaju rolę immunosupresyjną, a ekspresja MelARV okazała się wręcz niezbędna do prawidłowego wzrostu guza w warunkach *in vivo* [26].

Próbę udowodnienia roli przyczynowej HERV-K w czerniaku podjęli również *Schanab i wsp.* (2011). Badacze ci dowiedli, że promieniowanie UVB, które jest najlepiej poznanym czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka, wzmacnia ekspresję mRNA HERV-K w komórkach ludzkiego czerniaka [27]. Co więcej, transkrypcyjna aktywacja genu *pol* HERV-K pod wpływem promieniowania UVB jest specyficzna dla komórek czerniaka, co sugeruje, że gen *pol* jest w czerniaku regulowany właśnie poprzez UVB [27]. W innych badanych komórkach – NHEM, NHEK oraz ludzkich fibroblastach skóry, zarówno poddanych jak i niepoddanych działaniu UVB, wykrywalna była tylko niewielka ilość kopii *pol*, co odzwierciedla konstytutywną i powszechną ekspresję genów HERV także bez względu na czynniki zewnętrzne tj. promieniowanie UVB [27]. Pod wpływem UVB w komórkach czerniaka wzrasta również poziom retrowirusowych białek oraz nasila się proces tworzenia RVLP. Przy użyciu immunofluorescencji zademonstrowano, że ekspresja białka Env HERV-K w liniach komórkowych czerniaka jest wyzwalana przez ekspozycję na odpowiednio wysoki poziom promieniowania UVB – 200 mJ/cm<sup>2</sup> [27]. Jak wcześniej wspomniano, ekspresja białka Env pozwala uniknąć nadzoru immunologicznego, dlatego jego zwiększona ekspresja pod wpływem UV może bezpośrednio przyczynić się do progresji guza poprzez ucieczkę spod nadzoru immunologicznego. W przeciwieństwie do komórek czerniaka, nie wykryto obecności wirusowego białka Env w komórkach kontrolnych zarówno poddanych jak i niepoddanych działaniu UVB [27].

Interpretacja wyników badań dotyczących udziału HERV w procesach patologicznych powinna być wysoce ostrożna, podobnie jak próba określenia patogenetycznej roli egzogennych mikroorganizmów w patogenezie chorób. W związku z tym *Krone i wsp.* (2010) zaproponowali tzw. „molekularne postulaty Kocha” – na wzór klasycznych postulatów Kocha, tyle, że w odniesieniu do HERV, w przypadku których w związku z naturą endogennych retrowirusów tradycyjne postulaty Kocha nie znajdują zastosowania [28].

Autorzy zastrzegają jednak, że aby potwierdzić rolę ochronnego wpływu szczepień oraz strategii immunizacyjnych potrzebne są dalsze badania [28].

## RAK PIERSI

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet i zajmuje też drugie miejsce na liście nowotworów o największej wśród kobiet śmiertelności [29]. Szacuje się, iż w przybliżeniu za 10% przypadków wystąpienia tego nowotworu odpowiada podłoże genetyczne [30], a w około 1/3 przypadków rodzinnego raka piersi występują mutacje genów BRCA1 lub BRCA2 [31]. Odkrycie MMTV (ang. *murine mammary tumor virus* – myszowy wirus guza sutka) i przypisanie mu roli czynnika etiologicznego w rozwoju raka sutka u myszy, [32] skłoniło badaczy do refleksji nad możliwością wystąpienia analogicznego zjawiska u człowieka.

MMTV należy do betaretrowirusów i przenosi się z zakażonej matki na młode myszy przez mleko. Może również przenosić się wertykalnie, w razie zakażenia przez wirusa komórek germinalnych [32]. Na rolę wirusów w patogenezie raka piersi u człowieka zwrócono uwagę po raz pierwszy w połowie XX wieku, kiedy to w ludzkim mleku wykryto cząstki przypomi-

nające wiriony typu B MMTV, powodującego występowanie nowotworów sutka u myszy [33]. Wykrycie w ludzkim mleku aktywności odwrotnej transkryptazy sugerowało, iż cząstki te istotnie są pochodzenia retrowirusowego [34].

Badając komórki ludzkiego raka piersi zaobserwowano fragmenty o budowie i właściwościach charakterystycznych dla retrowirusów (budowa, gęstość, obecność odwrotnej transkryptazy). Wykryto również częściową homologię pomiędzy RNA wyizolowanym z komórek raka piersi z RNA genomu MMTV [35] oraz antygenem reagującym krzyżowo z przeciwciałami skierowanymi przeciwko glikoproteinie 52 (białku Env) MMTV [36]. Co ciekawe, nie zaobserwowano reakcji z wymienionym wyżej przeciwciałem w próbkach z łagodnych rozrostów piersi, prawidłowych tkanek piersi oraz nowotworów złośliwych pochodzących z 13 innych tkanek [37, 38]. Ci sami badacze ustalili później, iż podobieństwo antygenowe dotyczy wyłącznie części polipeptydowej gp52, nie zaś części polisacharydowej [37, 38]. Oznacza to, że w komórkach ludzkiego raka piersi występuje białko o budowie częściowo homologicznej do białka kodowanego przez MMTV, niewykrywalne jednakże w innych nowotworach złośliwych oraz zmianach łagodnych piersi i tkankach prawidłowych [37, 38].

W przeciągu kilku lat pojawiały się publikacje opisujące istnienie w ludzkim DNA sekwencji podobnych do MMTV [39, 40], jednak dopiero prace autorstwa *Masao Ono* (1986) przyniosły przełomowe wyniki. Opisują one istnienie podobieństwa sekwencji HERV-K i MMTV oraz białka env HERV-K do białka Env MMTV i to nie tylko na poziomie sekwencji aminokwasów, ale również budowy strukturalnej. Autorzy ci zasugerowali, że antygen związany z gp52 podlegający ekspresji w raku piersi oraz produkt genu *env* HERV-K to w istocie to samo białko [41, 42].

W 1995 roku *Wang i wsp.* przeprowadzili doświadczenie mające udowodnić błędność powyższej hipotezy [43]. Sugerowali oni, iż częściowa zbieżność genomu HERV-K z genomem MMTV była prawdopodobnie przyczyną mylących wyników badań opierających się na hybrydyzacji DNA czy też wykorzystujących znakowane przeciwciała (z uwagi na wspólne epitopy i reakcję krzyżową). Badacze obeszli ten problem konstruując startery do reakcji PCR komplementarne do regionu genu *env* MMTV o bardzo niskiej homologii z genomem HERV-K10. Sekwencjonowanie otrzymanych w ten sposób fragmentów DNA wykazało istnienie około 95% homologii między badaną sekwencją a genomem MMTV, podczas gdy homologia do genomu HERV-K10 wyniosła niecałe 15% [43]. Wyniki te zostały potwierdzone przez innych naukowców [44].

Domniemany ludzki odpowiednik MMTV wydaje się zatem być pochodzenia egzogenne, jako że jego DNA wykryto niemal wyłącznie w tkankach nowotworowych, w przeciwieństwie do tkanek prawidłowych (~1%) [45]. Źródło i sposób transmisji wirusa podobnego do MMTV u człowieka są jak dotąd nieznane, a przeprowadzone badania nie sugerują w tym względzie analogii ani do dziedzicznego mysiego MMTV (zintegrowany wirus byłby wykrywalny we wszystkich komórkach), ani do episomalnego przenoszenia wirusa z mlekiem matki (w tym przypadku wirus wykrywalny byłby w nabłonkach układu pokarmowego) [45].

Chociaż obecnie coraz rzadziej spekuluje się o udziale HERV-K w procesie indukcji ludzkiego raka piersi, jego ekspre-



sja w tychże tkankach jest niezaprzeczalna i nadal poddawana obserwacjom przez wielu naukowców.

W 2001 roku, grupa badawcza pod kierownictwem *Fenga Wang-Johanninga* poszukiwała antygenów obecnych specyficznym w komórkach raka piersi, mogących stać się potencjalnymi markerami nowotworowymi czy też nawet celem terapii immunologicznej [46]. W swych poszukiwaniach badali oni także ekspresję endogennych retrowirusów, które pojawiały się już w doniesieniach innych naukowców, jako biorące udział w rozwoju wielu ludzkich nowotworów. Były to wirusy ERV-3, HERV-E4-1 oraz wymieniany już wcześniej w tym kontekście HERV-K [46].

W pierwszej części badania, za pomocą reakcji RT-PCR poszukiwano ekspresji genu *env* wspomnianych wirusów zarówno w liniach komórkowych jak i próbkach chirurgicznych usuniętych z raka piersi oraz prawidłowych tkanek [46]. Startery zostały tak skonstruowane, by umożliwiły wykrycie transkryptów kodujących powierzchniowy fragment potencjalnego białka Env. Dodatkowo ekspresję *env* HERV-K wykryto w większości linii komórek rakowych oraz niemal połowie fragmentów raka piersi, uzyskując jednocześnie wynik ujemny we wszystkich próbkach prawidłowych komórek piersi. W żadnej z próbek nie udało się natomiast zaobserwować ekspresji HERV-E4-1 ani ERV-3. Wyniki potwierdzono przy zastosowaniu techniki Northern-Blot oraz hybrydyzacji *in situ* (ISH) otrzymując podobne rezultaty [46].

W celu odpowiedzi na pytanie, czy wykryte transkrypty nie są obciążone żadną mutacją uniemożliwiającą prawidłowe syntetyzowanie wirusowego białka, sklonowano wyizolowane z próbek raka piersi cDNA i przeprowadzono ekspresję białka w warunkach *in vitro* [46]. Cztery z sześciu klonów kodowały białko o przewidzianym wcześniej rozmiarze molekularnym. Wyniki te sugerują, że wykryte transkrypty genu *env* HERV-K nie zawierają istotnych mutacji i stanowią pośredni dowód na możliwość stabilnej ekspresji białka Env HERV-K [46].

Mimo dowodów na istnienie ekspresji genu *env* HERV-K, przez dłuższy czas naukowcy nie potwierdzali obecności produkcji wirusowego białka w ludzkich komórkach raka piersi. W 2002 roku pojawiła się publikacja opisująca swoistą dla HERV-K odpowiedź immunologiczną ze strony limfocytów Tc u chorych na czerniaka złośliwego [19]. Odpowiedź na pytanie czy analogiczna sytuacja zachodzi w przypadku raka piersi pojawiła się dopiero w 2008 roku, w którym to grupa badawcza *Wang-Johanning i wsp.* już wcześniej zajmująca się problematyką HERV-K dokonała znamiennej odkrycia [47].

Za pomocą metod inżynierii genetycznej cytowani autorzy otrzymali monoklonalne przeciwciała skierowane przeciwko powierzchniowej domenie białka Env HERV-K (K-SU), które następnie posłużyły do wykrycia ekspresji białka Env w próbkach i liniach komórkowych raka piersi. Test immunohistochemii przy użyciu przeciwciała o największej swoistości dał wynik dodatni w 85,7% próbek inwazyjnego raka przewodowego piersi. Tylko niewielka ekspresja białka została wykryta w próbkach prawidłowej tkanki piersi (7,14%) [47]. Ekspresja białka Env była zatem znamiennej statystycznie wyższa w próbkach raka w stosunku do próbek prawidłowych. Silną ekspresję wykryto również w próbkach raka śródprzewodowego (DCIS) oraz w przerzutach raka do węzłów chłonnych. W kolejnym etapie,

naukowcom udało się wykryć swoiste dla białka Env HERV-K przeciwciała w surowicy pacjentek chorych na raka piersi. Wykazano obecność przeciwciał skierowanych nie tylko przeciwko białku Env o pełnej długości (K-Env), ale też przeciw domenie powierzchniowej Env (K-SU). Ilość przeciwciał anty-K-SU była większa niż przeciwciał anty-K-Env, co sugeruje, że głównie fragment powierzchniowy białka Env jest uwalniany do układu krążenia wywołując odpowiedź komórek B. Przeciwciała anty-K-SU wykryto w surowicy około 50% pacjentek chorych na raka, a ich miano było znamiennej wyższe niż u pacjentek zdrowych [47].

W dalszej kolejności udowodniono także, że wyizolowane z surowic kobiet chorych na raka piersi limfocyty T cytotoksyczne (Tc-BC) po specyficznej stymulacji antygenami HERV-K wykazują wyższy stopień proliferacji w porównaniu do limfocytów pobranych od osób zdrowych. Limfocyty Tc-BC przejawiały również znaczną aktywność cytolityczną w stosunku do komórek eksponujących antygen K-SU po stymulacji *in vitro* w porównaniu z próbą kontrolną [47].

Powyższe badanie nie tylko wykazało istnienie zjawiska syntezy białka wirusowego HERV-K u pacjentek chorych na raka piersi, lecz także udowodniło jego zdolność do indukowania specyficznej odpowiedzi układu immunologicznego, zarówno humoralnej jak i komórkowej. Ta swoista odpowiedź organizmu na antygeny syntetyzowane wybiórczo w komórkach nowotworowych może stanowić podstawę do praktycznego zastosowania tej wiedzy.

Zjawisko pobudzania reakcji układu odpornościowego u chorych na raka piersi przez antygeny HERV-K może być wykorzystane w celach prognostycznych. Problem został poruszony w 2009 roku przez *Zhao i wsp.* Analiza związku pomiędzy ekspresją białka Env a kliniczną charakterystyką zaawansowania choroby istotnie wykazała liczne korelacje [48]. Ekspresja Env HERV-K była dodatnio skorelowana ze średnicą guza, a także ze stadiem klinicznego zaawansowania choroby (*clinical stage*) oraz liczbą zajętych węzłów chłonnych. Jednocześnie silna ekspresja Env związana była ze znamiennej niższym ogólnym wskaźnikiem przeżycia niż w przypadku średniej lub słabej ekspresji Env. Nie znaleziono natomiast związku z wiekiem, ekspresją receptorów ER/PR ani stopniem histologicznego zaawansowania nowotworu. Analogiczne badanie przeprowadzone na innej grupie pacjentek dało zbliżone wyniki [48].

Wydaje się zatem, że ocena ekspresji Env HERV-K może być przydatna w diagnostyce raka piersi oraz w prognozowaniu przebiegu choroby, obok parametrów wchodzących obecnie w skład klasyfikacji TNM (stopień zaawansowania klinicznego nowotworu). Wykazanie ekspresji białka Env HERV-K u chorych na raka piersi przy jednoczesnym braku tejże ekspresji u osób zdrowych sugeruje, że HERV-K ulega reaktywacji we wczesnym stadium karcynogenezy. Mogą stać za tym zmiany epigenetyczne zachodzące podczas rozwoju nowotworu, takie jak demetylacja uprzednio nieaktywnego wskutek metylacji genomu wirusa, a być może synteza białka wirusowego zachodzi w odpowiedzi na stymulację hormonalną, o czym donoszą dane z literatury [49, 50]. Powyższe badanie nie wykazało jednak związku ekspresji białka Env z obecnością receptorów ER/PR na komórkach nowotworowych. Dodatnia korelacja ekspresji Env ze stadiem klinicznego

zaawansowania oraz liczbą przerzutów do węzłów chłonnych może skłaniać do przypuszczeń, iż owe białko jedynie sprzyja procesowi rozsiewu nowotworowego [48].

W styczniu 2012 roku Wang-Johanning i wsp. opublikowali wyniki badania, które dotyczyło kwestii najważniejszej z punktu widzenia pacjenta – możliwości terapeutycznego wykorzystania monoklonalnych przeciwciał skierowanych przeciwko białku Env w leczeniu raka piersi [51]. Zastosowanie przeciwciała anty-K-SU pozwoliło zaobserwować istotne statystycznie zmniejszenie liczby komórek w kilku liniach komórkowych raka piersi oraz w hodowli komórek pobranych od pacjentki z przerzutu do węzła chłonnego w porównaniu do próbek z grupy kontrolnej, poddanych działaniu przeciwciała anty-IgG. Jednocześnie nie wykazano istotnej zmiany w przypadku linii komórkowej łagodnego guza piersi. Podobne wyniki dało badanie stopnia proliferacji tych komórek po zastosowaniu przeciwciała anty-K-SU w stosunku do anty-IgG. Rezultaty te oznaczają, że przeciwciała anty-K-SU są w stanie specyficznie zahamować proliferację komórek rakowych, a także wywierać na nie efekt cytotoksyczny. Jak ustalono, efekt ten jest skutkiem indukcji apoptozy w mechanizmie aktywacji białka p53 oraz innych proapoptotycznych białek (CDK1A, CDK5, FASLGD i innych) [51].

Wyniki otrzymane w badaniu *in vitro* zostały następnie potwierdzone w badaniu *in vivo* na modelu mysim. Pozbawionym grasicy myszom wszczepiono podskórnie komórki raka piersi, a następnie porównywano objętość guza po dożylnym podaniu przeciwciała anty-K-SU [51]. U zwierząt które otrzymały przeciwciało monoklonalne guzy miały istotnie statystycznie mniejszą objętość w porównaniu do grupy kontrolnej. Co ciekawe, zastosowanie iniekcji osocza anty-HERV-K pozyskanego od myszy immunizowanych białkiem Env pozwoliło zaobserwować efekty analogiczne do podania przeciwciała anty-K-SU. Podobnie jak w badaniu *in vitro*, w komórkach nowotworowych pochodzących z fragmentów mysich guzów wykazano zarówno istotnie zmniejszoną proliferację jak i istotnie zwiększoną apoptozę w grupie badanej w porównaniu z próbą kontrolną [51].

Badanie to wykazało nie tylko skuteczność przeciwciała anty-K-SU w zmniejszeniu proliferacji i indukowaniu apoptozy w komórkach rakowych w warunkach *in vitro* poprzez drogę związaną z białkiem p53, ale także *in vivo* na modelu zwierzęcym [51]. Może to sugerować istotną, choć jeszcze niepoznaną rolę białka Env HERV-K w proliferacji komórek nowotworowych raka piersi. Zdaje się to potwierdzać zwiększona aktywność białka p53 po zastosowaniu anty-K-SU, przy niskiej aktywności tegoż białka obserwowanej bardzo często w komórkach raka piersi. Być może wpływ białka Env na progresję nowotworową wynika z hamowania komórkowych mechanizmów naprawczych oraz programowanej śmierci komórki.

Podsumowując należy stwierdzić, że dokładna rola HERV-K w etiologii raka piersi jak dotąd pozostaje nieznana. Bardziej prawdopodobny jest udział białka Env HERV-K w późniejszych etapach karcynogenezy, kiedy to ulega derepresji być może poprzez mechanizmy epigenetyczne, bądź w reakcji na stymulację hormonalną. Wirusowe białko Env ulega selektywnej ekspresji w komórkach raka piersi w porównaniu do tkanek prawidłowych pochodzących zarówno z marginesu zmian nowotworowych, jak i od zdrowych pacjentów. Wykazano

dotadnią korelację poziomu ekspresji białka Env ze stadiem klinicznego zaawansowania choroby nowotworowej, co może być wykorzystane do oceny prognostycznej [48]. Uzyskano także monoklonalne przeciwciała skierowane przeciwko domenie powierzchniowej Env HERV-K (anty-K-SU), których efekt terapeutyczny potwierdzono zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Przeciwciała te spełniają jednocześnie wszystkie kryteria wymagane od potencjalnego leku immunoterapeutycznego – selektywność wobec antygeny przeciwko któremu jest skierowany oraz wybiórczą ekspresją tegoż antygeny na komórkach nowotworowych w porównaniu z komórkami prawidłowymi [51]. Wydaje się więc, że kolejnym krokiem w kierunku praktycznego zastosowania wspomnianych przeciwciał powinno być przeprowadzenie odpowiednich badań klinicznych.

## WNIOSKI

Endogenne retrowirusy człowieka (HERV) były przez długi czas uważane za sekwencje genetyczne pozbawione znaczenia w regulacji ekspresji genów, na co wskazywałyby ich wysoki stopień zmutowania i negatywna presja selekcyjna. Prowadzone od kilkunastu lat badania wskazują jednak na istotny udział HERV zarówno w niektórych procesach fizjologicznych jak i w patologii, w tym ich istotny udział w onkogenezie. W aspekcie nowotworzenia zbadano i opisano kilka mechanizmów, dzięki którym wykazano udział HERV w patogenezie czerniaka. Być może w przyszłości badanie poziomu ekspresji białka Env HERV-K będzie mogło być wykorzystane jako wskaźnik oraz czynnik prognostyczny w diagnostyce raka piersi [48]. Wirusowe antygeny mogłyby zostać użyte również w pierwotnej profilaktyce przeciwnowotworowej, np. w celu wytworzenia szczepionek chroniących przed czerniakiem [20, 21]. Co więcej, ponieważ w niektórych nowotworach takich jak rak piersi wykazano zjawisko swoistej ekspresji białek HERV, można więc pozyskać swoiste przeciwciała celem ich zastosowania w terapii immunologicznej raka [51]. Wydaje się zatem, że kierunek badań opisany w niniejszym artykule ma duży potencjał kliniczny, a szczepionki i leki przeciwnowotworowe bazujące na antygenach HERV mogą mieć nawet szansę osiągnięcia w najbliższych latach etapu badań klinicznych.

### Wykaz skrótów

RVLP – cząstki przypominające retrowirusy  
 HERV – ludzkie endogenne retrowirusy  
 LTR – długie powtórzenia końcowe  
 CTL, limfocyty Tc – cytotoksyczne limfocyty T  
 NHEM – prawidłowe ludzkie melanocyty naskórkowe  
 NHEK – prawidłowe ludzkie keratynocyty naskórkowe  
 MuLV – mysi wirus białaczki  
 MMTV – mysi wirus guza piersi  
 ORF – otwarta ramka odczytu  
 HTLV-1 – ludzki wirus białaczki T-komórkowej 1  
 TM – przezbłonowa domena białka otoczki Env  
 MeLARV – retrowirus związany z czerniakiem  
 RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą  
 RT – odwrotna transkryptaza  
 K-Env – pełnej długości białko Env HERV-K  
 K-SU – domena powierzchniowa białka Env HERV-K

PIŚMIENICTWO

1. **Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F., La Vecchia C. & Negri C.:** European cancer mortality predictions for the year 2013. *Annals of Oncology*. Published online 12 Feb. 2013.
2. **Parkin D.M.:** The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer*, 2006, 118, 3030-3044.
3. **Weiss R.A.:** The discovery of endogenous retroviruses. *Retrovirology* 2006, 3, 67.
4. **Baltimore D.:** Tumor Viruses: 1974 *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 197439, 1187-1200.
5. **Tristem M.:** Identification and characterization of novel human endogenous retrovirus families by phylogenetic screening of the human genome mapping project database. *J. Virol.* 2000 Apr; 74(8), 3715-3730.
6. **Lander E.S.:** International Human Genome Sequencing Consortium. *Nature* 2001, 409, 860-921.
7. **Mayer J., Meese E.:** Human endogenous retroviruses in the primate lineage and their influence on host genomes. *Cytogenet. Genome Res.* 2005, 110, 448-456.
8. **Stauffer Y., Theiler G., Sperisen P., Lebedev Y., Jongeneel C.V.:** Digital expression profiles of human endogenous retroviral families in normal and cancerous tissues, *Cancer Immunity*, 2004, Vol. 4, 2.
9. **Parseval de N., Lazar V., Casella J.F., Benit L., Heidmann T.:** Survey of human genes of retroviral origin: identification and transcriptome of the genes with coding capacity for complete envelope proteins. *J. Virol.* 2003, 77, 10414-10422.
10. **Bannert N., Kurth R.:** Retroelements and the human genome: new perspective on an old relation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 14572-14579.
11. **Larsson E., Andersson G.:** Beneficial role of human endogenous retroviruses: facts and hypotheses. *Scand. J. Immunol.* 1998, 48, 329-338.
12. **Nelson P.N.:** Demystified. Human endogenous retroviruses, P.N. Carnegie P.R., Martin J., Davari Eijehadi H., Hooley P., Roden D., Rowland-Jones S., Warren P., Astley J., Murray P.G.: *J. Clin. Pathol. Mol. Pathol.* 2003, 56, 11-18.
13. **Birkmayer G.D., Balda B.R., Miller F., Braun-Falco O.:** Virus-like particles in metastases of human malignant melanoma. *Naturwissenschaften* 1972, 59, 369-370.
14. **Hehlmann R., Balda B.R., Spiegelman S.:** Murine and human melanomas containing a high molecular weight RNA associated with an RNA-instructed DNA polymerase. *Int. J. Dermatol.* 1978, 17, 115-122.
15. **Muster T., Waltenberger A., Grassauer A. i wsp.:** An endogenous retrovirus derived from human melanoma cells. *Cancer Res.* 2003, 63, 8735-8741.
16. **Büscher K., Trefzer U., Hofmann M., Sterry W., Kurth R., Denner J.:** Expression of human endogenous retrovirus K in melanomas and melanoma cell lines. *Cancer Res.* 2005, 65, 4172-4180.
17. **Büscher K., Hahn S., Hofmann M. i wsp.:** Expression of the human endogenous retrovirus-K transmembrane envelope, Rec and Np9 proteins in melanomas and melanoma cell lines. *Melanoma Res.* 2006, 16, 223-234.
18. **Denne M., Sauter M., Armbruster V., Licht J.D., Roemer K., Mueller-Lantzsch N.:** Physical and functional interactions of human endogenous retrovirus proteins Np9 and rec with the promyelocytic leukemia zinc finger protein. *J. Virol.* 2007, 81, 5607-1566.
19. **Schiavetti F., Thonnard J., Colau D., Boon T., Coulie P.G.:** A human endogenous retroviral sequence encoding an antigen recognized on melanoma by cytolytic T lymphocytes. *Cancer Res.* 2002, 62, 5510-5516.
20. **Krone B., Kölmel K.F., Henz B.M., Grange J.M.:** Protection against melanoma by vaccination with Bacille Calmette-Guérin (BCG) and/or vaccinia: an epidemiology-based hypothesis on the nature of a melanoma risk factor and its immunological control. *Eur. J. Cancer* 2005, 41, 104-117.
21. **Kölmel K.F., Grange J.M., Krone B. i wsp.:** Prior immunisation of patients with malignant melanoma with vaccinia or BCG is associated with better survival. An European Organization for Research and Treatment of Cancer cohort study on 542 patients. *Eur. J. Cancer* 2005, 41, 118-125.
22. **Mastrangelo G., Krone B., Fadda i wsp.:** Does yellow fever 17D vaccine protect against melanoma? *Vaccine* 2009, 27, 588-591.
23. **Hahn S., Ugurel S., Hanschmann K.M. i wsp.:** Serological response to human endogenous retrovirus K in melanoma patients correlates with survival probability. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2008, 24, 717-723.
24. **Singh S., Kaye S., Gore M.E., McClure M.O., Bunker C.B.:** The role of human endogenous retroviruses in melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2009, 161, 1225-1231.
25. **Serafino A., Balestrieri E., Pierimarchi I. i wsp.:** The activation of human endogenous retrovirus K (HERV-K) is implicated in melanoma cell malignant transformation. *Exp. Cell. Res.* 2009, 315, 849-862.
26. **Mangeny M., Pothlichet J., Renard M., Ducos B., Heidmann T.:** Endogenous retrovirus expression is required for murine melanoma tumor growth in vivo. *Cancer Res.* 2005, 65, 2588-2591.
27. **Schanab O., Humer J., Gleiss A. i wsp.:** Expression of human endogenous retrovirus K is stimulated by ultraviolet radiation in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011, 24, 656-665.
28. **Krone B., Grange J.M.:** Melanoma, Darwinian medicine and the inner world. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010, 136, 1787-1794.
29. **Herbst R.S., Bajorin D.F., Bleiberg H. i wsp.:** American Society of Clinical Oncology. *Clinical Cancer Advances 2005: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening – a report from the American Society of Clinical Oncology.* *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 190-205.
30. **McPherson K., Steel C.M., Dixon J.M.:** ABC of breast diseases. Breast cancer – epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 2000, 321, 624-628.
31. **Hulka B.S., Moorman P.G.:** Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2001, 38, 103-113.
32. **Ekbom A., Hsieh C.C., Trichopoulos D., Yen Y.Y., Petridou E., Adami H.O.:** Breast-feeding and breast cancer in the offspring. *Br. J. Cancer* 1993 Apr; 67(4), 842-845.
33. **Moore D.H.:** Evidence in favor of the existence of human breast cancer virus. *Cancer Res.* 1974 Sep; 34(9), 2322-2329.
34. **Schlom J., Spiegelman S., Moore D.H.:** RNA-Dependent DNA Polymerase Activity in Virus-like Particles Isolated from Human Milk. *Nature* 1971, 231, 97-100.
35. **Axel R., Gulati S.C., Spiegelman S.:** Particles Containing RNA-Instructed DNA Polymerase and Virus-Related RNA in Human Breast Cancers *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1972, 69, 3133-3137.
36. **Mesa-Tejada R., Keydar I., Ramanarayanan M., Ohno T., Fenoglio C., Spiegelman S.:** Detection in human breast carcinomas of an antigen immunologically related to a group-specific antigen of mouse mammary tumor virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978, 75, 1529-1533.
37. **Ohno T., Mesa-Tejada R., Keydar I., Ramanarayanan M., Bausch J., Spiegelman S.:** Human breast carcinoma antigen is immunologically related to the polypeptide of the group-specific glycoprotein of mouse mammary tumor virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1979, 76, 2460-2464.
38. **Keydar I., Ohno T., Nayak R. i wsp.:** Properties of retrovirus-like particles produced by a human breast carcinoma cell line: immunological relationship with mouse mammary tumor virus proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, 81, 4188-4192.
39. **Callahan R., Drohan W., Tronick S., Schlom J.:** Detection and cloning of human DNA sequences related to the mouse mammary tumor virus genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982, 79, 5503-5507.
40. **Westley B., May F.E.B.:** The human genome contains multiple sequences of varying homology to mouse mammary tumor virus DNA. *Gene* 1984, 28, 221-227.
41. **Ono M., Yasunaga T., Miyata T., Ushikubo H.:** Nucleotide sequence of human endogenous retrovirus genome related to the mouse mammary tumor virus genome. *J. Virol.* 1986, 60, 589-598.
42. **Ono M.:** Molecular cloning and long terminal repeat sequences of human endogenous retrovirus genes related to types A and B retrovirus genes. *J. Virol.* 1986, 58, 937-944.
43. **Wang Y., Holland J.F., Bleiweiss I.J. i wsp.:** Detection of Mammary Tumor Virus *ENV* Gene-like Sequences in Human Breast Cancer. *Cancer Res.* 1995, 55, 5173-5179.
44. **Etkind P., Du J., Khan A., Pilliteri J., Wiernik P.H.:** Mouse mammary tumour-like env gene sequences in human breast tumours and in a lymphoma of a breast cancer patient. *Clin. Cancer Res.* 2000, 6, 1273-1278
45. **Melana S.M., Holland J.F., Pogo B.G-T.:** Search for mammary tumour virus-like env sequences in cancer and normal breast from the same individuals. *Clin. Cancer Res.* 2001, 7, 283-284.
46. **Wang-Johanning F., Frost A.R., Johanning G.L., Khazaeli M.B., LoBuglio A.F., Shaw D.R., Strong T.V.:** Expression of human endogenous retrovirus k envelope transcripts in human breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001, 7, 1553-1560.
47. **Wang-Johanning F., Radvanyi L., Rycak K., Plummer J.B., Yan P., Sastry K.J., Piyathilake C.J., Hunt K.K., Johanning G.L.:** Human endogenous retrovirus K triggers an antigen-specific immune response in breast cancer patients. *Cancer Res.* 2008, 68, 5869-5877.

48. **Zhao J., Rycaj K., Geng S. i wsp.:** Expression of Human Endogenous Retrovirus Type K Envelope Protein is a Novel Candidate Prognostic Marker for Human Breast Cancer. *Genes Cancer* 2011, 2, 914–922.
49. **Ono M., Kawakami M., Ushikubo H.:** Stimulation of expression of the human endogenous retrovirus genome by female steroid hormones in human breast cancer cell line T47D. *J. Virol.* 1987, 61, 2059–2062.
50. **Keydar I., Ohno T., Nayak R. i wsp.:** Properties of retrovirus-like particles produced by a human breast carcinoma cell line: immunological relationship with mouse mammary tumor virus proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984, 81, 4188–4192.
51. **Wang-Johanning F., Rycaj K., Plummer J.B. i wsp.:** Immunotherapeutic potential of anti-human endogenous retrovirus-K envelope protein antibodies in targeting breast tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012, 104, 189–210.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

**Grzegorz Machnik**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Katedra Farmakologii

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

40-752 Katowice, ul. Medyków 18

Tel. (+48 32) 208-85-17, fax (+48 32) 252-39-02

e-mail: gmachnik@sum.edu.pl

Pracę nadesłano: 25.04.2013 r.

Przyjęto do druku: 31.05.2013 r.

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## Genetycznie uwarunkowane choroby kory nadnerczy powodujące nadciśnienie tętnicze

### Genetically conditioned disorders of the adrenal cortex causing arterial hypertension

**Robert Krysiak, Bogusław Okopień**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**STRESZCZENIE**

Z uwagi na fakt, iż hormony kory nadnerczy są niezbędne do życia i utrzymania homeostazy, schorzenia kory nadnerczy, jeśli nie zostaną odpowiednio wcześniej rozpoznane i leczone, mogą powodować bardzo poważne konsekwencje zdrowotne. Nadmierne wytwarzanie w organizmie hormonów wykazujących właściwości glukokortykoidowe lub mineralokortykoidowe jest często związane z rozwojem nadciśnienia wtórnego. Znaczący postęp ostatnich lat w zakresie diagnostyki hormonalnej, badań obrazowych oraz technik biologii molekularnej przyczynił się do poprawy rozpoznawania, różnicowania i leczenia różnych schorzeń kory nadnerczy i doprowadził do opisu nowych, zwykle rzadkich, jednostek chorobowych. Ponieważ niektóre z powyższych schorzeń powodować mogą stan zagrożenia życia i w przypadku nieleczenia doprowadzać do wystąpienia poważnych powikłań, kluczowe wydaje się ich uwzględnienie w diagnostyce różnicowej wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego. Dlatego w naszej pracy omawiamy etiopatogenezę, manifestację kliniczną, odchylenia laboratoryjne oraz leczenie wrodzonych schorzeń kory nadnerczy, których występowaniu towarzyszy nadciśnienie tętnicze.

**SŁOWA KLUCZOWE:** rodzinny hiperaldosteronizm pierwotny, zespół pozornego nadmiaru mineralokortykoidów, wrodzony przerost nadnerczy, zespół oporności na glukokortykoidy, zespół Carneya, zespół McCune-Albrighta, etiopatogeneza, diagnostyka różnicowa, leczenie

**ABSTRACT**

Because adrenal cortex hormones are necessary to sustain life and maintain homeostasis, adrenal cortex disorders, if not detected in a timely fashion, can have serious consequences. Excessive production of hormones with mineralocorticoid or glucocorticoid properties is often associated with the development of secondary hypertension. Remarkable progress in the area of hormonal assessment, imaging procedures and molecular biology has improved the diagnosis, differentiation and management of different clinical conditions affecting the adrenal glands and has led to the identification of some new rare disorders. Some of these disorders may result in life-threatening conditions and, if not treated, lead to serious complications, therefore it is essential to consider their presence in a differential diagnosis of secondary hypertension. Therefore, this paper discusses the etiopathogenesis, clinical manifestation, biochemical abnormalities and management of inherited disorders of the adrenal cortex, the presence of which is associated with arterial hypertension.

**KEY WORDS:** familial primary aldosteronism, apparent mineralocorticoid excess, congenital adrenal hyperplasia, glucocorticoid resistance syndrome, Carney syndrome, McCune-Albright syndrome, etiopathogenesis, differential diagnosis, treatment

**Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 354-364****WSTĘP**

Kluczowa rola hormonów kory nadnerczy w regulacji ciśnienia tętniczego powoduje, iż jej choroby należą do najważniejszych czynników etiologicznych wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego. Udział samego tylko hiperaldosteronizmu pierwotnego jest oceniany bowiem na 5-13% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego oraz około 20% przypadków nadciśnienia opornego na leczenie [1]. Z powyższych względów, zagadnienie nadciśnienia w przebiegu chorób nadnerczy było niejednokrotnie podejmowane w opracowaniach innych autorów, które jednakże koncentrowały się zwykle na najważniejszych schorzeniach kory i rdzenia nadnerczy: hi-

peraldosteronizmie pierwotnym, zespole Cushinga oraz guzie chromochłonnym. Udział nadnerczy w regulacji ciśnienia tętniczego jest jednakże znacznie bardziej złożony [1] i dlatego nadciśnienie tętnicze stanowi element wielu, często rzadko występujących, schorzeń nadnerczy, z których niektóre rozwijają się w następstwie mutacji genetycznych. Biorąc pod uwagę fakt, że schorzenia te mogą stanowić poważny problem diagnostyczny, zaś ich leczenie niejednokrotnie wykazuje pewne odmienności, w naszej pracy zdecydowaliśmy się na omówienie rzadkich chorób kory nadnerczy uwarunkowanych genetycznie, których obecność jest związana z możliwością występowania nadciśnienia tętniczego.

## HIPERALDOSTERONIZM RODZINNY

Choć hiperaldosteronizm pierwotny jest uważany za jedną z najczęstszych postaci nadciśnienia tętniczego tylko u nielicznych pacjentów (stanowiących poniżej 1% całej populacji chorych z hiperaldosteronizmem pierwotnym) jego rozwój jest uwarunkowany genetycznie [2]. Postęp w zakresie diagnostyki sprawił, iż przypadki hiperaldosteronizmu rodzinnego można podzielić na trzy główne typy.

### Typ 1

Istotą typu 1 rodzinnego hiperaldosteronizmu, określanego również nazwą hiperaldosteronizmu wrażliwego na glikokortykoidy, jest występowanie zjawiska *crossing-over* pomiędzy genami *CYP11B1* i *CYP11B2*, z których pierwszy jest w warunkach fizjologicznych obecny w warstwie pasmowatej kory nadnerczy (P450c11), warunkując powstawanie kortyzolu, drugi zaś występuje w warstwie kłębkowatej, zaś jego produktem jest syntaza aldosteronu (P450c11Aldo) [3, 4]. Chociaż w szlaku biosyntezy zarówno kortyzolu, jak i aldosteronu znajduje się bowiem etap hydroksylacji w pozycji 11 $\beta$ , jednak obie reakcje odbywają się za pośrednictwem dwóch różnych enzymów, stanowiących produkt dwóch odmiennych genów: *CYP11B1* i *CYP11B2* [5, 6]. Ekspresja genu *CYP11B1* podlega regulacji przez ACTH, w której pośredniczy układ cyklozy adenylowej, natomiast ekspresja genu *CYP11B2* jest w warunkach fizjologicznych regulowana przez angiotensynę II i potas, zaś udział w tym działaniu przypada zmianom stężenia wapnia wewnątrz komórki [4, 7]. Konsekwencją powyższego zjawiska *crossing-over* jest powstanie genu hybrydowego zawierającego 5'-końcowy fragment genu *CYP11B1* i 3'-końcowy fragment genu *CYP11B2*, którego ekspresję stwierdza się w warstwie kłębkowatej [8]. Gen ten posiada unikalną właściwość, gdyż jest odpowiedzialny za syntezę aldosteronu i równocześnie podlega regulacji hormonalnej przez ACTH [6]. Niewyjaśnioną jak dotąd zagadką pozostaje, dlaczego w typie 1 rodzinnego hiperaldosteronizmu nie dochodzi do odruchowego zahamowania wydzielania ACTH pod wpływem kortyzolu lub kortykosteronu, pomimo, że działanie takie wykazuje deksametazon [1].

Pod względem klinicznym typ 1 rodzinnego hiperaldosteronizmu wykazuje wiele podobieństw z innymi postaciami tego schorzenia. Zwraca jednak uwagę znacznie większa predyspozycja do powikłań mózgowych o wczesnym początku, zwłaszcza udaru niedokrwiennego i krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego [2, 9]. Częstym podłożem tych powikłań, rozwijających się często w młodym wieku (niekiedy nawet w pierwszej dekadzie życia), są tętniaki naczyń mózgowych [2, 10]. Z nieustalonych dotąd powodów nasilenie nadciśnienia i ryzyko rozwoju powikłań jest mniejsze, a rokowanie lepsze u kobiet niż mężczyzn (postuluje się wpływ hormonów jajnikowych lub drugiego chromosomu X) [8]. Inną charakterystyczną cechą jest najczęściej prawidłowe stężenie potasu, które może stanowić konsekwencję słabo wyrażonej w hiperaldosteronizmie wrażliwości sekrecji aldosteronu na zmiany stężenia potasu w surowicy [11]. Lepsze poznanie powyższej jednostki klinicznej i co za tym idzie częstsze jej uwzględnianie w diagnostyce różnicowej spowodowało obserwację, iż u części pacjentów wzrost ciśnienia tętniczego ma miejsce dopiero w trzeciej dekadzie życia

oraz iż przebieg nadciśnienia tętniczego jest łagodniejszy, zaś przewidywany okres przeżycia dłuższy u kobiet [7, 9].

### Typ 2

Typ 2 rodzinnego hiperaldosteronizmu jest rozpoznawany wówczas, gdy przypadki pierwotnego hiperaldosteronizmu obserwuje się u dwóch lub więcej członków tej samej rodziny [6]. W przeciwieństwie do typu 1, mechanizm dziedziczenia w typie 2 jest znacznie bardziej złożony i wydaje się wynikać z obecności mutacji różnych genów, w wyniku których dochodzi do wystąpienia gruczolaka lub przerostu nadnerczy [3]. Przynajmniej u części chorych schorzenie to dziedziczy się w sposób autosomalnie dominujący [9]. Wiek ujawnienia się choroby, stosunek kobiet do mężczyzn, nasilenie objawów klinicznych, jak również wyniki badań laboratoryjnych nie wykazują różnic w stosunku do innych postaci hiperaldosteronizmu [12]. Morfologicznie stwierdzać można obecność zarówno gruczolaka, jak i przerostu nadnerczy [8]. Stąd jedynym kryterium diagnostycznym pozostaje wywiad. Warto zwrócić uwagę, iż nasilenie objawów klinicznych może w istotny sposób różnić się pomiędzy chorymi, nawet w tej samej rodzinie [12]. Ponieważ zwłaszcza w ciągu ostatniej dekady obserwowano znaczny wzrost wykrywalności tej postaci hiperaldosteronizmu, obecnie częstość jej występowania ponad dwukrotnie przekracza liczbę chorych z typem 1 [2]. Rolę przyczynową spełniać może mutacja w pozycji p22 chromosomu 7 [8].

