



# Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego

TOM LXVIII, 2015, Nr 3 cz. II



Pamięci  
dra Władysława  
Biegańskiego

Rok założenia 1928

---

### **Zasady prenumeraty**

Zamówienia na prenumeratę przyjmuje **Wydawnictwo Aluna**:

- e-mailem: [prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl](mailto:prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl)
- listownie na adres:

**Wydawnictwo Aluna**  
**ul. Z.M. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin-Jeziorna**

Prosimy o dokonywanie wpłat na numer rachunku Wydawnictwa:  
**Credit Agricole Bank Polska S. A.: 82 1940 1076 3010 7407 0000 0000**

Cena prenumeraty czterech kolejnych numerów: 100 zł/rok (w tym 5% VAT)

Cena prenumeraty zagranicznej: 60 euro/rok.  
Cena pojedynczego numeru – 25 zł (w tym 5% VAT) + koszt przesyłki.  
Przed dokonaniem wpłaty prosimy o złożenie zamówienia.



# Wiadomości Lekarskie

## Redaktor naczelny

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

## Zastępca redaktora naczelnego

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

## Redaktor wydania

Prof. dr hab. Maria Majdan  
(Uniwersytet Medyczny, Lublin)

## Redaktor statystyczny

Mgr Ewa Guterman

## Rada naukowa

Redaktorzy tematyczni:

### Chirurgia

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

Prof. dr hab. med. Stanislav Czudek  
(Onkologické Centrum J.G. Mendla Czechy)

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

### Choroby wewnętrzne

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

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

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

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

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

Dr hab. med. Krzysztof Łabuzek, farmakologia kliniczna, diabetologia  
(SUM Katowice)

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

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

### 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. Henryk Majchrzak, neurochirurgia  
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Krystyna Pierzchała, neurologia  
(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

Anna Łuczyńska

a.luczynska@wydawnictwo-aluna.pl

www.wiadomoscilekarskie.pl

## Wydawca

Wydawnictwo Aluna

ul. Przesmyckiego 29

05-510 Konstancin-Jeziorna

www.aluna.waw.pl

## Koordynator projektu

Agnieszka Rosa

tel. 694 778 068

amarosa@wp.pl

## Prenumerata

prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl

www.wiadomoscilekarskie.pl/prenumerata

## Opracowanie graficzne

Piotr Dobrzyński (www.poligrafia.nets.pl)

Nakład do 6 tys. egz

© Copyright by Aluna Publishing

Wydanie czasopisma Wiadomości Lekarskie w formie papierowej jest wersją pierwotną (referencyjną). Redakcja wdraża procedurę zabezpieczającą oryginalność prac naukowych oraz przestrzega zasad recenzowania zgodnie z wytycznymi Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Czasopismo indeksowane w:

PubMed/Medline, EBSCO, MNISW (6 pkt),

Index Copernicus, PBL, Scopus

# 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 zasugerowanych 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:

[amarosa@wp.pl](mailto:amarosa@wp.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 poglądowa 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. Skróty 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).

## SPIS TREŚCI/CONTENTS

### PRACE ORYGINALNE/ORIGINAL PAPERS

Morozowa O.G., Ярошевский А.А., Липинская Я.В.

- Особенности течения вегетативной дисфункции при миофасциальных болевых синдромах шейно-плечевоай локализации**  
**Features of autonomic dysfunction in myofascial pain syndromes cervicobrachial localization** 335

Beata Łabuz-Roszak, Sylwia Pyrtek, Katarzyna Adamczyk, Julia Janiszewska, Aleksandra Kazmierczak, Mateusz Pawłowski, Monika Adamczyk-Sowa, Agnieszka Machowska-Majchrzak, Iwona Mańka-Gaca, Katarzyna Kubicka-Bączek, Paweł Dobrakowski, Maciej Horyniecki, Krystyna Pierzchała

- Psychometryczna i neurofizjologiczna ocena funkcji poznawczych u chorych na padaczkę**  
**Psychometric and neurophysiological assessment of cognitive functions in patients with epilepsy** 341

Natalia Piłacik, Teresa Kamińska, Ewa Augustynowicz-Kopeć, Grzegorz Krasowski

- Etiologia zakażeń bakteryjnych oraz występowanie chorób towarzyszących w przebiegu gruźlicy u chorych leczonych w Mazowieckim Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy w latach 2012-2014**  
**Etiology of bacterial infections and incidence of comorbidities in patients with tuberculosis, treated in Mazovian Treatment Centre of Tuberculosis and Lung Diseases during years 2012-2014** 347

В.Н. Ждан, Е.М. Китуря, М.Ю. Бабанина, Г.С. Хайменова, Г.В. Волченко, М.В. Ткаченко

- Альтернативное направление терапии у больных ХОЗЛ при сочетании с остеоартритом**  
**Alternative therapy area in patients with COPD when combined with osteoarthritis** 354

### PRACE POGLĄDOWE/REVIEW ARTICLES

Małgorzata Klichowska-Palonna, Katarzyna Załęska-Chromińska, Teresa Bachanek

- Możliwość zastosowania śliny jako materiału do badań diagnostycznych w chorobach układu sercowo-naczyniowego**  
**Possibility of using saliva as a diagnostic test material in cardiovascular diseases** 358

Lilianna Sokołowska, Wiesława Byłka

- Bacopa monnieri – działanie i zastosowanie w lecznictwie**  
**Bacopa monnieri – activity and applications in medicine** 362

Magdalena Piegza, Piotr Ścisło, Karina Badura – Brzoza, Robert Pudło, Łukasz Kunert, Piotr W. Gorczyca

- Hipochondria wczoraj i dziś**  
**Hypochondria yesterday and today** 367

Robert Krysiak, Agnieszka Kędzia, Bogusław Okopień

- Choroby przysadki u osób w wieku podeszłym**  
**Pituitary disorders in elderly patients** 372

Tadeusz M Zielonka, Małgorzata Hadzik-Błaszczak

- Niedożywienie w przewlekłych chorobach układu oddechowego**  
**Undernutrition in chronic respiratory diseases** 385

Magdalena Pierzyna, Magdalena Twardoch, Bogdan Mazur

- Starzenie się układu immunologicznego**  
**The aging of the immune system** 392

Robert Krysiak, Agnieszka Kędzia, Bogusław Okopień

- Zespół Nelsona**  
**Nelson's Syndrome** 397

## OPISY PRZYPADKÓW/CASE REPORTS

Maciej Pliszkiwicz, B. Paweł Siekierski, Monika Pliszkiwicz

**Izolowana endometrioza pęcherza moczowego – opis przypadku**

*Isolated vesical endometriosis – a case report*

406

Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz, Ewa Śmiechowicz, Danuta Chlebna-Sokół

**Osteoporoza wtórna u chłopca z zespołem Alagille'a. Opis przypadku**

*Secondary osteoporosis in boys with Alagille syndrome. Case report*

410

Danuta Łoboda, Piotr Żurawski, Jacek Wilczek

**Zagadka diagnostyczna: kardiomiopatia z niescalenia czy systemowa prawa komora?**

*Diagnostics enigma: left ventricular noncompaction or systemic right ventricle?*

414

## VARIA

Eugeniusz Józef Kucharz

**Medical terminology: Its size and typology**

*Terminologia medyczna: jej rozmiar i klasyfikacja*

417

Michał M. Skoczylas, Jacek Rudnicki, Ryszard Ślęzak

**II Konferencja „Choroby rzadkie nie tylko w programie nauczania”**

*The 2<sup>nd</sup> conference 'Rare diseases not only in the curriculum'*

421

Natalia I. Zhero

**Bisphosphonates and osteoplastic medications in endodontic treatment of destructive forms of periodontitis**

423

Natalia Yuriyivna Lemish, Yuri Yuriyovich Bobik

**Functional state of the thyroid gland in case of gestational diabetes mellitus**

426

Svetlana Iwaniwa Doan, A.I. Savchuk, N.V. Movlyanova, V.R. Haydey

**Main regularities of epidemic varicella process in the southern region of Ukraine**

429

Aleksander Pułyk

**Działalność Koła Lekarskiego przy Towarzystwie Kultury Polskiej Zakarpacia im. Gniewy Wołosiewicz**

*Activity Polish Physicians of Transcarpathian*

432

**Streszczenia doniesień na Międzynarodową Naukową Konferencję „Interdyscyplinarne oblicza medycyny”**

434

## Особенности течения вегетативной дисфункции при миофасциальных болевых синдромах шейно-плечевой локализации

### Features of autonomic dysfunction in myofascial pain syndromes cervicobrachial localization

Морозова О.Г., Ярошевский А.А., Липинская Я.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
Morozova O.G., Yaroshevskiy A.A., Lipinskaya Y.V.  
Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

#### РЕЗЮМЕ

**Вступление:** Актуальность данного исследования обусловлена широкой распространенностью вегетативных нарушений и мышечно-скелетной боли, особенно среди людей молодого трудоспособного возраста. В течение последних лет многими авторами в научных трудах были освещены аспекты взаиморазвития и взаимопотенцирования миофасциальной и вегетативной дисфункции, что обусловлено наличием нейрофизиологических предпосылок и анатомо-топографических взаимосвязей, что необходимо учитывать в диагностических и терапевтических подходах.

**Цель:** Изучение особенностей формирования и течения синдрома вегетативной дисфункции с перманентным и пароксизмальным типами течения у пациентов с миофасциальными болевыми синдромами шейно-плечевой локализации.

**Материал и методы:** С помощью клинико-неврологического, вертебро-неврологического, вегетологических, нейропсихологических методов, изучения выраженности болевого синдрома (визуальная аналоговая шкала и Мак-Гилловский болевой опросник) обследовано 84 пациента, страдающих вегетативной дисфункцией на фоне миофасциальных болевых синдромов шейно-плечевой локализации. Для выявления особенностей вегетативной регуляции пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (51 человек) – с перманентным типом течения; 2-я группа (33 больных) – с пароксизмальным типом течения СВД.