### Typ 3

W ostatnich latach opisano nieliczne przypadki hiperaldosteronizmu rodzinnego typu 3. Najbardziej charakterystycznym wykładnikiem tej jednostki chorobowej jest obustronny przerost nadnerczy, których wielkość 3-6-krotnie przekracza wartości obserwowane u osób zdrowych [8]. Przerost ten stanowi konsekwencję powiększenia wymiarów warstwy pasmowatej, podczas gdy warstwa kłębkowata ulega zanikowi [13]. Podobnie jak w innych postaciach nadciśnienia mineralokortykoidowego, początek nadciśnienia przypada na okres dzieciństwa i charakteryzują go wczesne powikłania narządowe [8]. W badaniach laboratoryjnych zwraca uwagę wyjątkowo duże zwiększenie stężenia steroidów hybrydowych: 18-oksokortyzolu i 18-hydroksykortyzolu, które mogą przekraczać wartości prawidłowe nawet 10 000 razy [13]. Drugą typową cechą tego zespołu jest nie tylko brak zahamowania sekrecji aldosteronu pod wpływem deksametazonu, lecz obserwowany niekiedy nawet 2-3-krotny wzrost stężenia aldosteronu po podaniu deksametazonu [8]. Trzecią charakterystyczną cechą jest oporność nadciśnienia na antagonistów aldosteronu [13]. Wydaje się, iż u podłoża przynajmniej niektórych przypadków hiperaldosteronizmu leżeć może mutacja T158A w podjednostce kanału potasowego KCNJ5 [4]. Pomimo iż podłożem tego zespołu nie jest w pełni poznane, cechy biochemiczne jak również morfologia gruczolaka sugerują istnienie defektu bardziej na poziomie różnicowania warstw kory lub wzrostu komórek niż bezpośredniego defektu w zakresie syntezy i wydzielania aldosteronu [8].

### Diagnostyka

W każdym przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu pierwotnego, a więc również w postaciach uwarunkowanych

rodzinnie, obowiązuje trój etapowy schemat postępowania: 1) wykonanie badań przesiewowych (zbadanie poziomu aldosteronu oraz aktywności reninowej osocza i określenie ilorazu aldosteronu/renina); 2) potwierdzenie rozpoznania przez wykazanie „sztywności” wydzielania aldosteronu i reniny (w teście z doustnym lub dożylnym podaniem chlorku sodu, fludrokortyzonem lub kaptoprilem); oraz 3) ustalenie postaci choroby warunkującej jej dalsze leczenie [14].

Największe możliwości w diagnostyce hiperaldosteronizmu pierwotnego dotyczą typu 1, w którym podstawą rozpoznania jest obecnie wykazanie obecności genu hybrydowego w komórkach krwi obwodowej za pomocą metody *Southern blotting* lub za pomocą reakcji polimerazy łańcuchowej [6]. Z uwagi na relatywnie niedużą częstość tego typu wśród chorych z hiperaldosteronizmem pierwotnym uważa się, iż kandydatami do badań w tym kierunku powinny być osoby: 1) u których hiperaldosteronizm pierwotny rozpoznano poniżej 30. roku życia; 2) będące krewnymi chorych z hiperaldosteronizmem wrażliwym na glikokortykoidy; oraz 3) chorzy, w rodzinach których w młodym wieku rozpoznawano nadciśnienie tętnicze powikłane udarem [1]. W przypadku rodzinnego obciążenia tą jednostką chorobową jest obecnie możliwe przeprowadzenie diagnostyki prenatalnej w kierunku tego zespołu [4]. Z uwagi jednak na ograniczoną dostępność badań genetycznych alternatywnym kryterium rozpoznania typu 1 jest wykazanie normalizacji lub spadku stężenia aldosteronu w teście z deksametazonem, uważanym za najbardziej czuły i specyficzny z testów biochemicznych w różnicowaniu z innymi typami hiperaldosteronizmu, łącznie z typem 2 i 3 rodzinnej postaci tej choroby [6]. W przypadku typu 1, po czterech dniach podawania deksametazonu w dawce dobowej 2 mg (0,5 mg co 6 godzin) i po dwugodzinnej pionizacji poprzedzającej pobranie krwi obserwuje się spadek aldosteronemii do 4 ng/dl (111 pmol/l) [6]. Rzadziej wykonywanym testem jest wykazanie wzrostu stężenia aldosteronu po podaniu ACTH lub jego 24-aminokwasowego fragmentu – tetrakozaktydu [10]. Podobnie stosunkowo niewielka wartość przypada ocenie rytmu dobowego aldosteronu, testowi z angiotensyną II oraz ocenie wydalania 18-pochodnych steroidów nadnerczowych [11].

W typie 1 zwraca uwagę równoległość rytmu dobowego aldosteronu i kortyzolu i odwrotny do tego rytmu dobowy aktywności reninowej osocza [11]. Nie obserwuje się za to zwiększenia aldosteronemii w warunkach infuzji egzogennej angiotensyny II jako wynik zmiany struktury regionu promotowego tego genu [12]. Obserwowany u niektórych pacjentów spadek aldosteronemii jest odzwierciedleniem dobowego rytmu wydzielania ACTH [10]. Pacjenci z hiperaldosteronizmem wrażliwym na glukokortykoidy wydają również duże ilości hybrydowych steroidów: 18-hydroksykortyzolu i 18-oksokortyzolu i analogicznych pochodnych kortykosteronu [7]. Ich obecność wynika z faktu, że syntaza aldosteronu obecna w warstwie kłębkowatej powoduje hydroksylację i oksydację kortyzolu w pozycji 18 [10]. Ograniczeniem tego oznaczenia jest obecność powyższych metabolitów (choć zwykle w mniejszych stężeniach) w przypadku występowania gruczolaka wydzielającego aldosteron [7].

Z uwagi na brak charakterystycznych wykładników typu 2, typ ten jest rozpoznawany wyłącznie w oparciu o wywiad dokumentujący obecność w rodzinie co najmniej dwóch przypadków hiperaldosteronizmu pierwotnego, najlepiej w dwóch

pokoleniach i po wykluczeniu typu 1 i 3 [2]. Natomiast typ 3 jest rozpoznawany w chwili obecnej jedynie w oparciu o charakterystyczną konstelację kliniczną [13]. W rozpoznaniu wykluczyć należy jednak obecność genu hybrydowego *CYP11B1/2* [8]. Pomimo wykazania mutacji, badania genetyczne w obu tych postaciach hiperaldosteronizmu nie znajdują w chwili obecnej większego wykorzystania praktycznego.

## Leczenie

W leczeniu typu 1 zastosowanie znajduje deksametazon, podawany najczęściej w dawce dobowej 0,5-2 mg [5]. Jednak zdaniem niektórych autorów dawki te mogą sprzyjać wystąpieniu zespołu Cushinga oraz zahamowaniu wzrostu [5]. Stąd część autorów preferuje stosowanie niższych dawek dobowych deksametazonu (0,125-0,25 mg) lub – alternatywnie – podawanie prednizolonu w dawce dobowej 2,5-5 mg [10]. Dawki te są efektywne w normalizacji wartości ciśnienia tętniczego oraz innych objawów klinicznych, jak również zmniejszają ryzyko wystąpienia i nasilenie objawów steroidoterapii [4]. Jednak często nie normalizują odchyłeń biochemicznych. Nie można w związku z tym wykluczyć, iż w takiej sytuacji dochodzi do utrzymania się niektórych niekorzystnych objawów nadmiaru aldosteronu w tkankach (zwłaszcza układzie sercowo-naczyniowym), tym bardziej, iż wykazuje on udowodnione działania pozagenomowe [5]. Ryzyko to można zminimalizować przez regularne monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz okresowe badania echokardiograficzne [5]. Chorzy, u których występują przeciwwskazania do podawania glukokortykoidów, powinni otrzymywać antagonistę lub pseudoantagonistę aldosteronu [8]. Wskazana jest również dieta niskosodowa [8].

W typie 2 leczenie nie różni się od leczenia innych postaci hiperaldosteronizmu i polega na adrenalectomii w przypadku wykazania lateralizacji zmiany lub stosowaniu antagonistów aldosteronu w przypadku przerostu [6]. Jedyną – jak na chwilę obecną – formą terapii typu 3 jest obustronna adrenalectomia z następczą substytucją hormonalną [8].

## ZESPÓŁ POZORNEGO NADMIARU MINERALOKORTYKOIDÓW

### Etiopatogeneza

Zespół pozornego nadmiaru mineralokortykoidów (*apparent mineralocorticoid excess*) jest dziedzicznym autosomalnie recesywnie schorzeniem, u podłoża którego leży niedobór typu 2 dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej [15]. Wzajemne przekształcenie w organizmie człowieka kortyzolu i kortyzonu, podobnie jak interkonwersja u gryzoni kortykosteronu i dehydrokortykosteronu, są możliwe dzięki istnieniu dwóch izoform dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej, różniących się lokalizacją narządową oraz funkcją biologiczną [16]. Typ 1 dehydrogenazy, będący produktem genu *HSD11B1*, jest obecny przede wszystkim w wątrobie, tkance tłuszczowej i gonadach, wykazując działanie oksoreduktazy wytwarzającej kortyzol z kortyzonu [17]. Z kolei typ 2, występuje głównie w nerce (cewka zbiorcza i dystalna, w mniejszym stopniu cienki i gruby odcinek pętli nefronu oraz komórki mięśni gładkich naczyń nerkowych), jak również w innych narządach (ślinianki, jeli- to czcze, końcowy odcinek okrężnicy oraz łożysko), których

wspólną cechą jest ważna rola w działaniu mineralokortykoidów [18]. Wykazywana przez ten izoenzym zdolność dehydrogenazowa umożliwia bowiem przekształcenie w tych tkankach kortyzolu do kortyzonu, zapobiegając tym samym pobudzeniu receptora mineralokortykoidowego przez kortyzol, pomimo podobnego powinowactwa kortyzolu i aldosteronu do tego receptora w warunkach *in vitro* [16]. Rola tego enzymu jest więc istotna, tym bardziej, iż stężenie kortyzolu u ludzi i kortykosteronu u gryzoni jest rzędu 2-3 wielkości większe od stężenia aldosteronu [19, 20]. Dobrze obrazują to przypadki ACTH-zależnego zespołu Cushinga, zwłaszcza te, które rozwijają się na podłożu ektopowego wydzielania tego hormonu. U chorych tych w warunkach bardzo wysokich stężeń kortyzolu dochodzi do objawów nadczynności mineralokortykoidowej, pomimo prawidłowego lub niskiego poziomu aldosteronu, jako wyniku przekroczenia poziomu wysycenia aktywności typu 2 dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej [21]. Dowodem roli powyższego enzymu w fizjologicznej inaktywacji kortyzolu są również obserwacje pacjentów z chorobą Cushinga uwarunkowaną nadmierną produkcją ACTH, u których bardzo wysokie poziomy kortyzolu przekraczają możliwości regulacyjne enzymu i tym samym doprowadzają do obrazu nadczynności mineralokortykoidowej [17, 22].

### Obraz kliniczny

Charakterystyczną cechą zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów jest nadciśnienie tętnicze oraz wykładniki hipokaliemii. Nadciśnienie tętnicze, u chorych z tym zespołem, charakteryzuje wczesny początek oraz ciężki przebieg [15]. Zwraca uwagę częsty rozwój powikłań nadciśnienia, zwłaszcza powikłań ze strony naczyń mózgowych [23]. Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego obserwuje się w przypadku zastosowania diety niskosolnej lub antagonistów receptora mineralokortykoidowego [24], podczas gdy wzrost ciśnienia tętniczego jest stwierdzany pod wpływem hydrokortyzonu oraz ACTH [23]. Nie obserwuje się natomiast wzrostu wartości ciśnienia tętniczego pod wpływem aldosteronu, co jest przypisywane wysyceniu receptora mineralokortykoidowego przez kortyzol [25]. Stopień nadciśnienia tętniczego koreluje ze stopniem niedoboru dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej [26].

Do innych objawów klinicznych tego zespołu należą wykładniki kliniczne hipokaliemii (poliuria z wtórną polidypsją, osłabienie mięśniowe oraz rhabdomyoliza), niska masa urodzeniowa, zahamowanie rozwoju fizycznego, kamica nerkowa oraz zwapnienia miąższu nerek [15]. Niska masa urodzeniowa, obserwowana u większości dzieci matek z wrodzonym zespołem pozornego nadmiaru mineralokortykoidów, wynika najprawdopodobniej z niedoboru dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej w łożysku, w wyniku którego dochodzi do zwiększonego przenikania glukokortykoidów przez barierę łożyskową, ich kumulacji w organizmie płodu i w konsekwencji do zahamowania wzrostu płodu [21].

Wyniki badań ostatnich lat wskazują, że stopień nadciśnienia koreluje z aktywnością i że u niektórych osób będących heterozygotami występuje izolowane nadciśnienie tętnicze o późniejszym początku i znacznie łagodniejszym przebiegu niż u homozygot, któremu nie towarzyszą inne objawy kliniczne tego zespołu [22].

### Diagnostyka

W badaniach dodatkowych chorych z zespołem pozornego nadmiaru mineralokortykoidów obserwuje się hipokaliemię, niską aktywność reninową osocza oraz obniżone stężenie aldosteronu w surowicy [25, 26]. Przedstawiona powyżej konstelacja wyników nie jest jednak swoista dla tego zespołu. Stąd też najistotniejsze znaczenie w diagnostyce przypada wykazaniu wzrostu stosunku wolnego kortyzolu do wolnego kortyzonu w dobowej zbiórce moczu, ocenianego metodą chromatografii gazowej [18]. W analizie moczu z zastosowaniem chromatografii gazowej zwraca ponadto uwagę zwiększenie wydalanie zredukowanych w pierścieniu A metabolitów kortyzolu, podczas gdy analogiczne metabolity kortyzonu są albo nieobecne, albo też stwierdzane w śladowych ilościach [15]. Stąd mieszczący się u zdrowych osób w pobliżu 1 stosunek stężeń 5 $\alpha$ +5 $\beta$  tetrahydrokortyzolu/tetrahydrokortyzonu, w zespole pozornego nadmiaru mineralokortykoidów ulega zwiększeniu do 6-50 razy [22]. Należy jednak pamiętać o ograniczeniach tego badania wynikających z roli w regulacji powyższego stosunku aktywności typu 1 dehydrogenazy w wątrobie [18]. Za pomocą technik znakowania trytem wykazać można wydłużenie okresu biologicznego półtrwania kortyzolu z około 80 do 120-190 minut [25]. Znakiem kortyzon podawany pacjentom jest wydalany wyłącznie jako kortyzol i inne metabolity zredukowane w pozycji 11 [23]. Natomiast stężenie kortyzolu w surowicy jest prawidłowe jako konsekwencją hamującego wpływu kortyzolu na własną syntezę i wydzielanie, stąd ocena stężenia tego hormonu nie ma istotnego znaczenia praktycznego [20].

W bardzo rzadkich przypadkach tzw. typu II zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów zwraca uwagę wydłużenie okresu półtrwania kortyzolu, pomimo niezmięnionej wartości stosunku stężeń 5 $\alpha$ +5 $\beta$  tetrahydrokortyzolu/tetrahydrokortyzonu [22]. Uważa się, iż u jego podłoża leży defekt w redukcji w pierścieniu A [21].

### Leczenie

W leczeniu zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów zastosowanie znajduje dieta niskosodowa, uzupełnianie niedoboru potasu oraz stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego, choć przedział dawek, w których stosuje się te leki jest bardzo zmienny (niekiedy dawki są wysokie) [24, 26]. Pewne korzyści przynosi podawanie leków będących bezpośrednimi inhibitorami kanału nabłonkowego w nerkach – triamterenu i amiloridu [18] oraz antagonisty kanału wapniowego – nifedypiny [23]. Stosowanie amiloridu lub triamterenu jest uzasadnione szczególnie w przypadkach, gdy istnieją trudności w różnicowaniu z zespołem Liddle'a, będącym rzadkim schorzeniem wrodzonym nerek, dziedziczącym się autosomalnie dominująco, u podłoża którego leży nadmierna aktywacja tzw. nabłonkowego kanału sodowego (ENaC) i którego obraz jest podobny do stanów nadmiaru mineralokortykoidów [20]. Korzystny efekt przynosić może podawanie deksametazonu, będącego lekiem efektywnie obniżającym kortyzolemię, ale równocześnie pozbawionym wpływu na receptor mineralokortykoidowy [26]. Istnieją również dane, iż kaptopril zwiększa aktywność dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej i dlatego może on znaleźć wykorzystanie w przypadku częściowo zachowanej aktywności tego enzymu [25].



## WRODZONY PRZEROST NADNERCZY

Wrodzony przerost nadnerczy stanowi grupę chorób, uwarunkowanych niedoborem enzymów szlaku biosyntezy kortyzolu, u których w następstwie odruchowego wzrostu wydzielania ACTH może dochodzić do nadmiernej sekrecji androgenów nadnerczowych. Nadciśnienie tętnicze jest charakterystyczne dla niedoboru 11 $\beta$ -hydroksylazy oraz 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy. Należy podkreślić, iż do jego rozwoju dochodzić może również u nielicznej, gdyż ocenianej na 9%, grupie pacjentów z najczęstszą postacią wrodzonego przerostu nadnerczy – niedoborem 21-hydroksylazy [27], chociaż w przypadku oceny za pomocą 24-godzinnego zapisu ciśnienia metodą Holtera nieprawidłowo wysokie wartości ciśnień skurczowych i rozkurczowych opisywano nawet u odpowiednio 58 i 24% pacjentów [28]. Nadciśnienie tętnicze w takich przypadkach nie wydaje się jednak stanowić konsekwencji samego defektu enzymatycznego, predysponującego do hipotonii [29]. Wydaje się najprawdopodobniej wynikać z jatrogennego działania nadmiaru fludrokortyzonu i glukokortykoidów [27]. Stosowane obecnie kryteria monitorowania leczenia nie odzwierciedlają bowiem w pełni efektywności i bezpieczeństwa terapii tymi lekami. Podawanie zbyt dużych dawek fludrokortyzonu może sprzyjać retencji płynów, zaś stosowanie zbyt dużych dawek glukokortykoidów może doprowadzać do otyłości trzewnej i insulinooporności [30].

## NIEDOBÓR 11 $\beta$ -HYDROKSYLAZY

Niedobór 11 $\beta$ -hydroksylazy stanowi 5-8% wszystkich przypadków wrodzonego przerostu nadnerczy [31]. Ocenia się, że powyższe schorzenie dotyka 1 osoby na 100 000 [32]. W pewnych grupach etnicznych jednak, do których należą Żydzi marokańscy oraz Berberowie zamieszkujący Atlas, zapadalność na to schorzenie jest znacznie większa, gdyż szacuje się ją na 1 przypadek na 5000-7000 osób [32]. Zmniejszenia aktywności 11 $\beta$ -hydroksylazy stanowi konsekwencję mutacji genu *CYP11B1* [33].

Nadciśnienie tętnicze rozwija się zwykle w pierwszych latach życia i dotyka 2/3 chorych na klasyczną postać tego schorzenia [33]. Odpowiada ono najczęściej nadciśnieniu łagodnemu lub umiarkowanemu, chociaż u co trzeciej osoby dochodzić może do przerostu lewej komory lub zmian na dnie oka [32, 33]. Istnieją również opisy powikłań mózgowych zakończonych zgonem, często o wczesnym początku [34]. Należy wyraźnie podkreślić, że niedobór potasu oraz wynikające z tego osłabienie i skurcze mięśniowe, choć typowe, nie mogą być uznane za kryterium niezbędne do rozpoznania niedoboru 11 $\beta$ -hydroksylazy, ponieważ u wielu chorych z tym defektem steroidogenezy nie stwierdza się ich obecności [32, 35]. U podłoża nadciśnienia tętniczego leży nadmierna kumulacja sodu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i cechy zwiększenia objętości przestrzeni płynowych, spowodowane nadmiernym gromadzeniem związków wykazujących aktywność mineralokortykoidową [30, 34].

Brakuje zgody co do udziału poszczególnych prekursorów hormonalnych w rozwoju nadciśnienia. Najczęściej rolę przyczynową przypisuje się dezoksykortykosteronowi, który sprzyja resorpcji sodu, utracie potasu oraz zwiększeniu objętości przestrzeni płynowych [29, 36]. Przeciwno roli tego hor-

monu przemawia jednak tylko niewielka korelacja pomiędzy jego stężeniem w osoczu a wartością ciśnienia tętniczego, jak również słaby efekt hipertensyjogenny dezoksykortykosteronu u ludzi [34, 37]. Istnieją również sugestie, iż za wzrost ciśnienia w przypadku powyższego defektu enzymatycznego odpowiada 18-hydroksy- i 19-nor- pochodne kortykosteronu [37]. Nie ma on natomiast związku z działaniem samego aldosteronu, które podobnie jak aktywność reninowa osocza są zmniejszone [36]. Przyczyną niskiej aldosteronemii – poza zmniejszeniem aktywności reninowej osocza – jest fakt, iż synteza aldosteronu wymaga 11 $\beta$ -hydroksylacji [30].

W rzadkich przypadkach niedoboru 11 $\beta$ -hydroksylazy obserwuje się tendencję do hipotonii, sugerującej istnienie niedoboru mineralokortykoidów [38]. U jej podłoża leży nadwrażliwość na steroidy wykazujące działanie natriuretyczne (zwłaszcza progesteron oraz pochodne steroidowe hydroksylowane w pozycji 16) [31].

Ponieważ 11 $\beta$ -hydroksylaza jest enzymem nieodgrywającym roli w steroidogenezie w gonadach, w schorzeniu nie obserwuje się cech niedomogi hormonalnej gonad [31]. W warunkach jednak zwiększenia sekrecji ACTH dochodzi do nasilenia androgeny nadnerczowej. Konsekwencją nadmiaru androgenów nadnerczowych są cechy wirylizacji płodów żeńskich, takie jak: klitoromegalia, pogrubienie i skrotalizacja warg sromowych, a w najcięższych przypadkach rozwój obojnactwa rzekomego [37]. Nie obserwuje się jednak zaburzeń rozwoju jajników, jajowodów i macicy, stąd w przypadku leczenia chirurgicznego istnieje możliwość przywrócenia czynności reprodukcyjnych [38]. U płodów męskich w chwili urodzenia nie stwierdza się zwykle nieprawidłowości i dlatego pierwszym objawem może być u nich przedwczesne dojrzewanie płciowe [37]. Przedwczesny rozwój płciowy może dotyczyć również dziewcząt, ma jednak wówczas charakter heteroseksualny [39]. Ponadto, z uwagi na hamujący wpływ na aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej, niedobór 11 $\beta$ -hydroksylazy sprzyjać może wystąpieniu zaburzeń miesiączkowania o typie *amenorrhea/oligomenorrhea* u kobiet oraz zmniejszeniu spermatogenezy u mężczyzn [37].

## Diagnostyka

Rozpoznanie niedoboru 11 $\beta$ -hydroksylazy opiera się na wykazaniu zwiększonego stężenia 11-dezoksykortykosteronu i 11-dezoksykortyzolu [39]. Stężenie tych związków powinno co najmniej trzykrotnie przekraczać górną granicę normy. W wątpliwych przypadkach wykonuje się test z tetrakozaktydem [32]. Należy pamiętać, że w łagodnych postaciach niedoboru 11 $\beta$ -hydroksylazy można obserwować izolowane zwiększenie stężenia wyłącznie dezoksykortykosteronu lub tylko kortykosteronu [38]. Zwraca również uwagę zwiększone wydalenie z moczem zredukowanych metabolitów dezoksykortyzolu i dezoksykortykosteronu – tetrahydrodezoksykortyzolu oraz tetrahydrodezoksykortykosteronu oraz – co jednak jest mniej swoiste – zwiększone wydalenie całkowitych 17-ketosteroidów [31, 38]. Po podaniu deksametazonu dochodzi do spadku stężeń ACTH, dezoksykortyzolu, dezoksykortykosteronu, normalizacji aktywności reninowej osocza oraz stężenia aldosteronu [39]. W przeciwieństwie do najczęstszej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy – niedoboru 21-hydroksylazy, u hetero-

zygot nie stwierdza się obecności odchyień od normy, zarówno w warunkach wyjściowych, jak i po podaniu tetrakozaktydu [37, 38]. W diagnostyce prenatalnej sugestywnie jest wykrycie zwiększonych stężeń 11-dezoksykortyzolu w płynie owodniowym [33] oraz wykazanie mutacji genu *P450c11* w materiale pochodzącym z kosmków kosmówki [33].

## Leczenie

W terapii niedoboru 11 $\beta$ -hydroksylazy stosuje się hydrokortyzon, najczęściej w dawce dobowej 15-20 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała [36]. Istnieją jednak zwolennicy stosowania innych glukokortykoidów, zwłaszcza deksametazonu [30]. Poza normalizacją ciśnienia stosowanie tych leków normalizuje stężenie potasu, a także likwiduje nadmiar androgenów [36]. W celu określenia efektywności terapii dokonuje się oceny stężenia 11-dezoksykortyzolu, aktywności reninowej osocza oraz androgenów nadnerczowych [35, 39].

Jeśli jednak postępowanie takie nie powoduje pełnej normalizacji ciśnienia tętniczego stosuje się dodatkowo leki hipotensyjne, z których najlepszą efektywność wykazują antagoniści aldosteronu (spironolakton, eplerenon) oraz antagoniści wapnia [31, 37]. Mniej korzystne wydają się za to inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, leki  $\beta$ -adrenolityczne oraz diuretyki tiazydowe i pętlowe z uwagi na niską aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz w przypadku leków moczopędnych zwiększone ryzyko wystąpienia hipokaliemii [36].

## NIEDOBÓR 17 $\alpha$ -HYDROKSYLAZY/17,20-LIAZY

Niedobór 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy (P450c17) jest obserwowany rzadziej od poprzedniej jednostki chorobowej, gdyż jego częstość ocenia się na 1% wszystkich przypadków wrodzonego przerostu nadnerczy [39]. Enzym ten katalizuje dwie istotne reakcje steroidogenezy nadnerczowej i gonadalnej: hydroksylację progesteronu i pregnenolonu oraz rozłożenie wiązania C17-C20 z wytworzeniem dehydroepiandrosteronu oraz androstendionu [40]. Tak więc w warunkach niedoboru powyższego enzymu zaburzeniu ulega synteza glukokortykoidów i androgenów, podczas gdy funkcja warstwy kłębkowatej nie jest upośledzona, a często nawet zwiększona. Najwięcej przypadków tego zespołu opisano w Brazylii i Japonii [41]. Łączna liczba opisanych przypadków przekracza 130, natomiast liczba stwierdzonych mutacji genu *CYP17* wynosi około 50 [41]. Nie wykazano jednak istnienia korelacji pomiędzy typem defektu oraz nasileniem objawów klinicznych [42]. W pojedynczych przypadkach obserwowano również izolowany niedobór 17,20-liazy przy zachowanej prawidłowej aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazowej, który jednak nie wiązał się ze wzrostem wartości ciśnienia tętniczego [43].

Typowym wykładnikiem tej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy jest współistnienie nadciśnienia tętniczego z zasadowicą hipokaliemiczną [24, 44]. Z klinicznego punktu widzenia obraz jest bardzo zbliżony do obserwowanego w hiperaldosteronizmie pierwotnym. Początek nadciśnienia tętniczego i jego nasilenie wykazuje różnice w zależności od wieku i stopnia zaawansowania [40]. W przeciwieństwie jednak do drugiej z powyższych jednostek klinicznych niskiej aktywności reninowej osocza towarzyszy niskie stężenie aldosteronu [24, 44]. Dodatkowym czynnikiem odpowiedzialnym za niedobór aldosteronu jest najprawdopodobniej hipokaliemia indukowa-

na przez dezoksykortykosteron i kortykosteron [42]. Jedynie w rzadkich przypadkach tego zespołu, zwłaszcza cięższych jego postaciach, stężenie aldosteronu mieściło się w granicach normy albo było nawet nieco podwyższone [41]. Wzrost aldosteronemii był w tych przypadkach konsekwencją zwiększenia aktywności syntazy aldosteronu [40, 41].

Pomimo niedostatecznej sekrecji kortyzolu nie stwierdza się wykładników niewydolności glukokortykoidowej nadnerczy. Najprawdopodobniej stanowi to konsekwencję pobudzenia receptora glukokortykoidowego w warunkach wyraźnie podwyższonych stężeń kortykosteronu [37].

Inną zmienną cechą niedoboru 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy są konsekwencje klinicznie niedoboru androgenów nadnerczowych. W chwili urodzenia u chłopców występować mogą cechy obojnactwa rzekomego dotyczącego zewnętrznych narządów płciowych. Nie stwierdza się jednak cech rozwoju macicy oraz jajowodów, co jest przypisywane obecnej sekrecji hormonu hamującego rozwój struktur wywodzących się z przewodu Millera [43]. Dziewczynki rodzą się zwykle z prawidłowo ukształtowanymi zewnętrznymi narządami płciowymi i dlatego u części chorych nie udaje się rozpoznać niedoboru 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy aż do okresu, w którym występuje zwykle pokwitanie [39]. W późniejszym wieku u 50% chłopców rozwija się ginekomastia, w której powstawaniu rolę odgrywa wzrost stężenia estrogenów [29]. Natomiast u dziewcząt w okresie pokwitania nie dochodzi zwykle do rozwoju drugorzędowych cech płciowych i w każdym takim przypadku należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku powyższego defektu enzymatycznego [39, 40].

## Diagnostyka

Za niedoborem 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy przemawia występowanie nadciśnienia mineralokortykoidowego współistniejącego z niską aktywnością reninową osocza i obniżonym stężeniem aldosteronu [42]. W przeciwieństwie do aldosteronu stwierdza się bardzo wysokie stężenie kortykosteronu oraz wysokie stężenie dezoksykortykosteronu, jak również zwiększone wydalanie z moczem metabolitów obu związków [39]. Zwracają ponadto uwagę wykładniki hipogonadyzmu hipergonadotropowego wynikającego z obniżonego wytwarzania hormonów płciowych [29]. Podobnie jak w innych postaciach wrodzonego przerostu nadnerczy powyższe odchylenia ustępują po zastosowaniu deksametazonu lub innego glukokortykoidu [42].

## Leczenie

Zasady leczenia niedoboru 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy są podobne do leczenia niedoboru 11 $\beta$ -hydroksylazy i polegają na przewlekłym stosowaniu glukokortykoidów [24]. Jeśli postępowanie to nie spowoduje normalizacji nadciśnienia dodaje się zwykle antagonistę aldosteronu oraz (zwykle jako postępowanie kolejnego rzutu) antagonistę wapnia [39, 41]. Z uwagi na hipogonadyzm uzasadnione jest stosowanie u mężczyzn androgenów, zaś u kobiet estradiolu [29]. U mężczyzn wskazane jest również – zwłaszcza w przypadku obecności jąder w jamie brzusznej, kanale pachwinowym czy też w fałdach wargowo-mosznowych – wykonanie gonadektomii, gdyż postępowanie takie minimalizuje ryzyko rozwoju w nich nowotworów [41, 44].

## ZESPÓŁ OPORNOŚCI NA GLUKOKORTYKOIDY

Nadciśnienie tętnicze stanowi składową zespołu oporności na glukokortykoidy, który charakteryzuje się częściowym, choć uogólnionym upośledzeniem działania receptorowego glukokortykoidów [45]. Podobnie jak we wrodzonym przeroście nadnerczy, odpowiedzią organizmu na stan tkankowego niedoboru tych hormonów jest zwiększenie wydzielania ACTH i wtórnie hormonów warstwy kłębkowatej, pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy [46]. W konsekwencji ujawniają się cechy różnie wyrażonej niedoczynności glukokortykoidowej nadnerczy współistniejącej z wykładnikami klinicznymi nadmiaru androgenów nadnerczowych oraz dyskretnie zwykle zaznaczoną nadczynnością mineralokortykoidową [47].

Manifestacja kliniczna w istotnym stopniu zależy od stopnia oporności, który może być różny: od łagodnego do ciężkiego, przy czym zawsze ma charakter częściowy [48]. Całkowita oporność wydaje się bowiem uniemożliwiać przeżycie [49]. Poza samym stopniem oporności na glukokortykoidy w determinowaniu obrazu klinicznego odgrywa różna wrażliwość tkanek na mineralokortykoidy oraz androgeny nadnerczowe [50].

Nadciśnienie tętnicze z jednej strony stanowi konsekwencję stymulującego wpływu wysokich stężeń ACTH na syntezę mineralokortykoidów, z drugiej zaś strony jest efektem kumulacji w organizmie kortyzolu oraz prekursorów aldosteronu i kortyzolu wykazujących pewien efekt hipertensyjenny, zwłaszcza dezoksykortykosteronu, którego stężenie przekracza górną granicę normy 2-4-krotnie [50]. Ponieważ zarówno kortyzol, jak i dezoksykortykosteron wykazują zdolność pobudzania receptora mineralokortykoidowego w dystalnym odcinku cewki nerkowej, nadciśnieniu w tym zespole towarzyszy często zasadowica hipokaliemiczna oraz wzrost objętości przestrzeni płynowych [46, 48]. Mniej przekonywujący jest udział kortykosteronu, natomiast roli takiej nie spełnia aldosteron, którego stężenie w tym zespole jest niskie [49, 51].

Do innych objawów klinicznych zespołu oporności na glukokortykoidy należą przewlekłe zmęczenie, wynikające najprawdopodobniej z niedoboru glukokortykoidów w ośrodkowym układzie nerwowym, jak również wykładniki hiperandrogenizmu – u kobiet: trądzik, hirsutyzm, rzadkie miesiączkowanie i niepłodność anowulacyjna, natomiast u mężczyzn łysienie, zaburzenia spermatogenezy czy niepłodność [47, 49]. W ich postawianiu istotną rolę wydaje się odgrywać niskie stężenie FSH wtórne do nadmiaru androgenów, jak również przerost reszt nadnerczowych w gonadach, stanowiący konsekwencję wysokich stężeń ACTH [45]. U chłopców dochodzić ponadto może do przedwczesnego izoseksualnego, zaś u dziewczynek przedwczesnego heteroseksualnego dojrzewania płciowego oraz bardzo rzadko obojnactwa rzekomego [49]. Teoretycznym ryzykiem wypływającym z wysokich stężeń ACTH jest możliwość rozwoju gruczolaka z komórek kortykotropowych [47]. W znacznej części przypadków rozpoznanie stawiano jednak przypadkowo [46].

### Diagnostyka

Podstawą rozpoznania zespołu oporności na glukokortykoidy jest wykazanie podwyższonego stężenia kortyzolu i ACTH w osoczu u osoby, u której klinicznie nie stwierdza się cech

zespołu Cushinga [52]. Stopień wzrostu obu tych hormonów może być różny, niekiedy nawet bardzo wyraźny [52]. U niektórych pacjentów stężenie ACTH mieścić się może w granicach normy, jednak nawet wówczas współistnieje ono z nadmierną kortyzolemią [45]. Rytm dobowy obu hormonów jest zachowany, choć stężenia kortyzolu i ACTH są w ciągu doby wyższe niż u osób zdrowych [46]. W testach czynnościowych: teście hipoglikemii poadrenalinowej i teście z tetrakozaktydem zwraca uwagę zachowana reaktywność na bodźce prowokacyjne [45]. Natomiast w teście z małą dawką deksametazonu (1 mg) nie obserwuje się spadku stężenia kortyzolu poniżej 1,8 µg/dl [46]. W stosunku do norm referencyjnych wyższe są również stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu (i wolnego dehydroepiandrosteronu), androstendionu, dezoksykortyzolu, dezoksykortykosteronu oraz kortykosteronu [47]. Natomiast aktywność reninowa osocza i aldosteronemia są niskie [50, 52]. W przypadku wątpliwości diagnostycznych w wyspecjalizowanych ośrodkach dokonuje się oceny wbudowywania znakowanej tymidyny oraz wiązania deksametazonu przez jednojądrzaste komórki krwi obwodowej lub kultury fibroblastów skóry, które w zespole oporności na glukokortykoidy są upośledzone [45]. W wybranych przypadkach potwierdzenie rozpoznania umożliwia wykonanie sekwencjonowania genomowego DNA lub komplementarnego DNA [47].

W diagnostyce różnicowej z zespołem Cushinga zwraca uwagę prawidłowa, a niekiedy nawet zwiększona gęstość mineralna tkanki kostnej, jako konsekwencja nadmiaru androgenów nadnerczowych i ich produktów, jak również wzrost wydzielania TSH po podaniu tyreoliberyny oraz wzrost wydzielania kortyzolu, ACTH i hormonu wzrostu w teście hipoglikemii poadrenalinowej [49, 51]. Niezbędne jest również wykluczenie stanów hiperestrogenizmu (w tym ciąży), z uwagi na stymulujący wpływ estrogenów na stężenie globuliny wiążącej kortykosteroidy, będącej głównym białkiem transportowym kortyzolu. Podwyższone stężenie tego białka zawiązać bowiem może wynik oznaczenia kortyzolemii, gdyż w przeciwieństwie do moczu w osoczu jest oznaczany całkowity kortyzol [52]. W wątpliwych przypadkach należy dokonać oceny stężeń wolnego kortyzolu i/lub globuliny wiążącej kortykosteroidy [49].

### Leczenie

Jedyną skuteczną formą leczenia zespołu oporności na glukokortykoidy jest stosowanie deksametazonu i takie leczenie jest podejmowane jedynie w grupie pacjentów objawowych [51]. Lek ten pobudza zarówno prawidłowy, jak i zmutowany receptor glukokortykoidowy, przy czym zakres dawek dobowych potrzebnych do ustąpienia objawów klinicznych oraz normalizacji stężenia ACTH, dezoksykortykosteronu, kortykosteronu, dezoksykortyzolu, androgenów nadnerczowych, aktywności reninowej osocza i aldosteronemii jest różny, wahając się w przedziale 1-3 mg [48]. Za preferencją deksametazonu przemawia jego minimalne działanie mineralokortykoidowe [46]. Po uzyskaniu normalizacji stanu klinicznego u wielu chorych można obniżyć dawkę deksametazonu [47]. W leczeniu objawowym nadciśnienia tętniczego korzystne efekty przynosi podawanie antagonistów aldosteronu [46]. Natomiast unikać należy innych leków moczopędnych, z uwagi na ich hamujący wpływ na kalię [47].

## GENETYCZNIE UWARUNKOWANE POSTACIE ZESPOŁU CUSHINGA

Nadciśnienie tętnicze jest typowym powikłaniem zespołu Cushinga. W rzadkich przypadkach, zwłaszcza o wczesnym początku może on mieć podłoże genetyczne. Do takich jednostek chorobowych należą przede wszystkim zespół Carneya oraz zespół McCune-Albrighta. Brakuje osobnych danych na temat nadciśnienia tętniczego w obu powyższych jednostkach chorobowych, z uwagi na fakt, iż większość opisanych przypadków ma charakter doniesień kazuistycznych [53]. Jednak w zestawieniu zbiorczym obejmującym ogół chorych na endogenny zespół Cushinga nadciśnienie występowało u 80% chorych, choć w grupie osób w wieku rozwojowym, czyli takim, w którym najczęściej dochodzi do manifestacji obu tych zespołów, odsetek ten jest mniejszy, gdyż oceniany średnio na 47% [54]. Być może jednak częstość nadciśnienia tętniczego w zespole Carneya jak i zespole McCune-Albrighta jest większa niż w innych postaciach zespołu Cushinga, gdyż poza zwiększeniem sekrecji glukokortykoidów u tych chorych niejednokrotnie występuje nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu, które również sprzyja nadciśnieniu [53]. Do najważniejszych mechanizmów odgrywających rolę w rozwoju nadciśnienia u osób z zespołem Cushinga należą: mineralokortykoidowe działanie kortyzolu, aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (wzrost produkcji angiotensynogenu i ekspresji receptorów dla angiotensyny II) oraz bezpośredni wpływ kortyzolu na poziomie naczyń (wzrost wrażliwości naczyń na angiotensynę II oraz aminy katecholowe, zwiększenie wytwarzania endoteliny-1, hamowanie wymiennika sodowo-wapniowego) [54].

## ZESPÓŁ CARNEYA

Nadczynność nadnerczy, niekiedy o charakterze okresowym, jest uważany za najczęstszą manifestację endokrynną zespołu Carneya, zaś częstość postaci klinicznie jawnej jest oceniana na 25-45% [55, 56]. U jej podłoża leży drobnoguzkowy przerost nadnerczy, stwierdzany u praktycznie wszystkich osób z tym zespołem, choć nie u wszystkich powodujący objawy kliniczne [57]. Poza przerostem nadnerczy do innych zmian rozrostowych obserwowanych w zespole Carneya należą: guzy somatotropinowe lub prolaktynowe przysadki, nowotwory jąder (wapniejące guzy z komórek Sertoliego, guzy z komórek Leydiga, nowotwory z reszt nadnerczowych w jądrach), torbiele (rzadziej guzy) jajników, zmiany ogniskowe tarczycy (gruczolaki, torbiele, a nawet raki), gruczolaki przewodów sutkowych, guzy kości (zwykle *osteochondromyxoma*) oraz zmiany o morfologii *schwannoma* [58, 59]. W niecałych 10% przypadków drobnoguzkowy przerost nadnerczy jest zmianą izolowaną, której nie towarzyszą inne wykładniki zespołu Carneya [53].

Do innych charakterystycznych wykładników klinicznych tego zespołu należą: plamista pigmentacja skóry, przebarwienia skóry odpowiadające często plamom soczewicowatym (najczęściej w obrębie ust i czerwieni wargowej, mięska łowego, fałdu półksiężycowatego spojówki), plamy soczewicowate, znamiona błękitne, śluzaki serca, skóry oraz błon śluzowych (powieki, narządy płciowe, zewnętrzny przewód słuchowy) [57, 60]. W przeciwieństwie do postaci sporadycznych śluzaki serca w zespole Carneya lokalizują się w obrębie wszystkich jam serca (nie tylko w lewym przedsionku), mają charakter

mnogi, pojawiają się wcześniej i występują ze zbliżoną częstością u obu płci [60].

U podłoża zespołu Carneya, które jest schorzeniem dziedzicznym się autosomalnie dominująco, leży najczęściej mutacja germinalna genu *PPKARIA* (*protein kinase A type 1- $\alpha$  regulatory subunit*), zlokalizowanego w regionie 17q22-24, o charakterze inaktywującym, w wyniku której dochodzi do odhamowania szlaku sygnałowego kinazy białkowej A [59]. W rzadszych przypadkach za wystąpienie zespołu Carneya odpowiada inaktywująca mutacja genu *PDE11A*, kodującego białko fosfodiesterazowe katalizujące hydrolizę zarówno cAMP i cGMP, lub też mutacja w obrębie ramienia krótkiego chromosomu 2 (2p16) [60].

## ZESPÓŁ MCCUNE-ALBRIGHTA

W zespole McCune-Albrighta dochodzi do przerostu wielkoguzkowego (*ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia*) nadnerczy, który jest odpowiedzialny za niecały 1% wszystkich przypadków endogennego zespołu Cushinga, przy czym rozwija się on zwykle w ciągu pierwszych kilku lat życia [61]. Przerost ma charakter obustronny i jest znacznie większy niż w przypadku zespołu Carneya, zaś masa nadnerczy może przekraczać prawidłową nawet 10-100 razy [58]. Typową cechą powyższej jednostki chorobowej jest występowanie triady objawów: przebarwienia skóry w postaci plam o zabarwieniu kawy z mlekiem (*cafe au lait*), włóknistej dysplazji kości (zwłaszcza kości czaszki, miednicy i kości długich) oraz przedwczesnego dojrzewania płciowego [61]. To ostatnie jest zwykle pierwszą manifestacją kliniczną tego zespołu, ma charakter gonadoliberynoniezależny i cechuje go zwykle występowanie niebolesnych krwawień z dróg rodnych, przeważnie o nagłym początku, jak również różnym okresie trwania, współistniejących niejednokrotnie z nadmiernie szybkim rozwojem gruczołów piersiowych [62].

Około 90% osób dotkniętych zespołem McCune-Albrighta, stanowią kobiety [63]. U podłoża tego zespołu leży sporadyczna mutacja somatyczna genu *GNAS-1*. Gen ten występujący na długim ramieniu chromosomu 20 koduje powstawanie heterotrimerycznego białka Gsa. Zastąpienie histydyny w pozycji 201 arginina zmniejsza jego aktywność GTP-azowej, pozwalając na dłuższe utrzymanie się jego aktywnej konformacji i sprzyjając konstytutywnej aktywacji cykazy adenylowej [58]. Konsekwencją tego jest akumulacja cAMP w komórkach, która doprowadza do proliferacji komórkowej i nadmiernej funkcji różnych typów komórek [58]. Z uwagi na fakt, iż mutacja dotyczy komórek somatycznych i rozwija się po kilku-kilkunastu podziałach komórkowych, w poszczególnych narządach stwierdza się współistnienie (w różnych proporcjach) komórek niezmiennych i zmutowanych, co tłumaczy różnorodność w występowaniu oraz nasileniu poszczególnych objawów klinicznych tego zespołu [63]. Do innych zaburzeń endokryologicznych należą: nadczynność tarczycy wskutek hiperplazji guzkowej lub pęcherzykowej tego narządu (obserwowana u 20-40% chorych) oraz gruczolaki przysadki wydzielające hormon wzrostu i/lub prolaktynę [63, 64]. Podobnie jak w przypadku zespołu Carneya również w zespole McCune-Albrighta nadmierna sekrecja hormonu wzrostu przyczyniać się może do rozwoju nadciśnienia tętniczego [63].

## ZESPÓŁ MNOGIEJ GRUCZOLAKOWATOŚCI WENĄTRZWYDZIELNICZEJ TYPU 1

W bardzo rzadkich przypadkach hormonalnie czynne guzy nadnerczy lub guzy wydzielające ACTH obserwowano u chorych z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1, schorzenia uwarunkowanego mutacją genu *MEN-1* (kodującego białko meninę), czego konsekwencją były objawy zespołu Cushinga lub hiperaldosteronizmu pierwotnego [65]. Przyczyną zespołu Cushinga była najczęściej zwiększona produkcja ACTH, wtórna do gruczolaków przysadki [66]. Ocenia się, iż guzy przysadki występują u około 40% dorosłych z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1, przy czym 5-10% z nich wytwarza ACTH [65]. Przyczyną nadmiaru glukokortykoidów było również ektopowe wydzielanie ACTH (zwłaszcza przez grasiczaka) oraz obecność hormonalnie czynnych gruczolaków nadnerczy [65]. Z uwagi jednak na niewielką liczbę opisanych przypadków oraz brak danych na temat obecności nadciśnienia u tych chorych, jednoznaczny związek nadciśnienia pochodzenia nadnerczowego z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 nie został udowodniony [66].

### Diagnostyka

Rozpoznawanie zespołu Carneya, zespołu McCune-Albrighta czy zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 opiera się w dużym stopniu na charakterystycznej manifestacji klinicznej tych schorzeń. Objawy kliniczne zespołu Cushinga na tle powyższych schorzeń są podobne do innych postaci tego zespołu i obejmują najczęściej: otyłość, rozstęp skóry, łatwe siniaczenie się, osłabienie mięśniowe oraz osteoporozę [55]. Z uwagi na możliwość współistnienia hipersekcji hormonu wzrostu, wzrost ostateczny może być prawidłowy lub – rzadziej – nadmierny [56].

Za występowaniem u chorych zespołu Cushinga przemawia zwiększone wydalanie z moczem wolnego kortyzolu, nieprawidłowy wynik testu hamowania deksametazonem, nieprawidłowo wysokie stężenie kortyzolu w godzinach nocnych, zniesienie rytmu dobowego kortyzolemii oraz wzrost zawartości kortyzolu w ślinie, którym towarzyszą obniżone wartości stężenia ACTH. O ile w zespole McCune-Albrighta w przypadku obecności zmian w nadnerczach powyższe nieprawidłowości są stale obecne (choć ich nasilenie jest zmienne), u 1/3 pacjentów zespołem Carneya obserwować można tzw. okresową postać zespołu Cushinga, co oznacza, iż w okresach remisji wyniki powyższych badań mieścić się mogą w granicach normy [55]. Jednak jeszcze bardziej charakterystyczną cechą nadmiaru glukokortykoidów w zespole Carneya jest wzrost wydalania (zwykle powyżej 50%) wolnego kortyzolu oraz 17-hydroksysteroidów z moczem w teście z dużą (8 mg) dawką deksametazonu [60]. Przyczyną paradoksalnego wzrostu wydalania wolnego kortyzolu oraz 17-hydroksysteroidów z moczem w tym teście jest obecność zwiększonej ekspresji receptora glukokortykoidowego w guzkach i co się z tym wiąże zwiększona wrażliwość guzków na steroidy, ale dokładny mechanizm stymulacji tych receptorów pozostaje nieznanym [56].

Za zespołem Carneya przemawia obecność w tomografii komputerowej lub w rezonansie magnetycznym licznych drobnych (najczęściej poniżej 6 mm) guzków i znajdujących

się pomiędzy nimi ognisk atrofii [53]. W badaniu rezonansu magnetycznego guzki te są hipointensywne zarówno w obrazach T1-zależnych jak i T2-zależnych [67]. Natomiast w zespole McCune-Albrighta nadnercza są znacznie bardziej powiększone, zaś wielkość guzków dochodzić może do 4 cm, i są one izointensywne w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywne w stosunku do wątroby w obrazach T2-zależnych [67]. Badanie w sekwencji T2 ma pewną wartość różnicującą z ACTH-zależnym przerostem nadnerczy, w którym intensywność sygnału w tej projekcji jest zbliżona do wątroby [67].

### Leczenie

Leczenie nadczynności nadnerczy w zespole Carneya oraz zespole McCune-Albrighta polega na przeprowadzeniu obustronnej całkowitej adrenalectomii z następczą suplementacją hormonalną [53]. W rzadkich przypadkach zespołu Cushinga na tle obu zespołów, w których zrezygnowano z leczenia zabiegowego, obserwowano korzystne efekty leczenia ketokonazolem lub mitotanem [58]. Leczenie zabiegowe powoduje częstą normalizację ciśnienia. W przypadku nieuzyskania normokortyzolemii nadciśnienie tętnicze jest zwykle odporne na leczenie i najczęściej wymaga stosowania kilku leków hipotensyjnych [54]. Choć zasady leczenia nie różnią się wówczas od obowiązujących w terapii nadciśnienia pierwotnego, uważa się, iż w pierwszej kolejności zastosowanie powinny znaleźć leki hamujące aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (zwłaszcza inhibitory konwertazy angiotensyny i sartany), podczas gdy leki blokujące układ współczulny oraz antagoniści wapnia wydają się mniej efektywne w monoterapii i powinny być raczej stosowane w terapii skojarzonej [54].

## ZESPÓŁ NADWRAŻLIWOŚCI NA MINERALOKORTYKOIDY

Opisano pojedyncze przypadki pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, u których obserwowano mutację w pozycji 810 genu dla receptora mineralokortykoidowego, polegającej na zastąpieniu seryny leucyną [19]. Zwracała uwagę niska aktywność reninowa osocza i niska aldosteronemia [68]. U kobiet nadciśnienie ulegało zaostrzeniu w ciąży, najprawdopodobniej wskutek paradoksalnego (aktywującego) działania progesteronu, jak również obserwowano wzrost ciśnienia tętniczego pod wpływem spironolaktonu [68]. Wydaje się, iż w następstwie mutacji dochodzi do zmian konformacyjnych receptora umożliwiających jego pobudzenie przez steroidy pozbawione grupy hydroksylowej w pozycji 21, a więc progesteron i spironolakton, które w przypadku prawidłowej struktury tego receptora wykazują działanie antagonistyczne [19]. W leczeniu próbowano stosować pseudoantagonistów aldosteronu [68].

### PODSUMOWANIE

Wrodzone schorzenia kory nadnerczy stanowią niejednokrotnie przyczynę ciężko przebiegających zespołów klinicznych, które – nieleczone lub niewłaściwie leczone – mogą powodować poważne powikłania, a nawet doprowadzać do zgonu. Z uwagi na złożony charakter interakcji hormonów kory nadnerczy, nadciśnienie tętnicze w tych zespołach współistnieć może z niedoczynnością lub nadczynnością glukokortykoidową nadnerczy oraz z zaburzeniami wydzielania androgenów nadnerczowych. Choć omówione

w artykule jednostki chorobowe są spotykane rzadko, wydaje się jednak, iż rzeczywista częstość występowania niektórych z nich jest najprawdopodobniej większa niż wynikałoby to z liczby dotychczas opisanych przypadków. Poza ograniczoną świadomością lekarską co do ich występowania, rozpoznawanie tych chorób utrudnia fakt, iż niektóre oznaczenia hormonalne oraz techniki biologii molekularnej są trudno dostępne i rzadko wykonywane nawet w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Z uwagi na fakt, iż wysokie stężenia prekursorów hormonalnych mogą wpływać na obraz kliniczny zespołu w związku z wykazywaniem przez nie pewnej aktywności hormonalnej, jak również ponieważ enzymy regulujące steroidogenezę w nadnerczach charakteryzują się brakiem selektywności działania, obraz kliniczny rzadkich chorób nadnerczy jest indywidualnie zmienny i nie zawsze koreluje ze stopniem dysfunkcji hormonalnej, co również utrudnia postawienie prawidłowego rozpoznania. O obecności tych jednostek należy myśleć zwłaszcza w przypadku występowania opornego nadciśnienia tętniczego u osób w młodym wieku, szczególnie w przypadku istnienia powikłań nadciśnienia, albo dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku obecności nadciśnienia tętniczego o wczesnym początku. Istotna rola pobudzenia receptora mineralokortykoidowego w tych zespołach powoduje, iż stosowanie antagonistów aldosteronu jest w większości przypadków wrodzonych chorób nadnerczy związanych z nadciśnieniem tętniczym postępowaniem z wyboru w leczeniu podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego.

## PIŚMIENNICTWO

- Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S.:** Hiperaldosteronizm pierwotny. *Przegl. Lek.* 2007, 64, 31-36.
- Stowasser M., Pimenta E., Gordon R.D.:** Familial or genetic primary aldosteronism and Gordon syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2011, 40, 343-346.
- Torpy D.J., Stratakis C.A., Chrousos G.P.:** Familial hyperaldosteronism. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000, 33, 1149-1155.
- Funder J.W.:** The genetic basis of primary aldosteronism. *Curr. Hypertens. Rep.* 2012, 14, 120-124.
- Stowasser M., Gordon R.D.:** Familial hyperaldosteronism. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2001, 78, 215-229.
- Stowasser M., Gordon R.D.:** Monogenic mineralocorticoid hypertension. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 20, 401-420.
- McMahon G.T., Dluhy R.G.:** Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2004, 48, 682-686.
- Quack I., Vonend O., Rump L.C.:** Familial hyperaldosteronism I-III. *Horm. Metab. Res.* 2010, 42, 424-428.
- Vehaskari V.M.:** Heritable forms of hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2009, 24, 1929-1937.
- Stowasser M., Gordon R.D.:** Primary aldosteronism: learning from the study of familial varieties. *J. Hypertens.* 2000, 18, 1165-1176.
- Hassan-Smith Z., Stewart P.M.:** Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2011, 18, 177-185.
- Martinez-Aguayo A., Fardella C.:** Genetics of hypertensive syndrome. *Horm. Res.* 2009, 71, 253-259.
- Geller D.S., Zhang J., Wisgerhof M.V., Shackleton C., Kashgarian M., Lifton R.P.:** A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, 3117-3123.
- Monticone S., Viola A., Tizzani D. i wsp.:** Primary aldosteronism: who should be screened? *Horm. Metab. Res.* 2012, 44, 163-169.
- Palermo M., Quinkler M., Stewart P.M.:** Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2004, 48, 687-696.
- Odermatt A., Kratschmar D.V.:** Tissue-specific modulation of mineralocorticoid receptor function by 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: an overview. *Mol. Cell Endocrinol.* 2012, 350, 168-186.
- Hammer F., Stewart P.M.:** Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 20, 337-353.
- Quinkler M., Oelkers W., Diederich S.:** Clinical implications of glucocorticoid metabolism by 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases in target tissues. *Eur. J. Endocrinol.* 2001, 144, 87-97.
- Luft F.C.:** Mendelian forms of human hypertension and mechanisms of disease. *Clin. Med. Res.* 2003, 1, 291-300.
- New M.I., Geller D.S., Fallo F., Wilson R.C.:** Monogenic low renin hypertension. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005, 16, 92-97.
- Ferrari P.:** The role of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension. *Biochim. Biophys. Acta* 2010, 1802, 1178-1187.
- Ferrari P., Bonny O.:** Forms of mineralocorticosteroid hypertension. *Vitam. Horm.* 2003, 66, 113-156.
- Simonetti G.D., Mohaupt M.G., Bianchetti M.G.:** Monogenic forms of hypertension. *Eur. J. Pediatr.* 2012, 171, 1433-1439.
- Chemaitilly W., Wilson R.C., New M.I.:** Hypertension and adrenal disorders. *Curr. Hypertens. Rep.* 2003, 5, 498-504.
- White P.C., Mune T., Agarwal A.K.:** 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr. Rev.* 1997, 18, 135-156.
- Khosla N., Hogan D.:** Mineralocorticoid hypertension and hypokalemia. *Semin. Nephrol.* 2006, 26, 434-440.
- Falhammar H., Filipsson H., Holmdahl G. i wsp.:** Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 110-116.
- Roche E.F., Charmandari E., Dattani M.T., Hindmarsh P.C.:** Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2003, 58, 589-596.
- New M., White P.C.:** Genetic disorders of steroid hormone synthesis and metabolism. *Baill. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 9, 525-554.
- Parsa A.A., New M.I.:** Low-renin hypertension of childhood. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2011, 40, 369-377.
- White P.C.:** Steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2001, 30, 61-79.
- Mantero F., Opocher G., Armanini D., Filippini S.:** 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *J. Endocrinol. Invest.* 1995, 18, 545-549.
- Chang S.H., Lee H.H., Wang P.J., Chen J.H., Chu S.Y.:** Congenital adrenal hyperplasia with 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *J. Formos. Med. Assoc.* 2004, 103, 860-864.
- Peter M.:** Congenital adrenal hyperplasia: 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *Semin. Reprod. Med.* 2002, 20, 249-254.
- Peter M., Dubuis J.M., Sippell W.G.:** Disorders of the aldosterone synthase and steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiencies. *Horm. Res.* 1999, 51, 211-222.
- Gomez-Sanchez C.E., Gomez-Sanchez E.P., Yamakita N.:** Endocrine causes of hypertension. *Semin. Nephrol.* 1995, 15, 106-115.
- White P.C.:** Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 1996, 28, 927-936.
- White P.C., Curnow K.M., Pascoe L.:** Disorders of steroid 11 $\beta$ -hydroxylase isozymes. *Endocr. Rev.* 1994, 15, 421-438.
- New M.I.:** Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003, 211, 75-83.
- Rosa S., Duff C., Meyer M. i wsp.:** P450c17 deficiency: clinical and molecular characterization of six patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 1000-1007.
- Wong S.L., Shu S.G., Tsai C.R.:** Seventeen alpha-hydroxylase deficiency. *J. Formos. Med. Assoc.* 2006, 105, 177-181.
- Auchus R.J.:** The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2001, 30, 101-119.
- Miller W.L.:** The syndrome of 17,20 lyase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, 59-67.
- Collett-Solberg P.F.:** Congenital adrenal hyperplasia: from genetics and biochemistry to clinical practice. Part 1. *Clin. Pediatr.* 2001, 40, 1-16.

45. **Charmandari E., Kino T., Ichijo T., Chrousos G.P.:** Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms and implications of a rare genetic disorder. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, 1563-1572.
46. **van Rossum E.F., Lamberts S.W.:** Glucocorticoid resistance syndrome: A diagnostic and therapeutic approach. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 20, 611-626.
47. **van Rossum E.F., van den Akker E.L.:** Glucocorticoid resistance. *Endocr. Dev.* 2011, 20, 127-136.
48. **Kino T., De Martino M.U., Charmandari E. i wsp.:** Tissue glucocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003, 85, 457-467.
49. **Malchoff C.D., Malchoff D.M.:** Glucocorticoid resistance and hypersensitivity. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2005, 34, 315-326.
50. **Kino T., Vottero A., Charmandari E., Chrousos G.P.:** Familial/sporadic glucocorticoid resistance syndrome and hypertension. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002, 970, 101-111.
51. **Zennaro M.C.:** Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. *Eur. J. Endocrinol.* 1998, 139, 127-138.
52. **Orbak Z.:** Glucocorticoid resistance. *Biochemistry* 2006, 71, 1073-1081.
53. **Stratakis C.A.:** Adrenocortical tumors, primary pigmented adrenocortical disease (PPNAD)/Carney complex, and other bilateral hyperplasias: the NIH studies. *Horm. Metab. Res.* 2007, 39, 467-473.
54. **Sharma S.T., Nieman L.K.:** Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2011, 40, 379-391.
55. **Lacroix A., Bourdeau I.:** Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2005, 34, 441-458.
56. **Horvath A., Stratakis C.:** Primary pigmented nodular adrenocortical disease and Cushing's syndrome. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007, 51, 1238-1244.
57. **Tung S.C., Wang P.W., Huang T.L. i wsp.:** Carney complex with primary pigmented nodular adrenocortical disease and bilateral papillary thyroid carcinoma occurring 11 years apart. A case report. *Endocrinologist*, 2005, 15, 243-250.
58. **Stratakis C.A.:** Cushing syndrome caused by adrenocortical tumors and hyperplasias (corticotropin-independent Cushing syndrome). *Endocr. Dev.* 2008, 13, 117-132.
59. **Vezzosi D., Vignaux O., Dupin N., Bertherat J.:** Carney complex: Clinical and genetic 2010 update. *Ann. Endocrinol.* 2010, 71, 486-493.
60. **Rothenbuhler A., Stratakis C.A.:** Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 24, 389-399.
61. **Chanson P., Salenave S., Orcel P.:** McCune-Albright syndrome in adulthood. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2007, 4 (Suppl. 4), 453-462.
62. **Sandrini F., Stratakis C.:** Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Mol. Genet. Metab.* 2003, 78, 83-92.
63. **Christoforidis A., Maniadaki I., Stanhope R.:** McCune-Albright syndrome: growth hormone and prolactin hypersecretion. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 19 (Suppl. 2), 623-625.
64. **Zacharin M.:** The spectrum of McCune Albright syndrome. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2007, 4 (Suppl. 4), 412-418.
65. **Simonds W.F., Varghese S., Marx S.J., Nieman L.K.:** Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2012, 76, 379-386.
66. **Waldmann J., Bartsch D.K., Kann P.H., Fendrich V., Rothmund M., Langer P.:** Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1: results of 7 years prospective screening. *Langenbecks Arch. Surg.* 2007, 392, 437-443.
67. **Rockall A.G., Babar S.A., Sohaib S.A. i wsp.:** CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent Cushing syndrome. *Radiographics* 2004, 24, 435-452.
68. **Rafestin-Oblin M.E., Souque A., Bocchi B., Pinon G., Fagart J., Vandewalle A.:** The severe form of hypertension caused by the activating S810L mutation in the mineralocorticoid receptor is cortisone related. *Endocrinology* 2003, 144, 528-533.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

**Robert Krysiak**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej  
Katedry Farmakologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
40-752 Katowice, ul. Medyków 18  
tel./fax (32) 252-39-02  
e-mail: r.krysiak@interia.pl

Pracę nadesłano: 30.04.2013 r.

Przyjęto do druku: 8.07.2013 r

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## Czy niemy udar mózgu jest naprawdę niemy?

### Silent brain infarct – really silent?

Justyna Chojdak-Łukasiewicz<sup>1</sup>, Anna Krupińska-Dulemba<sup>1</sup>, Anna Zimny<sup>2</sup>, Bogusław Paradowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

#### STRESZCZENIE

Nieme udary niedokrwienne (SBI – silent brain infarcts) to bezobjawowe klinicznie ogniska wykrywane w badaniach neuroobrazowych mózgowia. Mają charakter zawałów lakunarnych zlokalizowanych głównie podkorowo. U ich podłoża leży choroba małych naczyń mózgowych (CSVD – small vessel disease) związana głównie z nadciśnieniem tętniczym. Obecność niemych ognisk niedokrwiennych wiąże się z różnego stopnia deficytem neurologicznym, zwłaszcza w zakresie funkcji poznawczych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** nieme udary mózgu, przestrzenie Virchowa-Robina, zaburzenia funkcji poznawczych

#### ABSTRACT

Silent brain infarcts (SBI) are clinically asymptomatic stroke detected in neuroimaging studies. The most of them are lacunar infarcts, localized in basal ganglia. SBIs are usually caused by small vessel disease which is related to hypertension. Silent brain lesions have been associated with neurological deficit especially dementia and cognitive decline.

**KEY WORDS:** silent brain infarction, Virchow-Robin spaces, dementia, cognitive decline

Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 365-368

#### WSTĘP

Terminem „niemy” udar mózgu (SBI – *silent brain infarction*) określane jest ognisko niedokrwienne mózgowia stwierdzone w badaniach neuroobrazowych (tomografia komputerowa – TK, rezonans magnetyczny – MR). Ognisko nie jest związane z objawami klinicznymi udaru lub przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA – *transient ischemic attack*). Fisher w 1968 roku, jako pierwszy w badaniu autopsyjnym opisał zmiany o charakterze zawałów lakunarnych przy braku objawów klinicznych udaru mózgu [1-4]. Częstość występowania niemych zawałów mózgu oraz czynników ryzyka w grupie zdrowych osób były oceniane w kilku badaniach populacyjnych [3, 5]. Dalsze obserwacje SBI wykazały jednak pozorny brak objawów klinicznych [4].

#### EPIDEMIOLOGIA

SBI spotyka się często u osób zdrowych, zwłaszcza w populacji osób starszych. Zapadalność i częstość występowania w różnych badaniach jest zróżnicowana i wynika przede wszystkim z oceny różnych grup wiekowych oraz technik obrazowania mózgowia. W badaniu *Rotterdam Scan Study*, SBI wystę-

powało u 8% w grupie osób w wieku 60-64 lata oraz w 35% w grupie powyżej 85. roku życia. Podobne wyniki osiągnięto w badaniu *Austrian Stroke Prevention Study*, w zdrowej grupie w przedziale wiekowym 50-75 lat. W grupie wiekowej między 65-97 lat w tym badaniu, obecność SBI wykazano u 28%. W badaniach *Rotterdam Study* i *Cardiovascular Health Study*, SBI częściej występował u kobiet [1, 3-5]. U pacjentów z objawowym udarem niedokrwiennym lub TIA, z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, z przewlekłą chorobą nerek, migreną lub niedokrwistością sierpowato-krwinkową, SBI wykazano u około 50% chorych w MR, natomiast w badaniu TK u 10-38%. U chorych z przebyłym TIA, SBI występował o wiele częściej niż w zdrowej populacji. U około połowy chorych z zaburzeniami depresyjnymi występowały nieme ogniska niedokrwienne [1, 6-8].

#### PATOGENEZA

SBI mają charakter małych zawałów lakunarnych powstających w wyniku zamknięcia drobnych tętniczek przeszywających, średnicy 40-200 µm. Podłożem SBI jest choroba małych naczyń



mózgowych (*cerebral small-vessel disease*), która wynika przede wszystkim z nadciśnienia tętniczego uszkadzającego małe tętniczki. Nadciśnienie tętnicze prowadzi do rozwoju angiopatii i lipohialinozy oraz do tworzenia mikrotętniaków [1, 9]. Spektrum kliniczne choroby małych naczyń oprócz SBI obejmuje rozlane, obustronne zmiany istoty białej o typie leukoarajozy, samoistne mikrokrwawienia mózgowe oraz szereg chorób prowadzących do uszkodzenia małych naczyń mózgowych m.in. CADASIL (autosomalnie dominująca arteriopatía z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią), choroby mitochondrialne, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, choroby układowe tkanki łącznej. W patogenezie SBI podkreśla się również rolę czynników zapalnych, które mają wpływ na rozwój miażdżycy, będącej główną przyczyną zaburzeń w krążeniu mózgowym. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i innych białek jest odzwierciedleniem nasilenia procesu zapalnego. Ich synteza zachodzi pod wpływem cytokin prozapalnych, do których zaliczana jest interleukina 6 (IL-6). Stwierdzono, że u osób z SBI stężenie białka CRP, IL-6 oraz także akroleiny (związek uwalniany w odpowiedzi na uszkodzenie neuronalne w przebiegu udaru mózgu o znaczeniu toksycznym) jest większe i uważane jest za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia epizodu naczyniowego [10-13]. Wśród czynników genetycznych mogących mieć wpływ na powstawanie SBI wymienia się polimorfizm genu enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), apolipoproteiny E (apoE), genu kinazy białkowej C (PRKCH) oraz polimorfizm genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) [2, 14, 15].

## CZYNNIKI RYZYKA

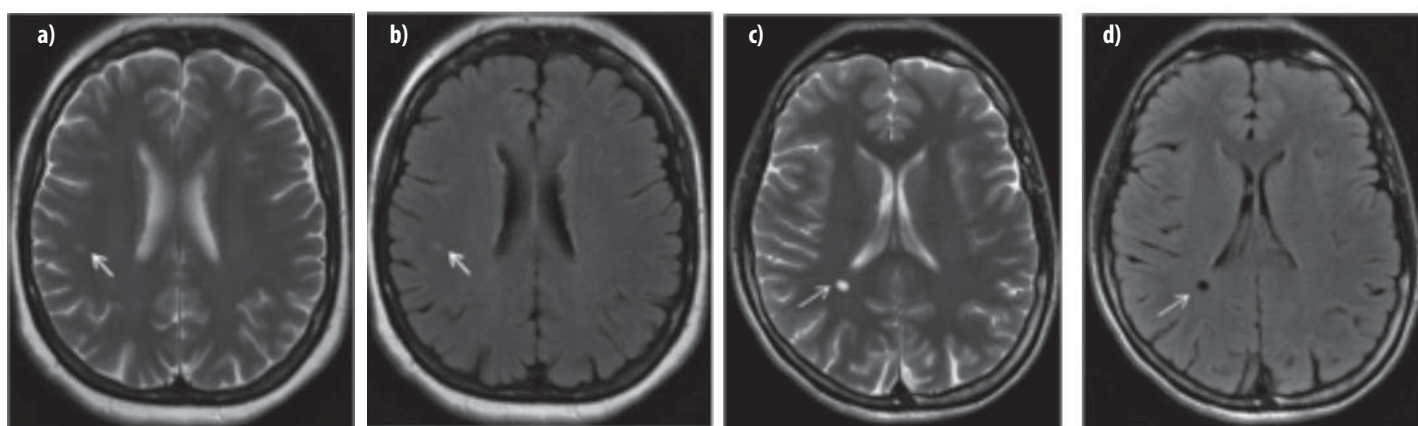
Czynniki ryzyka niemych udarów niedokrwiennych mózgu nie różnią się od powszechnie znanych czynników chorób sercowo-naczyniowych. Za najważniejsze uważa się wiek i nadciśnienie tętnicze, co wskazuje na rolę choroby małych naczyń w powstawaniu niemych ognisk niedokrwiennych. Wśród innych czynników ryzyka SBI wymienia się migotanie przedsionków, cukrzycę, stwierdzane w badaniu ultrasonograficznym zwiększenie grubości kompleksu intima-media oraz zmiany miażdżycowe tętnic szyjnych. Zmiany istoty białej mózgu o typie leukoarajozy również zwiększają ryzyko SBI [1, 3]. Hiperhomocysteinemia jako niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, u osób młodych kilkakrotnie zwiększa ryzyko SBI poprzez uszkodzenie ściany śródbłonna. Do rozwoju SBI predysponuje także przewlekła choroba nerek oraz zespół metaboliczny w skład którego wchodzi nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, zaburzenia lipidowe oraz otyłość typu brzuszego. Wiadomo, że liczba ognisk niedokrwiennych zwiększa się wraz z liczbą składowych zespołu metabolicznego [16-19]. Grupę podwyższonego ryzyka wystąpienia niemych SBI stanowią pacjenci poddawani interwencji kardiologicznej lub angiochirurgicznej. U około 23% chorych, poddanych udrażnianiu tętnic szyjnych, stwierdza się zmiany o charakterze niedokrwiennym w badaniu MR przy użyciu sekwencji DWI [21, 22]. Również zespół bezdechu śródseńskiego, w którym dochodzi do wahań ciśnienia tętniczego, wzrostu krzepliwości krwi powoduje wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, w tym, udaru mózgu [23]. Zmiany o charakterze SBI mogą się również wiązać z mózgową angiopatią amyloidową oraz wskaźnikiem BMI (*body mass index*) [1, 24].

## OBRAZ KLINICZNY

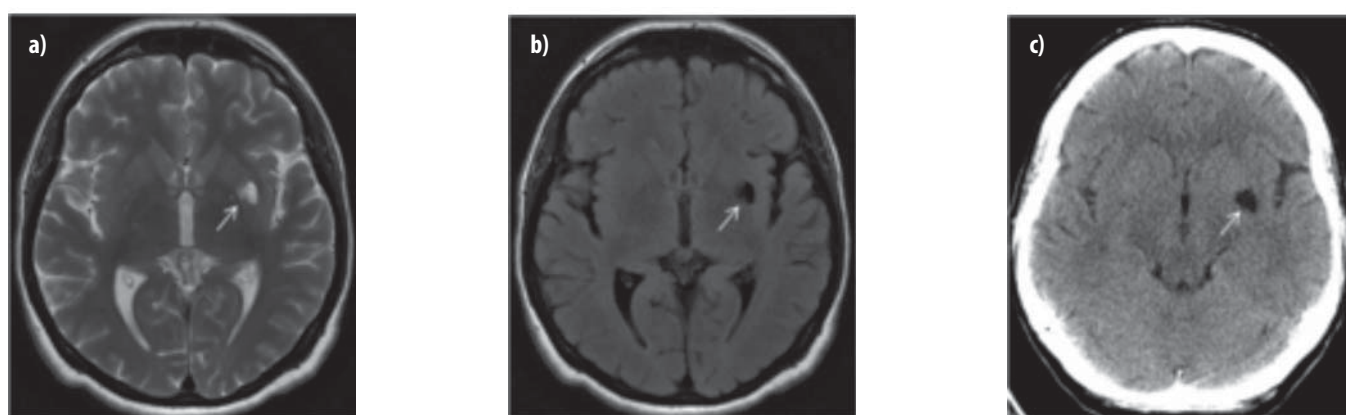
SBI są związane z różnego stopnia deficytem neurologicznym, zwłaszcza w zakresie funkcji poznawczych. Obecność tych zmian wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego incydentu naczyniowego mózgu [1, 2]. Stwierdzono, iż SBI zwiększa 2-4-krotnie ryzyko udaru mózgu w zdrowej populacji, niezależnie od obecności innych czynników ryzyka chorób naczyniowych. Ryzyko to wzrasta, gdy SBI współlistnieje z leukoarajożą. W badaniu *Cardiovascular Health Study* stwierdzono u chorych z SBI różnego stopnia niesprawność ruchową, zaburzenia w polu widzenia, zaburzenia pamięci oraz obniżenie sprawności psychomotorycznej. Obecność tych zmian wiąże się z częstszym występowaniem objawów depresji. U pacjentów z SBI częściej obserwuje się zaburzenia funkcji poznawczych. Osoby te osiągają gorsze wyniki w testach psychologicznych, niższą punktację w badaniu *Mini-Mental State Examination* (MMSE) oraz w teście matrycy Ravena. W innym badaniu stwierdzono, że obecność SBI zwiększa ponad dwukrotnie ryzyko zaburzeń otępiennych, w tym, choroby Alzheimera. Małe, nieme klinicznie zawały mózgu są również czynnikiem ryzyka łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI – mild cognitive impairment) [25]. Dodatkowo stwierdzono, że deficyt funkcji poznawczych jest związany z lokalizacją ogniska niedokrwiennego. Nieme udary zlokalizowane w obrębie wzgórze wiążą się z pogorszeniem funkcji poznawczych głównie w zakresie pamięci, natomiast pozawzgórzowa lokalizacja ogniska wiąże się z obniżeniem sprawności psychomotorycznej [29].

## ROZPOZNANIE

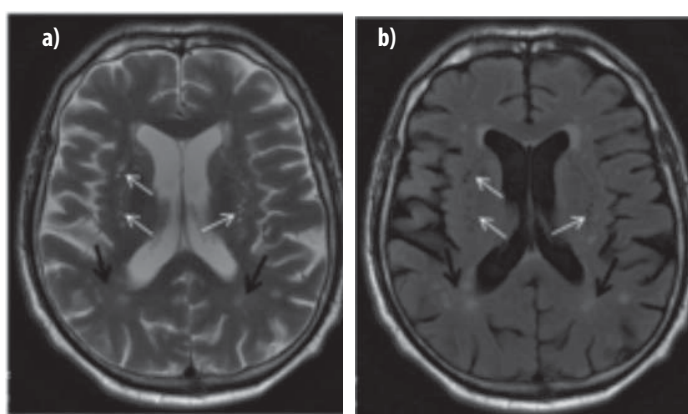
Podstawowym badaniem służącym rozpoznaniu SBI jest badanie neuroobrazowe: TK lub MR głowy. W badaniu rezonansu magnetycznego nieme ogniska niedokrwienne określa się jako zmiany średnicy minimum 3 mm, o sygnale płynu mózgowo-rdzeniowego, hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR oraz hipointensywne w obrazach T1-zależnych. Natomiast w badaniu TK, zmiany takie mają charakter hipodensyjny – ich gęstość jest obniżona w stosunku do gęstości prawidłowej istoty białej mózgu. Najczęściej SBI są zlokalizowane podkorowo, w obszarze jąder podstawy, we wzgórzu, w pniu mózgu i mózdzku. SBI w obrazie radiologicznym, w niektórych przypadkach wymagają różnicowania z przestrzeniami okołonaczyniowymi Virchowa-Robina (VR). Przestrzenie VR rozróżnią się od ognisk niedokrwiennych na podstawie wielkości, kształtu oraz lokalizacji. Są z reguły mniejsze, okrągłe, rzadziej podłużne, z najczęstszą lokalizacją w obszarze jąder podstawy. W badaniu TK przestrzenie VR są hipodensyjne, podobnie jak ogniska zawałów lakunarnych i mogą być błędnie zinterpretowane jako zmiany udarowe (ryc. 1, 2, 3). Badanie MR pozwala na pewne różnicowanie tych zmian. Poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe oraz ogniska zawałów lakunarnych są hiperintensywne w obrazach T2-zależnych. W sekwencji FLAIR przestrzenie V-R są hipointensywne, a ogniska udarów lakunarnych pozostają hiperintensywne [33-35]. *Uehara i wsp.* wyróżnili czynniki ryzyka w zależności od lokalizacji SBI. Wiek, płeć żeńska i nadciśnienie tętnicze są czynnikami ryzyka niemych zawałów mózgu zlokalizowanych w obrębie istoty białej, natomiast choroba niedokrwienna serca oraz zmiany miażdżycowe tętnicy szyjnej wiążą się ze zwiększoną częstością SBI w obrębie jąder podstawy [2, 9].



Ryc. 1. MR Zawał lakunarny w obrazach T2-zależnych (a) i sekwencji FLAIR (b). Poszerzona przestrzeń V-R w obrazach T2-zależnych (c) i sekwencji FLAIR (d).



Ryc. 2. Przestrzeń V-R w obrazach T2-zależnych (a) i sekwencji FLAIR (b) oraz w badaniu TK (c).



Ryc. 3. Mnogie przestrzenie V-R (białe strzałki) oraz zawały lakunarne (czarne strzałki) w obrazach T2-zależnych (a) i sekwencji FLAIR (b).

### PROFILAKTYKA

W leczeniu i profilaktyce niemego niedokrwienia mózgu obowiązuje taka sama strategia jak w przypadkach objawowego niedokrwienia. Postępowanie obejmuje modyfikację czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz farmakoterapię lekami przeciwplatekcyjnymi lub przeciwzakrzepowymi w przypadku kardiogennych czynników ryzyka.

### PODSUMOWANIE

Czy SBI jest rzeczywiście niemy? Jest często spotykany w populacji osób zdrowych mimo braku objawów klinicznych udaru mózgu, nie powinien być lekceważony przez lekarza. Częstość występowania SBI wzrasta wraz z wiekiem i obecnością czynników ryzyka chorób naczyniowych. „Niemy” jego charakter może być związany z różnymi następstwami klinicznymi. Rozpoznając SBI należy pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia udaru mózgu, depresji lub postępującego deficytu w zakresie funkcji poznawczych oraz o wdrożeniu profilaktyki chorób naczyniowych mózgu.

### PIŚMIENNICTWO

1. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J.: Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007, 6, 611-619.
2. Lim J.S., Kwon H.M.: Risk of silent “stroke” in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspective. *Clin. Interv. Aging.* 2010, 5, 239-251.
3. Vermeer S.E., Hollander M., van Dijk E.J., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M.B.: Silent brain infarcts and white-matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan study. *Stroke* 2003, 34, 1126-1129.
4. Price T.R., Manolio T.A., Kronmal R.A. i wsp.: Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. *Stroke* 1997, 28, 1158-1164.