**Результаты:** Выявлены более выраженные нарушения у пациентов с пароксизмальным типом течения вегетативной дисфункции. Частота и выраженность вегетативных пароксизмов ассоциировалась с выраженностью мышечно-тонического синдрома и локализацией активных триггерных зон в мышцах шеи и плечевого пояса, что связано с анатомо-топографическими особенностями указанных мышц, а именно близостью их расположения к симпатическим образованиям шеи. В формировании и развитии эмоционально-аффективных нарушений в обеих группах пациентов значительную роль играли болевой и мышечно-тонический синдромы.

Синдром вегетативной дисфункции, в частности его пароксизмальный тип течения, с одной стороны является ответом на развитие миофасциальных болевых синдромов шейно-плечевой локализации, с другой – фактором, который облегчает развитие болевого и мышечно-тонического синдромов, отягчающая течение заболевания.

**Выводы:** в вопросах диагностики и лечения миофасциальной и вегетативной дисфункции необходимо учитывать коморбидность данных патологических состояний, что важно для разработки индивидуальных терапевтических схем.

**Ключевые слова:** вегетативная дисфункция, вегетативные пароксизмы, миофасциальные болевые синдромы шейно-плечевой локализации.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The relevance of this study is due to the prevalence of autonomic disorders and musculoskeletal pain, especially among the young people of working age. In recent years, many authors in scientific works have been highlighted aspects of mutual development myofascial and autonomic dysfunction, which is caused by neurophysiological preconditions and anatomical and topographical relationships that need to be considered in the diagnostic and therapeutic approaches.

**Objective:** To study the characteristics of the formation and flow of autonomic dysfunction syndrome with paroxysmal and permanent types of flow in patients with myofascial pain syndromes cervicobrachial localization.

**Material and methods:** Using clinical neurological, vertebral neurological, neuropsychological methods of studying the severity of pain (visual analogue scale and Pain questionnaire of Mac Gill) examined 84 patients suffering from autonomic dysfunction on the background of myofascial pain syndromes cervicobrachial localization. To identify the features of vegetative regulation of patients were divided into two groups: group 1 (51 people) - with a permanent type of course; group 2 (33 patients) - a type of paroxysmal of course of autonomic dysfunction.

**Results:** It was found more pronounced disturbances in patients with paroxysmal type of course of autonomic dysfunction. The frequency and severity of autonomic paroxysms associated with the severity of musculo-tonic syndrome and location of active trigger points in the muscles of the neck and shoulder

girdle, due to anatomic and topographic features of these muscles, namely the proximity of their location to the sympathetic formations neck. The formation and development of emotional and affective disorders in both groups played a significant role of pain and musculo-tonic syndrome. The syndrome of autonomic dysfunction, in particular its paroxysmal type of flow, on the one hand is a response to the development of myofascial pain syndromes cervicobrachial localization, with another - a factor that facilitates the development of pain and muscular-tonic syndromes, burdening the disease.

**Conclusion:** In the diagnosis and treatment of myofascial and autonomic dysfunction should take into account comorbidity data of pathological conditions, which is important for developing individual therapeutic regimens.

**Keywords:** autonomic dysfunction, autonomic paroxysms, myofascial pain syndromes cervicobrachial localization.

Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 335-340

## ВСТУПЛЕНИЕ

Синдром вегетативной дисфункции (СВД) является одним из наиболее распространенных нарушений в структуре не только неврологической, но и соматической заболеваемости в целом. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах мира, в том числе и в Украине, свидетельствуют о том, что более 80% пациентов, обращающихся за медицинской помощью, имеют клинические проявления СВД [1 – 4]. Актуальность проблемы обусловлена как широкой распространенностью вегетативных нарушений, особенно среди людей молодого трудоспособного возраста, так и мультисистемным поражением организма вследствие особенностей функционирования вегетативной нервной системы (ВНС) [2, 3].

Особого внимания заслуживает тот факт, что частым проявлением СВД являются вегетативные пароксизмы (ВП), характеризующиеся полисистемными вегетативными нарушениями, эмоционально-аффективными расстройствами и в значительной степени негативно влияющие на качество жизни пациентов [3, 5].

Другим, не менее актуальным направлением в современной неврологии, является миофасциальная дисфункция (МФД), которая представляет собой сложный синдромокомплекс, включающий наряду с болевым и мышечным синдромами психоэмоциональные и вегетативные нарушения. Из результатов эпидемиологических исследований известно, что мышечно-скелетная боль занимает в структуре болевых синдромов одно из первых мест, являлась причиной обращения за медицинской помощью у 60-85% населения, с преобладанием среди них лиц молодого трудоспособного возраста [6 – 9].

В течение последних лет многими авторами в научных трудах были освещены аспекты взаиморазвития и взаимопотенцирования миофасциальной и вегетативной дисфункции, что обусловлено наличием нейрофизиологических предпосылок и анатомо-топографических взаимосвязей. [5, 10–14].

Таким образом, в вопросах диагностики и лечения миофасциальной и вегетативной дисфункции необходимо учитывать коморбидность данных патологических состояний и терапевтически воздействовать на все звенья этиопатогенетической цепи.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей формирования и течения СВД с перманентным

и пароксизмальным типами течения у пациентов с МФБС шейно-плечевой локализации.

Дизайн исследования включал следующие направления:

1. Выявление клинико-неврологических особенностей течения СВД с перманентным и пароксизмальным типами течения у пациентов с МФБС шейно-плечевой локализации.
2. Анализ особенностей течения МФБС шейно-плечевой локализации при различных типах течения СВД в зависимости выраженности мышечно-тонического и болевого синдромов.
3. Проведение сравнительного анализа между пароксизмальным и перманентным типами течения СВД при МФБС шейно-плечевой локализации.
4. Выявление психоэмоциональных особенностей исследуемых пациентов в зависимости от типа вегетативной регуляции, локализации и степени выраженности МФБС.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 84 пациента, страдающих МФД шейно-плечевой локализации, у которых был выявлен СВД (49 женщин и 35 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет). Диагноз верифицировался с помощью клинико-неврологического и вертеброневрологического исследований. Состояние ВНС оценивалось на основании использования шкал объективных и субъективных вегетативных симптомов [3], выраженность болевого синдрома определялась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и Мак-Гилловского болевого опросника, выраженность мышечно-тонических нарушений – на основании расчета индекса мышечного синдрома (ИМС) [9]. Определялись локализация и количество активных и латентных триггерных точек (ТТ) в мышцах шеи и плечевого пояса [9, 15]. Исследование психоэмоционального статуса проводилось с помощью теста САН, шкалы тревожности Спилбергера-Ханина и депрессии Бека. Для объективизации диагностики панических атак (ПА) пациенты, страдающие ВП были обследованы с помощью опросника Wayne J. Katon (PHQ Panic Screening Questions) [16, 17].

Для выявления особенностей вегетативной регуляции при разных типах течения СВД пациенты были разделены



на две группы: 1-я группа (51 человек) – с перманентным типом течения; 2-я группа (33 больных) – с пароксизмальным типом течения СВД. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц соответствующего возраста.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных пациентов обеих групп была выявлена ведущая триада синдромов, а именно болевой, мышечно-тонический и синдром вегетативной дисфункции. Кроме того, со значительным преобладанием у пациентов 1-й группы были диагностированы цефалгический, атактический и диссомнический синдромы, а также синдром неврозоподобных нарушений. У меньшего количества пациентов отмечалось наличие пекталгического и мышечно-коронарного синдромов (рис. 1).

Результаты клинико-неврологического обследования показали более высокую степень выраженности СВД у пациентов с пароксизмальным типом течения как по субъективным (32,0±4,0 и 23,4±4,5 баллов у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно (верхняя граница нормы – 15 баллов)), так и объективным критериям (38,4±2,8 и 36,9±3,0 баллов у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно (верхняя граница нормы – 25 баллов)).

Клинически СВД проявлялся эмоциональными расстройствами, общей слабостью, кардиалгическим, кардиосенестопатическим, цефалгическим, гипервентиляционным синдромами, лабильностью АД и ЧСС, гипергидрозом, изменениями дермографизма и нарушениями сна. У преобладающего количества пациентов обеих групп диагностировались неврозоподобные расстройства в виде астенических, ипохондрических, тревожно-депрессивных расстройств (рис. 2).

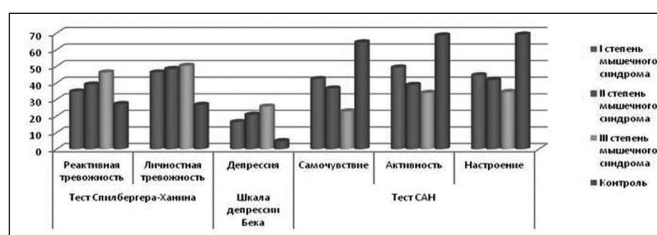


Рис. 1. Клинико-неврологическая характеристика пациентов.

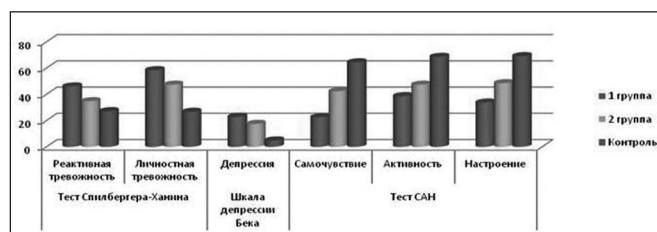


Рис. 2. Анализ вегетативных нарушений у обследованных пациентов (%).

Надсегментарные расстройства проявлялись в виде психовегетативного синдрома и ПА, в клинической картине которых ведущими были эмоционально-аффективные проявления. Мышечно-болевые феномены шейно-плечевой области влияя на сегментарные вегетативные образования, участвующие в иннервации сосудов каротидного и вертебробазилярного бассейна, питающих лимбикоретикулярный комплекс, приводили к надсегментарной патологической активации ВНС, в результате чего менялись соотношения ноцицептивных и антиноцицептивных систем, что, в свою очередь, поддерживало патологический процесс в мышцах. Таким образом, можно сделать вывод о существовании тесной нейрофизиологической связи боли, вегетативной и миофасциальной дисфункции.