5. Das R.R., Seshadri S., Beiser A.S. i wsp.: Prevalence and Correlates of Silent Cerebral Infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2008, 39, 2929-2935.
6. Giele J.L., Witkamp T.D., Mali W.P., Van der Graaf Y.: Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease. *Stroke* 2004, 35, 742-746.
7. Lee S.C., Park S.J., Ki H.K. i wsp.: Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. *Hypertension* 2000, 36, 73-77.
8. Fujikawa T., Yamawaki S., Touhoda Y.: Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993, 24, 1631-1634.
9. Uehara T., Tabuchi M., Mori E.: Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke* 1999, 30, 378-382.
10. Matsui T., Arai H., Yuzuriha T. i wsp.: Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2001, 32, 1116-1169.
11. Yoshida M., Tomitori H., Machi Y. i wsp.: Acrolein, IL-6 and CRP as markers of silent brain infarction. *Atherosclerosis* 2009, 203, 557-562.
12. Hoshi T., Kitagawa K., Yamagami H., Furukado S., Hougaku H., Hori M.: Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction. *Stroke* 2005, 36, 768-772.
13. Oncel C., Demir S., Güler S., Cenikli U., Tabak E., Kiroğlu Y.: Association between cholesterol, homocysteine and silent brain infarcts. *Intern. Med. J.* 2009, 39, 150-155.
14. Notsu Y., Nabika T., Park H.Y., Masuda J., Kobayashi S. Evaluation of genetic risk factors for silent brain infarction. *Stroke* 1999, 30, 1881-1886.
15. Markus H.S., Barley J., Lunt R., i wsp.: Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism. A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke* 1995, 26, 1329-1333.
16. Kotani K., Osaki Y., Sakane N., Adachi S., Ishimaru Y.: Risk factors for silent cerebral infarction in the elderly. *Arch. Med. Res.* 2004, 35, 522-524.
17. Vermeer S.E., van Dijk E.J., Koudstaal P.J. i wsp.: Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the Rotterdam Scan Study. *Ann. Neurol.* 2002, 51, 285-289.
18. Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H. i wsp.: Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 2006, 37, 466-470.
19. Bokura H., Yamaguchi S., Iijima K. i wsp.: Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* 2008, 39, 1607-1609.
20. Kobayashi M., Hirawa N., Yatsu K. i wsp.: Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 201-207.
21. Bendszus M., Stoll G.: Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol.* 2006, 5, 364-372.
22. Feiwell R.J., Besmertis L., Sarkar R., Saloner D.A., Rapp J.H.: Detection of clinically silent infarcts after carotid endarterectomy by use of diffusion-weighted imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2001, 22, 646-649.
23. Dyken M.E., Somers V.K., Yamada T., Ren Z.Y., Zimmerman M.B.: Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*, 1996, 27, 401-407.
24. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A. i wsp.: Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004, 291, 427-434.
25. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M.: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. M.* 2003, 348, 1215-1222.
26. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S.: Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. *Intern. Med.* 2002, 41, 103-108.
27. Gioia L.C., Tollard É., Dubuc V., Lanthier S., Deschaintre Y., Chagnon M., Poppe A.Y.: Silent ischemic lesions in young adults with first stroke are associated with recurrent stroke. *Neurology* 2012, 18, 79(12), 1208-1214.
28. Putaala J., Haapaniemi E., Kurkinen M., Salonen O., Kaste M., Tatlisumak T.: Silent brain infarcts, leukoaraiosis, and long-term prognosis in young ischemic stroke patients. *Neurology* 2011, 17, 76(20), 1742-1749.
29. Maeshima S., Moriwaki H., Ozaki F., Okita R., Yamaga H., Ueyoshi A.: Silent cerebral infarction and cognitive function in middle-aged neurologically healthy subjects. *Acta Neurol. Scand.* 2002, 105, 179-184.
30. Zhu Y.C., Dufouil C., Tzourio C., Chabriat H.: Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke* 2011, 42, 1140-1145.
31. Nolte C.H., Albach F.N., Heuschmann P.U., Brunecker P., Villringer K., Endres M., Fiebach J.B.: Silent new DWI lesions within the first week after stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2012, 33(3), 248-254.
32. Schmidt W.P., Roesler A., Kretschmar K., Ladwig K.H., Junker R., Berger K.: Functional and cognitive consequences of silent stroke discovered using brain magnetic resonance imaging in an elderly population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004, 52, 1045-1050.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

**Justyna Chojdak-Łukasiewicz**

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Uniwersytecki Szpital Kliniczny

50-556 Wrocław, ul. Borowska 213

tel. (+48) 606-637-484

e-mail: justyna.chojdak@wp.pl

Pracę nadesłano: 26.06.2013 r.

Przyjęto do druku: 8.07.2013 r.

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## Niedobór androgenów u kobiet

### Androgen deficiency in women

**Robert Krysiak, Bogusław Okopień**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### STRESZCZENIE

Androgeny u kobiet są wydzielane bezpośrednio przez jajniki i nadnercza, jak również powstają z postaci prekursorowych w różnych tkankach obwodowych. Produkcja dehydroepiandrosteronu w nadnerczach ulega stopniowemu obniżeniu w miarę starzenia się, jako konsekwencja spadku aktywności biologicznej warstwy siatkowatej, podczas gdy jajniki kontynuują sekrecję testosteronu nawet po menopauzie. Zespół niedoboru androgenów u kobiet charakteryzuje się różnorodną manifestacją kliniczną w warunkach obecności obniżenia biodostępności androgenów i prawidłowego stężenia estrogenów. Do powyższych objawów należą: spadek libido, pogorszenie samopoczucia i obniżenie nastroju. Brak wystarczająco czułych i swoistych metod oceny testosteronu poważnie ogranicza wartość oznaczenia testosteronemii w praktyce klinicznej. Chociaż androgeny podawane w odpowiedniej dawce są zasadniczo dobrze tolerowane, rola terapii androgenowej u kobiet pozostaje kontrowersyjna z uwagi na wykazanie poprawy libido, funkcji seksualnych, nastroju i samopoczucia tylko w niektórych badaniach. Omawiając w artykule rolę androgenów oraz rozpoznawanie i leczenie zespołu niedoboru androgenów u kobiet zwracamy uwagę na konieczność przeprowadzenia w przyszłości badań o dobrej jakości poświęconych omawianej w niniejszej pracy tematyce.

**SŁOWA KLUCZOWE:** testosteron, dehydroepiandrosteron, zespół niedoboru androgenów, objawy kliniczne, rozpoznawanie, suplementacja androgenów

#### ABSTRACT

Androgens in women are directly secreted by the ovaries and adrenals in women, or are synthesized from androgen precursors in different peripheral tissues. Adrenal production of dehydroepiandrosterone slowly decreases as a consequence of the aging-related decline in the biological activity of the zona reticularis, while the ovaries continue to secrete testosterone, even after natural menopause. The female androgen deficiency syndrome is defined as a pattern of different clinical symptoms in the presence of decreased bioavailable androgen and normal estrogen status. These symptoms include: reduced libido, diminished well-being and lowered mood. The lack of enough accuracy and sensitivity of testosterone measurements in women seriously limits their use in a clinical practice. Although androgens administered in proper doses are generally well tolerated, the role of androgen treatment in women remains controversial, because improvements in libido and sexual function, mood and well-being have been observed only in some studies. Discussing in this paper the role of androgens in women and the diagnosis and treatment of female androgen deficiency, we postulate that good quality further research in this field is needed.

**KEY WORDS:** testosterone, dehydroepiandrosterone, androgen deficiency syndrome, clinical manifestation, diagnosis, androgen replacement

**Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 369-378**

#### FIZJOLOGIA WYDZIELANIA ANDROGENÓW W ORGANIZMIE KOBIETY

Miejszem produkcji androgenów w organizmie kobiety są jajniki, nadnercza oraz tkanki obwodowe [1]. Testosteron wytwarzany jest głównie przez jajniki, podczas gdy dehydroepiandrosteron jest typowym androgenem nadnerczowym [1]. U kobiet miesiączkujących 25% testosteronu jest produkowanych w jajnikach, 25% w nadnerczach, zaś 50% w tkankach obwodowych (zwłaszcza tkance tłuszczowej i mięśniowej), które wykorzystują prekursorzy wytwarzane przez jajniki i nadnercza [2], przy czym udział jajników w wytwarzaniu testosteronu jest większy w fazie lutealnej [3]. W stosunku do wartości szczytowych po menopauzie jajniki produkują około 50% testosteronu, zaś udział

nadnerczy w produkcji tego hormonu obniża się do 10% [2]. Dehydroepiandrosteron jest wytwarzany w dominującym stopniu (w 90%) przez nadnercza [4]. Natomiast produkcja androstendionu ma miejsce zarówno w jajnikach, jak i nadnerczach [5]. U kobiet miesiączkujących połowa androstendionu powstaje w jajnikach, jednak po menopauzie udział jajników jako źródła tego hormonu zmniejsza się do 20% [4].

Testosteron i dihydrotestosteron są w organizmie w przeważającym stopniu związane z białkami osocza, do których należą: globulina wiążąca hormony płciowe (*sex hormone-binding globulin* – SHBG) oraz – co ma mniejsze znaczenie – albuminy [1]. Zwiększone stężenie estrogenów powoduje wzrost SHBG, podczas gdy androgeny wykazują przeciwstawne

działanie [6]. Testosteron może podlegać aromatyzacji do estrogenów lub też przekształceniu do dihydrotestosteronu, związku wykazującego pięciokrotnie większe powinowactwo do receptora androgenowego [1]. Dihydrotestosteron nie ulega konwersji do estrogenów [1].

W warunkach fizjologicznych obniżenie stężenia androgenów może być wynikiem adrenopauzy (i andropauzy u mężczyzn), przy czym adrenopauza jest zjawiskiem niezależnym od menopauzy oraz andropauzy [5, 6]. Fakt, iż po podaniu deksametazonu spadek androgenemii jest większy po menopauzie niż przed menopauzą, przemawia za tym, iż względny udział androgenyzy jajnikowej jest większy przed niż po menopauzie [7]. Natomiast po menopauzie zdolność komórek otoczki do produkcji androgenów utrzymuje się nadal, w przeciwieństwie do zdolności komórek ziarnistych do wytwarzania estrogenów [7].

W warunkach fizjologicznych androgeny, zwłaszcza testosteron, zwiększają pociąg płciowy i tym samym nasilają libido oraz zwiększają pobudzenie seksualne [8]. Warto pamiętać, iż analogiczne działanie estrogenów nie zostało tak dobrze udokumentowane, choć wpływ na pożądanie płciowe oraz satysfakcję z współżycia jest większy w przypadku skojarzonego podawania androgenów i estrogenów [9]. Działanie testosteronu obejmuje: wzrost wrażliwości na stymulację psychoseksualną, wzrost wrażliwości zewnętrznych narządów płciowych oraz zwiększenie intensywności gratyfikacji seksualnej [9].

## FIZJOLOGIA WARSTWY SIATKOWATEJ NADNERCZY

Dobowa produkcja dehydroepiandrosteronu wynosi 10-12 mg i odbywa się w warstwie siatkowatej kory nadnerczy [10]. W powyżej 99% dehydroepiandrosteron występuje w osoczu w postaci siarczanu, stanowiącego produkt sulfatacji hormonu w pozycji 3. Reakcję tą katalizuje sulfotransferaza hydroksysteroidowa, enzym obecny między innymi w wątrobie i nadnerczach [11]. Stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu wielokrotnie przewyższa stężenia innych hormonów steroidowych [12]: jest czterech rzędów wielkości wyższe od stężenia całkowitego testosteronu i czterech-pięciu rzędów wielkości wyższe od stężenia estradiolu. Chociaż siarczan dehydroepiandrosteronu jest najważniejszą formą powyższego hormonu we krwi, jednak konwersji do androgenów i estrogenów ulega wyłącznie dehydroepiandrosteron [1]. W przypadku siarczanu dehydroepiandrosteronu musi on ulec najpierw przekształceniu do dehydroepiandrosteronu w reakcji katalizowanej przez sulfohydrolazę [5]. Jej aktywność jest największa u mężczyzn w gruczole krokowym, zaś u kobiet w sutku [7].

Pomimo występowania w tak dużych stężeniach, biologiczna rola tego hormonu jest bardzo słabo poznana przynajmniej z dwóch powodów [5]. Po pierwsze, dehydroepiandrosteron i jego siarczan występują w ilościach wielokrotnie większych niż u innych gatunków zwierząt [11], co powoduje, że wyniki obserwacji eksperymentalnych nie można bezkrytycznie przenosić na ludzi. Po drugie, jako substancja hormonalna nie może być opatentowana, co znacznie ogranicza liczbę badań klinicznych sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne [11].

Pomimo klasyfikowania jako androgen, dehydroepiandrosteron nie spełnia kryteriów androgeny. Nie wykazuje

bowiem powinowactwa do receptora androgenowego ani nie charakteryzuje go obecność swoistego dla niego receptora, którego pobudzenia wiązałyby się z jakimkolwiek działaniem androgenym [13]. Istnieją dwa możliwe wytłumaczenia powyższego stanu rzeczy. Zgodnie z pierwszym z nich, dehydroepiandrosteron może spełniać wyłącznie funkcję prekursora innych, hormonalnie aktywnych, związków steroidowych. Oznacza to, iż zachowuje się jak prohormon, który wykazuje działanie androgenowe w wyniku konwersji do androstendionu, a następnie testosteronu i dihydrotestosteronu oraz/lub estrogenowe w wyniku aromatyzacji androstendionu i testosteronu [1]. Tak więc końcowym produktem dehydroepiandrosteronu mogą być silne androgeny, estrogeny, bądź też obie grupy związków steroidowych, przy czym typ końcowego związku może różnić się między poszczególnymi tkankami. Natomiast zgodnie z drugą hipotezą działanie dehydroepiandrosteronu może obejmować tak zwane efekty niegenomowe [13]. Istnieją ponadto dane przemawiające za działaniem dehydroepiandrosteronu na poziomie ośrodkowego układu nerwowego [1]. Punktem uchwytu takiego działania może być miejsce wiązania pikrotoksyny, będące jednym z elementów receptora GABA<sub>A</sub>, jak również receptor dla N-metylo-D-asparginianu i być może wpływ na te receptora odpowiada za przeciwdepresyjne i przeciwłękowe działanie tego związku [13, 14]. Ponadto siarczan dehydroepiandrosteronu może aktywować receptor PPAR $\alpha$  [5].

Stężenie dehydroepiandrosteronu jest największe w trzeciej dekadzie życia, zaś po 30 roku życia spada z szybkością 1-2%/rok [11]. Do 50. roku życia stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu jest zbliżone u obu płci, jednak w starszych grupach wiekowych wskutek szybszego obniżenia u kobiet stężenie tego hormonu jest u nich niższe niż u mężczyzn [4]. U osób pomiędzy 70. a 80. rokiem życia stężenie dehydroepiandrosteronu wynosi 10-20% wartości w trzeciej dekadzie życia [5]. Poza spadkiem stężenia dochodzi również zwykle do obniżenia amplitudy i pulsacyjności wydzielania tego hormonu [14]. Spadek stężenia dehydroepiandrosteronu i jego siarczanu jest większy pomiędzy 30 rokiem życia a końcem 6 dekady życia [5]. W późniejszych przedziałach wiekowych, od 60. roku życia do późnej starości, spadek ten jest słabiej wyrażony [5]. Obniżenie stężenia dehydroepiandrosteronu jest konsekwencją zaniku warstwy siatkowatej [14]. W przeciwieństwie do dużej zmienności międzypersonicznej, zmienność wewnątrzpersoniczna dehydroepiandrosteronu jest bardzo słabo wyrażona [11].

## FIZJOLOGIA SEKRECJI I DZIAŁANIA TESTOSTERONU U KOBIEC

U kobiet zaledwie 1-3% testosteronu krąży w postaci wolnej, 65-75% jest związana z SHBG, natomiast 25-35% z albuminami [15]. W porównaniu z mężczyznami frakcja związana z SHBG jest większa [8]. Dobowa produkcja testosteronu (150-300  $\mu$ g) jest znacznie (średnio 50 razy) mniejsza niż dehydroepiandrosteronu [10]. Obecność najwyższych stężeń testosteronu jest stwierdzana w okresie okołooowulacyjnym, co przypisuje się zwiększonemu wyrzutowi LH u tych osób [10]. Podobnie jak w przypadku testosteronu, również stężenie androstendionu jest większe o około 15% w okresie okołooowulacyjnym [4]. W warunkach fizjologicznych stężenie testosteronu zaczyna spadać w czwartej dekadzie życia, tak iż w wieku menopauzy

wynosi zwykle około 50% stężenia wyjściowego [16]. Po menopauzie występuje drugi spadek stężenia tego hormonu o około 15% [16]. Co ciekawe badanie oceniające zachowanie się stężeń testosteronu pomiędzy 45. a 55. rokiem życia nie wykazało, by w ciągu 4 lat poprzedzających ostatnią miesiączkę i 2 lat po jej zakończeniu stężenie tego hormonu ulegało istotnym zmianom. Po menopauzie większość testosteronu jest wytwarzana z dehydroepiandrosteronu [16]. Stąd też kobiety po menopauzie choć wykazują cechy niedoboru estrogenów, nie mają niedoboru testosteronu [17, 18].

Wielokierunkowe działanie androgenów w organizmie kobiety znacznie utrudnia uzyskanie odpowiedzi na pytanie, dotyczące znaczenia opisanych powyżej zmian w stężeniu testosteronu. Wykazuje on bowiem zdolność łączenia się z receptorem dla androgenów, zarówno sam jak i po przekształceniu do dihydrotestosteronu, ale równocześnie zdolność konwersji do estrogenów w jajnikach oraz innych tkankach (zwłaszcza kościach, tkance tłuszczowej i mózgu) [12]. Nie można ponadto zapominać, iż testosteron wpływa na estrogenemę również pośrednio: obniżając stężenie SHBG zwiększa stężenie wolnych estrogenów [1].

## OCENA STĘŻENIA ANDROGENÓW

W diagnostyce niedoboru androgenów u kobiet istotne znaczenie przypada ocenie stężeń dehydroepiandrosteronu, siarczaniu dehydroepiandrosteronu, testosteronu oraz – co ma znacznie mniejszą wartość – androstendionu. Najczęściej nie oznacza się stężenia dihydrotestosteronu, gdyż słabo odzwierciedla ono zawartość tego hormonu w tkankach [6]. Najbardziej dokładnym wykładnikiem konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu pozostaje stężenie glukuronianu androstendiolu, jednak z uwagi na dostępność oznaczeń jest ono rzadko wykonywane [19].

Metodyka oceny stężeń dehydroepiandrosteronu i jego siarczaniu jest stosunkowo prosta, co w istotnym stopniu jest konsekwencją dużej produkcji tego hormonu w organizmie. Ponadto w przypadku dokonywania oceny stężeń nie jest ważny dzień cyklu, w którym pobiera się krew do badań hormonalnych [10]. Znacznie więcej wątpliwości wzbudza ocena testosteronemii. Ponieważ u kobiet stężenie testosteronu osiąga największe wartości w środkowej części cyklu (jako wynik wzrostu stężenia LH), dlatego w grupie kobiet miesiączkujących podejrzewanych o stan niedoboru androgenów ocena stężeń testosteronu powinna być dokonywana pomiędzy 8. a 20. dniem cyklu [10]. W przypadku kobiet po menopauzie stężenie testosteronu można oceniać w dowolnym dniu [19]. Ponieważ istnieją również dane przemawiające za obecnością dobowego rytmu stężeń testosteronu, z najwyższymi wartościami stwierdzanymi pomiędzy godziną 8.00 a 12.00 [10], wskazana jest ocena testosteronemii w godzinach przedpołudniowych.

Podobnie jak w przypadku innych hormonów, ocena stężenia wolnego testosteronu wydaje się wykazywać większą czułość i swoistość w ocenie funkcji jajników w stosunku do oceny stężenia testosteronu całkowitego [20, 21]. Testosteronemia całkowita zależy bowiem w istotnym stopniu od stężenia SHBG, które wzrasta w nadczynności tarczycy, marskości wątroby oraz – co jest bardziej kontrowersyjne – w miarę starzenia się, natomiast spada w przypadku otyłości, niedoczynności tarczycy i przewlekłej niewydolności nerek [20]. Ponadto z uwagi na fakt,

iż stężenie SHBG zmienia się w trakcie cyklu, odzwierciedlając zmiany stężeń estrogenów, będących stymulatorami tego białka, ocena całkowitej testosteronemii ma mniejszą wartość niż u mężczyzn jako marker odzwierciedlający stężenie wolnego testosteronu [21]. Jednak wiarygodna ocena stężenia wolnego testosteronu wymaga zastosowania odpowiednio czulej techniki. Taką jest technika chromatografii cieczowej lub gazowej, z następczą tandemową spektrometrią masową [21]. Jeszcze większą wartość u kobiet przypada dializie równowagi [22]. Z uwagi na niskie wartości testosteronemii u kobiet należy unikać oznaczania wolnego testosteronu metodami komercyjnymi, z uwagi na ryzyko uzyskania wyników fałszywie pozytywnych [21]. W przypadku braku możliwości wyboru czułych metod oceny stężenia wolnego testosteronu, wskazanym badaniem jest ocena tzw. indeksu wolnych androgenów [22].

Podobną, a zdaniem nawet niektórych autorów nawet większą, wartość w porównaniu z oceną stężenia wolnego testosteronu przypisuje się badaniu stężenia testosteronu biodostępnego (suma stężenia testosteronu wolnego i związanego z albuminami), ponieważ parametr ten najlepiej odzwierciedla zawartość testosteronu dostępnego dla narządów docelowych [19, 20]. W ostatnich latach zwrócono ponadto uwagę na możliwość oceny stężenia testosteronu w ślinie, które wskutek istnienia korelacji ze stężeniem testosteronu biodostępnego wydaje się odzwierciedlać aktywną frakcję tego hormonu we krwi [22]. Jednak jak dotąd brakuje u kobiet wartości referencyjnych stężeń testosteronu biodostępnego i testosteronu w ślinie.

Przedstawione powyżej istotne ograniczenia diagnostyczne utrudniają przyjęcie określonego stężenia testosteronu, jako progu odcięcia, poniżej którego u kobiet istniałyby podstawy do rozpoznania niedoboru androgenów. Najczęściej przyjmowaną wartością jest nie więcej niż ¼ prawidłowego poziomu u kobiet w wieku reprodukcyjnym [23].

## STANY OBNIŻONEGO STĘŻENIA ANDROGENÓW

Do stanów chorobowych związanych z niedostateczną produkcją androgenów przez jajniki należą: hipogonadyzm, podwzgórzowy brak miesiączki, niektóre przypadki przedwczesnego wygasania czynności jajników (w tym zespół Turnera), oraz czynniki jatrogenne, takie jak: obustronna ooforektomia, radioterapia, chemioterapia, stosowanie analogów gonadoliberyny oraz stosowanie estrogenów [15, 24]. Te ostatnie leki z jednej strony nasilają produkcję SHBG, a co za tym idzie zmniejszają pulę testosteronu niesprzężonego z białkami (a więc hormonalnie aktywną), z drugiej zaś strony – w przypadku ich stosowania w postaci tabletek antykoncepcyjnych – poprzez hamowanie wyrzutu LH zmniejszają produkcję androgenów przez komórki śródmiąższowe i tekalne [25]. Z kolei przyczyną selektywnego spadku wytwarzania androgenów nadnerczowych jest pierwotna niewydolność nadnerczy oraz supresja nadnerczy uwarunkowana stosowaniem glukokortykoidów [25]. Jak łatwo się można domyślać szczególnie niekorzystne jest równoczesne zaburzenie androgenozy jajnikowej i nadnerczowej. Taka sytuacja ma miejsce w przypadku niedoczynności płata przedniego przysadki (wtórna niedoczynność nadnerczy i gonad), jak również w przypadku infekcji wirusem HIV oraz jadłowstrętu psychicznego (współistnienie pierwotnej niewy-

dolności nadnerczy i hipogonadyzmu). Teoretycznie ryzyko takie jest dodatkowo potęgowane w przypadku starszego wieku pacjentki jako wynik nakładania się na stan chorobowy adrenopauzy i wypadnięcia czynności hormonalnej jajników [24]. W przypadku gwałtownego obniżenia syntezy androgenów jajnikowych, jedynym źródłem powstawania tych hormonów pozostają nadnercza. Zakładając postępującą adrenopauzę, w tej grupie chorych (zwłaszcza w starszych przedziałach wiekowych) stosowanie androgenów wydaje się znajdować uzasadnienie [3, 25]. Z teoretycznego więc punktu widzenia opisane powyżej grupy pacjentów są najlepszymi kandydatami do włączenia terapii androgenowej, przy czym typ włączanego androgeny (testosteron lub dehydroepiandrosteron) zależy od podłoża hipogonadyzmu.

Na przeciwnym biegunie znajdują się kobiety z zachowaną funkcją hormonalną jajników i nadnerczy, u których podawanie androgenów nie znajduje uzasadnienia, zwłaszcza w kontekście ryzyka indukowania przez nie działań niepożądanych [24]. Ewentualne podawanie androgenów u takich kobiet musi być uwarunkowane istnieniem innych wskazań do zastosowania takiej terapii [3].

Najbardziej kontrowersyjne pozostaje stosowanie androgenów u kobiet w wieku pomenopauzalnym, w którym często ujawnia się już spadek wytwarzania dehydroepiandrosteronu przez nadnercza, jak również obniżenie syntezy androstendionu w jajnikach, zaś stężenie testosteronu choć nie ulega istotnej zmianie stanowi tylko połowę stężenia w trzeciej dekadzie życia [3, 8]. Tym bardziej, iż u niektórych kobiet, najprawdopodobniej w następstwie podwyższenia stężenia LH dochodzi do mniej wyraźnych zmian w testosteronemii, najprawdopodobniej wskutek kumulacji testosteronu wytworzonego przez komórki śródmięzszowe, który nie ulega konwersji do estradiolu [3].

## KRYTERIA ROZPOZNANIA ZESPOŁU NIEDOBORU ANDROGENÓW U KOBIET

Przy ustalaniu rozpoznania zespołu niedoboru androgenów u kobiet (*female androgen deficiency syndrome* – FADS) najczęściej zastosowanie znajdują kryteria zawarte w konsensusie z Princeton opublikowanym w 2002 roku [26], według których warunkiem rozpoznania zespołu jest: (1) pogorszenie dobrostanu (*well-being*) i spadek libido; (2) stwierdzenie stężenia testosteronu (lub jego ekwiwalentów np. indeksu wolnych androgenów) w dolnym kwartylu normy dla kobiet; (3) adekwatny poziom estrogenów (obecne cechy prawidłowej estrogenizacji narządu rodowego, stosowanie leczenia estrogenami). Typowymi objawami są: nadpobudliwość, zmienność nastroju, gniew, upośledzenie koncentracji, zaburzenia somato-vegetatywne oraz seksualne, rzadziej uczucie osłupienia oraz anhedonia. Pacjentki mogą odczuwać również zmęczenie związane z uczuciem wypalenia, zniechęcenie oraz zwiększony poziom lęku [8, 9].

Należy jednak podkreślić, iż nie wszystkie towarzystwa naukowe uznają istnienie omawianego zespołu. Zalecenia *Endocrine Society* z 2006 roku [15] nie rekomendują rozpoznawania zespołu niedoboru androgenów u kobiet, z uwagi na brak - zdaniem autorów tych zaleceń - wystarczająco dobrze zdefiniowanych cech tego zespołu oraz brak normatywnych danych dotyczących stężenia testosteronu w różnych okresach

życia kobiety, które mogą być użyte do jego zdefiniowania [27]. Pogląd *Endocrine Society* jest jednak kwestionowany przez inne uznane autorytety naukowe, opierające swoje stanowisko na opisanych dotąd badaniach populacyjnych, które dowiodły istnienia związku pomiędzy niskim stężeniem androgenów a dysfunkcją seksualną [9]. W badaniu obejmującym podgrupę kobiet miesiączkujących oraz podgrupę kobiet po menopauzie otrzymujących terapię estrogenowo-progesteronową wykazano istnienie korelacji pomiędzy stężeniem testosteronu wolnego, testosteronu całkowitego i siarczanu dehydroepiandrosteronu a funkcjami seksualnymi ocenianymi za pomocą skali FSF (*Female Sexual Function*) [28]. Obecność korelacji pomiędzy stężeniem całkowitego i wolnego testosteronu a uczuciem pożądania obserwowano również w badaniu obejmującym grupę 328 kobiet w wieku 24-70 lat [29]. W końcu w grupie kobiet miesiączkujących stężenie testosteronu i prekursorów androgenów nadnerczowych było niższe w przypadku współistniejącej obecności dysfunkcji seksualnej względem dobranej pod względem wieku grupy kontrolnej bez podobnych dolegliwości [30]. Istnieją jednak dane, iż obniżona aktywność seksualna była w większym stopniu skorelowana ze stężeniem siarczanu dehydroepiandrosteronu niż testosteronu [31]. Nie można wykluczyć, iż przyczyną niewykazania istnienia korelacji pomiędzy testosteronią a aktywnością seksualną u kobiet w tym badaniu jest znacznie mniejsza produkcja testosteronu u kobiet względem mężczyzn i wynikająca z tego mniejsza czułość w wykrywaniu różnic stężenia tego hormonu u kobiet [9]. Celowość rozpoznawania i leczenia stanów niedoboru testosteronu u kobiet jest podkreślana również w zaleceniach *North American Menopause Society* [32], zgodnie z którymi w rozpoznawaniu tego stanu większe znaczenie przypada objawom klinicznym niż wynikom oznaczeń laboratoryjnych, natomiast dodanie testosteronu, podawanego drogą doustną lub inną, do terapii estrogenowej jest uzasadnione u kobiet po menopauzie z zaburzeniami czynności seksualnych, pomimo ograniczonej liczby badań, celem poprawy tych funkcji.

## PREPARATY ANDROGENÓW

Dehydroepiandrosteron jest dostępny w postaci tabletek przeznaczonych do podawania doustnego. Najczęściej zastosowanie znajdują tabletki zawierające 25 lub 50 mg tego leku [11].

Ogromna większość preparatów testosteronu została zarejestrowana do terapii mężczyzn. W przypadku kobiet testosteron może być podawany w postaci iniekcji domięśniowych, tabletek, peletek wprowadzanych podskórnie, plastrów oraz kremów. Zdaniem znawców tematu [25] nawet u kobiet po menopauzie w celu przywrócenia prawidłowego libido zastosowane dawki muszą być takie, by uzyskane stężenie testosteronu mieściło się w górnych przedziałach normy dla kobiet miesiączkujących.

Do podawania domięśniowego wybiera się lipofilne estry testosteronu, takie jak propionian, enantan, czy dekanian [6]. W przypadku kobiet najlepiej przebadanym i zdaniem niektórych najbezpieczniejszym estrem jest dekanian testosteronu podawany domięśniowo w dawce 50 mg w odstępach co 40 dni, nie częściej jednak niż 6 razy do roku [23]. Alternatywę stanowi mieszanina estrów testosteronu (50-100 mg), wstrzykiwana w odstępach co 4-6 tygodni [33]. W takim schemacie podawania poprawa libido jest stwierdzana już po 2-3 dniach

(czyli znacznie szybciej niż po 14 dniach stosowania implan-  
tów) [25]. Domięśniowa droga podawania nie gwarantuje jed-  
nak utrzymania dobowego rytmu stężenia tego hormonu [33].  
W przypadku zbyt rzadkich odstępów pomiędzy kolejnymi  
iniekcjami w okresie między iniekcjami mogą ujawniać się  
objawy niedoboru androgenów jako wynik spadku testoste-  
ronemii [34]. Zwraca się jednak uwagę na ryzyko wystąpienia  
trądziku i powiększenia warg sromowych [25].

Możliwą formą uzupełniania niedoboru testosteronu jest  
stosowanie go w postaci peletek przeznaczonych do podawania  
podskórnego. Wprowadza się je najczęściej w dolną część ściany  
brzucha w niewielkim znieczuleniu ogólnym [34]. Zdaniem  
Davis [25] ta forma terapii jest związana z doskonałym efektem  
w zakresie libido, jak również powoduje wzrost gęstości mine-  
ralnej tkanki kostnej (*body mass density* – BMD) bez wyraź-  
nych objawów wirylizacji. Najczęściej zawartość testosteronu  
w peletce wynosi 50 mg i tylko w rzadkich wypadkach istnieje  
konieczność stosowania większych dawek leku (100 mg) [25].  
Zaletą ich stosowania jest możliwość wymiany w odstępach co  
4-6 miesięcy [7]. Ich wybór jest związany ze stabilnym pozio-  
mem testosteronu, korzystnym wpływem na funkcje seksualne,  
uniezależnieniem pacjentów od konieczności częstych iniekcji  
lub częstego stosowania tabletek [35]. Pewnym ograniczeniem  
wynikającym z wyboru peletek jest konieczność wykonania  
drobnego nacięcia skóry i założenia szwu, by utrzymać peletki  
w miejscu implantacji [33]. Jest to niekiedy trudne technicznie  
i związane z dużymi kosztami wynikającymi z konieczności  
ich wszczepienia [35]. Peletki z zastosowaniem nawet małych  
dawek testosteronu powodują ponadfizjologiczne stężenia tes-  
tosteronu, jak również nie gwarantują prawidłowego rytmu  
dobowego testosteronemii [7, 34].

Spśród doustnych preparatów androgenów możliwych  
do stosowania u kobiet należy wymienić: undekanian testo-  
steronu, metylotestosteron oraz oksandrolon. Z uwagi na  
krótki okres biologicznego półtrwania zarówno undekanian  
testosteronu, jak i metylotestosteron wymagają częstego po-  
dawania (3-5 razy na dobę). Ponadto celem zachowania stabil-  
ności tabletki undekanianu testosteronu przechowywać należy  
w temperaturze 2-8°C [6]. W przeciwieństwie do powyższych  
oksandrolon charakteryzuje się dłuższym działaniem, umoż-  
liwiającym jego podawanie raz dziennie [34]. Jednak powi-  
nowactwo oksandrolonu do receptora androgenowego jest  
stosunkowo nieduże (10-100-krotnie niższe niż testostero-  
nu i dihydrotestosteronu) [7]. Zarówno metylotestosteron, jak  
i oksandrolon nie podlegają aromatyzacji, co z jednej strony  
zapobiega powstawaniu nadmiernych ilości estrogenów, z dru-  
giej jednak strony ogranicza działanie leku tylko do efektów  
androgennych [23, 34]. Ponadto w przypadku obu powyższych  
leków stężenie testosteronu jest nieprzydatne do monitorowa-  
nia efektów terapii [35]. Ograniczeniem doustnych prepara-  
tów testosteronu jest powodowanie przez nie spadku stężenia  
cholesterolu HDL, indukowanie wzrostu stężenia cholesterolu  
LDL oraz powodowanie odkładania się tłuszczów w obrębie  
jamy brzusznej [23]. Ponadto wskutek szybkiego metabolizmu  
w wątrobie rozwijać się może hepatotoksyczność oraz wystąpić  
mogą objawy żółdkowo-jelitowe [23]. Ryzyko objawów ze  
strony przewodu pokarmowego jest mniejsze w przypadku  
metylotestosteronu, który u kobiet stosuje się zwykle w dawce

dobowej 1,25-2,5 mg [23]. Często powyższe dawki testosteronu  
lub metylotestosteronu łączy się z estryfikowanymi estrogenami  
(podawanymi najczęściej w dawce dobowej 0,625 mg) [25].

Bardzo interesującą formą uzupełnienia niedoboru testoste-  
ronu jest podawanie tego leku w postaci plastrów. Najczęściej  
zastosowanie znajdują plastry zawierające 8,4 mg testosteronu,  
z których w ciągu doby uwalnia się zwykle 300 mg tego leku  
[23]. W Europie były one dostępne komercyjnie pod nazwą  
handlową Intrinsa, choć w maju 2012 roku wycofano rejestrację  
tego preparatu ze względów marketingowych [33]. Spośród  
wszystkich form podawania testosteronu, plastry wykazują  
najkorzystniejsze właściwości farmakokinetyczne [35]. Testo-  
steron podawany tą drogą unika efektu pierwszego przejścia  
przez wątrobę i może w mniejszym stopniu grozić rozwojem  
policytemii w porównaniu z podaniem doustnym [4]. Stosuje  
się je 2-3 razy w tygodniu [7]. Rzadziej zastosowanie znajdują  
plastry wydzielające w ciągu doby mniej lub więcej testostero-  
nu. W przypadku stosowania plastrów uwalniających w ciągu  
doby 150 mg testosteronu dwa razy w tygodniu obserwowano  
wzrost testosteronemii o około 25 ng/dl (1 nmol/l) [25]. Jednak  
w jednym z przeprowadzonych badań oceniających efektyw-  
ność kliniczną plastrów z różną zawartością testosteronu, pla-  
stry uwalniające 150 µg testosteronu na dobę nie wykazywały  
istotnego efektu klinicznego, zaś plastry uwalniające 450 µg  
testosteronu na dobę powodowały zwiększone ryzyko objawów  
ubocznych [7].

Alternatywną drogą przezskórnego podania testosteronu  
jest zastosowanie żelu, w którym testosteron stanowi 1-2%, zaś  
resztę stanowi wazelina biała. Miejszem aplikacji jest okolica  
łechtaczki i warg sromowych mniejszych [23]. Skóra spełnia  
rolę rezerwuaru i uwalnia testosteron w sposób ciągły do krą-  
żenia układowego przez 24 godziny [33]. Z uwagi na unikanie  
efektu pierwszego przejścia, zastosowana dawka leku w pełni  
zastępuje endogenną produkcję tego hormonu [35].

W przypadku braku dostępu do preparatów przeznaco-  
nych dla kobiet, można teoretycznie posługiwać się preparatami  
przeznaczonymi do stosowania przez mężczyzn. Należy jednak  
pamiętać, iż stężenie testosteronu w surowicy jest u mężczyzn  
10-20-krotnie większe niż u kobiet [33]. Stąd też – w celu  
uniknięcia podania suprafizjologicznych dawek androgenów  
– należy dzielić tabletki lub plastry, bądź też stosować krem  
na mniejszą powierzchnię niż u mężczyzn [2]. W niedawno  
przeprowadzonym badaniu podanie 0,4 g 1% żelu (lub 4 cm<sup>3</sup>)  
dostarczało 40 mg testosteronu, co było ilością pozwalającą na  
osiągnięcie stężenia testosteronu w zakresie odpowiadającym  
górną granicy normy [2].

## OBJAWY UBOCZNE TERAPII ANDROGENAMI

Dehydroepiandrosteron jest lekiem dobrze tolerowanym i dla-  
tego w wielu krajach dostępnym w wolnej sprzedaży. Stosowa-  
nie tego związku może jednak w rzadkich przypadkach po-  
wodować wystąpienie objawów niepożądanych. Ryzyko tych  
powikłań wydaje się w istotny sposób zależeć od dawki oraz  
czasu podawania tego leku [11]. Poza niewielkim owłosieniem  
na twarzy, obserwowanym u kobiet otrzymujących 50 mg de-  
hydroepiandrosteronu, w przypadku nieprzekraczania w ciągu  
doby 50 mg najczęściej nie obserwuje się występowania objawów  
niepożądanych [4]. Przy stosowaniu dawek 100 mg/dobę i wyż-



szych wystąpić może trądzik, zwykle o niewielkim nasileniu, zwiększona czynność gruczołów łojowych, objawiająca się tendencją do przetuszczania włosów i skóry, i w bardzo rzadkich przypadkach uderzenia gorąca oraz bóle w klatce piersiowej [11, 12]. Dotychczas u ludzi nie potwierdzono hipotetycznego związku stosowania tego leku z ryzykiem rozwoju raka gruczołu krokowego oraz raka sutka [12].

Do najczęściej obserwowanych objawów ubocznych terapii testosteronem zalicza się zwiększoną produkcję łożu, świąd skóry (zwykle na głowie), łysienie oraz hirsutyzm [7]. W przypadku przewlekłego podawania trzeba się liczyć z ryzykiem obniżenia stężenia cholesterolu HDL [7]. Zwiększone jest również ryzyko wystąpienia polycytemii, zespołu bezdechu sennego oraz retencji płynów [35]. Natomiast ryzyko wystąpienia wirylizacji jest znikome [35].

Wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa androgenów pochodzą z obserwacji, iż u kobiet z podwyższoną testosteronią większe jest ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i cukrzycy, jak również bardziej zaawansowane są zmiany w tętnicach wieńcowych ocenianych angiograficznie [10]. Również w badaniu *Cardiovascular Health Study* [36], obejmującym grupę kobiet w starszym wieku, wykazano, iż już stężenie testosteronu wolnego i całkowitego w górnym kwartylu normy jest związane ze zwiększonym ryzykiem insulinooporności, zespołu metabolicznego oraz choroby niedokrwiennej serca. Trzeba jednak pamiętać, iż większość badań w grupie kobiet młodszych dotyczyło chorych na zespół policystycznych jajników, w którym nieprawidłowo wysoki poziom androgenów jest tylko jedną ze składowych obrazu choroby. Wyniki badania populacyjnego *Rancho Bernardo Study* [37] wskazują, iż ryzyko sercowo-naczyniowe jest zwiększone zarówno w przypadku obniżonych jak i podwyższonych stężeń testosteronu, co może przemawiać za obecnością pewnego, być może indywidualnie zmiennego, optymalnego stężenia testosteronu dla chorego [10].

Innym nie w pełni jak dotąd wyjaśnionym zagadnieniem pozostaje ewentualny związek terapii testosteronem z ryzykiem rozwoju nowotworów. W endometrium i gruczole sutkowym stwierdza się bowiem obecność receptorów dla androgenów, które wpływając na ten receptor wykazują efekt antyproliferacyjny [15]. Jednak fakt, iż mogą one ulegać konwersji do estrogenów, zaś w przypadku zmian przednowotworowych i nowotworowych w sutku zwiększeniu ulega aktywność aromatazy [15], nakazuje zachowanie pewnego dystansu co do bezpieczeństwa stosowania androgenów i uzasadnia konieczność przeprowadzenia dokładniejszych badań poświęconych temu zagadnieniu.

## ZASTOSOWANIE ANDROGENÓW W TERAPII NIEDOCZYNNOCI PRZYSADKI

Jak wspomniano powyżej niedoczynność przysadki jest modelowym stanem znacznego niedoboru androgenów, wynikającego z równoczesnego wypadnięcia androgenyzy w jajnikach i nadnerczach [38]. Niestety, jak dotąd dysponujemy wynikiem wyłącznie dwóch randomizowanych badań klinicznych pochodzących z tego samego ośrodka, w którym porównywano efekty terapii testosteronem względem placebo, przeprowadzonych na grupie kobiet z niedoczynnością przysadki. W grupie kobiet

otrzymujących estrogeny zastosowanie plastrów testosteronu powodowało zwiększenie BMD w biodrze i kości promieniowej, przy braku statystycznie istotnych zmian w obrębie kręgosłupa. Towarzyszyło temu zwiększenie masy mięśniowej, masy beztłuszczowej, poprawa funkcji seksualnych, jak również poprawa jakości życia [39]. Natomiast nie obserwowano żadnych zmian w zakresie funkcji poznawczych. W kolejnym badaniu tej samej grupy autorskiej wykazano, iż po 12 miesiącach podawania testosteronu stężenie insuliny i wartość wskaźnika insulinooporności HOMA-IR były niższe w porównaniu z grupą placebo, natomiast stężenia: białka C-reaktywnego, naczyniowej molekuly adhezyjnej-1, lipoproteiny (a) i apolipoproteiny A-I nie uległy zmianie, co przemawia za niewielkim korzystnym działaniem testosteronu w tej grupie pacjentek [40].