Пациенты, страдающие СВД с пароксизмальным типом течения были обследованы с помощью опросника Wayne J. Katon (PHQ Panic Screening Questions) [16, 17]. Необходимость в объективизации наличия непосредственно ПА возникла с учетом того факта, что проявления СВД у исследуемого контингента больных отмечались выраженным полиморфизмом и вегетативные симптомы в различной комбинации переплетались в клинической картине всех выявленных типов нарушений (табл. 1).

Анализ данных табл. 1 позволил диагностировать ПА у 49,3% пациентов 1-й группы. Таким образом, был сделан вывод о тесном переплетении вегетативной симптоматики в клинической структуре различных вариантов СВД с пароксизмальным типом течения и возможности их сочетания у одного пациента.

При исследовании болевого синдрома пациенты обеих групп преимущественными зонами локализации миофасциальной боли определяли область надплечий, шеи, передней грудной стенки, межлопаточную и надключичную области, а также предъявляли жалобы на ограничение объема движений в шейном отделе позвоночного столба и скованность мышц указанной локализации. В качестве пусковых и провоцирующих факторов пациентами были отмечены позное напряжение, резкое неподготовленное движение, переохлаждение, стрессовые ситуации, а также метеорологические изменения.

Согласно классификации Г.А. Иваничева [9] у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно были выявлены: I степень мышечного синдрома (латентный миогенный триггерный пункт) у 19,6% и 27,3% пациентов; II степень (активный триггерный пункт с регионарными мышечно-тоническими реакциями) – определялась 54,9% и 51,5% пациентов; III степень (активный триггерный пункт с генерализованными мышечно-тоническими реакциями) – выявлялась у 25,5% и 21,2% пациентов.

Анализ количественных показателей интенсивности и выраженности болевого синдрома продемонстрировал более высокие показатели у пациентов, страдающих СВД с пароксизмальным типом течения. Количественная оценка интенсивности болевого синдрома с помощью Мак-Гилловского болевого опросника показала, что индекс числа выбранных дескрипторов в 1-й группе равен в целом 17, во 2-й – 15; ранговый индекс боли равен в целом 32,0 ± 2,5 в 1-й группе и 28,0 ± 2,5 во второй (рис. 3).

**Таблица 1.** Результаты тестирования пациентов 1-й группы с помощью опросника Patient Health Questionnaire (PHQ) Panic Screening Questions (Wayne J. Katon, 2006).

Варианты ответов	Количество пациентов (%)														
	Наличие приступов тревоги				Симптоматика во время последнего приступа (атаки)										
	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
Да	66,2	55,8	49,3	80,5	40,2	89,6	42,8	83,1	37,6	61,1	50,6	72,7	40,2	51,9	63,6
Нет	33,7	44,1	50,6	19,4	59,7	10,3	57,1	16,9	62,3	38,9	49,3	27,3	59,7	48,1	36,3

где: a<sub>1</sub> – приступы (атаки) внезапной тревоги, страха или ужаса в течение последних 4 месяцев; b<sub>1</sub> – \\\наличие подобных приступов прежде; c<sub>1</sub> –неожиданное возникновение приступов, вне связи с определенной ситуацией; d<sub>1</sub> – наличие боязни приступа или его последствий; a<sub>2</sub> – поверхностное, учащенное дыхание; b<sub>2</sub> сердцебиение, пульсация, перебои в работе сердца или ощущение его остановки; c) боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки; d) потливость; e) ощущение нехватки воздуха, одышка; f) волны жара или холода; g) тошнота, дискомфорт в желудке, понос или позывы к нему; h) головокружение, неустойчивость, туман в голове или предобморочное состояние; i) ощущения покалывания или онемения в теле или конечностях; j) дрожание в теле, конечностях, подергивания или стягивание тела (конечностей); k) страх смерти или необратимых последствий приступа.

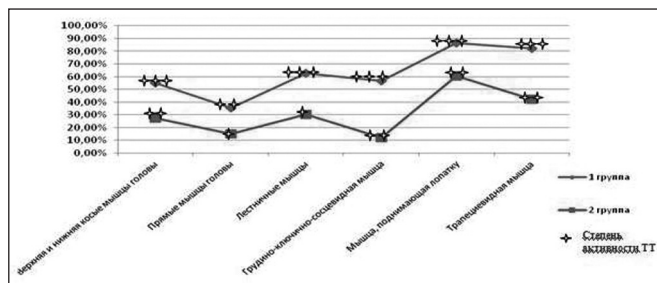


Рис. 3. Анализ болевого синдрома у пациентов, страдающих СВД на фоне МФД шейно-плечевой локализации

Полученные данные свидетельствуют о более высокой интенсивности и степени выраженности болевого синдрома у пациентов 1-й группы на фоне патологической заинтересованности большего количества мышечных групп шейно-плечевой локализации и более выраженной степени активности миофасциальных ТТ .

У пациентов с пароксизмальным типом течения СВД регистрировались более выраженные мышечно-тонические нарушения, о чем свидетельствовал высокий ИМС – 16,9±2,9 (2-3 степень мышечного синдрома), тогда как при СВД перманентного типа ИМС составил 12,1±3,1 (1-2 степень мышечного синдрома). Этот факт, в том числе, может служить объяснением жалоб пациентов на развитие ВП вслед за появлением и нарастанием напряжения в мышцах шеи и плечевого пояса.

Поэтому важным звеном диагностической тактики является выявление мышц, МФД которых участвует в реализации пароксизмального типа течения СВД. Вертеброневрологическое и мануальное обследование пациентов показало, что наиболее часто возникновение СВД, в частности с пароксизмальным типом течения, было связано с МФД следующих мышц: верхней и нижней косых

(54,9 % пациентов 1-й и 27,3 % пациентов 2-й группы) и прямых мышц головы (35,3 % пациентов 1-й и 15,1 % – 2-й группы), лестничных (62,7 % пациентов 1-й и 30,3 % – 2-й группы) и грудино-ключично-сосцевидных мышц (56,8 % пациентов 1-й и 12,1 % – 2-й группы), что связано с анатомо-топографическими особенностями указанных мышц, а именно близостью их расположения к симпатическим образованиям шеи. Кроме того, у значительного числа курируемых пациентов была выявлена МФД трапециевидной мышцы (82,3 % больных 1-й и 42,4 % – 2-й группы) и мышц, поднимающих лопатку (86,2 % больных 1-й и 60,6 % – 2-й группы) с выраженной степенью активности ТТ.

Во всех вовлеченных в патологический процесс мышцах пальпировались активные и латентные ТТ, количество и степень активности которых были взаимосвязаны с типом течения СВД, а при наличии ВП с их частотой и выраженностью. Следует отметить, что частота ВП зависела прежде всего от активности ТТ, а выраженность определялась уровнем болезненности и степенью напряжения мышцы. Обобщенная характеристика мышц, пораженных МФД и миофасциальных ТТ шейно-плечевой локализации представлена на рис.4.

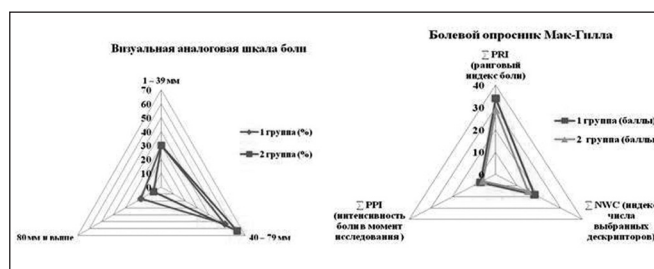


Рис.4. Обобщенная характеристика мышц, ответственных за отраженную боль и миофасциальных триггеров шейно-плечевой локализации.

Анализ данных рис.4 демонстрирует, что у пациентов 1-й группы, страдающих ВП, отмечалась патологическая заинтересованность большего количества мышечных групп шейно-грудной локализации, а также степень активности миофасциальных ТГ была более выраженной по сравнению с пациентами 2-й группы.

Пациенты связывали возникновение ВП с усилением не столько болевого синдрома, сколько мышечно-тонических нарушений, что также подтверждает участие МФД в формировании пароксизмального типа течения СВД.

Учитывая непосредственную взаимосвязь эмоционально-аффективных нарушений с развитием и прогрессированием, как СВД, так и МФБС, необходимым звеном диагностического алгоритма в настоящем исследовании явилось изучение психоэмоционального статуса пациентов. Полученные данные интерпретировались в зависимости от типа течения СВД, степени выраженности мышечно-тонического и болевого синдромов (рис. 5, 6).

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что в целом группа больных МФД шейно-плечевой локализации, страдающих СВД с пароксизмальным типом течения характеризовалась более выраженными нарушениями психоэмоционального статуса, проявляющимися в более высоком уровне тревожности, а также депрессивных расстройств, которые соответствовали депрессии средней степени тяжести по сравнению с группой пациентов, имеющих перманентный тип течения вегетативной дисфункции.

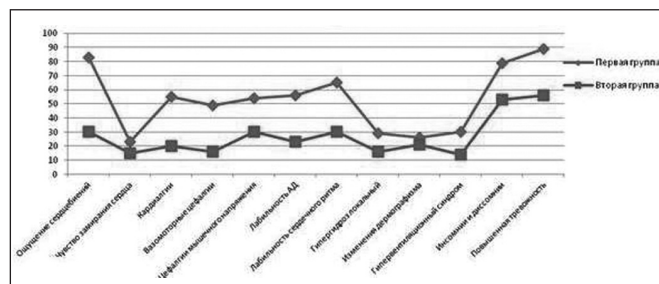


Рис. 5. Показатели психоэмоционального статуса у пациентов с МФД шейно-плечевой локализации в зависимости от типа течения СВД.

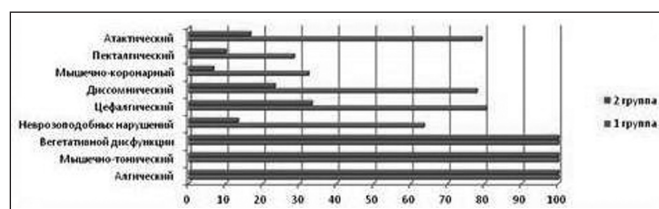


Рис. 6. Показатели психоэмоционального статуса у пациентов с МФД шейно-плечевой локализации и СВД в зависимости от степени выраженности мышечного синдрома.