Inne badania przemawiają z kolei za pewnym efektem terapeutycznym dehydroepiandrosteronu. Lek ten podawany w dawce dobowej 50 mg niewielkiej grupie pacjentek z pierwotną i wtórną niedoczynnością nadnerczy powodował poprawę funkcji seksualnych, libido i nastroju [41]. Ten sam związek podawany młodym kobietom (15-21 lat) z uogólnioną niedoczynnością przysadki poprawiał jakość życia, przy niezamiennym statystycznie wzroście maksymalnego wychwyty tlenu i spadku procentowej zawartości tłuszczu [42]. W mniejszych dawkach (20-30 mg/dobę) dehydroepiandrosteron wykazywał androgenne działanie na poziomie skóry, owłosienia łonowego i owłosienia pachowego, jak również zwiększał czujność, żywotność i aktywność płciową [43]. Nie zmieniał stężeń markerów obrotu kostnego, ani BMD, ale powodował potencjalnie niekorzystny spadek stężenia cholesterolu HDL i apolipoproteiny A-I [43].

## ZASTOSOWANIE ANDROGENÓW W TERAPII HIPOANDROGENEMII U CHORYCH ZAKAŻONYCH WIRUSEM HIV

Podobnie jak u mężczyzn, również u kobiet zakażenie wirusem HIV jest związane ze spadkiem wytwarzania androgenów. Jest on w większości przypadków wtórny do niedostatecznego wydzielania gonadotropin w następstwie: niedożywienia, wpływu samego zakażenia wirusowego lub ciężkiego stanu ogólnego chorego, stosowania leków, dysfunkcji przysadki spowodowanej współistniejącym naciekiem nowotworowym, hiperprolaktynemią oraz w bardzo rzadkich przypadkach zmianami powodowanymi bezpośrednio przez wirusa [44]. Ponadto wpływ cytokin o działaniu prozapalnym, infekcji oportunistycznych oraz zmian nowotworowych może upośledzać androgenyzy na poziomie jajników, zaś niewydolność nadnerczy syntezę androgenów nadnerczowych. Pomimo zaburzeń zarówno androgenyzy jajnikowej jak i nadnerczowej, niedobór androgenów jest słabiej wyrażony niż w stanach niedoczynności przysadki [44].

Najbardziej obiecujących wyników dostarczyły niedawne badania *Dolan Looby i wsp.* [45] przeprowadzone na grupie kobiet z infekcją wirusem HIV, u których w warunkach wyjściowych stężenie wolnego testosteronu nie przekraczało 3 pg/ml. Testosteron zastosowany w postaci plastrów uwalniających w ciągu doby 300 µg tego leku i przyklejanych dwa razy w tygodniu przez 18 miesięcy wykazywał korzystny wpływ w zakresie wzrostu beztłuszczowej masy ciała oraz wartości BMI, przy braku zmian zawartości tłuszczu. Towarzyszyło temu zwiększenie BMD w biodrze i krętarzu, efekt przeciwdepresyjny

oraz poprawa funkcji seksualnych. Leczenie było dobrze tolerowane i nie wykazywało wpływu na profil lipidowy. Również w badaniu przeprowadzonym kilka lat wcześniej przez *Dolan i wsp.* [46] podawanie plastrów testosteronu było związane ze zwiększeniem masy mięśniowej i kurczliwości mięśni, przy braku niekorzystnego wpływu na metabolizm lipidów i węglowodanów, funkcję wątroby oraz funkcje immunologiczne. Braku niekorzystnego z metabolicznego punktu widzenia wpływu dawki 300 µg testosteronu na dobę w postaci plastrów stosowanych dwa razy w tygodniu przez kobiety z infekcją HIV dowodzą również wyniki badań *Herbst i wsp.* [47], którzy pomimo stwierdzenia wzrostu stężenia testosteronu do górnych granic normy, nie obserwowali zmian w zakresie insulinowrażliwości, całkowitej masy tkanki tłuszczowej oraz jej rozkładu, jak również markerów zapalenia i trombolizy [47]. Ponadto w przeprowadzonym przez siebie badaniu *Choi i wsp.* [48] wykazali, iż po zastosowaniu plastrów uwalniających taką samą ilość testosteronu co w poprzednim badaniu nastąpił wzrost testosteronemii do poziomu mieszczącego się w górnej połowie normy, któremu jednak nie towarzyszyły zmiany w zakresie beztłuszczowej masy ciała, zawartości tkanki tłuszczowej oraz całkowitej masy ciała [48]. Autorzy ci nie obserwowali ponadto zmian w zakresie siły mięśniowej, funkcji seksualnych, funkcji kognitywnych oraz jakości życia przy potencjalnie niekorzystnym obniżeniu stężenia cholesterolu HDL [48].

Jeszcze słabiej poznany pozostaje efekt zastosowania dehydroepiandrosteronu. Poza wzrostem stężenia dehydroepiandrosteronu i jego siarczanu w osoczu podawanie dehydroepiandrosteronu zwiększało stężenie testosteronu całkowitego, dihydrotestosteronu, androstendionu oraz estronu [49]. Jednak znaczenie kliniczne tych efektów nie było oceniane. W innym badaniu stosowanie dehydroepiandrosteronu w wysokich dawkach (200-500 mg/dobę) w grupie chorych z obecnością infekcji HIV powodowało zwiększenie masy ciała, poprawę libido, jak również poprawę nastroju, przy braku wyraźnego wpływu na stężenie testosteronu [50].

## ZASTOSOWANIE ANDROGENÓW W TERAPII JADŁOWSTRĘTU PSYCHICZNEGO

Jadłowstręt psychiczny jest trzecim obok niedoczynności przysadki oraz infekcji HIV stanem związanym z równoczesnym spadkiem stężenia androgenów nadnerczowych i jajnikowych. Spadek ten jest szczególnie silnie wyrażony w przypadku stosowania przez kobiety preparatów estrogenowych [40].

Podobnie jak w pozostałych jednostkach chorobowych, niewiele wiadomo na temat korzyści ze stosowania androgenów u tych kobiet. Testosteron podawany w plastrach uwalniających w ciągu doby 150 lub 300 µg tego leku przez 3 tygodnie poprawiał pamięć przestrzenną, zmniejszał nasilenie depresji, jak również zwiększał stężenie C-końcowego propeptydu kolagenu typu I, przy braku innych zmian w zakresie markerów obrotu kostnego [51]. W kolejnych badaniach tej samej grupy autorskiej małą dawką testosteronu podawanego przezskórnie zwiększała beztłuszczową masę ciała, nie wykazywała jednak wpływu na wartość BMD [52].

W niedawno przeprowadzonym badaniu obserwowano korzyści z równoczesnego stosowania dehydroepiandrosteronu w dawce 50 mg wraz z doustną antykoncepcją w zakresie

markerów obrotu kostnego, przy braku wpływu na skład ciała i dobrej tolerancji [53]. Protokół badania uniemożliwia jednak udzielenie odpowiedzi na pytanie na ile obserwowane korzyści to efekt działania dehydroepiandrosteronu, na ile zaś konsekwencja stosowania estrogenów. Tym bardziej, iż w badaniu przeprowadzonym 10 lat wcześniej [54] wpływ dehydroepiandrosteronu i terapii hormonalnej estrogenowo-gestagenowej na markery obrotu kostnego był podobny.

## ZASTOSOWANIE ANDROGENÓW W TERAPII MENOPAUZY CHIRURGICZNEJ

W przeciwieństwie do fizjologicznej menopauzy, w przypadku której dochodzi do utrzymywania się produkcji androgenów, obustronne usunięcie jajników, zarówno u kobiet uprzednio miesiączkujących jak i kobiet po menopauzie, powoduje gwałtowny spadek stężenia testosteronu współistniejący z niedoborem estrogenów [55]. Może być on częściowo zminimalizowany przez wybór przezskórnej drogi podawania estrogenów, gdyż w takich przypadkach nie obserwuje się wyraźnego wzrostu stężenia SHBG, stwierdzanego w przypadku podawania estrogenów doustnych. Z podobnych względów w przypadku istnienia problemu z libido należy również unikać środków antykoncepcyjnych zawierających gestagen o działaniu antyandrogenowym, takich jak octan cyproteronu czy drospirenon [7]. Wyniki kilku badań [56-58] przemawiają za korzystnym wpływem terapii przezskórnymi plastrami testosteronu na funkcje seksualne, jak również na wzrost beztłuszczowej masy ciała i BMD. Te ostatnie efekty były obserwowane pomimo leczenia estrogenami. Tak więc powyższa grupa pacjentek wydaje się odnosić udokumentowaną korzyść ze stosowania androgenów.

## ZASTOSOWANIE ANDROGENÓW W TERAPII CHOROBY ADDISONA

Pierwotna niewydolność nadnerczy jest stanem selektywnego niedoboru androgenów nadnerczowych, przy zachowanej androgenzie w jajnikach. Jak dotąd brakuje badań oceniających podawanie testosteronu kobietom z tym zespołem. Podawanie dehydroepiandrosteronu (50 mg/dobę) kobietom z niedoczynnością nadnerczy powodowało poprawę samopoczucia oraz wielokierunkowy wpływ na funkcje seksualne [41]. Również w innym badaniu [59] obejmującym jedynie osoby z chorobą Addisona obserwowano wzrost wartości BMD w obrębie kości udowej, któremu towarzyszyło zwiększenie beztłuszczowej masy ciała (bez zmian w zawartości tłuszczu) i poprawa ogólnego samopoczucia chorych bez zmian w zakresie zmęczenia, jak również ocenianych funkcji poznawczych i seksualnych [59]. Być może przyczyną różnic pomiędzy oboma powyższymi badaniami było włączenie do drugiego z nich również mężczyzn (stanowili około 40% uczestników badania), jak również uzyskanie u kobiet wzrostu stężenia testosteronu odpowiadającego dolnym przedziałom normy. Jednak w innym badaniu [60] w grupie kobiet z zespołem Addisona nie obserwowano korzyści ze stosowania dehydroepiandrosteronu w zakresie składu masy ciała oraz wrażliwości na insulinę, przy niewielkim spadku stężenia cholesterolu HDL i LDL oraz przejściowych objawach hiperandrogenizmu [60].

## ZASTOSOWANIE ANDROGENÓW W TERAPII HIPOANDROGENIZMU JATROGENNEGO

Do polekowego niedoboru androgenów dochodzić może w następstwie stosowania glukokortykoidów, środków antykoncepcyjnych i analogów gonadoliberyny. Stosowanie glukokortykoidów powoduje głęboki spadek stężeń dehydroepiandrosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu, androstendionu, jak również obniżenie poziomu testosteronu i dihydrotestosteronu [12]. W niedawno opublikowanym badaniu polskich autorów stosowanie dehydroepiandrosteronu w dawce dobowej 25-50 mg w grupie kobiet w wieku 50-78 lat leczonych przez 3 lata lub dłużej prednizonem w dawce dobowej co najmniej 7,5 mg powodowało wzrost stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 i osteokalcyny, jak również zwiększenie BMD w kręgosłupie lędźwiowym i szyjce kości udowej [61]. Dowodzi to korzystnego działania dehydroepiandrosteronu na poziomie tkanki kostnej. Co ciekawe, w badaniu przeprowadzonym 26 lat temu obserwowano, iż w grupie pacjentów z chorobą Addisona otrzymujących suplementację glukokortykoidami i mineralokortykoidami obserwowano zmniejszenie wartości BMD zarówno w kości zbitej jak i korowej u kobiet po menopauzie, przy braku analogicznych zmian u kobiet młodszych [62]. Przemawia to za istotną rolę niewielkiej ilości androgenów nadnerczowych po menopauzie, czyli okresie, gdy gwałtownemu osłabieniu ulega antykataboliczne działanie estrogenów. Natomiast jak dotąd brakuje badań u kobiet, które oceniałyby wpływ terapii testosteronem na stan jatrogennego niedoboru androgenów jajnikowych.

## ZASTOSOWANIE ANDROGENÓW PO PRZEBYCIU FIZJOLOGICZNEJ MENOPAUZY

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują na korzyści ze stosowania testosteronu w zakresie poprawy funkcji seksualnych u kobiet po fizjologicznej menopauzie. Zastosowanie testosteronu w plastrach (300 µg/dobę przez 24 tygodnie) w grupie 483 kobiet z zaburzeniami pożądania (*hypoactive sexual desire disorder*) otrzymujących równocześnie terapię estrogenową powodowało wzrost aktywności oraz potrzeb seksualnych w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie estrogenem [63]. Podobnie łączne zastosowanie metylotestosteronu (1,25 mg/dobę) z koniugowanymi estrogenami było efektywniejsze od samych estrogenów w poprawie satysfakcji i podniecenia seksualnego [64]. W przypadku zastosowania dwukrotnie większej dawki testosteronu wraz z estrogenem obserwowano wzrost beztłuszczowej masy ciała i zmniejszenie zawartości tłuszczu, wzrost siły mięśniowej, jak również poprawę w zakresie funkcji seksualnych w stosunku do samych estrogenów [65]. W kolejnym badaniu z udziałem innych autorów [66], z zastosowaniem tych samych dawek leków i podobnych grup badawczych, obserwowano wzrost stężenia markerów kościotworzenia: osteokalcyny, frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej i C-końcowego propeptydu prokolagenu typu I, jak również korzystne zmiany w zakresie profilu lipidowego (wzrost stężenia cholesterolu HDL, spadek stężenia triglicerydów). Stosowanie testosteronu wydaje się korzystniejsze w tej grupie chorych od podawania dehydroepiandrosteronu, które jedynie w badaniu *Labrie i wsp.* [67] powodowało poprawę funkcji seksualnych, podczas gdy w innych badaniach [68, 69] efektu takiego nie obserwowano.

Brakuje jednak wystarczającej ilości danych dokumentujących wpływ tych leków na markery gospodarki węglowodanowej i lipidowej, tkankę kostną i procesy pamięciowe, uzasadniających rutynowe stosowanie testosteronu czy dehydroepiandrosteronu u kobiet po fizjologicznej menopauzie [7, 12].

## INNE MOŻLIWOŚCI WYKORZYSTANIA ANDROGENÓW U KOBIEC

Zmienne wahania testosteronemii w trakcie cyklu skłaniają część autorów do próby stosowania testosteronu w leczeniu objawów zespołu napięcia przedmiesiączkowego [70].

Testosteron wykazuje hamujący wpływ na odpowiedź humoralną i komórkową [12]. Pewien efekt immunosupresyjny wydaje się wykazywać również dehydroepiandrosteron [11]. Istnieją nieliczne badania dokumentujące skuteczność testosteronu i dehydroepiandrosteronu w leczeniu chorób autoimmunologicznych, zwłaszcza reumatoidalnego zapalenia stawów i toczenia [71].

## PODSUMOWANIE

W przeciwieństwie do mężczyzn, u kobiet przypisywano przez lata stosunkowo niewielką rolę fizjologiczną androgenom, traktując je głównie jako prekursorzy estrogenów. Obecnie wiadomo, iż w przebiegu wielu jednostek chorobowych dochodzi do zmniejszenia produkcji androgenów przez jajniki, nadnercza lub oba powyższe narządy, w konsekwencji którego występować mogą objawy zespołu niedoboru androgenów. Rozpoznawanie stanu niedoboru androgenów u kobiet utrudnia ograniczona dostępność odpowiednio czułych i swoistych metod oznaczeń stężeń testosteronu, tym bardziej, iż są one wielokrotnie mniejsze niż u mężczyzn. Ponadto wyniki dotychczasowych badań, oceniających wpływ podawania testosteronu i dehydroepiandrosteronu w powyższych jednostkach chorobowych, dostarczyły sprzecznych danych, z których najbardziej przekonujący jest wpływ na libido i inne aspekty aktywności seksualnej. Wyniki te mogą wskazywać, iż u niektórych kobiet podawanie androgenów jest uzasadnione. Uzasadniają również konieczność przeprowadzenia odpowiednio dobrze zaprojektowanych badań, których celem jest lepsze poznanie roli androgenów w fizjologii, patologii i terapii u kobiet.

## PIŚMIENNICTWO

1. **Manolagas S.C., Almeida M., Jilka R.L.:** Gonadal steroids. W: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Eight Edition (Rosen C.F. ed.), John Wiley & Sons Inc., New York 2013, 195-207.
2. **Mathur R., Braunstein GD.:** Androgen deficiency and therapy in women. *Curr. Opin Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010, 17, 342-349.
3. **Basson R.:** Androgen replacement for women. *Can. Fam. Physician* 1999, 45, 2100-2107.
4. **Miller K.K.:** Androgen deficiency in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 2395-2401.
5. **Szkróbka W., Krysiak R., Okopień B.:** Adrenopauza. *Pol. Merk. Lek.*, 2008, XXV, 145, 77-82.
6. **Krysiak R., Okopień B., Gdula-Dymek A.:** Terapia testosteronem u pacjentów z andropauzą. *Wiad. Lek.* 2007, 60, 356-364.
7. **Arlt W.:** Androgen therapy in women. *Eur. J. Endocrinol.* 2006, 154, 1-11.
8. **Palacios S.:** Androgens and female sexual function. *Maturitas* 2007, 57, 61-65.
9. **Traish A., Guay A.T., Spark R.F.:** Testosterone Therapy in Women Study Group: Are the Endocrine Society's Clinical Practice Guidelines on Androgen Therapy in Women misguided? A commentary. *J. Sex Med.* 2007, 4, 1223-1234.

10. **Guay A., Traish A.:** Testosterone therapy in women with androgen deficiency: its time has come. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2010, 11, 1116-1126.
11. **Krysiak R., Frysz-Naglak D., Okopień B.:** Współczesne poglądy na temat roli dehydroepiandrosteronu w fizjologii, patologii i terapii. *Pol. Merk. Lek.* XXIV, 139, 66-71.
12. **Davis S.R., Panjari M., Stanczyk F.Z.:** DHEA replacement for postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 1642-1653.
13. **Arlt W.:** Dehydroepiandrosterone replacement therapy. *Curr. Opin. Endocrinol. Diab.* 2006, 13, 291-305.
14. **Dharia S., Parker C.R. Jr.:** Adrenal androgens and aging. *Semin. Reprod. Med.* 2004, 22, 361-368.
15. **Wierman M.E., Basson R., Davis S.R. i wsp.:** Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 3697-3710.
16. **Davison S., Bell R., Donath S., Montalto J., Davis S.:** Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 3847-3853.
17. **Burger H.G., Dudley E.C., Cui J., Dennerstein L., Hopper J.L.:** A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 2832-2838.
18. **Miller K.K.:** Androgen deficiency: effects on body composition. *Pituitary* 2009, 12, 116-124.
19. **Rosner W., Auchus R.J., Azziz R., Sluss P.M., Raff H.:** Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 405-413.
20. **Demers L.M.:** Androgen deficiency in women; role of accurate testosterone measurements. *Maturitas* 2010, 67, 39-45.
21. **Miller K.K., Rosner W., Lee H. i wsp.:** Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 525-533.
22. **Stanczyk F.Z.:** Measurement of androgens in women. *Semin. Reprod. Med.* 2006, 24, 78-85.
23. **Fonseca H.P., Scapinelli A., Aoki T., Aldrighi J.M.:** Androgen deficiency in women. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010, 56, 579-582.
24. **Rivera-Woll L.M., Papalia M., Davis S.R., Burger H.G.:** Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum. Reprod. Update* 2004, 10, 421-432.
25. **Davis S.:** Androgen replacement in women: a commentary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 1886-1891.
26. **Bachmann G., Bancroft J., Braunstein G. i wsp.:** Female androgen insufficiency: The Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil. Steril.* 2002, 77, 660-665.
27. **Lebbe M., Hughes D., Reich N., Arlt W.:** Androgen Replacement Therapy in Women. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2012, 7, 515-529.
28. **Turna B., Apaydin E., Semerci B., Altay B., Cikili N., Nazli O.:** Women with low libido: Correlation of decreased androgen levels with female sexual function index. *Int. J. Impot. Res.* 2005, 17, 48-53.
29. **Braunstein G.D., Sundwall D.A., Katz M. i wsp.:** Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2005, 165, 1582-1589.
30. **Guay A., Jacobson J., Munarriz R. i wsp.:** Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part B: Reduced serum androgen levels in healthy premenopausal women with complaints of sexual dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 2004, 16, 121-129.
31. **Davis S.R., Davison S.L., Donath S., Bell R.J.:** Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005, 294, 91-96.
32. **North American Menopause Society:** The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005, 12, 496-511.
33. **Woodis C.B., McLendon A.N., Muzyk A.J.:** Testosterone supplementation for hypoactive sexual desire disorder in women. *Pharmacotherapy* 2012, 32, 38-53.
34. **Schwenkhagen A., Studd J.:** Role of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *Maturitas* 2009, 63, 152-159.
35. **Maclaran K., Panay N.:** The safety of postmenopausal testosterone therapy. *Womens Health (Lond. Engl.)* 2012, 8, 263-275.
36. **Patel S.M., Ratcliffe S.J., Reilly M.P. i wsp.:** Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, 4776-4784.
37. **Laughlin G.A., Goodell V., Barrett-Connor E.:** Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95, 740-747.
38. **Miller K.K., Sessilo G., Schiller A., Schoenfeld D., Burton S., Klibanski A.:** Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 561-567.
39. **Miller K.K., Biller B.M., Beauregard C. i wsp.:** Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 1683-1690.
40. **Miller K.K., Biller B.M., Schaub A. i wsp.:** Effects of testosterone therapy on cardiovascular risk markers in androgen-deficient women with hypopituitarism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 2474-2479.
41. **Arlt W., Callies F., van Vlijmen J.C. i wsp.:** Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 1013-1020.
42. **Bilger M., Speraw S., LaFranchi S.H., Hanna C.E.:** Androgen replacement in adolescents and young women with hypopituitarism. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2005, 18, 355-362.
43. **Johannsson G., Burman P., Wirén L. i wsp.:** Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 2046-2052.
44. **Brown T.T.:** The effects of HIV-1 infection on endocrine organs. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 25, 403-413.
45. **Dolan Looby S.E., Collins M., Lee H., Grinspoon S.:** Effects of long-term testosterone administration in HIV-infected women: a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS* 2009, 23, 951-959.
46. **Dolan S., Wilkie S., Aliabadi N. i wsp.:** Effects of testosterone administration in human immunodeficiency virus-infected women with low weight: a randomized placebo-controlled study. *Arch. Intern. Med.* 2004, 164, 897-904.
47. **Herbst K.L., Calof O.M., Hsia S.H. i wsp.:** Effects of transdermal testosterone administration on insulin sensitivity, fat mass and distribution, and markers of inflammation and thrombolysis in human immunodeficiency virus-infected women with mild to moderate weight loss. *Fertil. Steril.* 2006, 85, 1794-1802.
48. **Choi H.H., Gray P.B., Storer T.W. i wsp.:** Effects of testosterone replacement in human immunodeficiency virus-infected women with weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 1531-1541.
49. **Poretsky L., Song L., Brillon D.J. i wsp.:** Metabolic and hormonal effects of oral DHEA in premenopausal women with HIV infection: a randomized, prospective, placebo-controlled pilot study. *Horm. Metab. Res.* 2009, 41, 244-249.
50. **Rabkin J.G., Ferrando S.J., Wagner G.J., Rabkin R.:** DHEA treatment for HIV+ patients: effects on mood, androgenic and anabolic parameters. *Psychoneuroendocrinology* 2000, 25, 53-68.
51. **Miller K.K., Grieco K.A., Klibanski A.:** Testosterone administration in women with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 1428-1433.
52. **Miller K.K., Meenaghan E., Lawson E.A. i wsp.:** Effects of riseredonate and low-dose transdermal testosterone on bone mineral density in women with anorexia nervosa: a randomized, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 2081-2088.
53. **Divasta A.D., Feldman H.A., Giancaterino C., Rosen C.J., Leboff M.S., Gordon C.M.:** The effect of gonadal and adrenal steroid therapy on skeletal health in adolescents and young women with anorexia nervosa. *Metabolism* 2012, 61, 1010-1020.
54. **Gordon C.M., Grace E., Emans S.J. i wsp.:** Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 4935-4941.
55. **Davey D.A.:** Androgens in women before and after the menopause and post bilateral oophorectomy: clinical effects and indications for testosterone therapy. *Womens Health (Lond. Engl.)* 2012, 8, 437-446.
56. **Nachtigall L., Casson P., Lucas J., Schofield V., Melson C., Simon J.A.:** Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal oestrogen. *Gynecol. Endocrinol.* 2011, 27, 39-48.

57. **Davis S.R., van der Mooren M.J., van Lunsen R.H. i wsp.:** Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006, 13, 387-396.
58. **Braunstein G.D., Sundwall D.A., Katz M. i wsp.:** Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2005, 165, 1582-1589.
59. **Gurnell E.M., Hunt P.J., Curran S.E. i wsp.:** Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, 400-409.
60. **Gebre-Medhin G., Husebye E.S., Mallmin H. i wsp.:** Oral dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement therapy in women with Addison's disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2000, 52, 775-780.
61. **Papierska L., Rabijewski M., Kasperlik-Załuska A., Zgliczyński W.:** Effect of DHEA supplementation on serum IGF-1, osteocalcin, and bone mineral density in postmenopausal, glucocorticoid-treated women. *Adv. Med. Sci.* 2012, 57, 51-57.
62. **Devogelaer J.P., Crabbé J., Nagant de Deuxchaisnes C.:** Bone mineral density in Addison's disease: evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. *Br. Med. J.* 1987, 294, 798-800.
63. **Shifren J.L., Davis S.R., Moreau M. i wsp.:** Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: Results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006, 13, 770-779.
64. **Lobo R.A., Rosen R.C., Yang H.M., Block B., van der Hoop R.G.:** Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *Fertil. Steril.* 2003, 79, 1341-1352.
65. **Dobs A.S., Nguyen T., Pace C., Roberts C.P.:** Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 1509-1516.
66. **Raisz L.G., Wiita B., Artis A. i wsp.:** Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81, 37-43.
67. **Labrie F., Archer D., Bouchard C. i wsp.:** Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009, 16, 923-931.
68. **Kritz-Silverstein D., von Muhlen D., Laughlin G.A., Bettencourt R.:** Effects of ehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and Well-Ness (DAWN) Trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008, 56, 1292-1298.
69. **Panjari M., Bell R.J., Jane F. i wsp.:** A randomized trial of oral DHEA treatment for sexual function, well-being, and menopausal symptoms in postmenopausal women with low libido. *J. Sex. Med.* 2009, 6, 2579-2590.
70. **Kalantaridou S.N., Calis K.A.:** Testosterone therapy in premenopausal women. *Semin. Reprod. Med.* 2006, 24, 106-114.
71. **Holroyd C.R., Edwards C.J.:** The effects of hormone replacement therapy on autoimmune disease: rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Climacteric* 2009, 12, 378-386.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

**Robert Krysiak**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej,  
Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
40-752 Katowice, ul. Medyków 18  
tel./fax (32) 252-39-02  
e-mail: r.krysiak@interia.pl

Pracę nadesłano: 16.03.2013 r.

Przyjęto do druku: 29.04.2013 r.

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## Od laboratorium do praktyki: stres jako czynnik patogenetyczny chorób przewodu pokarmowego

### From laboratory to practice: stress as a pathogenetic factor in diseases of the gastrointestinal tract

**Elżbieta Sojka, Krzysztof Jonderko**

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny

#### STRESZCZENIE

W potocznym przekonaniu, człowiek zestresowany naraża się na „niestrawność”. To laicko brzmiące stwierdzenie znajduje potwierdzenie w badaniach doświadczalnych prowadzonych na zwierzętach. U ssaków, stereotyp reakcji stresowej w obrębie przewodu pokarmowego obejmuje zahamowanie motoryki żołądka i jelita cienkiego, co skutkuje spowolnieniem pasażu żołądkowo-jelitowego, jednocześnie występuje wzrost motoryki jelita grubego, prowadzący do defekacji. Unikalny dla gatunku *Homo sapiens* rozwój kory mózgowej i rozbudowana sfera emocjonalna powodują, że skutki narażenia na stres są daleko bardziej złożone i trudno jest wyodrębnić prosty archetyp ludzkiej reakcji stresowej w obrębie przewodu pokarmowego. Możliwe jest jednak sformułowanie pojęcia wzoru percepcyjnego, czyli względnie stałego, charakterystycznego dla danej jednostki sposobu, w jaki interpretuje ona i wartościuje, a także antycypuje konsekwencje sytuacji stresowych. Skutkiem przewlekłego narażenia na stres u człowieka jest somatyzacja napięcia psychicznego – zjawisko będące przyczyną chorób stresozależnych, tj. takich, które są inicjowane przez stres lub przebieg których ulega pogorszeniu pod wpływem stresu. Badania naukowe dostarczają dowodów na udział narażenia na stres w mechanizmach patogenetycznych dyspepsji czynnościowej, zespołu jelita nadwrażliwego, choroby refluksowej przełyku, choroby wrzodowej, oraz nieswoistych chorób zapalnych jelit.

**SŁOWA KLUCZOWE:** choroby stresozależne, przewód pokarmowy, stres

#### SUMMARY

It is a common belief that a stressed individual may suffer from “*indigestion*”. This trivially sounding statement is supported by evidence obtained from experimental studies in animals. In mammals a stereotype of stress reaction within the gastrointestinal tract involves an inhibition of motility of the stomach and small intestine, which results in slowing of the gastrointestinal transit, whereas concomitantly an increased motility of the colon occurs, leading to defecation. Unique to the *Homo sapiens* species development of the cerebral cortex and complex emotional sphere cause that the sequelae of stress are far more complicated and therefore it is difficult to discern a simple archetype of the human stress response within in the gastrointestinal tract. It is possible, however, to delineate a perceptual model, i.e. a relatively constant, characteristic mode according to which an individual interprets and evaluates, as well as anticipates the consequences of stressful situations. Chronic exposure to stress in humans results in somatization of mental tension – a phenomenon which is behind stress-related diseases, i.e. those initiated by stress or which natural history deteriorates under stress. Scientific studies provide evidence of stress being involved in the pathogenic mechanisms of functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer disease, as well as inflammatory bowel diseases.

**KEY WORDS:** gastrointestinal tract, stress, stress-related diseases

Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 379-385

„Stres niekoniecznie jest szkodliwy – jest solą życia,  
gdyż każde wzruszenie, każda czynność powoduje stres”.

H. Selye.

Zacytowany węgierski uczonej pracujący w Kanadzie, *Hans Selye*, jako pierwszy wprowadził pojęcie i definicję stresu, który określił, jako nieswoistą reakcję organizmu na wszelkie stresory. Podkreślał, że organizm może reagować na stres w podobny sposób, bez względu na rodzaj czynnika go wywołującego. Bowiem zarówno doświadczenia pozytywne, jak na przykład radość z wygranej na loterii, jak i negatywne – na przykład po utracie pracy lub po odejściu osoby bliskiej – naruszają homeostazę organizmu [1].

Reakcja na stres została określona przez *Selye*go mianem zespołu ogólnej adaptacji. Choroba to według cytowanego badacza nieumiejętność lub inaczej niewydolność zespołu ogólnej adaptacji. W zespole tym występują trzy stadia:

1. Faza alarmowa – następuje ogólna mobilizacja organizmu.
2. Faza odporności – dochodzi do wyciszenia procesów związanych z reakcją alarmową, ustala się równowaga między stresem a organizmem, zwiększa się odporność na działający bodziec.
3. Faza wyczerpania – rozwija się przy przedłużającym się działaniu stresora, co prowadzi do załamania mechanizmów adaptacyjnych. Konsekwencją tego jest wystąpienie wtórnej reakcji alarmowej, która może być już nieodwracalna, doprowadzając nawet do śmierci organizmu [1].

## 1. STEREOTYP REAKCJI STRESOWEJ U ZWIERZĄT

W badaniach nad stresem chętnie wykorzystuje się modele zwierzęce. Dostępność badanych osobników, możliwość przeprowadzenia badań inwazyjnych czy pobierania dowolnego materiału tkankowego jest zaletą badań na zwierzętach. Najczęściej wykorzystywanymi zwierzętami laboratoryjnymi są myszy i szczury. Psy, fretki, gołębie, koty, króliki i małpy bywają dużo rzadziej podmiotem doświadczeń [2]. Trzeba jednak być świadomym faktu, iż mimo wielu podobieństw w reakcji stresowej człowieka i zwierząt występują też bardzo istotne różnice. Dotyczą one głównie reakcji behawioralnej, natomiast reakcja neuroendokrynną wydaje się bardzo podobna. *Folkow* [3] wyróżnia u zwierząt cztery typy reakcji na działanie stresorów:

- reakcję zwaną wzmoczoną czujnością lub zniecieruchomieniem;
- reakcję „udawania martwego”;
- reakcję obronną;
- zaburzenia narządowe.

Nagły bodziec zewnętrzny, na przykład dźwięk, kiedy dotrze do mózgu zwierzęcia powoduje, że zostaje ono jakby sparaliżowane w pozycji, w której bodziec je zastał i tak pozostaje przez kilka sekund. W tym czasie uwaga zwierzęcia jest całkowicie skupiona na potencjalnym zagrożeniu, osobnik pozostaje w bezruchu, wstrzymuje oddech, mięśnie mocno napinają się, wzrasta ciśnienie tętnicze krwi. Następnie uruchomiona zostaje aktywna reakcja obronna, czyli walka lub ucieczka. Ciekawą formą obrony jest przyjęcie postawy osobnika martwego, co manifestuje się niemal bezdechem i bardzo znaczną bradykardią, a ma zniechęcić agresorów.

Reakcja behawioralna zwierzęcia jest skutkiem pobudzenia osi sympatyko-adrenergicznej i układu parasympatycznego. Równoległe do wzrostu stężenia adrenaliny i noradrenaliny w osoczu, następuje pobudzenie cholinergiczne objawiające się

bradykardią, oddaniem moczu, stolca, wzmocnionym wydzielaniem kwasu w żołądku, skutkującym nawet owrzodzeniami błony śluzowej, jeśli stres trwa dłużej. Wykazano, że istnieją dwa typy reakcji stresowej: czynna (typu atak – ucieczka) i bierna (zniecieruchomienie, depresja). W reakcji czynnej stwierdzono pobudzenie aktywności ciała migdałowatego i rdzenia nadnerczy, co powoduje wzrost uwalniania adrenaliny i noradrenaliny. Pod wpływem katecholamin dochodzi do mobilizacji substancji energetycznych m.in. glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych, które dzięki wzrostowi rzutu serca docierają w zwiększonej ilości do mięśni. Umożliwia to zwierzęciu skuteczną walkę lub ucieczkę. W reakcji biernej wykazano natomiast dużą aktywność hipokampa i zwiększenie stężenia w osoczu kortykosteroidów. Dochodzi do przewagi układu cholinergicznego w wyniku zablokowania wydzielania adrenaliny i noradrenaliny, najpewniej poprzez centralną blokadę ośrodków adrenergicznych w mózgu. Jednocześnie dochodzi do pobudzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, jednak skutki tego pobudzenia występują później niż efekty neurovegetatywne. Jeśli działanie stresora trwa nieprzerwanie, rozwijają się trwałe zaburzenia narządowe i układowe. Jest to skutkiem głównie długotrwałego podwyższonego stężenia w osoczu katecholamin, ale także hormonów, głównie kortyzolu, oraz cytokin prozapalnych [4, 5].

Doświadczenia prowadzone w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku przez *Gué i wsp.* miały dać odpowiedź na pytanie, jak wygląda stereotyp reakcji stresowej przewodu pokarmowego u zwierząt. Badania prowadzono u psów, szczurów i myszy. Oceniano wpływ stresorów doświadczalnych na szybkość opróżniania żołądka, oraz motorykę jelita cienkiego i grubego w zależności od gatunku zwierząt, rodzaju posiłku testowego, czy stosowanego bodźca. Cytowany zespół badawczy wykazał występowanie odrębności zmian motoryki żołądkowo-jelitowej u różnych gatunków zwierząt narażonych na stres. Ustalono, na przykład, że u myszy narażenie na hałas i/lub ekspozycja na zimno powoduje wzrost szybkości opróżniania żołądka z posiłku bogatotłuszczowego, podczas gdy u szczurów przewlekły stres spowalnia opróżnianie żołądka z posiłku niekalorycznego. Na podstawie wykonanych badań dowiedziono, że wpływ stresu na szybkość opróżniania żołądka jest uzależniony przede wszystkim od rodzaju użytego stresora (hałas, zimno, unieruchomienie), z których najsilniejszym okazała się ekspozycja na niską temperaturę [6].

W innym studium cytowani badacze francuscy eksponowali psy na hałas szerokopasmowy o natężeniu 80-90 dB, oceniając jego wpływ na motorykę przewodu pokarmowego oraz czas pasażu żołądkowo-jelitowego. Ustalili, że u psów bodziec akustyczny nie zmienia regularności jelitowych wędrujących kompleksów motorycznych (MMC) na czczo, zmienia jednak żołądkową i jelitową motorykę w okresie poposiłkowym. Obserwowano w tym czasie wydłużenie czasu powrotu regularnych cykli MMC, co można wytłumaczyć przejściowym zwolnieniem ewakuacji żołądkowej oraz zwiększonym i przedłużonym poposiłkowym uwalnianiem gastryny, polipeptydu trzustkowego (PP) i somatostatyny. Ponadto ulegał wydłużeniu czas pasażu pokarmu przez jelito cienkie w następstwie zwolnienia motoryki. W jelicie grubym obserwowano natomiast przyspieszenie pasażu, co skutkowało oddaniem stolca przez badane zwierzęta [7].

Wzrost szybkości opróżniania żołądka u myszy, spowodowany ekspozycją na hałas lub zimno, można odnieść do wywołane-

go przez stres wzmożonego wydzielania kortykoliberyny (CRH). Bowiern podanie do komór mózgu egzogenne, szczurzego hormonu uwalniającego kortykotropinę (rCRH) również powodowało przyspieszenie opróżniania żołądka u myszy, natomiast podanie tego hormonu dootrzewnowo nie wywoływało takich zmian. Co ciekawe podanie przeciwciał przeciw rCRH znosiło zmiany ewakuacji żołądkowej wywołane przez hałas, zimno, czy podanie CRH do komór mózgu. Punktem uchwytu dla CRH są najprawdopodobniej struktury w ośrodkowym układzie nerwowym kontrolujące motorykę żołądka i jelit, a nie stymulacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, gdyż ogólnoustrojowa aplikacja kortykotropiny lub kortykosteronu nie zwiększała szybkości opróżniania żołądka [8].

Analiza różnych składowych zachowania się szczurów podczas ekspozycji na stres wykazała, że wzrost częstości potencjałów czynnościowych jelita jest determinowany przez wielkość doświadczanego przez zwierzęta lęku. Ekspozycja w okresie międzytrawicznym na stres immobilizacyjny skutkowała tym, że MMC był wówczas natychmiastowo zastępowany przez wzór pseudotrawienny nieregularnych potencjałów czynnościowych, a jednocześnie wzrastała częstość potencjałów iglicowych w okrężnicy. W przedmiocie funkcji transportowej skutkiem działania stresu z unieruchomienia było spowolnienie pasażu przez jelito cienkie, a jednoczesne przyspieszenie tranzytu w obrębie okrężnicy [9].

Stworzono też inne modele stresu sytuacyjnego, w których czynnikiem dominującym jest lęk. U szczurów zmuszonych do pozostania na małej platformie w zalanej wodą klatce, pasaż w jelicie cienkim posiłku zawierającego laktulozę był opóźniony, a w okrężnicy przyspieszony [10]. U szczurów będących na czczo, strach uwarunkowany umieszczeniem w klatce, w której dzień wcześniej przeprowadzane było drażnienie prądem ich stóp, wywoływał wzrost częstości potencjałów czynnościowych w proksymalnej części okrężnicy, ale nie wpływał na liczbę jelitowych MMC [9].

W badaniach Parrilli i wsp. [11] psy poddawano ostremu stresowi bólowemu (ściskanie ucha przez 3 minuty) i rejestrowano zmiany w motoryce żołądkowo-jelitowej za pomocą elektrod i mikrobalonów umieszczonych w dystalnej części dwunastnicy, więzadła Treiza oraz 30 cm poniżej w proksymalnej części jelita cienkiego. Niezwykle istotne jest spostrzeżenie, że stresor bólowy wywoływał odmienne skutki w zależności od momentu aplikacji. Na czczo, w czasie trwania fazy I lub II MMC obserwowano istotny wzrost częstości potencjałów czynnościowych w jelicie, natomiast przeciwny efekt występował, jeśli ekspozycja na stres miała miejsce w okresie poposiłkowym (dwie godziny po karmieniu).

Najprawdopodobniej wywołane stresem zmiany motoryki żołądkowo-jelitowej u zwierząt doświadczalnych zależą także od genetycznie i rozwojowo uwarunkowanego indywidualnego wzorca reagowania i sposobów radzenia sobie. Typowa dla gryzoni aktywność ruchowa na nieznanym osobnikowi przestrzeni – na tzw. otwartym polu – jest częściowo uwarunkowana dziedzicznie, a częściowo zależy od czynników środowiskowych. Okazuje się, że u szczurów z niską aktywnością ruchową na otwartym polu odpowiedź motoryczna jelita grubego na bodziec stresowy jest wygórowana, co manifestuje się zwiększeniem częstości defekacji. Natomiast w grupie szczurów z wysoką aktywnością ruchową, nie obserwowano takiej reakcji w odpowiedzi na nowy bodziec [9].

Wyniki dotychczasowych badań umożliwiają opisanie w sposób ogólny stereotyp reakcji stresowej u zwierząt [6-11]. Ekspozycja na stres wywołuje zahamowanie motoryki żołądka, powodując spowolnienie opróżniania żołądka. W jelicie cienkim także występuje zahamowanie motoryki, za co odpowiada przede wszystkim aktywacja układu adrenergicznego, co przekłada się na spowolnienie pasażu przez ten odcinek przewodu pokarmowego. Kolejnym efektem działania stresu jest silny wzrost motoryki jelita grubego, prowadzący do defekacji.

## 2. STRES U CZŁOWIEKA

Rozwój techniki, narastające coraz bardziej tempo życia w sferze zawodowej, społecznej i rodzinnej, zmieniające się czynniki środowiskowe bez przerwy i w bardzo różny sposób oddziaływają na stan fizyczny i psychiczny człowieka. Pośpiech i coraz nowe wyzwania sprawiają, że stres staje się codziennym doświadczeniem jednostki. Skutki przewlekłego oddziaływania stresu stają się problemem we współczesnym społeczeństwie, mogą być przyczyną zaburzeń emocjonalnych i szeregu chorób.

Z medycznego punktu widzenia stres definiowany jest, jako zaburzenie homeostazy organizmu wywołane czynnikami fizycznymi lub psychicznymi czyli stresorami [1]. Czynniki te wywołują w organizmie zespół powiązanych ze sobą procesów składających się na reakcję osobnika na stres, która obejmuje złożone zjawiska biochemiczne, fizjologiczne, behawioralne i psychiczne, z których wiele ma następstwa chorobowe. [12].

Przez psychologów stres rozumiany jest nieco inaczej – jako określona relacja między jednostką a otoczeniem. Stresem w psychologii nazwano taką sytuację, która zostanie oceniona subiektywnie, jako obciążająca czy przekraczająca możliwości poradzenia sobie z nią. Na przykład dla jednej osoby wystąpienie publiczne może być taką sytuacją, a dla innej nie. Jeżeli określona sytuacja zostanie indywidualnie odebrana jako nowa, trudna, niebezpieczna czy zagrażająca istotnej dla danej osoby wartości to wystąpi reakcja stresowa. Natomiast inna osoba może tę samą sytuację potraktować jako zwyczajną, nieskomplikowaną, nie zagrażającą, a zatem nie odbierze danej sytuacji jako stresora i w związku z tym reakcja stresowa u niej nie wystąpi [12]. Zdolność jednostki do interpretowania sytuacji implikuje zatem niezwykle dużą różnorodność reakcji na stres. *Homo sapiens* w sytuacji stresowej reaguje nie tylko na doświadczany bodziec, ale także, a może przede wszystkim, na całokształt skojarzeń związanych z podobnymi doznaniem, jakie miały miejsce w przeszłości i wyobrażeniami dotyczącymi przyszłości [12].

Stres ostry, krótkotrwały, inaczej eustres – dobry, konstruktywny stres, w czasie którego następuje wzmożone wydzielanie adrenaliny, może spowodować pożyteczną i pozytywną reakcję na sytuację niebezpieczną. Pomaga skutecznie działać w chwili kryzysu, mobilizuje rezerwy psychofizyczne, dając możliwość przekraczania granic przeciętności. Jego pozytywne działanie jest możliwe jednak tylko dlatego, że nie doświadczamy go bez przerwy, a po okresie pobudzenia szybko następuje powrót do normalnego stanu. Stwierdzono, że w eustresie następuje wzrost funkcji poznawczych, mobilizacja zasobów energetycznych organizmu, zwiększa się immunoprotekcja. Następuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi i tętna, zahamowaniu ulega oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, a wydzielanie dwuwęglanów i śluzu w dwunastnicy ulega zmniejszeniu [1, 12].



Stres przewlekły, długotrwały, inaczej dystres, jest dla organizmu szkodliwy. Stałe narażenie na stres powoduje, że przywrócenie homeostazy staje się niemożliwe. Dystres zaburza równowagę psychofizyczną, obniża jakość wykonywanych czynności i prowadzi do chorób psychosomatycznych. Może także obniżać wydolność układu immunologicznego, sprawiając, że osoba żyjąca w chronicznym stresie będzie bardziej podatna na choroby. Insulinooporność, otyłość, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, niepłodność, zaburzenia miesiączkowania to przykłady szkodliwego wpływu dystresu na organizm. Ze strony przewodu pokarmowego jego skutkami najczęściej są bolesne skurcze jelit, jak również choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy [12, 22]. Według niektórych autorów przewlekły stres może być czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia raka piersi lub szyjki macicy u kobiet [13, 14]. Wykazano też, że „hormon stresu” – adrenalina – może wywoływać w komórkach nowotworów prostaty i piersi zmiany, które uodparniają je na apoptozę. Oznaczałoby to, że stres może przyczyniać się do rozwoju raka, a także zmniejszać skuteczność terapii onkologicznej [15].

Jeszcze inną kategorię stanowi stres traumatyczny, czyli urazy psychiczne doznane w przeszłości. Ich następstwa opisane zostały jako zespół stresu pourazowego, który odmiennie manifestuje się u dzieci i osób dorosłych. Udział w działaniach wojennych, katastrofie komunikacyjnej, kataklizmie przyrodniczym, aktach terroru, ale także zgwałcenie, przemoc seksualna, maltretowanie fizyczne i psychiczne w obrębie rodziny, mogą być czynnikiem sprawczym tego zespołu. Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne podkreśla, że istotną rolę w kształtowaniu symptomów tego zespołu odgrywa poczucie zagrożenia życia oraz bezradność ofiary. Objawy zespołu stresu pourazowego pojawiają się po okresie utajenia, trwającym do 6 miesięcy od zdarzenia. Obejmują zwykle przeżywanie stale na nowo doznanego urazu w natrętnych wspomnieniach lub snach, uporczywą apatię i ośpienie uczuciowe, izolowanie się od innych. Czasami pojawiają się ostre wybuchy strachu, paniki czy agresji, będące wynikiem przypomnienia sobie doznanego urazu. Zazwyczaj objawy ustępują całkowicie, jednak zdarza się przewlekły przebieg tych zaburzeń, który może prowadzić do trwałej zmiany osobowości [16].

### 3. NEUROBIOLOGIA STRESU

Wszystkie aferentne sygnały stresowe docierają najpierw do wzgórza, a następnie do ciała migdałowatego. Może odbywać się to na dwa sposoby:

- drogą krótszą i szybszą, prowadzącą bezpośrednio ze wzgórza do ciała migdałowatego,
- drogą dłuższą i wolniejszą – ze wzgórza poprzez korę mózgową do ciała migdałowatego.

Sygnal płynący drogą krótszą, w fizjologii nazywany odruchem bezpośrednim, nie osiąga poziomu świadomości. Dzięki temu możliwa jest natychmiastowa reakcja obronna, typu „walc lub uciekaj”. Kiedy sygnał przekazywany jest dłuższą drogą przez korę mózgową, dochodzi do jego porównania z treścią uprzednio zapamiętanego doświadczenia. Dopiero po weryfikacji następuje kontrolowana przez świadomość, powolniejsza reakcja [17].

Odpowiedź organizmu na stresor następuje, gdy sygnał zostanie przekazany z ciała migdałowatego do ośrodków monoaminergicznych, cholinergicznych i neurohormonalnych. Uwolnione neurotransmitery i neurohormony pobudzają jądra

podwzgórza do wydzielania tzw. czynników uwalniających. One z kolei oddziałują na osie mózgowo-somatyczne:

- mózgowo-sympatyczno-adrenergiczną,
- mózgowo-neuroendokrynną: podwzgórze-przysadka-nadnercza,
- mózgowo-neuroimmunologiczną,
- mózgowo-gonadalną: podwzgórze-przysadka-gonady,
- mózgowo-trzewną.

Ekman i Artnetz [18] używają określenia BEISA – od angielskich nazw: *brain axis* (oś mózgowa), *endocrine axis* (oś endokrynną), *immune axis* (oś immunologiczna) i *sympatoadrenal axis* (oś sympatyko-adrenergiczna), uważając, że wszystkie te osie są zaangażowane w każdym rodzaju stresu, ale kolejność ich pobudzenia w odpowiedzi na dany stresor nie jest jednakowa. Najwcześniej – natychmiast po zadziałaniu bodźca – podlega aktywacji oś sympatyczno-adrenergiczna, po niej oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, a następnie oś neuroimmunologiczna. Najbardziej odległe w czasie są zaburzenia wywołane pobudzeniem osi mózgowo-gonadalnej i mózgowo-trzewnej.

#### 3.1. Oś sympatyczno-adrenergiczna

Oś tę tworzą ośrodki monoaminergiczne w mózgu i rdzeń nadnerczy. Jej aktywacja, która następuje już w pierwszej minucie reakcji stresowej, prowadzi do wzmożonego wydzielania katecholamin (głównie adrenaliny, w mniejszym stopniu noradrenaliny) do krwiobiegu przez komórki rdzenia nadnerczy. Równocześnie w wyniku wzrostu aktywności układu sympatycznego duże ilości noradrenaliny zostają uwolnione z zakończeń nerwowych komórek pozazwojowych układu sympatycznego. Oba te neurohormony działają poprzez receptory adrenergiczne, które znajdują się w licznych narządach. Ich działanie przygotowuje organizm do podjęcia aktywności typu „walc lub uciekaj” przed zagrożeniem. Fizjologicznym przejawem przewagi układu sympatycznego w sytuacji stresowej jest wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz przyspieszona akcja serca. Katecholaminy rozkładane są przez monoaminoooksydazy, dlatego aktywność tych enzymów w mózgu i tkankach ma wpływ na przebieg stresu [19].

#### 3.2. Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN)

W wyniku pobudzenia osi PPN zostaje zainicjowana synteza glikokortykosteroidów. Oś PPN zaczyna swe działanie po ok. 30 minutach od zadziałania stresora, ale skutki jej działania trwają znacznie dłużej. Poza przygotowaniem organizmu do lepszego funkcjonowania w sytuacji stresowej, kontroluje jej przebieg, reguluje jej natężenie, a także decyduje o momencie jej zakończenia. Z tego powodu układ PPN nazwany jest osią stresu. Określenie to obejmuje także wyższe piętra układu nerwowego, w tym układ limbiczny, które współdziałając z osią PPN, wspólnie regulują przebieg stresu, stanowiąc czynnościową całość. Można więc mówić o osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Pod wpływem stresorów ośrodki monoaminergiczne i cholinergiczne uwalniają neuroprzekazniki, które z kolei stymulują jądro przykomorowe i nadwzrostkowe. Prowadzi to do uwalniania neurohormonów: CRH i wazopresyny (VA), przy czym obserwacje doświadczałne wydają się wskazywać, że w ostrym stresie jest wydzielany głównie CRH, a w przewlekłym – VA [20, 23]. Za pośrednictwem krążenia wrotnego przysadki CRH przedostaje się do jej płata, pobudzając wydzielanie hormonu adrenokorty-

kotropowego (ACTH), a ten z kolei pobudza warstwę pasmową kory nadnerczy do produkcji glikokortykoidów (GK).

Wykazano, że w ośrodkowym układzie nerwowym występują dwa typy receptorów kortykoidowych: mineralokortykoidowy (MR) i glikokortykoidowy (GR). GK wykazują wysokie powinowactwo do receptora MR, wiążą się z nim w warunkach fizjologicznych w 80-90%. Z receptorem GR wiążą się w niewielkim procencie i tylko wtedy, gdy ich stężenie jest najwyższe np. podczas stresu [21]. Aktywacja receptorów MR przez GK w pierwszej fazie stresu powoduje wzbudzenie i utrzymuje działanie innych mechanizmów odpowiedzi stresowej, jak np. reakcji walki/ucieczki. Stymulacja receptorów GR powoduje wytłumienie funkcji organizmu nieistotnych w czasie stresu, natomiast utrzymuje aktywność procesów odpowiedzialnych za reakcję stresową na odpowiednim poziomie, aż w końcu powoduje ich wyciszenie. Hamowanie osi PPN następuje na zasadzie sprzężenia zwrotnego. GK, jako końcowy produkt tej osi, powodują hamowanie aktywności jej wyższych pięter, czyli przysadki oraz podwzgórza, poprzez receptory GR. Może to też następować pośrednio przez receptory położone w ośrodkach nadrzędnych np. w hipokampie. Przypuszcza się, że obniżona wrażliwość receptorów glikokortykoidowych i/lub nieodpowiedni stosunek ilościowy receptorów MR do GR może powodować zaburzenia w przekazywaniu sygnału hamującego i prowadzić do podtrzymywania reakcji stresowej, a nawet jej nasilenia. Nieprawidłowości takie mogą być podłożem do rozwoju niektórych schorzeń somatycznych i zaburzeń psychicznych, np. afektywnych [19].

### 3.3. Oś neuroimmunologiczna

Pełni ona rolę funkcjonalnego połączenia pomiędzy układem nerwowym a układem odpornościowym. Tezę, że stres powoduje obniżenie odporności i zwiększa podatność na infekcje można wytłumaczyć hiperkortyzolemią, która występuje w stresie, zwłaszcza przewlekłym. Kortyzol powoduje bowiem efekt immunosupresyjny i najpewniej wpływa również na procesy odpornościowe. Na poziomie komórkowym stres może wzbudzać syntezę cytokin zapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6), czy czynnik martwicy guzów  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), zwiększać produkcję wolnych rodników tlenowych, aktywować czynniki prozapalne, np. jądrowy czynnik prozapalny  $\kappa\beta$ , bądź uwalniać mediatory ostrej fazy zapalenia [23].

## 4. HOMO SAPIENS – SOMATYZACJA STRESU

Indywidualne różnice między ludźmi w zakresie inklinacji do widzenia i oceniania otaczającego świata, jako niebezpiecznego czy zagrażającego, dały asumpt do sformułowania pojęcia wzoru percepcyjnego, czyli względnie stałego, charakterystycznego dla danej jednostki sposobu, w jaki interpretuje ona i wartościuje, a także antycypuje konsekwencje sytuacji stresowych. Na przykład wykazano, że chorzy z chorobą wrzodową w porównaniu z pacjentami z zawałem serca różnią się wzorem percepcyjnym sytuacji stresowych. Sytuacje stresowe są przez nich postrzegane w kategorii zagrożenia, które wywołuje lęk, w konsekwencji czego są predysponowani do prezentowania postawy wycofania się [24, 25].

W latach czterdziestych dwudziestego wieku Alexander opracował listę siedmiu chorób, które do dziś nazywa się psychosomatycznymi. Miały one być efektem zaburzeń funkcjonalnych

między ciałem a umysłem, swego rodzaju konfliktem między somą a psychę. Jego wyrazem miała być somatyzacja napięcia psychicznego, wyrażona powstaniem np. owrzodzeń żołądka czy nadciśnienia [cyt. wg 26]. Obecnie używa się terminu choroby stresozależne (*stress-related disorders*, SRDs), czyli wywoływane przez stres, lub te, w których stres prowadzi do nasilenia objawów. Zostały podzielone na dwie grupy – pierwsza odnosi się do zdrowia psychicznego, druga do zdrowia fizycznego. Stres może być główną przyczyną schorzenia np. depresji stresozależnej, czy atrofii hipokampa po stresie traumatycznym. Może być też tylko jednym z czynników sprawczych np. nieswoistych zapaleń jelit. Stres przewlekły doprowadza najczęściej do somatycznych SRDs, natomiast stres traumatyczny do psychicznych SRDs. Aktualna lista SRDs jest dość długa (w zależności od autora może obejmować 40-80 schorzeń). SRDs stanowią duży problem, gdyż ocenia się, że u ok. 30-50% pacjentów zgłaszających się do lekarza z powodu różnych dolegliwości, nie stwierdza się organicznego podłoża choroby [26].

## 5. CZY ISTNIEJE ARCHETYP REAKCJI STRESOWEJ W OBREBIE PRZEWODU POKARMOWEGO U CZŁOWIEKA?

Czynnościowe, w domyśle potencjalnie stresozależne, schorzenia przewodu pokarmowego (*functional gastrointestinal disorders*, FGD) charakteryzuje występowanie nawracających dolegliwości, które nie mogą być wytłumaczone przez nieprawidłowości strukturalne lub biochemiczne. Należy w tym miejscu bardzo podkreślić, że FDG mogą być rozpoznane dopiero po wykonaniu wielu badań diagnostycznych, tak obrazujących jak i laboratoryjnych, w których nie stwierdzi się nieprawidłowości.

FGD obejmują zaburzenia czynności przełyku, w tym czynnościowe („nie kardiologiczne”) bóle w klatce piersiowej, zaburzenia żołądkowo-dwunastnicze włączając w to dyspepsję czynnościową, zaburzenia jelitowe obejmujące zespół jelita nadwrażliwego, czy dyskinezy dróg żółciowych. Próby podziału zaburzeń czynnościowych oparte na dowodach naukowych dokonano w pierwszych, a następnie drugich kryteriach rzymskich. Obecnie obowiązujące Kryteria Rzymskie III, zostały ogłoszone w 2006 roku w Los Angeles podczas dorocznego *Digestive Disease Week* [cyt. wg 27, 28]. Obejmują one klasyfikację 28 zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego u dorosłych i 17 u dzieci. Aktualny podział zaburzeń czynnościowych według Kryteriów Rzymskich III u dorosłych obejmuje sześć kategorii narządowych: A – choroby przełyku, B – choroby żołądka i dwunastnicy, C – choroby jelita, D – zespół czynnościowych bólów brzucha, E – choroby dróg żółciowych, F – choroby odbytnicy i odbytu.

**Dyspepsja czynnościowa** (od greckich *dus* – zły i *peptein* – trawienie) określa uczucie stałego lub nawracającego bólu w nadbrzuszu oraz dyskomfortu z towarzyszącym uczuciem pełności poposiłkowej, szybkim nasycaniem się po posiłku, nudnościami i wzdęciami. Kryteria Rzymskie III dzielą dyspepsję na: zespół dolegliwości poposiłkowych oraz na zespół bólowy nadbrzusza [27]. W badaniach motorycznych stwierdza się zwykle osłabienie motoryki części przedodźwiernikowej żołądka oraz opóźnione opróżnianie żołądka z treści pokarmowej [29, 30]. Obserwowano też u ok. 40% chorych wygórowaną wrażliwość na rozciąganie żołądka. Ostatnio stwierdzono również, że pacjenci z dyspepsją czynnościową miewają zaburzone nocne wydzielanie melatoniny, co może warunkować różnorodność objawów klinicznych

[29]. Pacjenci cierpiący na dyspepsję czynnościową mają wyższy poziom lęku i depresji, niż osoby zdrowe i często podkreślają, że ich dolegliwości nasilają się w sytuacji stresu, a niekiedy sugerują, że objawy wystąpiły po silnym przeżyciu psychicznym. W porównaniu do osób zdrowych cechują się wyższym poziomem neurotyzmu, wykazują również większą uległość i większe napięcie wewnętrzne [31].

Do najczęściej występujących FGD należy **zespół nadwrażliwego jelita** (IBS, *irritable bowel syndrome*), którego uporządkowany opis pojawił się dopiero w 1962 roku, opracowany przez Chaudhury i Truelove, choć już w 1930 r. zaproponowano termin „*colon irritabile*”. Aktualną definicją IBS jest zawarta w III Kryteriach Rzymskich [32, 33]. Wypada nadmienić, że częste jest współistnienie dyspepsji czynnościowej i IBS [32].

Etiopatologia IBS nie do końca została poznana. Najpewniej dochodzi do zaburzeń w samym jelicie, na aferentnej osi jelito-mózg i w ośrodkach odczuwania bólu w mózgu. Na poziomie jelita grubego obserwuje się zaburzoną reaktywność, manifestującą się zmienioną sekrecją, zwiększoną aktywnością mioelektryczną i motoryczną w odpowiedzi na czynniki wewnętrzne, działające od strony światła jelita (pokarm, czynniki prozapalne i bakteryjne), oraz zewnętrzne (stres). Prowadzi to do nadwrażliwości trzewnej, a stres może dodatkowo nasilać odczuwanie bólu u pacjentów z IBS [34]. Aktualnie istnieją przesłanki wskazujące na istotną rolę zaburzeń regulacji transportu serotoniny w etiopatogenezie IBS [35].

Psychologiczna sylwetka pacjentów z IBS nie jest jednoznaczna. Ustalono, że ponad 70% pacjentów z tym schorzeniem prezentuje lęk lub depresję, a wielu z nich niepokój, zespół natręctw, czy skłonności do somatyzacji stanów afektywnych. Wielu autorów uważa jednak, że zjawiska psychopatologiczne są raczej wyrazem, a nie podłożem choroby. Z drugiej strony 50-80% pacjentów podkreśla zależność między nasileniem objawów a stresem. Do najczęstszych sytuacji stresowych werbalizowanych przez pacjentów należy u mężczyzn obawa o karierę zawodową, a u kobiet troska o rodzinę; sytuacją stresową referowaną przez pacjentów niezależnie od płci jest śmierć rodziców. Możliwość wystąpienia IBS jest większa u osób z przebytymi doświadczeniami traumatycznymi z dzieciństwa (przed piętnastym rokiem życia) i u pacjentów z zespołem stresu pourazowego [34, 36].

Wydawało się, że odkrycie roli zakażenia *Helicobacter pylori* (HP) w etiologii **choroby wrzodowej** całkowicie pozbawi racjonalnych podstaw domniemanie udziału w niej stresu. Istnieją jednak dowody, które podtrzymują tezę o znaczącej roli stresu w etiologii choroby wrzodowej. Przecież aż u ok. 80% pacjentów zainfekowanych HP, w większości stosujących okazjonalnie niesteroidowe leki przeciwzapalne, nigdy nie rozwija się choroba wrzodowa. Jednocześnie co najmniej 10% owrzodzeń nie ma podłoża jatrogennego, ani nie jest związana z zakażeniem HP. Dlatego wciąż aktualna wydaje się teza, że stresory napotymane w życiu codziennym mogą stanowić istotny czynnik ryzyka. Mogą one przesądzać o tym, którzy z pacjentów zakażonych aktualnie HP rozwiną wrzód, a którzy rozwiną objawy dyspepsji bez wrzodu [36]. Wykazano również, że u pacjentów z objawową infekcją HP znacznie częściej występują zaburzenia lękowe [37].

W **chorobie refluksowej przełyku** powiązania pomiędzy stresem a trwaniem choroby są mniej oczywiste. Pierwotne informacje o roli stresu w tej chorobie bazowały na obserwacji,

według której 64% pacjentów z tą chorobą podkreślało, że stres nasila ich objawy. Pacjenci, którzy byli niespokojni, zatroskani i narażeni na długie okresy stresu, byli bardziej skłonni przyznać, że stres indukuje zaostrzenie objawów. Wyniki niektórych badań wskazują na pewną specyfikę osobowościową osób cierpiących na chorobę refluksową, co może się przyczyniać do występowania choroby. Są to pacjenci z objawami depresji, lęku, niepokoju, hipochondrii, hysterii, wrogiego nastawienia do otoczenia, przy jednocześnie silnej potrzebie kontroli. Dowiedziono, że częstość występowania tych objawów w chorobach przewodu pokarmowego wynosi 60-85%, natomiast w populacji zdrowej 10-15%. Wydaje się, że przeżycia emocjonalne mają wpływ nie tylko na patogenezę i przebieg choroby refluksowej, ale też na powodzenie terapii. Udowodniono także wyjątkowo silny wpływ przeżywanego stresu na stopień intensywności odczuwanych przez pacjentów dolegliwości [38]. Wykonane badania psychologiczne porównujące wartości w obrębie skali triady neurotycznej (hipochondria, depresja, histeria), uwidoczniły występowanie zjawiska somatyzacji u pacjentów z chorobą refluksową. Podobne wyniki uzyskano u pacjentów z IBS [39, 40].

W badaniach klinicznych oraz badaniach eksperymentalnych na modelu zwierzęcym wykazano, że stres lub/i depresja zwiększają prawdopodobieństwo nasilenia objawów klinicznych **nieswoistych chorób zapalnych jelit** (NZJ). Przyjmuje się obecnie, że w rozwoju NZJ biorą udział czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne [41].

Wykazano, że objawy chorobowe w przypadku NZJ mają ściślejszy związek z narażeniem na przewlekły stres, niż z przebiegiem tak zwanych dużych wydarzeń życiowych np. zwolnienia z pracy czy rozwodu [42]. Długotrwały stres, trwający co najmniej kilka dni, może być przyczyną utrzymywania się zwiększonego stężenia kortyzolu we krwi, co może skutkować obniżeniem odporności organizmu. Co więcej taki stres lub stany depresyjne wpływają znamienne na zmniejszenie liczby limfocytów CD8, komórek NK (*natural killer*) oraz makrofagów we krwi. Wykazano również związek przewlekłego stresu z subklinicznym wzrostem wskaźników stanu zapalnego w jelicie, a u pacjentów w średnim lub starszym wieku obserwowano zwiększone stężenie białka ostrej fazy we krwi. W aktywnej fazie choroby obserwowano pobudzenie układu sympatycznego, z wczesnym zwiększeniem stężenia adrenaliny i noradrenaliny. Dochodzi także do znamienego zwiększenia produkcji i stężenia we krwi cytokin prozapalnych np.: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2, interferonu- $\gamma$ . Czynniki te mają niewątpliwie udział w etiopatogenezie NZJ. Ostry stres u osób zdrowych, jak też i z NZJ, jest przyczyną wzrostu leukocytozy oraz powoduje zmianę populacji limfocytów polegającą na zwiększeniu odsetka limfocytów CD8 oraz komórek NK [43].

Stresory zarówno fizyczne jak i psychiczne upośledzają szczelność bariery jelitowej, skutkiem czego szkodliwe czynniki (np. antygeny, toksyny bakteryjne, inne czynniki prozapalne) „przeciekają” ze światła jelita do ustroju. Dowody z kilku badań wskazują, że w procesie tym ważną rolę odgrywają komórki tuczne błony śluzowej (mastocyty), najpewniej aktywując neurony uwalniające CRH i/lub acetylocholinę. Stymulacja mastocytów przez neurotransmitery, takie jak CRH lub substancja P, w warunkach stresu powoduje wzrost przylegania bakterii do powierzchni błony śluzowej jelita. Aktywuje to uwolnienie TNF- $\alpha$  z limfocytów T i rozwój stanu zapalnego jelita [44, 45].

## PIŚMIENNICTWO

1. **Grygorczuk A.**: Pojęcie stresu w medycynie i psychologii. *Psychiatria* 2008, 5, 111-115.
2. **Merwid-Łąd A., Trocha M., Książdźyna D., Sozański T., Szelaż A.**: Animal models for gastrointestinal motility evaluation. *Gastroenterol. Pol.* 2009, 16, 201-206.
3. **Folkow B.**: Evolutionary aspects of stress. [In:] Arnetz B.B., Ekman R., eds. *Stress in health and disease*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA; 2006, 20-45.
4. **Kaleta T.**: Stres i zachowanie się zwierząt dzikich – badania i interpretacje. *Życie Wet.* 2009, 84, 21-26.
5. **Uszyński M.**: Przebieg stresu u zwierząt. [W:] *Stres i antystres – patomechanizm i skutki zdrowotne*. Wrocław: MedPharm Polska, 2009, 31-34.
6. **Gué M., Fioramonti J., Buéno L.**: Influence of stress on gastric emptying depends on the nature of meals, stressors, and animal species. *J. Gastrointest. Mot.* 1990, 2, 18-22.
7. **Gué M., Peeters T., Depoortere I., Vantrappen G., Buéno L.**: Stress-induced changes in gastric emptying, postprandial motility, and plasma gut hormone levels in dogs. *Gastroenterology* 1989, 97, 1101-1107.
8. **Buéno L., Gué M.**: Evidence for involvement of corticotrophin-releasing factor in the gastrointestinal disturbances induced by acoustic and cold stress in mice. *Brain Res.* 1988, 441, 1-4.
9. **Stam R., Akkermans L.M.A., Wiegant V.M.**: Trauma and the gut: interactions between stressful experience and intestinal function. *Gut* 1997, 40, 704-709.
10. **Enck P., Merlin V., Erckenbrecht J.F., Wienbeck M.**: Stress effects on gastrointestinal transit in the rat. *Gut* 1989, 30, 455-459.
11. **Parrilla P., Ramirez P., Muelas M.S. i wsp.**: Changes in small intestinal motility in acute physical stress – an experimental study. *Hepato-Gastroenterology* 1990, 37, 140-146.
12. **Landowski J.**: Stres a zaburzenia psychiczne. *Przew. Lek.* 2003, 6, 80-85.
13. **Helgesson O., Carbrera C., Lapidus L., Bengtsson C., Lissner L.**: Self-reported stress level predict subsequent breast cancer in a cohort of Swedish women. *Eur. J. Cancer Prev.* 2003, 12, 377-381.
14. **Fang C.Y., Miller S.M., Bovbjerg D.H. i wsp.**: Perceived stress is associated with impaired T-cell response to HPV16 in women with cervical dysplasia. *Ann. Behav. Med.* 2008, 35, 87-96.
15. **Sastry K.S., Karpova Y., Prokopovich S. i wsp.**: Epinephrine protects cancer cells from apoptosis via activation of cAMP-dependent protein kinase and BAD phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 14094-14100.
16. **Cebella A., Łucka J.**: Zespół stresu pourazowego – rozumienie i leczenie. *Psychiatria* 2007, 4, 128-137.
17. **Uszyński M.**: Klasyczna i współczesna koncepcja stresu. [W:] *Stres i antystres – patomechanizm i skutki zdrowotne*. Wrocław: MedPharm, 2009, 15-27.
18. **Ekman R., Arnetz B.B.**: The brain in stress – influence of environment and lifestyle on stress-related disorders [In:] Arnetz B.B., Ekman R., ed. *Stress in health and disease*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, 2006, 196-213.
19. **Landowski J.**: Neurobiologia reakcji stresowej. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2007, 2, 26-36.
20. **Kostowski W.**: Współczesne kierunki badań nad patomechanizmem stresu i depresji i ich znaczenie w kształtowaniu poglądów na działanie leków przeciwdepresyjnych. *Psychiatria* 2004, 1, 63-71.
21. **De Kloet E.R., Reul J.M., Sutanno W.**: Corticosteroids and the brain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1990, 37, 387-394.
22. **Landowski J.**: Zaburzenia depresyjne a mechanizmy stresu. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2002, 2, 9-13.
23. **Uszyński M.**: Anatomia i neurofizjologia stresu u człowieka. [W:] *Stres i antystres – patomechanizm i skutki zdrowotne*. Wrocław: MedPharm, 2009, 34-55.
24. **Brodziak A., Baranowski M., Jonderko K.**: Próba oszacowania przekonań podstawowych osób chorujących na niektóre choroby narządów wewnętrznych. *Pol. Tyg. Lek.* 1986, 41, 1040-1044.
25. **Baranowski M., Jonderko K., Brodziak A.**: Niektóre elementy wzorców zachowania pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą wrzodową dwunastnicy. *Przepl. Lek.* 1990, 47, 521-526.
26. **Uszyński M.**: Stresozależne powikłania chorobowe. [W:] *Stres i antystres – patomechanizm i skutki zdrowotne*. Wrocław: MedPharm, 2009, 55-87.
27. **Waśko-Czopnik D., Mulak A., Paradowski L.**: Zaburzenia czynnościowe górnego odcinka przewodu pokarmowego według III Kryteriów Rzymskich. *Gastroenterol. Pol.* 2006, 13, 469-472.
28. **Mulak A., Waśko-Czopnik D., Paradowski L.**: Choroby czynnościowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zespół czynnościowego bólu brzucha według Kryteriów Rzymskich III. *Gastroenterol. Pol.* 2006, 13, 473-478.
29. **Klupińska G., Harasiuk A., Popławski T., Chojnacki C., Błasiak J., Chojnacki J.**: Nocne wydzielanie melatoniny u osób z dyspepsją czynnościową. *Gastroenterol. Pol.* 2007, 14, 103-106.
30. **Przytułski K.**: Dyspepsja czynnościowa. Warszawa: Goldprint, 2001.
31. **Kot J., Harasiuk A., Rasmus P., Kocur J., Chojnacki C.**: Does personality predispose to functional dyspepsia? *Gastroenterol. Pol.* 2008, 15, 369-373.
32. **Tomecki R.**: Zespół jelita nadwrażliwego. Warszawa: Bronowski Studio, 2003.
33. **Lewandowska A., Paradowski L.**: Zespół jelita nadwrażliwego – jedno schorzenie czy wiele chorób? Uwagi o ewolucji kryteriów diagnostycznych IBS. *Gastroenterol. Pol.* 2008, 15, 37-41.
34. **Bednarczuk A., Pawlik M., Rydzewska G.**: Zespół jelita nadwrażliwego – czy są nowe aspekty diagnostyki i leczenia. *Przew. Lek.* 2005, 10, 34-40.
35. **Cromwell M.D.**: Role of serotonin in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 1285-1293.
36. **Mayer E.A.**: The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000, 47, 861-869.
37. **Cader J., Domagała Z., Paradowski L., Rymaszewska J., Błóński W., Sajewicz Z.**: Czy istnieje relacja między infekcją *Helicobacter pylori* a zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi. *Gastroenterol. Pol.* 2007, 14, 397-401.
38. **Marcinkowska-Bachlińska M., Małecka-Panas E.**: Poczucie kontroli i strategia radzenia sobie z emocjami i dolegliwościami u chorych na chorobę refluksową. *Przew. Lek.* 2006, 9, 83-90.
39. **Sułkowska A., Swinarska-Naumik M., Jasiński A. i wsp.**: Description and comparison of emotional factors in patients with irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Pol.* 2008, 15, 219-224.
40. **Orzechowska A., Wysokiński A., Twardowska M., Zboralski K., Gruszczyński W.**: Psychological factors of gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Pol.* 2008, 15, 213-217.
41. **Bartnik W.**: Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przepl. Gastroenterol.* 2007, 2, 216-229.
42. **Petryszyn P., Semianów-Wejchert J., Annabhani A., Paradowski L.**: Jakość życia, wykształcenie i status społeczny pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit – przegląd piśmiennictwa. *Gastroenterol. Pol.* 2008, 15, 421-424.
43. **Froch B., Zwolińska-Wcisło M., Bętkowska-Korpała B., Mach T.**: Dynamika reakcji emocjonalnych u chorych na nieswoiste zapalenia jelit. *Przepl. Gastroenterol.* 2009, 4, 141-146.
44. **Barreau F., Ferrier L., Fioramonti J., Buéno L.**: Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. *Gut* 2004, 53, 501-506.
45. **Demaude J., Salvador-Cartier C., Fioramonti J., Ferrier L., Buéno L.**: Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut* 2006, 55, 655-661.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Krzysztof Jonderko**

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
41-205 Sosnowiec, ul. Kasztanowa 3  
tel.: (32) 269-98-30, faks (32) 269-98-33  
e-mail: kjonderko@sum.edu.pl

Pracę nadesłano: 25.02.2013 r.

Przyjęto do druku: 11.03.2013 r.

OPIS PRZYPADKU  
CASE REPORT**Trudności diagnostyczne w zespole bólowym miednicy mniejszej – opis przypadku****Diagnostic difficulties of pelvic pain syndrome – a case report**

Jarosław Daniłoś, Dorota Morawska, Norbert Stachowicz, Jan Kotarski

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, UM w Lublinie

**STRESZCZENIE**

Zespół bólowy miednicy mniejszej (ang. *chronic pelvic pain syndrome*) charakteryzuje się różnie nasilonymi dolegliwościami bólowymi zlokalizowanymi w podbrzuszu lub/i okolicy krzyżowej trwającymi co najmniej 6 miesięcy. Ból nie jest związany z cyklem miesięczkowym. Przyczyną mogą być schorzenia ginekologiczne, urologiczne, gastrologiczne, układu kostno-stawowego, naczyniowe oraz somatyczne. Ze względu na złożoną etiologię postawienie właściwej diagnozy stanowi niejednokrotnie duże wyzwanie dla lekarzy wielu dyscyplin. W pracy przedstawiono przypadek pacjentki diagnozowanej w kilku oddziałach szpitalnych z powodu przewlekłego bólu w miednicy mniejszej. W diagnostyce konieczna jest prawidłowa, staranna interpretacja uzyskanych wyników i ścisła współpraca lekarzy różnych specjalności. W zespole bólowym miednicy mniejszej ostateczną diagnozę można często postawić dopiero po wykonaniu zwiadowczej laparoskopii lub laparotomii. Należy unikać przedłużającego się leczenia objawowego bez ustalenia przyczyny występowania bólu.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zespół bólowy miednicy mniejszej, diagnostyka**ABSTRACT**

Chronic smaller pelvic pain syndrome is characterized by severe pain, differently located in the abdomen and/or sacral area lasting at least 6 months. Pain is not associated with the menstrual cycle. The reason may be gynecological, urological, gastric, osteoarticular system, vascular or somatic disorders. Because of the complex etiology, diagnosis is often a challenge for doctors of many disciplines.

Conclusions: Identify the causes of chronic small pelvic pain syndrome can be difficult and often requires a lot of survey. It is necessary to carry out correct, careful interpretation of the research results and the close cooperation of doctors of different specialties. The chronic small pelvic pain syndrome may be finally diagnosed only after laparoscopy or laparotomy scouting. There should be prolonged symptomatic treatment avoid without determining the cause of the pain.

**KEY WORDS:** smaller pelvic pain syndrome, diagnosis**Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 386-388**

Zespół bólowy miednicy mniejszej (ang. *chronic pelvic pain syndrome*) charakteryzuje się różnie nasilonymi dolegliwościami bólowymi zlokalizowanymi w podbrzuszu lub/i okolicy krzyżowej trwającymi co najmniej 6 miesięcy [1]. Ból nie jest związany z cyklem miesięczkowym [2]. Dolegliwości powodują zmniejszenie aktywności i jakości życia kobiety niejednokrotnie doprowadzając do stanów depresyjnych [3, 4]. Przyczyną mogą być schorzenia ginekologiczne (endometrioza, guzy narządu płciowego, stany zapalne, powikłania pozabiegowe), urologiczne (kamica, zakażenia przewlekłe), gastrologiczne (zespół jelita drażliwego, zaparcia, choroby zapalne jelit), układu kostno-stawowego (zwyrodnienie kręgosłupa, nieprawidłowości krążków międzykręgowych), naczyniowe (zmiany zapalne, zakrzepy,

żylaki) oraz somatyczne (najczęściej nerwica) [2, 5, 6, 7, 8]. Pamiętać również należy, że przyczyną bólu może być choroba zrostowa, powstająca w następstwie zapalenia, uszkodzenia lub podrażnienia otrzewnej oraz zabiegów operacyjnych. Według rekomendacji zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego wykonywane operacje ginekologiczne można podzielić w zależności od stopnia ryzyka powstania zrostów operacyjnych na trzy kategorie. Do pierwszej zalicza się zabiegi wykonywane na jajnikach i jajowodach, usunięcia mięśniaków oraz operacji wykonywanych w trakcie toczącego się procesu zapalnego w miednicy mniejszej. Średnim ryzykiem powstawania zrostów charakteryzują się hysterektomie, natomiast cięcie cesarskie zaliczane jest do zabiegów obciążonych niskim ryzykiem

powstawania zrostów [9]. Wdrożenie prawidłowego, skutecznego leczenia zespołu bólowego miednicy uzależnione jest od prawidłowego zdiagnozowania jego przyczyny. Ze względu na złożoną etiologię postawienie właściwej diagnozy stanowi niejednokrotnie duże wyzwanie dla lekarzy wielu dyscyplin [10].

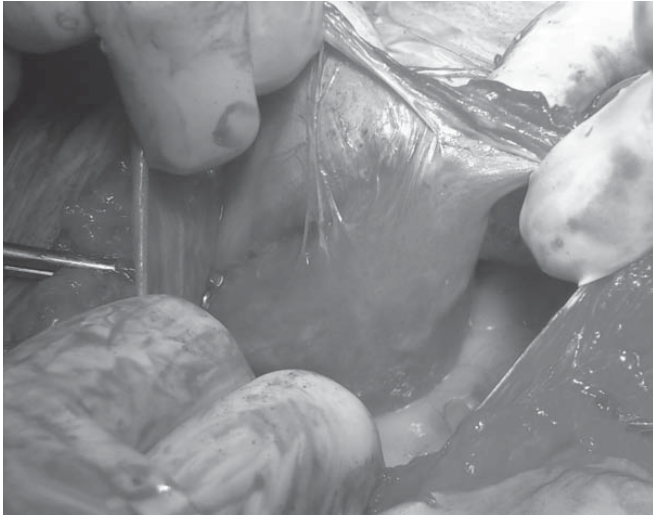
## OPIS PRZYPADKU

Do I Kliniki Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii w Lublinie zgłosiła się 42-letnia pacjentka z rozpoznaniem wstępnym: zespół bólowy miednicy mniejszej (guz powłok brzusznych, podejrzenie endometriozy). W wywiadzie pacjentka podawała utrzymujące się od dwu i pół roku dolegliwości bólowe w podbrzuszu. Początkowo leczona ambulatoryjnie przez lekarza pierwszego kontaktu. Ze względu na nieskuteczność powtarzanej wielokrotnie terapii przeciwzapalnej i przeciwbólowej oraz brak rozpoznania przyczyny dolegliwości pacjentkę zakwalifikowano do leczenia szpitalnego. Hospitalizowana przez pięć dni w Oddziale Urologicznym szpitala rejonowego w marcu 2012 roku z rozpoznaniem zakażenia układu moczowego oraz zespołu parć nagłych. Wykonano cystoskopię oraz usg jamy brzusznej. Konsultacja ginekologiczna i usg sondą dopochwową nie wykazały odchyłeń od normy. Pomimo prawidłowych wyników badań laboratoryjnych nie potwierdzających rozpoznania (analiza moczu: ciężar właściwy 1,03; leukocyty pojedyncze w polu widzenia; białko negatywne; bakterie nieliczne w polu widzenia, CRP 4, morfologia krwi w normie) pacjentce podawano antybiotyki: ampicylina i cefalosporinę. Kolejna dwudniowa hospitalizacja w Oddziale Urologii w lipcu 2012 roku. Ze względu na utrzymujące się bóle podbrzusza i brak potwierdzenia zmian w układzie moczowym pacjentkę przeniesiono do Oddziału Chorób Wewnętrznych, gdzie podczas kolonoskopii usunięto niewielki polip jelita grubego (wynik badania histopatologicznego: polypus inflammatorius coli 6 mm). W dniu 07.09.2012 r. wykonano kolejne badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (lekarz radiolog) w którym opisano prawidłową macicę i przydatki oraz hipoechogenną zmianę o nieregularnych kształtach umiejscowioną w pobliżu blizny po przebytych cięciach cesarskich odpowiadającą prawdopodobnie endometriozie powłok. Określono wielkość zmiany na 3x5 cm. Pacjentka w październiku 2012 roku została skierowana do Oddziału Ginekologii miejscowego szpitala Wyniki badań laboratoryjnych (morfologia krwi, białko i elektrolity, analiza moczu, CRP) w normie. W usg ginekologicznym sondą dopochwową nie stwierdzono zmian patologicznych. W usg jamy brzusznej sondą przezbrzuszną ponownie opisano zmianę 5,4x2,2 cm mogącą odpowiadać endometriozie. W badaniu tym nie oceniono narządu płciowego. W dniu 12. 10. 2012 r. wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej, w której stwierdzono przemieszczenie ku przodowi macicy i prawego jajnika w bezpośrednie sąsiedztwo przedniej ściany jamy brzusznej. Powierzchnia brzuszna dna macicy o nieco pozaciąganych obrysach. W dnie macicy obecna dobrze odgraniczona struktura hipodensyjna średnicy 16 mm mogąca odpowiadać mięśniakowi lub ograniczonej postaci adenomyozy. W badaniu nie opisano żadnej zmiany w powłokach brzusznych. Pacjentka została wypisana ze szpitala z niezmiennym rozpoznaniem zasadniczym bez uwzględnienia wyniku TK: zespół bólowy miednicy mniejszej, podejrzenie endometriozy w powłokach

brzusznych. Przyjęta do I Kliniki Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii w dniu 02.01.2013 roku. Wywiad dotyczący przebiegu choroby i dotychczasowego leczenia przedstawiono powyżej. Wywiad położniczy: 2 cięcia cesarskie, ostatnie wykonane w 2009 roku. Ostatnie krwawienie miesiączkowe rozpoczęło się 6 dni temu. Pogrubiała blizna pooperacyjna od pępka do spojenia łonowego. Badaniem we wziernikach stwierdzono drobną pokrytą nabłonkiem wielowarstwowym płaskim szyjkę macicy. Przedśonek pochwy oraz pochwa normalnej długości i szerokości. Badaniem dwuręcznym trzon macicy prawidłowej wielkości, przesunięty na stronę prawą, o ograniczonej ruchomości i nieznacznej bolesności. Przydatki prawidłowej wielkości i ruchomości, niebolesne.