В формировании и развитии эмоционально-аффективных нарушений в обеих группах пациентов значительную роль играли болевой и мышечно-тонический синдромы, о чем свидетельствуют данные, указывающие на наличие прямой взаимосвязи между нарастанием психоэмоциональных нарушений и выраженностью ИМС, представленные на рис. 6. С одной стороны возникающая мышечная боль являлась стрессом, вызывающим эмоциональное напряжение, которое в свою очередь усиливало напряжение мышечное, а соответственно и болевые ощущения. С иной стороны, тревожным личностям свойственно хроническое мышечное напряжение, что приводило в результате к изменению двигательного стереотипа, нарастанию мышечно-тонического и развитию болевого синдромов.

## ВЫВОДЫ

Возникновение и развитие СВД у больных с МФБС шейно-плечевой локализации взаимосвязано с актуализацией болевого и мышечно-тонического синдромов.

Выраженность МФБС шейно-плечевой локализации выше у пациентов с пароксизмальным типом течения СВД относительно группы с перманентным типом, о чем свидетельствуют более высокие показатели ИМС и степень активности ТТ.

Пациенты, страдающие ВП имеют более выраженные эмоционально-аффективные расстройства относительно пациентов, страдающих СВД с перманентным типом течения на фоне МФБС шейно-плечевой локализации.

В вопросах диагностики и лечения МФБС и СВД необходимо учитывать коморбидность данных патологических состояний, что важно для разработки индивидуальных терапевтических схем.

## ЛИТЕРАТУРА

- Хобзей М. К., Зінченко О. М., Голубчиков М. В., Міщенко Т. С.: Стан неврологічної служби України в 2011 році. Харків, 2012, 25.
- Морозова О. Г.: Вегетативные дисфункции в общесоматической практике. Здоровье Украины, 2008, 3, 51 – 52.
- Вейн А. М.: Вегетативные расстройства. Медицинское информационное агенство, 2003, 749.
- Iezzi T., Archibald Y., Barnett P. et al.: Neurocognitive performance and emotional status in chronic pain patients. J. Behav. Med., 1999, 22, 205 – 216.
- Липинская Я. А.: Особенности течения вегетативных пароксизмов при миофасциальной дисфункции шейно-плечевой локализации. Международный медицинский журнал, 2012, 1 (69), 10 – 13.
- Хабиров Ф. А.: Клиническая неврология позвоночника. Казань, 2003, 472.
- Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al.: Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur. J. Pain, 2006, 4, 287 – 333.
- Neville A., Peleg R., Singer Y. et al.: Chronic pain: a population-based study. Isr. Med. Assoc. J., 2008, 10, 676 – 680.
- Иваничев Г. А.: Миофасциальная боль. Казань, 2007, 392.
- Ярошевский А. А.: Вегетативная дисфункция и мышечно-скелетная боль: взаимосвязь и возможности немедикаментозной терапии. Международный неврологический журнал, 2010, 4, 62 – 70.
- Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Данилов А. Б.: Болевые синдромы в неврологической практике. Медпресс-информ, 2001, 372.
- Морозова О. Г., Ярошевский А. А., Здыбский В. И., Липинская Я. В.: Клинико-патогенетическая взаимосвязь вегетативной и миофасциальной дисфункции (оценка эффективности применения препарата Кокарнит). Международный неврологический журнал, 2013, 1 (55), 75 – 80.

13. Морозова О. Г., Ярошевский А. А., Липинская Я. В.: Миофасциальная дисфункция, как фактор риска развития вегетативной дисфункции. Український неврологічний журнал, 2013, 4, 34.
14. Морозова О. Г., Ярошевский А. А., Липинская Я. В.: Патогенетические и терапевтические аспекты взаимосвязи миофасциальной дисфункции шейно-плечевой локализации и вегетативной дистонии. Український медичний альманах, 2011, 4, 130 – 131.
15. Lavelle E. D., Lavelle W., Smith H.: Myofascial trigger points. Med. Clin. North Am., 2007, 91(2), 229 – 239.
16. Symreng I., Fishman S. M.: Anxiety and Pain. Pain: Clin. Updates, 2004, 7, 1 – 6.
17. Shear M. K., Rucci P., Williams J. et al.: Reliability and validity of the Panic Disorder: Replication and extension. Journal of Psychiatric Research, 2001, 35 (5), 293 – 296.

---

**ЛИЦО ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

**Морозова Ольга Григорьевна,**

кафедра рефлексотерапии,

Харьковская академия последипломного образования.

Харьков. Украина.

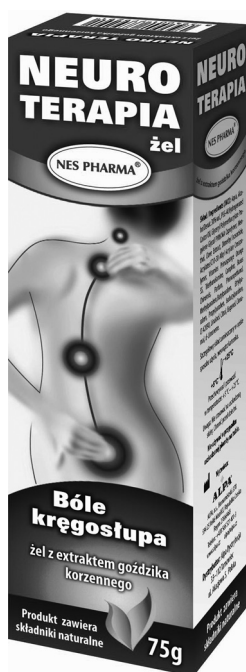
Т. +38050 6693665,

ol\_grig@rambler.ru

---

*INFORMACJA PRASOWA*

## NEURO TERAPIA – NA BÓL KRĘGOSŁUPA I STAWÓW



Żel Neuro TERAPIA z ekstraktem goździka korzennego jako wyrób medyczny leczy, łagodzi i zapobiega bólowi kręgosłupa wynikającym z dyskopatii, zwłaszcza części szyjnej i lędźwiowej, oraz zespołom bólowym występującym w trakcie zmian zwyrodnieniowych. Można go stosować w przypadku neuralgii różnego pochodzenia, bólu stawów towarzyszącego zmianom zwyrodnieniowym oraz innych bólów pourazowych bez złamań.

W skład receptury preparatu wchodzi 9 olejków eterycznych o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym, miorelaksacyjnym oraz regenerującym (goździkowy, eukaliptusowy, anyżowy, tymiankowy, lawendowy, rozmarynowy, kosodrzewinowy, cynamonowy, kubebowy) – skomponowano je tak, aby wzajemnie potęgowały efekt swojego działania. Ekstrakt z goździka korzennego działa rozgrzewająco i miejscowo znieczulająco, wspomagając łagodzenie bólu kręgosłupa.

**Krem Reumo TERAPIA – tuba 75 g.**

## Psychometryczna i neurofizjologiczna ocena funkcji poznawczych u chorych na padaczkę

## Psychometric and neurophysiological assessment of cognitive functions in patients with epilepsy

Beata Łabuz-Roszak, Sylwia Pyrtek, Katarzyna Adamczyk, Julia Janiszewska, Aleksandra Kazimierczak, Mateusz Pawłowski, Monika Adamczyk-Sowa, Agnieszka Machowska-Majchrzak, Iwona Mańka-Gaca, Katarzyna Kubicka-Bączek, Paweł Dobrakowski, Maciej Horyniecki, Krystyna Pierzchała

Katedra i Klinika Neurologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

### STRESZCZENIE

Celem przeprowadzonych badań była ocena funkcji poznawczych u chorych na padaczkę przy pomocy metody neurofizjologicznej i testów psychologicznych oraz analiza zależności pomiędzy cechami klinicznymi choroby a wynikami testów.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 31 chorych na padaczkę w średnim wieku  $37,3 \pm 18,4$  lat. Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych ochotników w średnim wieku  $33,5 \pm 12,2$  lat. Ocenę funkcji poznawczych dokonano przy pomocy endogenego potencjału wywołanego P300 oraz testów psychologicznych: Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (MMSE), wybrane podtesty Skali Inteligencji Wechslera dla Dorosłych - Wersja Zrewidowana (WAIS-R), Test Pamięci Wzrokowej Bentona (BVRT), Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (STAI-1, STAI-2), Test Łączenia Punktów (TMT-A, TMT-B).

**Wyniki:** W grupie chorych na padaczkę uzyskano istotnie statystycznie niższe wyniki w zakresie wszystkich, poza STAI-1, wykonanych testów psychologicznych w odniesieniu do grupy kontrolnej. Wykazano korelację pomiędzy wiekiem a TMT-A ( $p < 0,050$ ) i BVRT ( $p < 0,050$ ). Czas trwania choroby wpływał na wyniki MMSE ( $p < 0,050$ ), TMT-B ( $p < 0,050$ ) i BVRT ( $p < 0,050$ ). Rodzaj napadów miał związek z wynikami MMSE ( $p = 0,005$ ), rodzaj terapii – z wynikami STAI-1 ( $p = 0,014$ ) oraz TMT-B ( $p = 0,008$ ). Średnia latencja P300 była istotnie statystycznie wydłużona ( $p = 0,00003$ ) u chorych na padaczkę ( $348 \pm 38$  ms) w odniesieniu do grupy kontrolnej ( $324 \pm 26$  ms). Stwierdzono zależność pomiędzy P300 a czasem trwania padaczki ( $p = 0,017$ ). Nie wykazano związku pomiędzy P300 a wiekiem, płcią, typem i częstością napadów oraz rodzajem terapii. Wykazano korelację pomiędzy P300 a wynikami TMT-B ( $p < 0,050$ ), BVRT-LPO ( $p < 0,050$ ) i STAI-1 ( $p < 0,050$ ).

**Podsumowanie:** U chorych na padaczkę często spotyka się zaburzenia funkcji poznawczych. Wskazane jest przeprowadzanie regularnych badań neuropsychologicznych; badanie endogenego potencjału wywołanego P300 może służyć jedynie wstępnej ocenie.

**Słowa kluczowe:** padaczka, zaburzenia funkcji poznawczych, endogeny potencjał wywołany P300

### ABSTRACT

**Background:** The aim of the study was to assess cognitive functions in patients with epilepsy using the neurophysiological method and psychological tests, and analysis the relationship between clinical features of the disease and test results.

**Material and methods:** The study included 31 patients with epilepsy aged  $37.3 \pm 18.4$  years. The control group consisted of 40 healthy volunteers aged  $33.5 \pm 12.2$  years. Cognitive functions were assessed using endogenous evoked potential P300 and psychological tests - Mini-Mental State Examination (MMSE), three subtests of Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), Trail Making Test (TMT), Benton Visual Retention Test (BVRT) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI).

**Results:** Epileptic patients achieved significantly lower scores in all, except STAI-1, psychological tests in relation to the controls. A correlation between age and TMT-A ( $p < 0.050$ ) and BVRT ( $p < 0.050$ ) was observed. The disease duration affected results of MMSE ( $p < 0.050$ ), TMT-B ( $p < 0.050$ ) and BVRT ( $p < 0.050$ ). Type of seizures was related to results of MMSE ( $p = 0.005$ ), type of therapy – to results of STAI-1 ( $p = 0.014$ ) and TMT-B ( $p = 0.008$ ). The average latency of P300 was significantly prolonged ( $p = 0.00003$ ) in epileptic patients ( $348 \pm 38$ ms) in relation to the controls ( $324 \pm 26$ ms). The relationship between P300 and the duration of seizures ( $p = 0.017$ ) was observed. There was no correlation between P300 and age, sex, frequency and type of seizures and therapy. A correlation between P300 and TMT-B ( $p < 0.050$ ), BVRT-LPO ( $p < 0.050$ ) and STAI-1 ( $p < 0.050$ ) was noticed.

**Conclusion:** In epileptic patients cognitive impairment is often found. It is advisable to perform regular neuropsychological testing; P300 can be used only as a preliminary assessment.

**Key words:** epilepsy, cognitive impairment, endogenous potential P300

## WPROWADZENIE

Padaczka jest chorobą charakteryzującą się złożoną etiologią oraz różnorodnością obrazu klinicznego. Niejednokrotnie u chorych występują zaburzenia sfery psychicznej, które mogą dotyczyć zarówno funkcji poznawczych, jak i emocji. Jak wynika z danych literaturowych, około 30% osób z padaczką przejawia różnicowane zaburzenia poznawcze, zaś do 50% chorych rozwija ponadto zaburzenia emocjonalne – pierwotne (wskutek samej choroby lub zażywanych leków) i wtórne (wpływ środowiska) [1,2].

Obecność zaburzeń poznawczych pogarsza jakość życia chorych na padaczkę i utrudnia funkcjonowanie społeczne i zawodowe [3]. Nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z padaczką zależy od wielu czynników m.in. uwarunkowań genetycznych, klinicznej postaci padaczki, czasu trwania choroby oraz rodzaju stosowanej farmakoterapii. Ocena funkcji poznawczych jest możliwa przy pomocy testów neuropsychologicznych oraz neurofizjologicznych, jednakże nie jest rutynowo stosowana w praktyce klinicznej. Odpowiednio opracowane testy psychologiczne służą ocenie funkcji poznawczych i wykonawczych, pamięci, percepcji wzrokowo-przestrzennej, uwagi, jak również stanu emocjonalnego. Natomiast metodą neurofizjologiczną służącą ocenie funkcji poznawczych jest badanie endogennych potencjałów wywołanych (ang. Event Related Potentials, ERP). Metoda ta polega na rejestracji potencjałów bioelektrycznych z powierzchni czaszki po uprzedniej stymulacji badanego bodźcami zewnętrznymi (słuchowymi, wzrokowymi lub somatosensorycznymi). Najlepiej poznanym i najczęściej wykorzystywanym w praktyce klinicznej jest potencjał P300, który jest miarą wysiłku intelektualnego, obejmującego funkcje procesów pamięci, podejmowania decyzji i uwagi. Wydłużenie latencji P300 opisywano w chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona, bólach głowy, chorobach psychicznych, stwardnieniu rozsianym, a także w padaczce [4,5].

Celem przeprowadzonych badań była ocena funkcji poznawczych u chorych na padaczkę przy pomocy metody neurofizjologicznej oraz testów psychologicznych, jak również analiza zależności pomiędzy cechami klinicznymi choroby a wynikami testów.

## MATERIAŁ I METODY

Badani rekrutowani byli spośród chorych leczonych w Przyklinicznej Poradni Neurologicznej Kliniki Neurologii w Zabrze. Kryteria włączenia były następujące: wiek powyżej 18 rż, rozpoznana i leczona padaczka idiopatyczna, zgoda na udział w badaniu. Kryteria wyłączenia obejmowały: rozpoznaną uprzednio chorobą zwyrodnieniową ośrodkowego układu nerwowego oraz chorobę psychiczną, padaczka objawowa, brak zgody na udział w badaniu. Badania prowadzono w latach 2012-2013.

Badanych do grupy kontrolnej rekrutowano spośród studentów Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego i pracowników Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 1 w Zabrze.

U każdego chorego przeprowadzono dokładny wywiad przy pomocy autorskiej ankiety. Pytania dotyczyły wieku, przebiegu choroby (czas trwania, typ i częstość napadów, leczenie, choroby towarzyszące). Następnie przeprowadzono badanie neurologiczne. Wszyscy badani mieli wykonane badanie neuroobrazujące głowy (TK lub MR).

Ocenę funkcji poznawczych dokonano przy pomocy endogennego potencjału wywołanego P300 oraz testów psychologicznych (Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego, wybrane podtesty Skali Inteligencji Wechslera dla Dorosłych - Wersja Zrewidowana, Test Pamięci Wzrokowej Bentona, Inwentarz Stanu i Cechy Lęku, Test Łączenia Punktów).

Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (MMSE, ang. Mini Mental State Examination) stanowi przesiewowe narzędzie do oceny otępienia. Ocenie podlega orientacja w czasie i miejscu, zapamiętywanie, uwaga i liczenie, przypominanie, funkcje językowe, powtarzanie, wykonywanie złożonych poleceń podanych ustnie lub na piśmie oraz funkcje konstrukcyjne w zakresie kopiowania dwuwymiarowego wzoru. Wynik określany jest w punktach. Interpretacja jest następująca: 27-30 pkt - wynik prawidłowy; 24-26 - zaburzenia poznawcze bez otępienia; 19-23 - otępienie lekkiego stopnia (mild dementia); 11-18 - otępienie średniego stopnia (moderate dementia); 0-10 - otępienie głębokie (deep dementia) [6].

W badaniu wykorzystano 3 podtesty Skali Inteligencji Wechslera dla Dorosłych, Wersja Zrewidowana (WAIS-R (PL): Powtarzanie Cyfr (PC) (podtest 3), Arytmetyka (A) (podtest 7), Symbole Cyfr (SC) (podtest 10), tworzące Czynniki Pamięci i Odporności na Dystraktory (POD). Wyniki surowe podtestów zamieniono na wyniki przeliczone, których suma określała wartość IQ dla Skali Czynnika POD. Interpretacja wyniku IQ:  $\geq 130$  pkt – wynik bardzo wysoki, 120-129 – wynik wysoki, 110-119 – wynik powyżej przeciętnej, 90-109 – wynik przeciętny, 80-89 – wynik poniżej przeciętnej, 70-79 – wynik niski,  $\leq 69$  – wynik bardzo niski [7].

Test Powtarzanie Cyfr (PC, ang. Digit Span) składa się z dwóch części: Powtarzania Cyfr Wprost (powtarzanie sekwencji cyfr w tej samej kolejności jak prezentowana) oraz Powtarzania Cyfr Wspak (powtarzanie sekwencji cyfr w odwrotnej kolejności do prezentowanej). Stanowi pomiar bezpośredniej pamięci słuchowo-werbalnej i pamięci operacyjnej. Test Arytmetyka (A, ang. Arithmetic) polega na rozwiązywaniu problemów arytmetycznych w pamięci. Służy pomiarowi czynności arytmetycznych i pamięci operacyjnej. Test Symbole Cyfr (SC, ang. Digit Symbol) polega na przypisywaniu cyfrom ich określonych symboli. Dotyczy pomiaru szybkości wzrokowo-motorycznego przetwarzania informacji. Wynik wszystkich trzech podtestów WAIS-R stanowi wartość liczbowa (ilość punktów) [7].

Test Łączenia Punktów (TMT, ang. Trail Making Test) składa się z części A oraz B. Część A polega na połączeniu linią, w porządku numerycznym, 25 liczb, które zamieszczone są w kołach i przypadkowo rozmieszczone, zaś część B polega na połączeniu linią 25 liczb i liter, naprzemiennie, z zachowaniem ciągów numerycznego i alfabetycznego. Test ten dotyczy pomiaru uwagi, szybkości psychomotorycznej oraz elastyczności poznawczej rozumianej jako umiejętność płynnego przełączania się między różnymi kategoriami. Wyniki określone są poprzez czas wykonania w skali percentylowej, odrębnie dla części A i B, ponadto uwzględniona jest liczba błędów [8-10].

Test Pamięci Wzrokowej Bentona (BVRT, ang. Benton Visual Retention Test) polega na odtwarzaniu figur geometrycznych i ich układu, bezpośrednio po krótkiej ekspozycji wzoru. Służy pomiarowi krótkotrwałej pamięci wzrokowo-figuralnej. Wskaźniki Liczby Poprawnych Odwzorowań (LPO) (number correct sco-

re) (BVRT-NCS) i Liczby Błędów (LB) (number error score) (BVRT-NES) zinterpretowano jako mieszczące się w obszarze normy lub patologii, przy odniesieniu do szacowanego (przedchorobowego) IQ w oparciu o wykształcenie i zawód osoby badanej [11].

Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (STAI, ang. State-Trait Anxiety Inventory) umożliwia pomiar lęku jako stanu (STAI-1) oraz pomiar lęku jako cechy (STAI-2). Jest to metoda samoopisowa (w formie kwestionariusza), wyniki podawane są w skali stenowej (1-4 wartości niskie; 5-6 wartości przeciętne; 7-10 wartości wysokie) [12].

Badanie neurofizjologiczne – endogenne potencjały wywołane P300 – oceniono przy pomocy aparatu Neuro-MEP-4 firmy Neurosoft® stosując elektrody powierzchniowe płytkowe. Wykorzystano bodziec słuchowy – badany miał za zadanie liczyć bodźce znaczące, wyróżnione (65 dB nHL, 2000 Hz), przypadkowo rozmieszczone wśród bodźców obojętnych o odmiennych parametrach (65 dB nHL, 1000 Hz). Latencja potencjału P300 została obliczona jako wartość średnia 50 pomiarów. Wynik wyrażono w milisekundach (ms). Badanie wykonano u chorych stabilnych co najmniej tydzień po ostatnim napadzie padaczkowym, w temperaturze otoczenia 21-24°C, po odpoczynku, około 3-4 h po posiłku [13].

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy pomocy programu komputerowego Excel 2007 oraz STATISTICA 9.0, Stat Soft Polska. Wynik uznano za istotny statystycznie, jeżeli uzyskany poziom istotności  $p$  był mniejszy lub równy 0,05. W opisie danych podano standardowe parametry statystyczne: liczebność, średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, mediana, wartość minimalna i maksymalna. Wykorzystano następujące testy: test Kołomogorova-Smirnova w modyfikacji Lillefors, test t-Studenta, test U Manna-Whitney'a, test R-Pearsona, test rang Spearmana oraz test tau-Kendalla.

## WYNIKI

Badaniami objęto 31 chorych na padaczkę (12 mężczyzn, 19 kobiet) w średnim wieku  $37,3 \pm 18,4$  lat. Średni czas trwania choroby (liczony od czasu wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego) wynosił  $15,8 \pm 13,7$ . U badanych chorych występowały napady pierwotnie uogólnione (19 osób) oraz ogniskowe (12 osób). Częstość napadów padaczkowych była następująca: 1-3 na tydzień – u 2 pacjentów, 1-3 na miesiąc – u 8 pacjentów, 1-6 na rok – u 15 pacjentów, mniej niż 1 na rok – u 6 pacjentów. Badani pacjenci zażywali następujące leki: karbamazepinę ( $n=8$ ), okskarbazepinę ( $n=3$ ), kwas walproinowy ( $n=12$ ), fenytoinę ( $n=2$ ), lamotryginę ( $n=8$ ), levetiracetam ( $n=4$ ), klonazepam ( $n=1$ ), topiramę ( $n=1$ ), gabapentynę ( $n=2$ ), wigabatrynę ( $n=1$ ), tiagabinę ( $n=1$ ). Monoterapię stosowało 23 chorych, zaś politerapię – 8 chorych.

Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych ochotników (21 mężczyzn, 19 kobiet) w średnim wieku  $33,5 \pm 12,2$  lat.

W grupie chorych na padaczkę uzyskano istotnie statystycznie niższe wyniki w zakresie wszystkich, poza STAI-1, wykonanych testów psychologicznych w odniesieniu do grupy kontrolnej. Wyniki testów psychologicznych przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki MMSE były nieprawidłowe u 10 chorych na padaczkę (32,3%); u 7 chorych (22,6%) stwierdzono zaburzenia funkcji poznawczych bez otępienia, zaś u 3 chorych (9,7%) –

otępienie lekkiego stopnia. W grupie kontrolnej u wszystkich badanych osób wyniki MMSE mieściły się w zakresie wartości prawidłowych.

U 16 chorych na padaczkę (51,6%) wykazano wartość IQ dla Czynnika Pamięci i Odporności na Dystraktory poniżej przeciętnej; u 2 chorych (6,5%) uzyskano niskie wyniki, zaś u 5 chorych (19,4%) – bardzo niskie. U wszystkich osób z grupy kontrolnej IQ dla Czynnika Pamięci i Odporności na Dystraktory mieściło się w zakresie wartości przeciętnych lub powyżej przeciętnej.

Wykazano niski poziom uwagi (poniżej 10 percentyla) u 17 chorych na padaczkę (54,8%) i 3 osób z grupy kontrolnej (7,5%) w zakresie testu TMT-A oraz u 19 chorych na padaczkę (61,3%) i 6 osób z grupy kontrolnej (15%) w zakresie testu TMT-B.

BVRT-LPO wypadł nieprawidłowo u 16 chorych na padaczkę (51,6%) i 7 osób z grupy kontrolnej (17,5%), zaś BVRT-LB – u 16 chorych na padaczkę (51,6%) i 6 osób z grupy kontrolnej (15%).

Na podstawie STAI stwierdzono wysoki poziom lęku jako stan u 10 chorych na padaczkę (32,3%) oraz 8 osób z grupy kontrolnej (20%), oraz wysoki poziom lęku jako cecha u 11 chorych na padaczkę (35,5%) oraz 5 osób z grupy kontrolnej (12,5%).

Zanotowano istotną statystycznie korelację pomiędzy wiekiem a wynikami TMT-A ( $r=0,45$ ;  $p<0,050$ ), BVRT-LPO ( $r=-0,56$ ;  $p<0,050$ ) i BVRT-LB ( $r=0,59$ ;  $p<0,050$ ). Nie stwierdzono związku pomiędzy wynikami testów a płcią.

Czas trwania choroby miał związek z wynikami MMSE ( $r=-0,34$ ;  $p<0,050$ ), TMT-B ( $r=0,36$ ;  $p<0,050$ ), BVRT-LPO ( $r=0,45$ ;  $p<0,050$ ) oraz BVRT-LB ( $r=0,44$ ;  $p<0,050$ ).

Stwierdzono zależność pomiędzy wynikiem MMSE a rodzajem napadów. Średnia wartość MMSE była istotnie statystycznie niższa u chorych z napadami uogólnionymi ( $25,8 \pm 5,3$ ) w porównaniu do chorych z napadami ogniskowymi ( $26,1 \pm 3,3$ ) ( $p=0,005$ ). Nie wykazano zależności pomiędzy wynikami pozostałych testów a rodzajem i częstością napadów.

Rodzaj terapii wpływał na wyniki testu STAI-1 ( $p=0,014$ ); wyższy poziom lęku jako stan obserwowano u chorych stosujących politerapię) oraz TMT-B ( $p=0,008$ ; niski poziom uwagi zanotowano częściej u chorych stosujących politerapię). Nie wykazano związku pomiędzy wynikami pozostałych testów a rodzajem terapii.

Średnia latencja P300 ( $348 \pm 38$  ms) była istotnie statystycznie wydłużona u chorych na padaczkę w odniesieniu do grupy kontrolnej ( $324 \pm 26$  ms); ( $p=0,00003$ ).

Stwierdzono zależność pomiędzy latencją P300 a czasem trwania padaczki ( $r=0,49$ ;  $p=0,017$ ). Nie wykazano natomiast związku pomiędzy latencją P300 a wiekiem, płcią, typem i częstością napadów oraz rodzajem terapii.

Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy latencją P300 a wynikami następujących testów: TMT-B ( $p<0,050$ ), BVRT-LPO ( $p<0,050$ ) i STAI-1 ( $p<0,050$ ) (Tabela 2).

## DYSKUSJA

Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają występowanie zaburzeń poznawczych u chorych na padaczkę, zarówno prezentujących napady uogólnione jak i ogniskowe. U chorych na padaczkę występowały zaburzenia w zakresie bezpośredniej pamięci słuchowo-werbalnej (Powtarzanie Cyfr), krótkotrwałej

Tabela 1. Wyniki testów psychologicznych w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono jako wartość średnia  $\pm$  odchylenie standardowe oraz mediana (wartość minimalna i maksymalna).

Test	Chorzy z padaczką n=31	Grupa kontrolna n=40	p
MMSE (punkty)	25,96 $\pm$ 4,55 27 (8; 30)	29,62 $\pm$ 0,58 30 (28; 30)	<0,0001*
Powtarzanie Cyfr (punkty)	8,19 $\pm$ 3,68 8 (2; 16)	14,0 $\pm$ 2,66 14 (8; 19)	0,050**
Arytmetyka (punkty)	7,87 $\pm$ 3,74 8 (3; 16)	13,2 $\pm$ 2,41 14,0 (8; 18)	0,010**
Symbole Cyfr (punkty)	9,16 $\pm$ 4,37 10,0 (1; 18)	13,6 $\pm$ 2,10 14 (10; 17)	<0,0001**
IQ dla czynnika POD (punkty)	89,87 $\pm$ 21,22 89 (49; 121)	122,87 $\pm$ 10,88 125,0 (100; 144)	0,0001**
TMT-A (s)	71,26 $\pm$ 80,30 41 (24; 386)	28,25 $\pm$ 11,26 24,5 (16; 73)	<0,0001*
TMT-B (s)	127,1 $\pm$ 86,20 96,0 (56; 375)	52,9 $\pm$ 19,44 48,5 (24; 110)	<0,0001*
BVR-LPO (punkty)	5,77 $\pm$ 2,62 6,0 (0; 10)	8,37 $\pm$ 1,40 9,0 (5; 10)	<0,0001*
BVRT-LB (punkty)	7,16 $\pm$ 5,89 6 (0; 23)	2,05 $\pm$ 2,11 1 (0; 8)	<0,0001*
STAI-1(sten)	5,50 $\pm$ 2,30 6 (2; 9)	4,75 $\pm$ 2,23 4,5 (2; 9)	NS** (p=0,837)
STAI-2 (sten)	5,78 $\pm$ 2,60 6 (1; 10)	4,32 $\pm$ 1,97 4 (1; 9)	0,015*

\*T-Studenta test

\*\* U Mann-Whitney test

MMSE - Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (Mini Mental State Examination); IQ dla Czynnika POD – iloraz Inteligencji dla Czynnika Pamięci i Odporności na Dystraktory; TMT - Test Łączenia Punktów ( ang. Trail Making Test), część A i B; BVRT - Test Pamięci Wzrokowej Bentona (Benton Visual Retention Test); LPO-Liczba Poprawnych Odpowiedzi; LB-Liczba Błędów; STAI - Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (State-Trait Anxiety Inventory), część 1 i 2

Tabela 2. Związek pomiędzy latencją P300 a wynikami testów psychologicznych.