Przy silnym ucisku powłok brzusznych wyczuwalna w prawym podbrzuszu niecharakterystyczna zmiana o miękkiej konsystencji, średnicy 5x7 cm. Z uwagi na nieprawidłowe położenie macicy i wątpliwości lekarza przyjmującego dotyczące rozpoznania wstępnego zlecono wykonanie badań dodatkowych. Wykonano badanie ultrasonograficzne sondą przezbrzuszną i dopochwową. Sondą przezbrzuszną stwierdzono w miejscu opisywanej we wcześniejszych badaniach zmiany prawdopodobnie trzon macicy o gładkich obrysach o wymiarach 58x50 mm z widocznym echem endometrium. Rozpoznanie nieprawidłowo położonej macicy potwierdzono badaniem sondą dopochwową, w którym stwierdzono trzon macicy przesunięty w stronę prawą i do przodu, o prawidłowej echogenności i wymiarach jak wyżej. Endometrium o gładkim obrysie i typowej dla I fazy cyklu echogenności o grubości obu warstw 9,3 mm (norma 7-14 mm). W badaniu z kolorowym i power angio Dopplerem unaczynienie macicy prawidłowe. Jajniki przesunięte pod powłoki brzuszne, prawy o wymiarach 34x22 mm i objętości 13,9 ml (norma poniżej 20 ml), lewy o wymiarach 26x23 mm i objętości 10,2 ml. Przepływy w obu tętnicach jajnikowych w normie. Płynu w zagłębieniu maciczno-odbytniczym nie stwierdzono. Po uzyskaniu prawidłowych wyników badań ambulatoryjnych (morfologia krwi, białko, elektrolity, analiza moczu) oraz EKG i RTG klatki piersiowej pacjentkę zakwalifikowano do leczenia operacyjnego z podejrzeniem przyrośnięcia macicy do przedniej ściany jamy brzusznej spowodowanej prawdopodobnie przebytymi cięciami cesarskimi. Ze względu na to, że pacjentka nie wyraziła zgody na laparoskopię, zakwalifikowano chora do laparotomii.

Jamę brzuszną otwarto cięciem pośrodkowym od pępka do spojenia łonowego wycinając bliznę po przebytych cięciach cesarskich. Nie stwierdzono zmian w obrębie powłok ściany brzucha. Masywne zrosty sieci większej z otrzewną ścienną przedniej ściany jamy brzusznej. Zrosty uwolniono. Uwidoczniono trzon macicy zrośnięty w obrębie dna ze ścianą brzucha na długości około 2 cm. Na rycinie 1 przedstawiono zrost macicy z przednią ścianą jamy brzusznej. Przydatki obustronnie wielkości prawidłowej, ruchome. Brak możliwości uruchomienia macicy „na tępo”. Rycina 2 przedstawia próbę preparowania „na tępo”. Do odcięcia dna macicy od powłok brzusznych użyto noża elektrycznego, dzięki czemu uniknięto jakiegokolwiek krwawienia podczas zabiegu. Macicę ułożono w prawidłowym położeniu w miednicy mniejszej. Sprawdzone hemostazę. Powłoki brzuszne zeszyto warstwowo wyprowadzając dren obok rany. Skórę zeszyto szwem ciągłym. Przebieg pooperacyjny bez



Ryc. 1. Zrost macicy z przednią ścianą brzucha.



Ryc. 2. Próba preparowania „na tępo”.

powikłań. Dren usunięto w 1 dobie po operacji. Szew zdjęto w dobie 7 po zabiegu. Badanie kontrolne przeprowadzono 30 dni od zabiegu. Dolegliwości bólowe zgłaszane przez pacjentkę przed operacją ustąpiły całkowicie. Rana zagojona prawidłowo. Brzuch miękki. Badaniem ginekologicznym macica ruchoma, niebolesna, prawidłowo umiejscowiona.

## WNIOSKI

Rozpoznanie przyczyn zespołu bólowego miednicy mniejszej może być trudne i często wymaga przeprowadzenia wielu badań. Postawienie prawidłowej diagnozy niejednokrotnie wyma-

ga hospitalizacji, która umożliwi jednoczesne zbadanie pacjentki przez lekarzy wielu specjalności oraz wykonanie badań niedostępnych w warunkach ambulatoryjnych. Konieczna jest prawidłowa, staranna interpretacja uzyskanych wyników i ścisła współpraca lekarzy różnych specjalności. Czasami prawidłowe zebranie przez lekarza wywiadu od pacjentki daje możliwość postawienia prawidłowego rozpoznania. Należy pamiętać o możliwości powstania licznych zrostów, a nawet przyszcicia i przemieszczenia macicy w wyniku wcześniej przeprowadzanych operacji w obrębie miednicy mniejszej. W zespole bólowym miednicy mniejszej ostateczną diagnozę można często postawić dopiero po wykonaniu zwiadowczej laparoskopii lub laparotomii. Należy unikać przedłużającego się leczenia objawowego bez ustalenia przyczyny występowania bólu [11].

## PIŚMIENICTWO

1. **Sękowska A., Malec-Milewska M.**: Bóle miednicy mniejszej i bóle krocza kobiet. *Ból*, 2011, 12, 3, 28-40.
2. **Davis C.J., McMillan L.**: Pain in endometriosis: effectiveness of medical and surgical management. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2003, 15, 507-512.
3. **Robak-Chołubek D., Sobstyl M., Malec K., Jakiel G.**: Zespół bólowy miednicy mniejszej. *Przegląd Menopauzalny* 2007, 2, 118-120.
4. **Jagła G., Pitucha M., Walocha J., Popiela W., Dobrogowski J., Wordliczek J.**: Treatment of noncancer perineal pain syndromes. *Polska Medycyna Paliatywna* 2004, 3, 325-334.
5. **Swisher E., Rich J., Weiss P.**: Skurcz mięśni dna miednicy: brakujące ogniwo w zespole bólowym miednicy mniejszej. *Ginekologia Po Dyplomie*, 2012, 14, 17-22.
6. **Buffington C.A.**: Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *Journal of Urology*, 2004, 172, 1242-1248.
7. **Johnson M.A., Breech L.L.**: Management Quandary. Acute pelvic pain in adolescents. *Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology*, 2003, 16, 253-255.
8. **Burkhard F.C., Blick N., Hochreiter W.W., Studer U.E.**: Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *Journal of Urology*, 2004, 172, 232-235.
9. **Poręba R., Dębski R., Kotarski J., Paszowski T., Pawelczyk L., Spaczyński M., Szamotowicz J.**: Rekomendacje Zespołu Ekspertów PTG w zakresie profilaktyki choroby zrostowej w ginekologii. *Ginekol. Pol.*, 2010, 81, 235-236.
10. **Jarrell J.F.**: The weight of chronic pelvic pain. *JOGC*, 2004, 26, 453-456.
11. **Xu S., Qi G., Tang P., Li Y.**: Combined therapy for the chronic pelvic pain syndrome. *Zhong Hua Nan Ke Xue*, 2004, 10, 429-430.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Jarosław Daniłoś**

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii UM  
20-081 Lublin, ul. Staszica 16  
tel. (81) 532-78-47  
e-mail: ginonkol@umlub.pl

Pracę nadesłano: 11.04.2013 r.

Przyjęto do druku: 9.08.2013 r.

OPIS PRZYPADKU  
CASE REPORT**Elektrowstrząsy w leczeniu schizofrenii katatonicznej  
– opis przypadku****Electroconvulsive therapy as a treatment for catatonia  
– case study****Karina Badura-Brzoza, Piotr Ścisło, Magdalena Piegza, Piotr Gorczyca**

Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii w Tarnowskich Górach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**STRESZCZENIE**

Celem pracy jest przypomnienie, że elektrowstrząsy są nadal bardzo skuteczną metodą leczenia zwłaszcza w takich stanach chorobowych, gdzie długotrwałe czekanie na działanie leków może w znacznym stopniu pogorszyć przede wszystkim stan somatyczny.

Prezentowano przypadek 46-letniego pacjenta, chorującego od 20 lat na schizofrenie, u którego doszło do zaostrzenia katatonicznego opornego na farmakoterapię, z powikłaniami somatycznymi w postaci przykurczów i obrzęków kończyn, odleżyn, infekcji dróg moczowych. W wyniku zastosowania leczenia elektrowstrząsami uzyskano remisję objawów.

**Wnioski:** Elektrowstrząsy uznawane są za metodę II rzutu w leczeniu zaburzeń o obrazie katatonii. Jednak w takich stanach chorobowych, gdzie długotrwałe czekanie na działanie leków może w znacznym stopniu pogorszyć przede wszystkim stan somatyczny pacjenta powinny być rozważane, jako wartościowa opcja terapeutyczna.

**SŁOWA KLUCZOWE:** schizofrenia, katatonia, elektrowstrząsy**ABSTRACT**

Reminder that ECT is still a very successful method of treatment, especially in cases when long-term wait for effects of medication can significantly worsen somatic condition.

Presented a case of 46 year old patient suffering from schizophrenia for 20 years. He experienced catatonic deterioration with somatic complications such as contractures, limb swelling, bedsores and urinary infection. He wasn't responding to other treatment.

Electroconvulsive therapy resulted in remission of symptoms.

**Conclusion:** ECT is seen as second line treatment in catatonia therapy. However in those cases when long-term wait for effects of medication can result in serious consideration as a valuable therapy choice.

**KEY WORDS:** schizophrenia, catatonia, ECT**Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 389-392****WSTĘP**

Elektrowstrząsy (EW) są metodą leczenia zaburzeń psychicznych wprowadzoną w 1938r przez włoskich lekarzy U. Cerletti i L. Bini. Pierwsze próby leczenia drgawkowego podejmowano już znacznie wcześniej. W XVI wieku szwajcarski lekarz Paracelsus podając pacjentowi odpowiednią dawkę kamfory, wywołał u niego napad padaczkowy [1]. W roku 1861 polski lekarz Klemens Maleszewski, zastosowała leczenie elektrowstrząsowe u osoby w stanie katatonicznym, prądem uzyskanym z ognia galwanicznego, co przyczyniło się do znacznej poprawy stanu psychicznego tego pacjenta [2]. Elektrowstrząsy stopniowo upowszechniały się i do momentu wprowadzenia pierwszych leków psychotropowych były główną metodą leczenia zaburzeń psychicznych [3]. W latach sześćdziesiątych nadzieje związane

z lekami, nieskuteczność zabiegów EW u wielu chorych, publikacje antypsychiatrów, oraz zmiana postaw społecznych wobec osób z zaburzeniami psychicznymi, przyczyniły się w niemałym stopniu do ograniczenia, a w niektórych ośrodkach psychiatrycznych do całkowitego zaniechania leczenia tą metodą [4]. Lata osiemdziesiąte ubiegłego wieku przyniosły stopniowy powrót do leczenia elektrowstrząsowego, który prawdopodobnie ma związek z uściśleniem wskazań i przeciwwskazań do ich stosowania, a przede wszystkim z powiększeniem się liczby chorych, u których zawiodła farmakoterapia [1, 4].

Elektrowstrząsy polegają na elektrycznej stymulacji przezczaszkowej mózgu, której celem jest pobudzenie wystarczającej liczby neuronów, by wywołać uogólnioną napadową czynność bioelektryczną, która wydaje się niezbędnym warunkiem lecz-



niczego działania tej metody [5]. Mechanizmy działania elektrowstrząsów można podzielić na bezpośrednie i odległe. Wśród istotnych mechanizmów będących bezpośrednim następstwem zabiegu wymienia się: podwyższenie progu drgawkowego, zahamowanie rozniecania (kindlingu) w układzie limbicznym, wzmocnienie mechanizmu długotrwałego potencjału neuronalnego, zwiększenie przepływu krwi w mózgu, zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg, zwiększenie sekrecji neuropeptydów i hormonów podwzgórzowych oraz normalizację osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [6].

Wśród odległych działań za istotne uznaje się wpływ na noradrenalinę i serotoninę (synteza i metabolizm), wpływ na układ adrenergiczny i noradrenergiczny, wpływ na metabolizm wapnia i transdukcję sygnału w komórkach, zmiany syntezy białek w komórkach mózgowych oraz nieswoiste działanie na układ odpornościowy. Bardzo ważną rolę odgrywają też nieswoiste efekty psychologiczne procedury zabiegów [6].

Według zaleceń APA (Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne – American Psychiatry Association,) elektrowstrząsy powinny być stosowane głównie u pacjentów leczonych na:

- depresje w przebiegu zaburzeń afektywnych jednobiegunowych i dwubiegunowych lub epizody mieszane (depresyjno-maniakalne),
- manie w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych,
- schizofrenie katatoniczną,
- schizofrenie, gdy epizod cechuje ostry i nagły początek,
- schizofrenie, gdy historia choroby wskazuje na dobre rezultaty terapii w przeszłości [5, 6, 7].

Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne zaleca stosowanie EW, jako metody pierwszego rzutu:

- gdy istnieje potrzeba szybkiej odpowiedzi terapeutycznej ze względu na nasilenie zaburzeń psychicznych lub ciężki stan somatyczny,
- kiedy ryzyko innych rodzajów leczenia (np. farmakoterapii) jest większe niż ryzyko związane z EW,
- gdy nie stwierdzono poprawy po farmakoterapii lub występowała dobra odpowiedź terapeutyczna na EW w czasie poprzednich epizodów choroby.

Wśród zaleceń pierwszego rzutu uwzględnia się również preferencje pacjenta.

Do kryteriów stosowania EW, jako metodę drugiego rzutu zakwalifikowano:

- lekooporność,
- objawy niepożądane po farmakoterapii o nasileniu większym niż te, których można by się spodziewać po EW,
- pogorszenie stanu psychicznego lub somatycznego wymagające szybkiej, skutecznej terapii [7].

W Polsce wskazania do EW są nieco odmienne. Hese i Zys [8] proponują wśród najczęstszych wskazań do elektrowstrząsów:

- ciężkie epizody depresyjne w przebiegu chorób afektywnych
- ciężkie depresje w przebiegu schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych,
- ostra katatonია w przebiegu zaburzeń afektywnych i schizofrenii,
- epizody ciężkiej manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Wymienione wskazania dotyczą stanów klinicznych wymagających szybkiej odpowiedzi terapeutycznej ze względu na nasilenie zaburzeń psychicznych lub ciężki stan somatyczny mogący stanowić zagrożenie życia, gdy zawiodła farmakoterapia lub gdy są przeciwwskazania do jej stosowania.

Szczegółowe wskazania do stosowania EW w terapii zaburzeń afektywnych zawarto między innymi w krajowych standardach i algorytmach, opracowanych w 1998 roku przez zespół ekspertów pod auspicjami Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oraz krajowego nadzoru specjalistycznego, z uwzględnieniem poglądów ordynatorów oddziałów psychiatrycznych. W zaleceniach tych jako metodę I rzutu wymieniono:

- stan depresyjny z nasilonymi tendencjami samobójczymi oraz depresję bezpośrednio zagrażającą życiu w związku z odmową przyjmowania pokarmów,
- stan zdrowia uniemożliwiający stosowanie leków przeciwdepresyjnych,
- uporczywe lekooporne stany depresyjne o nasileniu co najmniej umiarkowanym, leczone nie krócej niż 6 miesięcy.

We wszystkich pozostałych zaburzeniach afektywnych opracowane standardy proponują EW jako wskazanie II rzutu [9].

Elektrowstrząsy są uważane za względnie bezpieczną metodę leczenia, ryzyko zgonu związane z EW jest niskie i zbliżone do ryzyka zgonu podczas znieczulenia do małych zabiegów chirurgicznych [6, 10]. Zakwalifikowanie pacjenta do zabiegu obejmuje badanie psychiatryczne, badanie ogólnolekarskie, neurologiczne z oceną dna oka, rutynowe badania dodatkowe i laboratoryjne (badania biochemiczne, poziom elektrolitów), EKG i ocenę anestezyjologiczną. Badanie EEG i/lub tomografia komputerowa głowy nie należą do procedur rutynowych, ale niekiedy są konieczne w celu ustalenia przeciwwskazań do zabiegu [1]. Wymienione badania w razie potrzeby mogą zostać uzupełnione dodatkowymi konsultacjami specjalistycznymi. Optymalny skład zespołu leczniczego to cztery osoby: psychiatra, anestezyjolog, pielęgniarka, pielęgniarka anestezyjologiczna. Podstawowe wyposażenie stanowiska do terapii EW składa się z konwulsatora, zaopatrzonego w możliwość rejestrowania EEG i EKG, łóżka dobrze odizolowanego od podłogi, wózka reanimacyjnego, defibrylatora, respiratora, źródła tlenu, dodatkowego monitora EKG, pulsoksymetru i aparatu do pomiaru ciśnienia krwi [8].

Jednym ze wskazań do leczenia EW jest schizofrenia katatoniczna (katatonია).

Po raz pierwszy katatonია została opisana w roku 1874 przez Karla Ludwiga Kahlbauma, który sądził, że zaburzenia te są spowodowane uszkodzeniem OUN. Niemniej jednak, w późniejszym czasie katatonია została zakwalifikowana, jako jedna z postaci schizofrenii, co wiązało się z uznaniem raczej podłoża czynnościowego dla tego schorzenia [11]. Schizofrenia katatoniczna, jako odrębna jednostka jest wykazana zarówno w klasyfikacji ICD-10 (F20.2), jak i w DSM IV (295.20). Jednakże u około 20 % chorych z objawami katatonii przyczyną jest organiczna choroba mózgu, z tego powodu w ICD-10 uwzględniono zaburzenia katatoniczne na podłożu organicznym, odpowiednikiem tej kategorii w DSM-IV są zaburzenia katatoniczne spowodowane schorzeniami somatycznymi. Do zespołów katatonicznych zalicza się także złośliwy zespół neuroleptyczny, ostrą śmiertelną katatonie oraz katatonie indukowaną neuroleptykami [11]. Schizofrenia katatoniczna charakteryzuje się zaburzeniem kontaktu z otocze-

niem i aktywności, która może spadać lub wzrastać. Głównym nośnikiem aktywności jest motoryka, mówimy, więc o zespole katatonicznym hipokinetycznym (osłupienie) i hiperkinetycznym (podniecenie). W postaci hipokinetycznej powoli rozwija się obraz zahamowania psychoruchowego prowadzącego do osłupienia (nie ma aktywności celowej, nawet najprostszej), zaniku kontaktu z pacjentem oraz pełnego mutyzmu. W postaci hiperkinetycznej pojawia się chaotyczna aktywność, pobudzenie psychoruchowe, zachowania dziwaczne, stereotypowe [12].

Schizofrenia katatoniczna jest zjawiskiem dość rzadkim (w Polsce to zaledwie 1,9% ogółu rozpoznań schizofrenii), natomiast ze względu na jej ciężki przebieg wymaga intensywnego leczenia farmakologicznego, a w wielu przypadkach leczenia metodą elektrowstrząsów.

W raporcie APA z 2001r, podkreślono, iż „niezależnie od szybkości działania, prawdopodobieństwo uzyskania wyraźnej poprawy klinicznej jest większe po EW niż po jakiegokolwiek innej alternatywnej metodzie leczenia w [psychiatrii] [7]. To stwierdzenie powinno zachęcać psychiatrów do podjęcia szybkiej decyzji leczenia EW pacjentów z ciężkimi, zagrażającymi życiu zaburzeniami psychicznymi, po uwzględnieniu wskazań i przeciwwskazań do stosowania tej formy terapii [7]. Celem tego artykułu jest przybliżenie lekarzom innych specjalności niż psychiatria, elektrowstrząsów, jako skutecznej metody leczenia wybranych zaburzeń psychicznych. Wydaje się, bowiem, że metoda ta budzi wciąż nadmierny lęk i obawy nie tylko wśród pacjentów, ale również wśród osób pracujących w służbie zdrowia.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent B.P. lat 46, został przekazany z jednego z dużych szpitali do Oddziału Klinicznego Psychiatrii dnia 06.05.2009 r. Z relacji lekarza prowadzącego, dostarczonej dokumentacji oraz wywiadu z matką wynikało, że pacjent od ponad 20 lat choruje na schizofrenie. Pochodzi z rodziny pełnej. Matka ma wykształcenie podstawowe i pracowała na kolei, ojciec pracował, jako górnik, obecnie oboje są na emeryturze. Pacjent urodził się, jako pierwsze dziecko w rodzinie, ma 2 lata młodszego brata. Zarówno ojciec jak i brat leczeni są z powodu schizofrenii, przy czym objawy u ojca wystąpiły stosunkowo późno, bo około 48. rż. Rozwój pacjenta w okresie dziecięcym, a następnie szkolnym przebiegał prawidłowo. BP skończył szkołę podstawową, następnie technikum chemiczne, nie miał kłopotów z nauką. Po uzyskaniu matury rozpoczął studia na Politechnice Śląskiej w Gliwicach. Na początku V roku studiów pojawiły się objawy psychotyczne, pacjent miał wrażenie, że ludzie utrudniają mu naukę, są przeciwko niemu. Podjął wtedy leczenie ambulatoryjne, zdiagnozowano ostre wielopostaciowe zaburzenia psychotyczne, z tego powodu przerwał studia i otrzymał roczny urlop dziekański, po którym ukończył studia. Ponowne pogorszenie stanu psychicznego skutkowało hospitalizacją w szpitalu psychiatrycznym w okresie 30.10.1987-15.01.1988 r. w tym samym roku był jeszcze dwukrotnie hospitalizowany psychiatrycznie. Od końca roku 1988 do roku 1995 pacjent był w stabilnym stanie psychicznym, przyjmował leki, podjął prace zawodową, początkowo w spółce zajmującej się produkcją testów diagnostycznych, a następnie na Politechnice Śląskiej w Gliwicach. W dniu 30.03.1995 r. przyjęty ponownie na oddział psychiatryczny z objawami katatonii, wymagał hospitalizacji do 28.06.1995 r. Stan

pacjenta w tym okresie był dość ciężki, wymagał karmienia pozajelitowego, ujawniał tendencje samobójcze, źle tolerował leki. Od tego momentu stwierdzono postępujące objawy negatywne schizofrenii. Kolejna hospitalizacja psychiatryczna miała miejsce na początku roku 1996 i trwała do kwietnia, od tego momentu czuł się dość dobrze. Przyjmował leki, podjął prace zawodową początkowo, jako laborant i pracownik techniczny na Politechnice Śląskiej, gdzie rozpoczął studia doktoranckie, których jednak nie ukończył. W grudniu 2006 r. przestał pracować zawodowo, twierdził, że musi pomóc matce i zająć się chorym bratem i ojcem. Przestał wychodzić z domu, niechętnie nawiązywał kontakty z rodziną, źle sypiał, następnie stał się drażliwy, napięty, konfliktowy, urojeniowo interpretował relacje z ojcem, deklarował myśli samobójcze, odkręcał gaz w mieszkaniu. Z objawami psychotycznymi (paranoidalno-depresyjnymi) został przyjęty do szpitala psychiatrycznego dnia 26.01.2007 r., gdzie przebywał do 24.04.2007 r. W trakcie hospitalizacji słabo reagował na leki, nie uzyskał trwałej remisji objawów, trwale występowała urojeniowa interpretacja rzeczywistości, nastawienia ksobne. Obecne były także objawy negatywne: blady afekt, wycofanie społeczne, bierność, myślenie stereotypowe, zaburzenie koncentracji uwagi. Przez cały okres choroby, poza zaostrzeniami psychotycznymi obecne było poczucie choroby i pacjent systematycznie przyjmował leki (sulpiryd 300 mg i olanzapine 20 mg).

W dniu 28.09.2008 r. ponownie przyjęty do oddziału psychiatrycznego początkowo z objawami paranoidalnymi, następnie dołączyła się objawy lękowo-depresyjne. Mimo stosowania intensywnej farmakoterapii (amiosulprid, sulpiryd, aripiprazol, olanzapina, perazyna, lorazepam, clonazepam, diazepam), włącznie z klozapiną (od grudnia 2008 r. do kwietnia 2009 r. max dawka 600 mg) jako ostatnim lekiem przed wystąpieniem objawów katatonicznych, nie uzyskano poprawy stanu psychicznego. W połowie kwietnia 2009 r. pojawiły się objawy katatoniczne: mutyzm, negatywizm, wzmożone napięcie mięśniowe, odmowa przyjmowania leków i posiłków. Dnia 24.04.2009 r. odstawiono leki neuroleptyczne pozostawiając jedynie benzodwuzepiny. W dniu 06.05.2009 r. przekazany do Oddziału Klinicznego Psychiatrii i przyjęty bez wymaganej zgody, jako pacjent niebędący w stanie wyrazić świadomej zgody, o czym powiadomiono sąd rodzinny, jednocześnie prosząc o wydanie zgody na wykonanie zabiegu elektrowstrząsów. W trakcie przyjęcia pacjent był właściwie bez kontaktu werbalnego (podał jedynie swoje imię i nazwisko). Leżący, ze wzmożonym napięciem mięśniowym, zacewnikowany, nie przyjmował pokarmów ani leków. W badaniu fizykalnym stwierdzono następujące odchylenia od stanu prawidłowego: odlegliny okolicy obu pięt oraz obrzęki okolic podudzi i kończyn górnych. Ropne zapalenie spojówek, asymetrie źrenic – szersza lewa źrenica, tachykardię 100/min, temp. ciała 37,0°C. Z badań wykonanych w szpitalu który przekazał pacjenta wynikało: RTG obu pięt z dnia 04.05.09: obraz struktur kostnych prawidłowy, USG j. brzusznej z dnia 29.04.2009 r. obraz prawidłowy, RTG klatki piersiowej: narządy klatki piersiowej radiologicznie bez zmian. Pacjentowi założono sondę dożołądkową, był konsultowany okulistycznie, internistycznie, neurologicznie, chirurgicznie i anestetyczologicznie. Zlecono badania laboratoryjne, EKG, RTG płuc oraz TK głowy. Włączono nawodnienie pozajelitowe oraz

Relanium 2x10 mg we wlewie dożylnym. Wykonano badanie TK góry z kontrastem w dniu 07.05.2009 r.: cechy atrofii korowo-podkorowej mózgu. Cech świeżego krwawienia w OUN nie stwierdza się. Gęstość tkankowa substancji białej i szarej mózgu prawidłowa. Nie uwidoczniono obszarów nieprawidłowego gromadzenia środka kontrastowego. Układu komorowy nadnamiotowy poszerzony, nieprzemieszczony, asymetryczny-komorowa lewa szersza od prawej. Komora IV prawidłowa. Struktury tylnojamowe prawidłowe. Układu kostny zmian nie wykazuje.

Pierwszy zabieg EW wykonano po uzyskaniu zgody sądu rodzinnego i matki pacjenta dnia 14.05.2009 r. Z powodu nieprawidłowego zapisu EEG podczas napadu, wykonano badanie EEG, które wcześniej pominięto ze względu na ciężki stan pacjenta. Wykonane badanie EEG wykazało: zapis w znacznej części artefaktowy wykonany przy otwartych oczach. W części możliwej do interpretacji dominuje czynność szybka polekowa bez asymetrii i ewidentnych zmian napadowych. Hw nie wykonano, ze względu na stan pacjenta.

W dniu 15.05.2009 r. pojawiło się krwawienie z dróg moczowych, pacjent konsultowany urologicznie, zlecono zabieg cystoskopii, który jednak nie odbyła się z powodu znacznej sztywności pacjenta i braku możliwości wyrażenia przez niego zgody. Konieczność uzyskania zgody sądu rodzinnego na badanie spowodowało odroczenie diagnostyki układu moczowego, włączenie leczenia p/krzepliwego i usunięcie cewnika spowodowało normalizację w badaniach moczu. Ponowne wykonanie badania USG nie wykazało patologii. Kolejny zabieg EW wykonano 19.05.2009 r. Po wykonaniu 8 zabiegów EW pacjent nawiązywał logiczny kontakt werbalny, nie prezentował objawów psychotycznych, samodzielnie przyjmował posiłki, sygnalizował potrzeby fizjologiczne, poruszał się w obrębie łóżka. W dniu 10.06.2009 r. ze względu na utrzymujące się przykurcze w kończynach dolnych wdrożono rehabilitację ruchową, która w znacznym stopniu poprawiła sprawność ruchową pacjenta. Łącznie wykonano 12 zabiegów EW, przy czym ostatnie dwa miały charakter zabiegów podtrzymujących i odbyły się w 10-dniowych odstępach. Od 22.06.2009 r. pacjentowi włączono leczenie farmakologiczne- aripiprazol 15mg/dobę, wybór tego leku był podyktowany stosunkowo niewielkim wpływem na układ pozapiramidowy. Stan psychiczny pacjenta w tym okresie był dobry. Był zorientowany aut i allopsychicznie, w dobrym, logicznym kontakcie, bez objawów psychotycznych. W zachowaniu dostosowany, nastrój i napęd był wyrównany, obecne były pewna sztywność afektywna i kłopoty z pamięcią. Zaburzenia pamięci miały charakter znacznej luki pamięciowej obejmującej właściwie cały okres pobytu w poprzednim szpitalu oraz w oddziale klinicznym (czyli od września 2008 r. do maja 2009 r.). Pacjent miał też problemy z chronologicznym odtworzeniem wydarzeń ze swej przeszłości, przy czym obserwowano stopniową poprawę w zakresie funkcji pamięci, pamięć świeża oraz uwaga były dobrze zachowane. Niestety wielotygodniowe wzmożone napięcie mięśniowe spowodowało pojawienie się przykurczów w kończynach dolnych, które utrzymywał się mimo intensywnej rehabilitacji ruchowej. Wykonano rtg obu kolan i konsultowano pacjenta ortopedycznie oraz przekazany do Górnośląskiego Centrum Rehabilitacji „Repty” w Tarnowskich Górach.

## OMÓWIENIE

Schizofrenia katatoniczna jest obecnie rzadko spotykaną postacią schizofrenii, i stanowi około 1,9% wszystkich rozpoznań tej choroby. Elektrowstrząsy uznawane jest za metodę II rzutu w leczeniu zaburzeń o obrazie katatonii [13]. EW należy rozważyć, jeśli u chorych z katatonią występuje znikoma reakcja na leczenie benzodiazepinami lub nie ma jej wcale. Jest to również leczenie z wyboru w przypadku osób cierpiących na postać śmiertelną lub złośliwą katatonię [14, 15]. Celem naszej pracy było przypomnienie, że EW są nadal bardzo skuteczną metodą leczenia zwłaszcza w takich stanach chorobowych, gdzie długotrwałe czekanie na działanie leków może w znacznym stopniu pogorszyć przede wszystkim stan somatyczny pacjenta.

## PIŚMIENNICTWO

1. **Hese R.T., Zyss T.:** Leczenie elektrowstrząsami w praktyce klinicznej. Wrocław, Urban and Partner 2007.
2. **Nasierowski T.:** Klemens Maleszewski – pionier terapii elektrowstrząsowej w psychiatrii polskiej. *Psychiatr. Pol.* 2002, 26, 259-269.
3. **Hordyńska E.:** Elektrowstrząsy w leczeniu depresji w wieku podeszłym. *Psychiatr. Pol.* 2003, 37, 3, 445-455.
4. **Kalinowski A.:** Elektrowstrząsy W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. red. *Psychiatria Wrocław Urban and Partner* 2003.
5. **Hese R.T.:** Miejsce elektrowstrząsów we współczesnej terapii psychiatrycznej. *Psychiatr. Prakt. Ogólnolek.* 2007, T.7 nr 1, 30-36.
6. **Dąbrowski M., Parnowski T.:** Analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa leczenia elektrowstrząsowego. *Psychiatr. Pol.* (3) 2012, 345-360.
7. **Weiner R.D., Coffey C.E., Fochtmann L.J., Greenberg R.M. i wsp.:** The practice of ECT. Recommendation for treatment, training and privileging. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Association (APA), 2001.
8. **Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J.:** *Psychiatria tom 3.* Urban&Partner, Wrocław 2012, 235-239.
9. **Pużyński S., Kalinowski A., Kiejna A. i wsp.:** Standardy i algorytmy postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 1998, 2, 15-27.
10. **Scott AIF.:** red. *The ECT Handbook. The Third Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT. Council Report CR128. The Royal College of Psychiatrists. Second Edition.* Glasgow, Bell & Bain Limited, 2009.
11. **Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J.:** *Psychiatria tom 2.* Urban&Partner, Wrocław 2011, 126-127.
12. **Bilikiewicz A.:** *Psychiatria. Podręcznik dla studentów.* PZWL, 1998.
13. **Rosebush P.I., Mazurek M.F.:** Catatonia and its treatment. *Schizophr. Bull.* 2010, 35, 239.
14. **Rosebush P.I., Mazurek M.F.:** Catatonia and its treatment. *Schizophr. Bull.* 2010 Mar; 36(2), 239-42. Epub 2009 Dec 7.
15. **Mann S.C., Caroff S.N., Fricchione G.L., Campbell E.C., Greenstein R.A.:** Malignant catatonia. In: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, editors. *Catatonia: From Psychopathology to Neurobiology.* Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2004, 105-120.

## ADRES DO KORESPONDENCI:

**Karina Badura-Brzoza**

Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii w Tarnowskich Górach

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Pyskowicka 49

tel./fax (32) 285-43-58

e-mail: zbrzoza@mp.pl

Pracę nadesłano: 10.02.2013 r.

Przyjęto do druku: 11.03.2013 r.

VARIA  
VARIA

## Współpraca polskich i niemieckich pneumonologów

### Cooperation Polish and German pneumologists

**Tadeusz M. Zielonka**

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

**Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 393-395**

Kolejny już raz polscy i niemieccy naukowcy wspólnie zorganizowali konferencję poświęconą postępom pneumologii. W przeszłości spotkania te zainicjował prof. Kazimierz Marek, a następnie prof. Janusz Kowalski. Przewodniczącymi Komitetu Naukowego tegorocznej konferencji byli: prof. Mieczysław Pokorski z Warszawy, prof. Adrian Gillissen z Kassel i prof. Kurt Rasche z Wuppertalu. Gospodarzem sesji było Kassel, miasto we wschodniej Hesji. Od wielu lat uczestniczy w organizacji tych spotkań Polskie Towarzystwo Chorób Płuc. Od pewnego czasu owocem tych naukowych sesji są artykuły publikowane w specjalnym numerze indeksowanych pismach zagranicznych o wysokim *impact factor*. Pierwotnie dwustronne spotkania pneumonologów z Polski i Niemiec, z czasem stały się międzynarodowe. W tym roku do Kassel, obok Niemców i Polaków, przybyli również naukowcy z Włoch, Holandii, Słowacji, Izraela, Ukrainy i Rosji. Podczas 16 sesji wygłoszone zostały 124 doniesienia i wykłady. Prezentacjom tradycyjnie towarzyszyła bardzo żywa a zarazem życzliwa dyskusja, w trakcie której rozdziły się pomysły na następne badania i artykuły. Nie sposób w tym miejscu omówić wszystkich wystąpień, choćby dlatego że obrady były prowadzone równoległe w dwóch różnych salach i niemożliwe było wysłuchanie wszystkich prezentacji. Warto jednak powiedzieć kilka słów o niektórych ciekawych doniesieniach.

Pierwsza sesja poświęcona była problematyce zakażeń układu oddechowego i szczepień ochronnych. Bardzo cieszy, że tak ważna dziedzina zagościła na konferencji pneumologicznej. Laryngolodzy z Wojskowego Instytutu Medycznego, wykorzystując badania molekularne, określili jak często wirusy są przyczyną infekcji górnych dróg oddechowych w okresie zimowym. Badacze z Narodowego Centrum Grypy w Warszawie wykazali, że nawet gdyby szczepienia przeciwko grypie były w Polsce refundowane, to nie zwiększyłyby to znacząco odsetka zaszczepionych osób w grupach ryzyka. Lekarze rodzinni z Wrocławia wspólnie z naukowcami z PZH udowodnili skuteczność szczepień przeciwko grypie u chorych hemodializowanych. Z kolei pediatrzy z Dolnego Śląska stwierdzili, że 99% dzieci w ich regionie jest szczepionych przeciwko krztuścowi

(szczepienie obowiązkowe i bezpłatne), podczas gdy tylko 46% przeciwko pneumokokom (zalecane, ale płatne) i mniej niż 1% przeciwko grypie (zalecane w wielu krajach poza Polską). Badacze z Holandii wykazali skuteczność szczepień przeciwko pneumokokom w grupie chorych z niedoborami odporności. Ośrodek warszawski wskazał na rosnącą w ostatniej dekadzie liczbę zakażeń szpitalnych, szczególnie powodowanych bardzo niebezpiecznymi szczepami alarmowymi. Niemniej niepokojące były dane wrocławskich pediatrów ukazujące ogrom nieuzasadnionej antybiotykoterapii w banalnych infekcjach nosa i gardła. Ponad 90% dzieci z zapaleniem gardła otrzymywało antybiotyk, podczas gdy jedynie 40% z zapaleniem płuc. Ośrodek ze Słowacji wykazał na modelu zwierzęcym, zależny od dawki wpływ rifampicyny na biofizyczne właściwości surfaktantu. Równoległe odbyła się sesja poświęcona klinicznej immunologii, komórkom macierzystym i zapaleniu, którą przygotowali przedstawiciele nauk podstawowych z zakładów immunologii i diagnostyki. Wskazano w niej na możliwość wykorzystania mezenchymalnych komórek macierzystych w leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej i mukowiscydozy. Porównano klasyczne testy oceny oporności prątków na leki z metodami molekularnymi. Stwierdzono, że najczęstszymi patogenami szpitalnych zapaleń płuc w WIM są: *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*.

Kolejna sesja dotyczyła zagadnień onkologicznych. Lekarze z Kassel przedstawili problem oporności na inhibitory kinazy tyrozyny u chorych na raka płuca. Koledzy ze Słowacji wykazali na podstawie polimorfizmu genów naprawczych DNA wzrost ryzyka zachorowania na raka płuca u osób eksponowanych na chrom. U chorych na raka płuca stwierdzono również wzrost genotypu DD enzymu konwertującego angiotensynę. Z kolei pneumonolodzy z Białegostoku zaobserwowali u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wzrost stężenia czynników proangiogennych, takich jak trombospondyna i czynnik wzrostu fibroblastów. Ośrodek zabrzański przedstawił bardzo trudne zagadnienie rehabilitacji oddechowej u chorych z zaawansowanym rakiem płuca. Ich badania wykazały, że poprawia ona znacząco jakość życia i zmniejsza poczucie duszności u tych

chorych. Wrocławscy lekarze wskazali na potrzeby związane z diagnostyką, leczeniem i paliatywną opieką chorych na raka płuca. Stomatolodzy z Warszawy przedstawili wyniki rehabilitacji protetycznej u chorych po operacji guzów szczęki. Ciekawe doniesienie na temat czynników angiogennych, takich jak VEGF i angiopoetyny, u chorych hemodializowanych zaprezentowali naukowcy z Wrocławia. Niezależnie od procesu nowotworowego sama hemodializa wpływa na stężenie czynników proangiogennych w surowicy krwi. Na zakończenie sesji, prof. Andreas Stefen z Heidelbergu wygłosił wykład na temat roli immunoterapii w leczeniu raka płuca. Pomimo dużych postępów w immunologii nie udało się znaleźć środków skutecznych w leczeniu raka płuca i immunoterapia spełnia jedynie rolę uzupełniającą. W tym samym czasie na drugiej sali odbyła się bardzo interesująca sesja na temat fizjologii i patofizjologii układu oddechowego. Podczas jej trwania omówiono wpływ układu nerwowego na choroby układu oddechowego, znaczenie wpływu endogennej sacharozy stymulowanej hipoksją na regulację oddychania, wzrost stężenia ciałek przylegania pod wpływem wysiłku, a także indukowany wysiłkiem stres mechaniczny i metaboliczny. Dyskutowano również wpływ treningu mięśni wdechowych na tolerancję wysiłku, wskazano na zmniejszenie parasympatycznej modulacji serca u chorych z zaburzeniami oddychania podczas snu i z zespołem hipowentylacji pęcherzykowej. W niezwykle oryginalnej sesji poświęconej płucnym problemom w medycynie sądowej, zastanawiano się czy wirus grypy może być użyty jako broń biologiczna, omówiono genetyczne i jatrogenne centralne zaburzenia wentylacji (zespół Ondyny), przedstawiono zatrucia powodujące zatrzymanie oddechu oraz problem nagłych zgonów u dzieci w praktyce medycyny sądowej.