Test	P300
MMSE	R = -0,33 (NS)*
Digit Span	R = -0,23 (NS)**
Arithmetic	R = -0,24 (NS)**
Digit Symbol	R = 0,02 (NS)**
IQ dla Czynnika POD	R = -0,18 (NS)**
TMT-A	R = 0,28 (NS)*
TMT-B	R = -0,39 (p < 0,050)*
BVRT-LPO	R = -0,38 (p < 0,050)*
BVRT-LB	R = 0,28 (NS)*
STAI-1	R = 0,38 (p < 0,050)**
STAI-2	R = 0,22 (NS)*

\*Spearman test

\*\*R-Pearson test

MMSE - Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (ang. Mini Mental State Examination); IQ dla Czynnika POD – iloraz Inteligencji dla Czynnika Pamięci i Odporności na Dystraktory; TMT - Test Łączenia Punktów ( ang. Trail Making Test), część A i B; BVRT - Test Pamięci Wzrokowej Bentona (ang. Benton Visual Retention Test); LPO-Liczba Poprawnych Odpowiedzi; LB-Liczba Błędów; STAI - Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (ang. State-Trait Anxiety Inventory), część 1 i 2

pamięci wzrokowo-figuralnej (BVRT), czynności arytmetycznych (Arytmetyka), wzrokowo-motorycznej szybkości przetwarzania informacji (Symbole Cyfr), uwagi, szybkości psychomotorycznej oraz elastyczności poznawczej (TMT). W grupie chorych na padaczkę uzyskano niższe wyniki w zakresie wszystkich testów oceniających w/w funkcje poznawcze w odniesieniu do grupy kontrolnej, co pozostaje w zgodzie z doniesieniami innych autorów [14].

U chorych z napadami uogólnionymi stwierdzono niższe wyniki MMSE w odniesieniu do chorych z napadami ogniskowymi, wyniki pozostałych testów nie różniły się istotnie statystycznie w zależności od rodzaju napadów. Doniesienia innych autorów są sprzeczne, część badaczy obserwowała nasilone zaburzenia funkcji poznawczych u chorych z napadami uogólnionymi [15,16], inni badacze natomiast opisali większą dysfunkcję poznawczą u chorych z napadami ogniskowymi, głównie u osób z padaczką skroniową [17,18].

Podobnie jak pozostali autorzy, u chorych na padaczkę stwierdziliśmy podwyższony poziom lęku [19]. Jak wynika z danych literaturowych, może wiązać się to bezpośrednio z samą chorobą, zażywaniem lekami przeciwpadaczkowymi, jak również obecnością dysfunkcji poznawczej [20]. W niniejszym badaniu



wykazano zależność pomiędzy podwyższonym poziomem leku a stosowaniem politerapii w leczeniu padaczki.

W dostępnym piśmiennictwie istnieją doniesienia dotyczące wykorzystania metody endogennych potencjałów wywołanych do oceny funkcji poznawczych u chorych na padaczkę. Większość badaczy stwierdziła wydłużenie latencji P300 u chorych na padaczkę w odniesieniu do osób zdrowych, zarówno dzieci [21], jak i osób dorosłych [14,22].

Wiele czynników może wpływać na wydłużenie latencji P300 u chorych na padaczkę, jednakże bardzo trudno zdefiniować, który czynnik jest najważniejszy. Opisywano wpływ wieku, czasu trwania choroby, rodzaju napadów, częstości napadów, rodzaju terapii i stosowanych leków przeciwpadaczkowych [23-25].

W niniejszym badaniu nie wykazano związku pomiędzy typem napadów a latencją P300, co pozostaje w zgodzie z doniesieniami części autorów [23]. Natomiast Duncan i wsp. zaobserwowali, iż u chorych z napadami nieświadomości wydłużenie latencji P300 było istotnie statystycznie większe niż u chorych z napadami częściowymi [24]. Z kolei Bocquillon i wsp. opisali nieprawidłowe wartości latencji P300 u chorych z padaczką skroniową [25]. W przeciwieństwie do Caravaglios i wsp. w niniejszym badaniu nie stwierdzono związku pomiędzy latencją P300 a częstością napadów [23].

W niniejszej pracy nie analizowano związku pomiędzy obecnością wyładowań padaczkowych w rutynowym EEG a latencją P300, natomiast w dostępnym piśmiennictwie istnieją doniesienia o braku takiej zależności [26].

W niniejszej pracy wykluczono chorych z padaczką objawową. Natomiast Konishi i wsp. wykazali istotnie statystycznie większe wydłużenie latencji P300 u chorych z objawowymi napadami ogniskowymi w odniesieniu do chorych z idiopatycznymi napadami uogólnionymi i idiopatycznymi napadami ogniskowymi [26]. Tym samym wykazali, iż dysfunkcja poznawcza większa jest u osób z padaczką i organicznym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego niż u osób z padaczką bez stwierdzonych zmian w badaniach neuroobrazujących mózgu.

W przeciwieństwie do części autorów [26], zaś podobnie jak niektórzy badacze [23], w niniejszym badaniu nie wykazano związku latencji P300 z wiekiem chorych. Natomiast wydłużenie latencji P300 było tym większe, im dłużej dany pacjent chorował na padaczkę, co pozostaje w zgodzie z danymi literaturowymi [23].

Nie wykazano zależności pomiędzy P300 a wynikami wszystkich trzech zastosowanych podtestów WAIS-R (PL) oraz wartością IQ dla Czynnika Pamięci i Odporności na Dystraktory. Pozostaje to w sprzeczności z doniesieniami części autorów [14,27,28]. Natomiast stwierdzono zależność pomiędzy P300 a wynikami testu TMT-B (oceniającego uwagę, szybkość psychomotoryczną oraz elastyczność poznawczą), BVRT NCS (oceniającego pamięć wzrokową) oraz STAI-1 (oceniającego obecność stanu lęku). Z kolei autorzy chińscy nie wykazali zależności pomiędzy latencją P300 a TMT [14].

Podobnie jak większość autorów, w niniejszym badaniu nie stwierdzono związku pomiędzy rodzajem terapii (mono – lub politerapia) i rodzajem zżywanego leku a wartością latencji P300 [30-32]. Natomiast Sun i wsp. stwierdzili większe wydłużenie latencji P300 u chorych na padaczkę zżywających karbamazepinę lub kwas walproinowy niż u osób nie zżywają-

jących żadnego leku przeciwpadaczkowego [29]. W niniejszym badaniu wszyscy chorzy byli leczeni, stąd podobna analiza nie była możliwa.

Regularna ocena funkcji poznawczych u chorych na padaczkę umożliwia wykrycie ewentualnego pogorszenia w zakresie codziennego funkcjonowania, pełnienia obowiązków społecznych i zawodowych.

## PODSUMOWANIE

U chorych na padaczkę często spotyka się zaburzenia funkcji poznawczych. Wskazane jest przeprowadzanie regularnych badań neuropsychologicznych, zaś badanie endogennego potencjału wywołanego P300 może służyć jedynie wstępnej ocenie. Opieka nad chorym na padaczkę powinna uwzględniać rehabilitację neuropsychologiczną i psychoterapię.

## PIŚMIENNICTWO

1. Mojs E, Gajewska E, Glowacka MD, Samborski W. Występowanie zaburzeń poznawczych i emocji w padaczce i ich implikacje dla terapii. *Ann Ac Med Stet.* 2007;53(3):82–87.
2. Bosak M, Dudek D, Siwek M. Depresja u chorych z padaczką. *Psychiatr Pol.* 2012;46(5):891–902.
3. Giovagnoli AR, Parente A, Tarallo A, Casazza M, Franceschetti S, Avanzini G. Self-rated and assessed cognitive functions in epilepsy: impact on quality of life. *Epilepsy Res.* 2014;108(8):1461–1468.
4. Galas-Zgorzalewicz B, Zgorzalewicz M, Nowak R, Kamieniarz G. Analiza metod pomiaru endogennego, poznawczego potencjału P300, wywołanego stymulacją bodźcem wzrokowym. *Now Lek.* 2000;69(10):834–846.
5. Chudzik W, Przybyła M, Kaczorowska B, Chmielewski H. Potencjał P300 w diagnostyce zaburzeń poznawczych. *Wiad Lek.* 2004;7–8:356–359.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res.* 1975;12:189–98.
7. Brzeziński J, Gaul M, Hornowska E, Jaworowska A, Machowski A, Zakrzewska M. Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych Wersja Zrewidowana – Renormalizacja WAIS-R (PL). Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego; 2004.
8. Strauss E, Sherman E, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary. New York: Oxford University Press; 2006.
9. Kądziaława D, Bolewska A, Mroziak J, Osiejuk E. Instrukcje do Baterii Testów Neuropsychologicznych Halsteada-Reitana dla Dorosłych. Warszawa: Polskie Towarzystwo Psychologiczne, Laboratorium Technik Diagnostycznych; 1987.
10. Talarowska M, Zboralski K, Mossakowska-Wójcik J, Gałeczki P. Results of the Trail Making Test among patients suffering from depressive disorders and organic depressive disorders. *Psychiatr Pol.* 2012;2:273–282.
11. Benton A. Test Pamięci Wzrokowej Bentona. Podręcznik. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego; 1996.
12. Wrześniewski K, Sosnowski T, Matusik D. Inwentarz Stanu i Cechy Lęku. Polska adaptacja STAI. Podręcznik. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego; 2002.
13. Kutas M, Hillyard SA. Event-related potentials in cognitive science. In H.S. Gazzaniga (Ed.), *Handbook of Cognitive Neuroscience.* New York Plenum Press; 1984.
14. Yao X, Yu Q, Yang E, Ouyang H, Chen Y, Yang W, et al. [Executive dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy and its correlation with P300]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014;94(7):521–524.
15. Sarkis RA, Pietras AC, Cheung A, Baslet G, Dworetzky B. Neuropsychological and psychiatric outcomes in poorly controlled idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28(3):370–373.
16. Gelžinienė G, Jurkevičienė G, Marmienė V, Adomaitienė V, Endzinienė M. Executive functions in adolescents with idiopathic generalized epilepsy. *Medicina (Kaunas).* 2011;47(6):313–319.

17. Hudson JM, Flowers KA, Walster KL. Attentional control in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neuropsychol.* 2014;1:140–146.
18. Lopes AF, Simões MM, Robalo CN, Fineza I, Gonçalves OB [Neuropsychological evaluation in children with epilepsy: attention and executive functions in temporal lobe epilepsy]. [Article in Spanish] *Rev Neurol.* 2010;50(5):265–272.
19. Maroufi A, Khomand P, Ahmadiani S, Alizadeh NS, Gharibi F. Prevalence and quality of anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;32:34–37.
20. Triantafyllou NI, Kararizou E, Gatzonis SS, Fountoulakis KN, Siatouni A, Loucaidis P. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatr.* 2007;30(6):28.
21. Konishi T, Naganuma Y, Hongou K, Murakami M, Yamatani M, Yagi S. Changes of Latency With Age in Childhood Epilepsy. *Pediatric Neurology* 1995;12(2):132–135.
22. Abubakr A, Wambacq I. The localizing value of auditory event-related potentials (P300) in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy *Epilepsy Behavior.* 2003;4:692–701.
23. Caravaglios G, Natalè E, Ferraro G, Fierro B, Raspanti G, Daniele O. Auditory event-related potentials (P300) in epileptic patients. *Neurophysiol Clin.* 2001;31:121–129.
24. Duncan CC, Mirsky AF, Lovelace CT, Theodore WH. Assessment of the attention impairment in absence epilepsy: comparison of visual and auditory P300. *Int J Psychophysiol.* 2009;73(2):118–122.
25. Bocquillon P, Dujardin K, Betrouni N, Phalempin V, Houdayer E, Bourriez JL, Derambure P, Szurhaj W. Attention impairment in temporal lobe epilepsy: a neurophysiological approach via analysis of the P300 wave. *Hum. Brain Mapp.* 2009;30(7):2267–2277.
26. Naganuma Y, Konishi T, Hongou K, Okada T, Tohyama J, Uchiyama M. Event-related potentials (P300) and EEG activity in childhood partial epilepsy. *Brain Develop.* 1997;19:117–121.
27. Neshige R, Barrett G, Shibasaki H. Auditory long latency event-related potentials in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1988;51:1120–1125.
28. Naganuma Y, Konishi T, Matsui M, et al. The relationship between P300 latencies, and WISC-R and Wechsler memory scale results in epileptic children. *No To Hattatsu* 1993;25:515–520.
29. Sun W, Wang W, Wu X, Wang Y. Antiepileptic drugs and the significance of event-related potentials. *J Clin Neurophysiol.* 2007;24(3):271–276.
30. Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990;40:391–394.
31. Meador KJ, Loring DW, Allen ME. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults. *Neurology* 1991;41:1537–1540.
32. Chen Y, Kang W, So W. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia* 1996;37:81–86.

---

**ADRES KORESPONDENCYJNY:****Beata Łabuz-Roszak,**

Katedra i Klinika Neurologii, Śląski Uniwersytet Medyczny

ul.3-go Maja 13/15

41-800 Zabrze

tel. (32) 370 45 84

e-mail: beatamaria.pl@hoga.pl

Nadesłano: 06.06.2015

Zaakceptowano: 14.09.2015

## Etiologia zakażeń bakteryjnych oraz występowanie chorób towarzyszących w przebiegu gruźlicy u chorych leczonych w Mazowieckim Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy w latach 2012-2014

### Etiology of bacterial infections and incidence of comorbidities in patients with tuberculosis, treated in Mazovian Treatment Centre of Tuberculosis and Lung Diseases during years 2012-2014

Natalia Piłacik<sup>1</sup>, Teresa Kamińska<sup>2</sup>, Ewa Augustynowicz-Kopeć<sup>3</sup>, Grzegorz Krasowski<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Bakteriologii Gruźlicy, Mazowieckie Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy, Otwock

<sup>2</sup>Laboratorium Mikrobiologiczne, Mazowieckie Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy, Otwock

<sup>3</sup>Zakład Mikrobiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

<sup>4</sup>Mazowieckie Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy, Otwock

#### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Gruźlica to choroba zakaźna wywołana przez prątki *Mycobacterium tuberculosis*. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą wziewną, w sytuacji osłabienia układu odpornościowego człowieka. Gruźlica może przyjmować postać płucną oraz pozapłucną. Leczenie wiąże się z długotrwałą, intensywną terapią wieloma lekami przeciwprątkowymi. Przypadki gruźlicy rejestrowane są na całym świecie. W Polsce zachorowalność jest zróżnicowana terytorialnie.

**Cel:** Analiza przypadków zakażeń bakteryjnych i chorób towarzyszących w grupie chorych na gruźlicę, leczonych w Mazowieckim Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy (MCLChPiG) w latach 2012–2014.

**Materiały i metody:** W pracy analizą objęto 3093 przypadków wystąpienia gruźlicy wśród pacjentów MCLChPiG w latach 2012–2014. Uwzględniono: wiek i płeć chorych, postać choroby, nadkażenia bakteryjne w przebiegu gruźlicy (w oparciu o wyniki badań mikrobiologicznych) oraz choroby współistniejące.

**Wyniki:** Wykazano, że gruźlica częściej dotyczyła mężczyzn (64,79%). Najwięcej zachorowań zdiagnozowano w przedziale wiekowym 50–65 lat (31,65%). Najczęstszą postacią gruźlicy wśród pacjentów MCLChPiG była gruźlica układu oddechowego (96,61%), na czele z postacią płucną (82,67%). Choroby towarzyszące zdiagnozowano u 244 pacjentów (7,89%), najczęściej były to choroby nowotworowe (61,89%). Nadkażenia bakteryjne w przebiegu gruźlicy zaobserwowano u 149 pacjentów (4,82%), najczęściej izolowano *H. influenzae* (28,65%) oraz *S. aureus* (15,79%).

**Wnioski:** Długotrwałe leczenie przeciwprątkowe prowadzi do osłabienia układu odpornościowego chorego, co sprzyja rozwojowi infekcji bakteryjnych. Nadkażenie może być związane ze współistnieniem choroby towarzyszącej, w przebiegu której obniżenie odporności zwiększa ryzyko zachorowania na gruźlicę. Bakterie izolowane z nadkażeń w przebiegu gruźlicy, to najczęściej typowe potencjalne patogeny górnych i dolnych dróg oddechowych.

**Słowa kluczowe:** gruźlica, etiologia nadkażeń w przebiegu gruźlicy, choroby współistniejące w przebiegu gruźlicy

#### ABSTRACT

**Introduction:** Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by the *Mycobacterium tuberculosis*. Infection occurs mostly via inhalation, while the immune system is weakened. TB can take a pulmonary or extrapulmonary form. Treatment involves an intensive, long-term antimycobacterial multidrug therapy. TB cases are recorded on the worldwide scale. The morbidity in Poland varies territorially.

**Aim:** The analysis of bacterial infections and comorbidities cases in the patients with TB, treated in Mazovian Treatment Centre of Tuberculosis and Lung Diseases (MCLChPiG) during years 2012-2014.

**Materials and methods:** The study includes an analysis of 3093 cases of tuberculosis among MCLChPiG patients in years 2012–2014, taking into account the age and gender of patients, forms of the disease, bacterial superinfection in the course of TB (based on the results of microbiological tests) and concomitant diseases.

**Results:** The study showed that TB was more common in men (64.79%). Most cases have been diagnosed in the 50–65 year age group (31.65%). The most common form of TB among MCLChPiG patients was a respiratory tract tuberculosis (96.61%), especially the pulmonary form (82.67%). Concomitant diseases were diagnosed in 244 patients (7.89%), wherein tumors (4.88%) were the most common ones. Bacterial superinfection in the course of TB was observed in 149 patients (4.82%). The most frequently isolated bacteria were *H. influenzae* (28.65%) and *S. aureus* (15.79%).

**Conclusions:** Long-term antimycobacterial treatment leads to the weakening of the patient's immune system, which is a favorable condition for the development of bacterial infections. Superinfection can be associated with concomitant disease, where weakness of immunoresponsiveness increases the risk of developing TB. Bacteria isolated from superinfections in the course of TB are mostly a typical pathogens of the upper and lower respiratory tract.

**Key words:** tuberculosis, superinfection bacterial etiology in tuberculosis, concomitant diseases in tuberculosis

## WPROWADZENIE

Gruźlica jest chorobą zakaźną wywołaną przez prątki z grupy MTB (*Mycobacterium tuberculosis complex*), *Mycobacterium tuberculosis*. Choroba ta może dotyczyć wszystkich organów ciała. W zależności od lokalizacji zmian wyróżniamy postać płucną oraz pozapłucną. Szacuje się, że prątkiem gruźlicy zakażona jest niemal 1/3 ludności na świecie, a do rozwinięcia się choroby dochodzi u około 5–10% zakażonych [1].

## Epidemiologia gruźlicy

W 2013 r. odnotowano około 9 mln. przypadków gruźlicy, z jej powodu zmarło na świecie 1,5 mln ludzi, w tym około 27% zakażonych HIV. Gruźlicę wykryto u 550 tys. dzieci, z których 80 tys. zmarło. Większość przypadków gruźlicy zarejestrowano w Azji – 56% i Afryce – 29%. Kraje o największej liczbie zarejestrowanych chorych to Indie – 2–2,3 mln, Chiny – 0,9–1,1 mln i Nigeria – 340–880 tys. Szacuje się, że około 1,1 mln chorych jest jednocześnie zakażonych wirusem HIV. Najwyższy odsetek chorych na gruźlicę zakażonych HIV zamieszkuje kraje Afryki [2].

W Europie w 2013 r., według danych ECDC [3], odnotowano 360 420 przypadków gruźlicy, w tym 288 336 przypadków postaci płucnej gruźlicy oraz 72 084 postaci pozapłucnych. Spośród państw członkowskich Unii Europejskiej, najwięcej przypadków gruźlicy odnotowano w Polsce, Rumunii i Wielkiej Brytanii (blisko 50% wszystkich zachorowań) [3].

W Polsce zachorowalność na gruźlicę jest zróżnicowana terytorialnie. W 2013 r. największy współczynnik zapadalności odnotowano w woj. lubelskim (27,4/100 000 mieszkańców), a najniższy w woj. wielkopolskim (9,9/100 000 mieszkańców). W woj. mazowieckim od 2009 r. współczynnik zapadalności oscyluje w granicach 19,0–22,8, w 2013 r. współczynnik ten wyniósł 22,1/100 000 mieszkańców [4].

## Czynniki ryzyka zachorowania na gruźlicę

Do zakażenia prątkami gruźlicy dochodzi