Po przerwie obiadowej odbyła się sesja poświęcona nikotynizmowi i chorobom śródmiąższowym płuc. Rozpoczął ją wykład prof. Adama Hołowni z Białegostoku na temat acetylacji histonów w leczeniu chorych na POChP aktywnie palących papierosy. Oparty był on na wynikach prac prof. P. Barnesa oraz na bogatych własnych doświadczeniach. W kolejnym wystąpieniu naukowcy z Heidelbergu przedstawili wzrost aktywności czynników krzepnięcia u palaczy nikotyny. Z kolei lekarze z Wrocławia obserwowali u osób palących papierosy zwiększenie liczby neutrofilów w popłuczynach z nosa. W Klinice Pneumonologii w Zabrze przeprowadzono badania dotyczące zmęczenia u chorych na sarkoidozę. Objaw ten pozwalają ocenić odpowiednie kwestionariusze. Powiązany jest on z jakością życia tych chorych, ale nie koreluje z wynikami badań spirometrycznych i dyfuzji gazów. Pneumonolodzy z Białegostoku wykazali wzrost stężenia endostatyny i zmniejszenie zawartości katepsyny w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego u chorych na sarkoidozę. Warszawski ośrodek specjalizujący się w leczeniu chorych na układowe zapalenia naczyń krwionośnych wykazał znamienne wzrosty zachorowań na raka skóry i pęcherza moczowego oraz na ostrą białaczkę szpikową u chorych przewlekle leczonych cyklofosfamidem i prednizonem. Pneumonolodzy z Wuppertalu przedstawili przypadek chorego z pierwotnym płucnym chłoniakiem z komórek B imitującym samoistne organizujące się zapalenie płuc. W tym samym czasie odbyła się sesja poświęcona oksydantom i antyoksydantom, w której przedstawiciele ośrodków wyspecjalizowanych

w fizjopatologii oddychania z Włoch, Słowacji, Polski, Izraela i Ukrainy prezentowali wyniki badań doświadczalnych prowadzonych niekiedy na poziomie komórkowym. Wykazały one antyoksydacyjne działanie zielonej herbaty, N-acetylocysteiny i magniferyny. Przedstawiono też wpływ ostrej hipoksji na metabolizm energetyczny. Zwrócono uwagę na zaburzenia percepcji węchowej pod wpływem hipoksji spowodowanej przebywaniem na dużej wysokości.

Nowością tegorocznej konferencji były wieczorne wykłady ekspertów w dziedzinie pneumonologii. Doktor Filip Markart z Gissen przedstawił aktualne zalecenia dotyczące leczenia chorych na samoistne włóknienie płuc. Anestezjolog z Kassel, dr Marek Gehling, omówił problem optymalizacji leczenia chorób układu oddechowego w oddziale intensywnej terapii. Z kolei dr Maria Paparoupa, również z Kassel, zaprezentowała diagnostyczną i prognostyczną wartość oceny płynu opłucnowego. Prof. Urszula Demkow z WUM wygłosiła wykład na temat stresu oksydacyjnego i odpowiedzi neutrofilowej.

W kolejnym dniu obrad, jako pierwsza odbyła się sesja na temat czynności płuc w spoczynku i po wysiłku. Sesję otworzył wykład dr P. Haidla z Nadrenii na temat nowości w przewlekłej tlenoterapii. Pneumonolodzy z Poznania przedstawili rolę oscylometrii w diagnostyce oporu oskrzelowego u chorych na POChP. Specjaliści chorób zawodowych z Hamburga porównali stopniowy i ciągły wzrost obciążenia pracą w teście ergometrycznym. Eksperti w dziedzinie medycyny sportowej z Katowic nie stwierdzili w swoich badaniach wzrostu ryzyka rozwoju astmy u biegaczy narciarskich. Kolejna bardzo ważna sesja była poświęcona wpływom zanieczyszczenia powietrza na stan zdrowia, a w szczególności na układ oddechowy. Inżynierowie z Politechniki Warszawskiej wspólnie z pneumonologami z WIM przedstawili wpływ komunikacyjnych zanieczyszczeń powietrza na funkcje oddechowe i na niezdolność do pracy. W kolejnym wystąpieniu skalkulowano koszty leczenia chorób spowodowanych zanieczyszczeniem powietrza w Polsce, opierając się na badaniach przeprowadzonych w innych krajach. Lekarze z zakładu alergologii UJ pokazali niezwykle ciekawe dane dotyczące zawartości alergenów w próbkach powietrza pobranego w Kopalni Soli w Wieliczce. Przeprowadzone badania nie wykazały ich obecności, co wykorzystywane jest w istniejącym tam sanatorium dla chorych na astmę. Niemieccy specjaliści medycyny pracy nie stwierdzili niekorzystnego wpływu na funkcje płuc dymów wdychanych podczas spawania z użyciem palników acetylenowych. W kolejnym doniesieniu z Niemiec przedstawiono zwiększoną zapadalność na zapalenia nosa i spojówek u śmieciarzy. Równolegle odbyła się sesja dotycząca astmy i alergii. Wiele zaprezentowanych w niej doniesień pochodziło ze Słowacji i opartych było na zwierzęcym modelu astmy indukowanej owoalbuminą u świnek morskich. Przedstawiono wpływ różnych substancji, takich jak roflumilast, tadalafil oraz kanału jonów potasu na zahamowanie rozwoju tej choroby. Niemieccy pneumonolodzy zaprezentowali przydatność pomiaru tlenu azotu w powietrzu wydychanym w rozpoznawaniu astmy zawodowej, a lekarze rodzinni z Wrocławia wykorzystywali tę metodę w diagnostyce zaostżeń astmy u dzieci.

Następne dwie sesje poświęcone były kaszlowi i zaburzeniom oddychania podczas snu. Naukowcy ze Słowacji od lat specjalizują się w badaniach nad kaszlem w modelu zwierzę-

cym, oceniając wpływy różnych substancji na nasilenie tego objawu. W tym roku zaprezentowali również wyniki badań nad rejestracją dźwięków kaszlowych. Doniesienia na temat zaburzeń oddychania w czasie snu przedstawili pneumonolodzy z Wrocławia, Poznania i Wuppertalu. Mowa była o śnie w przebiegu nieinwazyjnej wentylacji chorych na POChP, o zaburzeniach oddychania podczas snu u kobiet w ciąży, o skuteczności nieinwazyjnej wentylacji u chorych z niewydolnością oddechową w przebiegu znacznej kifoskoliozy, o współpracy chorych po 75. r.ż. w przewlekłym stosowaniu dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych. Przedstawiono także ocenę grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych u chorych z ciężkim obturacyjnym bezdechem podczas snu. Badano również wpływ tolerancji glukozy na aktywność dysmutazy erytrocytów u chorych na OSAS. Oceniono wzrost stężenia kwasu moczowego i pro-miażdżycowego rozpuszczalnego ligandu CD40, jako biochemicznych markerów ryzyka rozwoju miażdżycy u tych chorych.

Na zakończenie odbyła się bardzo ciekawa sesja dotycząca pneumonologii dziecięcej. Immunolodzy z Warszawy przedstawili zaburzenia układu odpornościowego w rzadkim schorzeniu jakim jest hemofagocytarna limfo-histiocytaza. Pediatri z Warszawy zaprezentowali rolę stężenia sodu, koptyny i receptora rozpuszczalnego aktywatora plazminogenu urokinazy w surowicy dzieci chorych na domowe zapalenie płuc. Wrocławscy lekarze porównali wyniki ultrasonograficznego badania migdałków ze skalą laryngologiczną Brodskiego u dzieci z różnymi chorobami układu oddechowego. Słowaccy pediatri omówili przydatność badania ultrasonograficznego w chorobach płucno-opłucnowych u dzieci leczonych w oddziałach intensywnej terapii. W kolejnym wystąpieniu z Warszawy ukazano narastanie spożycia antybiotyków u noworodków, pomimo wprowadzenia programów ochrony ich zużycia. Szczególnie niepokojący jest wzrost stosowania aminoglikozydów u małych dzieci. Z kolei słowaccy neonatolodzy wykazali, że stosowanie europejskiego konsensusu postępowania w przypadku NRDS przyczynia się do poprawy wyników leczenia. Na koniec radiolodzy dziecięcy z Warszawy przedstawił kontrowersyjną sugestię powstawania zmian organicznych w CUN u dzieci otrzymujących wziewne glikokortykosteroidy. Równolegle odbyła się sesja poświęcona POChP i ocenie jakości życia w chorobach układu oddechowego. Omówiono wpływ

stanu uzębienia i śluzówek jamy ustnej na POChP. Niemieccy naukowcy z Bonn przedstawili skuteczność wziewnego stosowania makrolidów u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, mukowiscydozę i rozstrzenia oskrzeli. Farmakolodzy i pneumonolodzy z Białegostoku przedstawili wyniki badań komórkowych i immunologicznych płwociny w ocenie terapii chorych na POChP. W drugim doniesieniu ocenili koszty leczenia tych chorych w zależności stopnia ciężkości choroby. Ośrodek dolnośląski wykazał wpływ statusu socjoekonomicznego na jakość życia chorych na POChP. Pulmonolodzy z Olsztyna zajmowali się związkiem stopnia odżywienia z jakością życia chorych na astmę i sklerodermię. Lekarze z Sanatorium w Kopalni Soli w Wieliczce wykazali skuteczność rehabilitacji stosowanej w warunkach podziemnych u chorych na choroby układu oddechowego. Mowa była też o otyłości i jej związkach z astmą, o jakości życia i akceptacji choroby przez chorych na POChP, a także o wykorzystaniu w Polsce Internetu i serwisów @-zdrowie przez osoby w podeszłym wieku.

Warto podkreślić bardzo wysoki poziom naukowy prezentowanych wystąpień oraz znakomite przygotowanie językowe wykładawców. Niezwykle sprawna była organizacja konferencji. Kolejne spotkanie w październiku 2014 roku odbędzie się w Polsce w miejscu niezwykłym, jakim jest Kopalnia Soli w Wieliczce. Już dziś zapraszamy wszystkich zainteresowanych do udziału w tej sesji. Wszelkie informacje, zgłoszenia udziału i nadsyłanie streszczeń dostępne są na stronie internetowej <http://pneumology.pl/index.php>. Wszelkie szczegółowe pytania można zgłaszać na adres autora niniejszego sprawozdania.

---

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Tadeusz M. Zielonka**

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a  
tel./fax: (+48 22) 318-63-25  
e-mail: tadeusz.zielonka@wum.edu.pl

Pracę nadesłano: 12.11.2013 r.

Przyjęto do druku: 10.12.2013 r.

VARIA  
VARIA

## Comparative characteristics of diagnostic value of video capsule endoscopy and colonoscopy in diagnosing diseases of the colon

Chohey I.V.<sup>1</sup>, Bratasyuk A.M.<sup>1</sup>, Migovich I.I.<sup>2</sup>, R.J. Tyrkus<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Postgraduate Education and Pre-University Training, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine.

<sup>2</sup>Therapeutic and Diagnostic Center „Solar Valley”, Ukraine, Transcarpathian region, Svalyavsky district, Polyana village

Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 396-397

Colon cancer constitutes 5-6% of all cases of cancer. It occurs more frequently in men aged 50-60 years. Adenoma, diffuse polyposis, and ulcerative colitis increase the risk of cancer and are considered precancerous conditions. Consequently, malignization of diffuse polyposis occurs in almost 100% of cases and thus early diagnosis and treatment of adenomatous polyps (AP) significantly improve the prognosis of colon cancer [1, 2, 4].

Colonoscopy is one of reliable methods of AP diagnosis. Moreover, it allows for immediate removal of the polyp or obtaining a biopsy specimen. Numerous studies have shown that the sensitivity of colonoscopy (CS) for detecting polyps 6-9 mm in size is 85-90% and reaches 95% for larger polyps with good bowel preparation. Sensitivity increases with the use of modern video colonoscopy methods [2, 3, 5].

An alternative examination method is video capsule endoscopy (VCE) of the bowel. This method was developed for the diagnosis of small bowel lesions and since 2001 it has been applied in cases where other methods did not allow for a diagnosis. Indications for VCE include: hidden gastrointestinal bleeding whose source has not been identified in other examinations, Crohn's disease, coeliac disease, hereditary family polyposis, and tumours of the small and large bowel [1, 2, 3, 4].

The application of this method has been extensively studied in medical institutions worldwide. Specialists developed methods of conducting VCE and preparing for the procedure, specified indications and contraindications for VCE, and evaluated the informative character of the method concerning pathological processes in the small bowel as well as studying the motor function of different parts of the digestive tract [4, 5].

### MATERIALS AND METHODS

In order to obtain comparative characteristics of the diagnostic value of VCE and CS, we conducted a survey of the digestive tract with the use of MiroCam (Korea) video capsule, which is a disposable device the size of a large pill (24 × 11 mm, weight 3.4 ± 0.05 g), and “Olympus” CF IBF video colonoscope.

VCE was performed in 56 (100%) study participants while CS was conducted in 39 (69.64%) patients. All patients vo-

luntarily consented to the examination. Patient preparation included application of polyethylene glycol-electrolyte solution (PEG-ES) (“Endofalk” or “Fortrans”) to empty the colon. During VCE, a 2 ml dose of metoclopramide was administered intramuscularly in all patients in order to prevent delaying the video capsule passage; before CS, held premedication was used. The study was conducted in the medical complex “Sun Valley” and “Railway Station Hospital”.

### RESULTS AND DISCUSSION

Earlier research thoroughly studied indications and contraindications for the use of VCE and CS to reduce the risk of complications, especially delayed passage of the capsule in small bowel strictures. Examination of medical history and the results of instrumental studies revealed that the patients had no contraindications to the procedure. The patients submitted informed consent to participate in the study. The study group included 34 men (61.71%) and 22 women (39.29%). The age of the patients was 38-59 years (mean age – 48.5 ± 5.7).

The bowel was sufficiently emptied in all patients and the capsule reached the colon and was excreted naturally.

VCE results showed that 15 (26.79%) patients had macroscopic changes in the mucosa (CO) of the small bowel, 1 in 5 (8.93%) patients had erosions of the small bowel, 3 (5.36%) patients had worms, 2 (3.57%) patients had tumours of the small bowel, and 5 (8.93%) patients had an inflammatory disease of the small bowel. Moreover, evaluation of the video material recorded during the capsule's passage through the colon revealed macroscopic changes (CO) in 8 (14.26%) patients (adenomatous polyps > 6 mm in size), ulcerative colitis in 2 (3.57%) patients, and Crohn's disease in 1 (1.79%) patient. In the patient with suspected Crohn's disease, VCE allowed for finding a polyp in the terminal part and nodular lymphoid hyperplasia of the ileum (CO), which may be a manifestation of Crohn's disease in remission. Overall, the examination revealed changes in 30 (53.57%) patients (CO).

All patients were asked to undergo CS and 39 (69.64%) persons agreed to this examination while 27 (30.56%) patients refused to participate.

According to CS results, 10 (17.86%) patients had AP > 6 mm in size while 3 (5.36%) patients had AP < 6 mm in size – confirmed macroscopic signs of ulcerative colitis and Crohn's disease.

## CONCLUSIONS

VCE is an effective method of diagnosing diseases of the small bowel, allowing for identifying the source of bleeding and the presence of ulcers, erosions, and tumours. It is used to diagnose diseases of the small bowel in the cases where other methods do not allow for formulating a diagnosis; however, CS has certain advantages over VCE in diagnosing diseases of the colon. VCE may also be used as a screening method applied before optical CS to identify any lesions of the colon.

## REFERENCES

1. **Raspereza D. V., Syshkova E.A.**: Video capsular endoscopy in the diagnosis of diseases of the small bowel. *Clinical endoscopy*, 2008, 1 (14), 21-32.
2. **Bang S., Park J.Y., Jeong S. et al.**: First clinical trial of the „MiRo” capsule endoscope by using a novel transmission technology: electric-field propagation. *Gastrointest Endosc.*, 2009, 69, 253-259.
3. **Gralnek I.M., Defranchis R., Seidman E. et al.**: Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2008, 27, 146-154.
4. **Kav T., Bayraktar Y.**: Five years' experience with capsule endoscopy in a single center. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15 (16), 1934-1942.
5. **Ladas D., Triantafyllou K., Spada C. et al.**: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and Clinical Guidelines Committee: Recommendations (2009) on clinical use of video capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy*, 2010, 42, 220-227.

---

Received: 08.03.2013 r.

Accepted: 09.07.2013 r.



VARIA  
VARIA

## Risk of ischaemic heart disease in patients with ulcerative colitis

**T. Ternuschak, I. Chohey, A. Pulyk**

Chair of Therapy and Family Medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

**Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 398-399**

### INTRODUCTION

The underlying cause of ulcerative colitis (UC) remains unknown, but it is generally accepted that the development of UC is related to an uncontrolled inflammatory immune response in genetically predisposed individuals [1]. Systemic inflammation is associated with atherosclerosis and ischaemic heart disease (IHD) [2,3]. Patients with UC are at a high risk of developing IHD, especially within the first year after UC diagnosis, potentially reflecting ascertainment bias [4].

We found this to be quite interesting since there are few studies on this issue and the majority of them are retrospective.

### AIMS AND METHODS

We conducted a longitudinal cohort study of patients with UC compared with a non-UC population. A total of 186 UC patients and 214 matched controls were followed up for approx. 5.8 years. The primary outcome was the development of cardiovascular events. Traditional and non-traditional IHD risk factors were assessed. Using regression analysis, we estimated

incidence rate ratios (IRRs) for IHD with a 95% confidence interval (CI) as well as the impact of each risk factor on the outcomes. The analyses were adjusted for age, gender, calendar year, socioeconomic status, and comorbidity-related drugs.

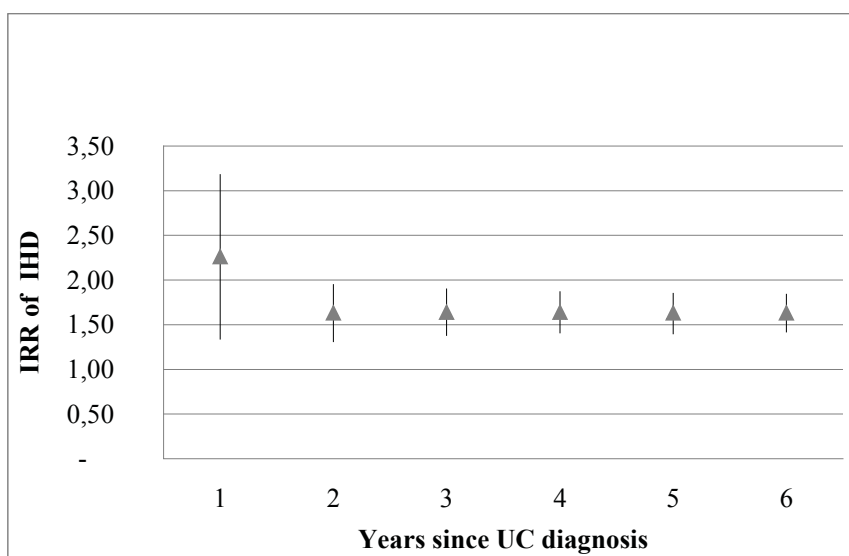
### RESULTS

Patients with UC had an increased risk of IHD (IRR=1.84; 95% CI 1.79 to 1.89) compared with controls. The risk of IHD was particularly high in the first year after UC diagnosis (IRR=2.26; 95% CI 1.34 to 3.18) (Fig. 1).

During the follow-up period after UC diagnosis, the risk of IHD was 1.43 (95% CI 1.31 to 1.55).

Stratification of the UC patients according to age at UC diagnosis allowed us to find an overall increased risk of IHD in all age groups. The risk was most pronounced in patients diagnosed with UC at a young age.

The risk of IHD among women with UC (IRR=1.37; 95% CI 1.25 to 1.48) and men with UC (IRR= 1.34; 95% CI 1.23 to 1.45) was the same.



**Fig. 1.** Incidence rate ratios (IRRs) with 95% CI for ischaemic heart disease (IHD), according to timesince diagnosis of ulcerative colitis (UC).

**Table I.** Incidence rate ratios (IRRs, 95%CI) for ischaemic heart disease (IHD) among patients with Ulcerative colitis (UC) compared with individuals without UC.

Characteristics	UC (n=186) IRR (95% CI)	Non-UC (n=214) IRR (95% CI)	p, value
Male	1.34 (1.23 to 1.45)	3.25 (2.76 to 3.74)	0.01
Female	1.37 (1.25 to 1.48)	1.28 (1.83 to 0.72)	0.03
Age at UC diagnosis (years)			
15-34	1.53 (1.32 to 1.78)	-	0.05
35-49	1.46 (1.20 to 1.77)	-	0.01
50-64	1.20 (1.04 to 1.38)	-	0.04
≥ 65	1.14 (1.03 to 1.26)	-	0.01
BMI (body mass index)	1.19 (1.00 to 1.41)	5.04 (4.27 to 5.81)	0.01
Current smoking	2.02 (1.56 to 2.48)	4.31 (3.66 to 4.96)	0.05
Hypertension	1.66 (1.43 to 1.93)	5.72 (5.41 to 6.03)	0.05
Diabetes mellitus	1.65 (1.41 to 1.85)	3.53 (3.27 to 3.78)	0.01
Dyslipidaemia	1.92 (1.64 to 2.24)	3.40 (3.16 to 3.64)	0.04
C-reactive protein	4.25 (3.51 to 4.98)	3.17 (3.08 to 3.26)	0.04
TNF- $\alpha$ (serum tumour necrosis factor-alpha)	4.13 (3.16 to 5.08)	3.45 (3.13 to 3.76)	0.01
IL-6	4.01 (3.62 to 4.39)	2.45 (2.13 to 2.76)	0.01

UC patients had significantly lower rates of traditional IHD risk factors (hypertension, diabetes mellitus, smoking, dyslipidaemia, and body mass index (BMI)  $\geq$  30;  $p < 0.01$ ) (Table I).

Among non-traditional risk factors, elevated C-reactive protein (CRP), serum tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ )

and IL-6 levels were risk factors for IHD development in the UC group (IRR = 4.13; 95% CI 3.16 to 5.08). The risk of IHD was lower among the UC patients using 5-aminosalicylic acids (IRR=1.27; 95% CI 1.06 to 1.48) than among non-users (IRR=1.61; 95% CI 1.26 to 1.94) ( $p < 0.05$ ), especially among oral corticosteroid users. Patients treated surgically or undergoing a thiopurine or TNF- $\alpha$  antagonist therapy tended to have reduced IRRs for IHD.

## CONCLUSIONS

UC patients displayed an increased incidence of the events despite having lower rates of traditional risk factors. Additionally, an increased long-term risk of IHD in UC may be related to chronic inflammation. Further investigation into how to reduce IHD risk in UC patients is required.

## REFERENCES

1. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 741-747.
2. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, et al. Risk of ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut* 2012; 00: 1-6.
3. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-429.
4. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

T. Ternuschak

e-mail: tanya.ttm@gmail.com

Received: 08.03.2013 r.

Accepted: 09.07.2013 r.

## Naruszenie dóbr osobistych lekarzy w Internecie

**Lekarze, wykonując swój zawód, stają się osobami publicznymi. Każdy może ocenić ich pracę, skomentować w Internecie i zdarza się, że opinie te nie są korzystne dla lekarzy, a do tego mogą być nieprawdziwe.**

**Wiad Lek 2013, 66 (4) cz. II, 400**

Krytyka może być związana z wykonanym zabiegiem czy innych czynności lekarskich, które, nawet jeśli nie powiodły się, nie muszą być tożsame z błędem lekarskim. Zresztą popełnienie błędu przez lekarza nie upoważnia nikogo do szykanowania jego dobrego imienia. Lekarze, zabezpieczając się przed skutkami ewentualnego pomówienia, powinni zwracać uwagę na zakres ogólnych warunków ubezpieczeń (OWU), zawartych w umowie ubezpieczeniowej. Nie wszystkie przewidują ochronę w wypadku naruszenia dóbr osobistych lekarzy.

### DOCHODZENIE ROSZCZEŃ PRZEZ LEKARZY

W wyniku pomówień lekarzy na forum internetowym została naruszona ich dobra osobiste. W tym wypadku możliwość dochodzenia roszczeń z tytułu czynów niedozwolonych może zapewnić ubezpieczenie ochrony prawnej pod warunkiem, że taki zakres obejmują ogólne warunki ubezpieczenia.

– Dochodzenie roszczeń odszkodowawczych z tytułu czynów niedozwolonych ma miejsce wtedy, kiedy żądamy naprawienia szkody (która może być majątkowa lub niemajątkowa), powstałej wskutek działania lub zaniechania sprzecznego z prawem lub zasadami współżycia społecznego – mówi Agnieszka Dębska, aplikant radcowski z Coris Lex Services, zapewniającej wsparcie prawne lekarzom, korzystającym z ubezpieczenia ochrony prawnej. – W wypadku naruszenia dóbr osobistych, które co do zasady powoduje szkodę niemajątkową, lekarz może żądać, na podstawie art. 448 kc, zadośćuczynienia lub zapłaty odpowiedniej sumy na wskazany cel społeczny. Kiedy naruszenie dóbr osobistych wywołuje równocześnie ubytek w majątku – szkodę materialną – poszkodowany ma możliwość ubiegania się o odszkodowanie na zasadach ogólnych kodeksu cywilnego, a więc na podstawie art. 24 §2 w zw. z art. 415 kc.

Jak wskazuje orzecznictwo Sądu Najwyższego, takie naruszenia dóbr osobistych mogą odcisnąć znaczące piętno nie tylko na życiu zawodowym, ale także prywatnym. W wyroku z 29 października 1971 r. o sygn. akt II CR 455/71, (LexisNexis nr 314375) Sąd Najwyższy podkreśla, że „część, dobre imię, dobra sława człowieka są pojęciami obejmującymi wszystkie dziedziny jego życia osobistego, zawodowego i społecznego. Naruszenie czci może więc nastąpić zarówno przez pomówienie odnoszące się do życia osobistego i rodzinnego, jak i przez zarzucenie niewłaściwego postępowania w życiu zawodowym, naruszające dobre imię danej osoby i mogące narazić ją na utratę zaufania potrzebnego do wykonywania zawodu lub innej działalności”.

### GDY WIZERUNEK LEKARZA UCIERPI

W dobie Internetu bardzo łatwo o pomówienie, tym bardziej, że w sieci jest coraz więcej portali, powstałych właśnie w celu oceniania lekarzy.

– Porównując zapisy w OWU ubezpieczeń ochrony prawnej dostępnych na rynku polskim, tylko produkt ubezpieczeniowy „Prawnik dla lekarza”, skierowany stricte do lekarzy daje możliwość dochodzenia roszczeń w wypadku naruszenia dóbr osobistych, także przez pomówienie na portalu internetowym – mówi Agnieszka Curlej, dyrektor operacyjny APRIL Polska Medbroker.

Dzięki temu, lekarz, który w 2013 r. został pomówiony na portalu internetowym, może skorzystać z ochrony prawnej. Zaobserwował, że po użyciu drastycznych określeń wobec niego na portalu internetowym, radykalnie zmienił się stosunek jego pacjentów do niego. W efekcie zauważył wysoki spadek zaufania do jego pracy. Ubezpieczenie ochrony prawnej zapewniło mu refundację kosztów pełnomocnika przy dochodzeniu roszczeń w dwóch sprawach w sądzie i na drodze karnej, i cywilnej. W tym wypadku lekarz wiedział, kto posunął się do pomówienia. W wypadku trudności z rozpoznaniem sprawcy, trzeba najpierw zwrócić się o pomoc na policję, która na podstawie IP komputera może dokonać identyfikacji.

Ochrona prawna zapewnia lekarzowi nie tylko refundację kosztów pełnomocnika i prowadzenia sprawy sądowej. Od niedawna może zrekompensować także koszty konsultanta public relations, mające na celu zaprzestanie naruszeń dóbr osobistych. Taki zapis istnieje w ubezpieczeniu ochrony prawnej lekarzy dopiero od grudnia 2013 r. i jest oferowany przez jednego z ubezpieczycieli.

– Ochrona prawna w zakresie dóbr osobistych dotyczy obrony interesów ubezpieczonego, w związku z naruszeniem jego dobrego imienia, czci lub wizerunku – mówi mec. Marek Opiela z kancelarii Dittmayer i Wspólnicy, autor zapisów warunków ubezpieczenia dotyczących możliwości refundacji kosztów konsultanta PR. – W celu ochrony dóbr osobistych lekarza ubezpieczyciel zobowiązany jest, w ramach umowy zawartej z nim, do pokrycia uzasadnionych i celowych kosztów usług konsultanta public relations. Mają one na celu zaprzestanie naruszeń dóbr osobistych oraz usunięcie ich skutków, a szczególnie odbudowę wizerunku ubezpieczonego – dodaje mec. Opiela.

Autor: APRIL Polska Medbroker

# REGULAMIN PUBLIKOWANIA PRAC

Wiadomości Lekarskie (Wiad Lek) zamieszczają artykuły naukowe poświęcone medycynie klinicznej i problemom bezpośrednio z nią związanym, jako:

- a – prace oryginalne,
- b – prace poglądowe,
- c – obserwacje kazuistyczne,
- d – specjalne opracowania edukacyjne (zamawiane),
- e – sprawozdania ze zjazdów naukowych,
- f – oceny książek medycznych,
- g – listy do redakcji i polemiki,
- h – artykuły redakcyjne,
- i – inne prace.

Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy of Sciences' Adhoc Committee on Animal Research. Wszystkie prace odnoszące się do ludzi lub zwierząt muszą być przygotowane zgodnie z zasadami etyki.

## Zasady recenzowania prac

Wstępnej oceny tekstów dokonuje Redakcja. Prace niespełniające podstawowych warunków publikacji są odrzucane. Materiały niekompletne lub przygotowane w stylu niezgodnym z zasadami podanymi poniżej odsyłane są autorom bez oceny merytorycznej. Pozostałe artykuły zostają zarejestrowane, a następnie są przekazywane anonimowo do oceny niezależnemu recenzentowi. W razie jakichkolwiek uwag recenzenta, praca jest odsyłana do poprawy autorowi. Do publikacji zostaje przyjęta po wprowadzeniu zasympromowanych zmian.

## Konflikt interesów

Jednocześnie z nadesłaniem pracy jej autorzy są zobowiązani do ujawnienia wszelkich zobowiązań finansowych, jeżeli takie istnieją, pomiędzy autorami i firmą, której produkt ma istotne znaczenie w nadesłanej pracy lub firmą konkurencyjną. Informacje te są poufne. Prace sponsorowane przez firmę bezpośrednio zainteresowaną jej opublikowaniem muszą być wyraźnie oznaczone, a warunki ich druku uzgodnione z Redakcją. Każdy konflikt interesów, który powstanie w związku z nadesłanym manuskrypcem, będzie rozwiązywany zgodnie ze stanowiskiem Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych (Lancet 1993; 341: 742).

## Pozwolenie na druk

Autor/autorzy artykułu muszą potwierdzić prawa autorskie do nadesłanej pracy (Oświadczam, że artykuł jest moim/naszym oryginalnym dziełem i nie narusza praw autorskich innych osób, nie był wcześniej publikowany i nie jest przesłany redakcji innego czasopisma. Po jego publikacji wszystkie prawa autorskie przekazuję/przekazujemy Redakcji Wiadomości Lekarskich). Oświadczenie należy przesłać e-mailem wraz z pracą oraz podpisane własnoręcznie pocztą bądź faksem na adres Redakcji. Jeżeli materiał był już wcześniej opublikowany, należy do niego dołączyć pisemną zgodę na ponowne wydanie, zarówno od poprzedniego wydawcy, jak i autorów oryginalnej pracy.

## Zastrzeżenie

Redakcja oraz Wydawca dokładają wszelkich starań, aby informacje publikowane w czasopiśmie były wiarygodne i dokładne. Jednakże opinie wyrażane w artykułach czy reklamach są publikowane na wyłączną odpowiedzialność autorów, sponsorów lub reklamodawców. Redakcja zastrzega sobie także prawo dostosowywania nadesłanych materiałów do potrzeb pisma, dokonywania poprawek i skrótów tekstu. Ostateczna wersja pracy jest przesyłana wyłącznie autorom, którzy podali kontaktowy adres e-mailowy. Wszelkie sugestie i zmiany są przyjmowane w terminie do trzech dni od daty wysłania e-maila. Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego do niego materiału.

## Przygotowanie pracy do druku

Prace do publikacji prosimy przysyłać za pośrednictwem poczty elektronicznej do Sekretarza Wydawnictwa: j.grocholska@blue-sparks.pl. Objętość prac oryginalnych nie powinna przekraczać 10 stron znormalizowanego wydruku komputerowego (czcionka Times New Roman 12, format A4, odstęp pomiędzy

wierszami 1,5), poglądowych – 12 stron, a kazuistycznych – 6 stron (łącznie z tabelami i rycinami). Przedstawione limity nie obejmują streszczeń i piśmiennictwa.

Każda praca powinna posiadać: tytuł w języku polskim i angielskim, imię i nazwisko autora/autorów, nazwę instytucji, w której pracuje/pracują autor/autorzy, tytuł naukowy, imię i nazwisko Kierownika Ośrodka, w którym wykonywano pracę. W przypadku, gdy autorzy pochodzą z różnych ośrodków należy podać przy ich nazwiskach odnośniki do konkretnych jednostek.

Następnie należy podać streszczenie pracy w języku polskim i angielskim oraz słowa kluczowe (polskie i angielskie). Na końcu pracy należy umieścić piśmiennictwo oraz adres do korespondencji do jednego z autorów (imię, nazwisko, adres, telefon oraz e-mail).

**Streszczenie i słowa kluczowe.** Prace oryginalne powinny mieć streszczenie w języku polskim i angielskim zawierające 150-250 słów. W streszczeniu pracy oryginalnej należy wyodrębnić cztery akapity zatytułowane: Wstęp, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski (Introduction, Material and methods, Results, Conclusions). Pod streszczeniem należy umieścić od 3 do 10 słów lub wyrażeń kluczowych (w języku polskim i angielskim), w miarę możliwości zgodnych z Medical Subject Headings Index Medicus. Praca poglądowe i kazuistyczne powinny zawierać streszczenie w języku polskim i angielskim zawierające do ok. 200 słów. Pod streszczeniem, podobnie jak w przypadku prac oryginalnych, należy umieścić od 3 do 10 słów lub wyrażeń kluczowych w obu językach.

**Tekst.** Prace oryginalne należy podzielić na następujące części: Wstęp, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, a tekst należy podzielić na ustępy zawierające zwartą treść. Prace poglądowe i opisy przypadków mogą być podzielone w inny sposób.

**Piśmiennictwo.** Na końcu pracy należy umieścić piśmiennictwo, które musi być ułożone i ponumerowane według kolejności cytowania w tekście pracy, a nie w porządku alfabetycznym. Skrótty tytułów czasopism powinny być zgodne z Index Medicus. Każda pozycja – pisana od nowego wiersza, powinna być opatrzona numerem i zawierać: nazwisko (nazwiska) i inicjały imion autora(ów), tytuł pracy, nazwę czasopisma, w którym została opublikowana, rok wydania, nr tomu (cyframi arabskimi), nr zeszytu, numer strony początkowej i końcowej. Jeśli autorów jest siedmiu lub więcej, wówczas należy podać nazwisko trzech pierwszych z dopiskiem „i wsp.„. W przypadku cytowania książek należy wymienić: kolejny numer pozycji, autora, tytuł, wydawcę, miejsce i rok wydania. Powołując się na treść rozdziału książki, należy podać: nazwisko autora, inicjały imion, tytuł rozdziału, nazwisko autora (redaktora) książki, inicjały imion, tytuł książki, wydawcę, miejsce i rok wydania, przedział stron. Powołania w tekście, umieszczone w nawiasach kwadratowych, powinny być oznaczone cyframi arabskimi.

**Ryciny, wykresy, rysunki, slajdy, fotografie czarno-białe i kolorowe** powinny być opisane cyframi arabskimi i przesłane w osobnych plikach. Nie wolno umieszczać rycin i fotografii w plikach tekstowych. Ich opisy należy przesłać w osobnym pliku. Każda fotografia i rycina powinna być zapisana jako JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI. Wykresy powinny być zapisane w programie Microsoft Excel lub w wyżej wymienionych formatach.

**Tabele** powinny być zapisane w programie Microsoft Word. Każda z nich powinna być umieszczona na oddzielnej stronie, ponumerowana cyframi rzymskimi, a u góry opatrzona tytułem.

Przesłane materiały wraz z recenzją pozostają w dokumentacji redakcji. Wydawca nabywa na zasadzie wyłączności ogół praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych CD i innych oraz w Internecie). Dopuszcza się natomiast drukowanie streszczeń bez zgody Wydawcy.

Autorzy prac otrzymują bezpłatnie egzemplarz czasopisma. Zespoły autorskie – nie więcej niż 4.

Wydawca i redakcja nie ponoszą odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

Czasopismo to jest przeznaczone tylko dla osób uprawnionych do wystawiania recept oraz osób prowadzących obrót produktami leczniczymi w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. Nr 126, poz. 1381, z późniejszymi zmianami i rozporządzeniami).

# PRENUMERATA

## Wiadomości Lekarskich

**(4 wydania)**

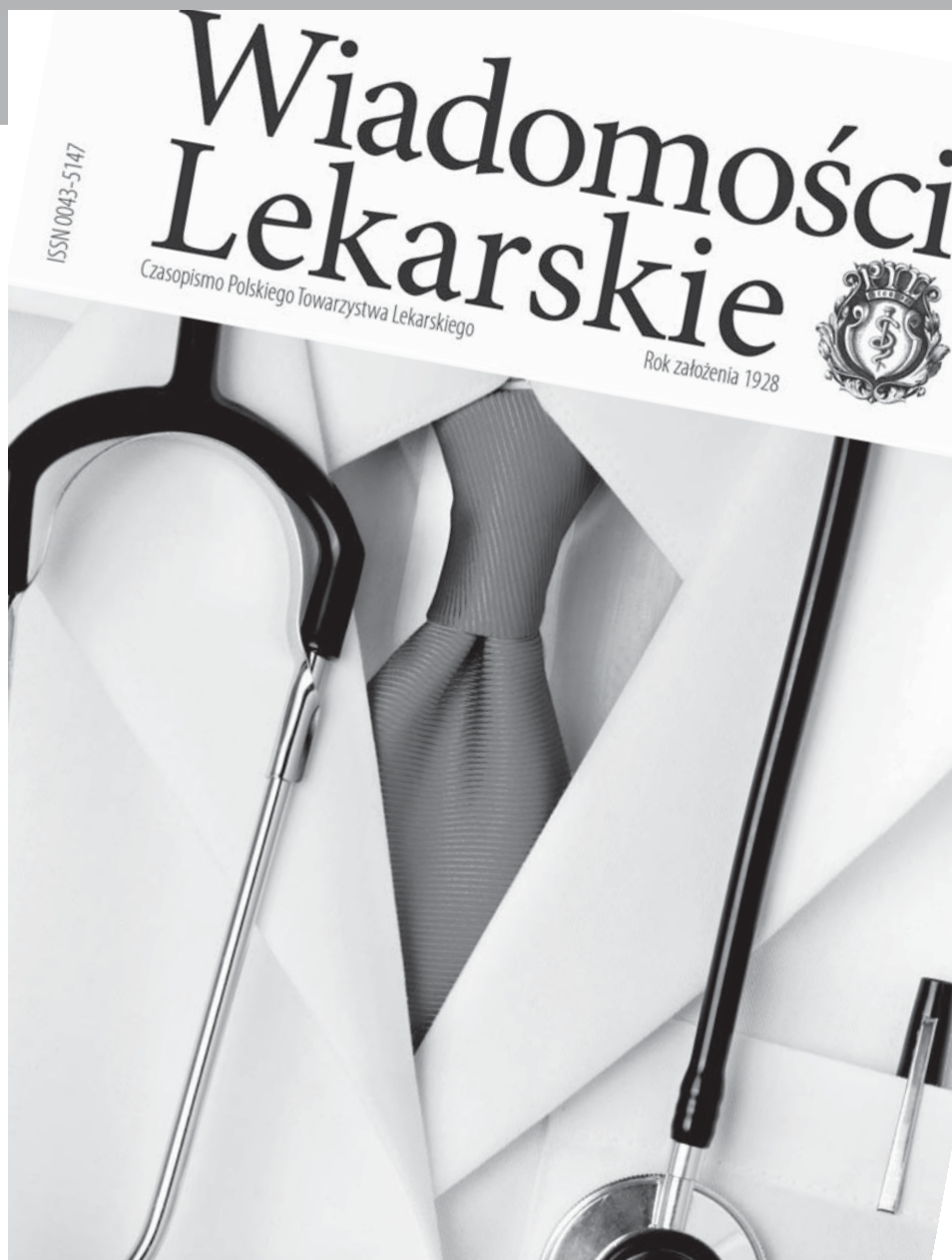
– 100 zł (w tym 5% VAT)

### **Prenumeratę można zamówić :**

- Telefonicznie:  
+48 22 858 92 53
- Poczta elektroniczną:  
[prenumerata@blue-sparks.pl](mailto:prenumerata@blue-sparks.pl)
- Opłacając zamówienie  
na pocztę lub w banku,  
podając dokładny adres,  
na który ma być dostarczony  
magazyn, oraz numer,  
od którego rozpoczyna się  
prenumerata.

**Blue Sparks  
Publishing Group sp. z o.o.,  
ul. Stradomska 46,  
04-619 Warszawa,**

**nr rachunku:  
82 1160 2202 0000 0002 1490 3410**



Zamówienie prenumeraty jest równoznaczne z otrzymaniem 5 punktów edukacyjnych, niezbędnych w czteroletnim okresie rozliczeniowym (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy).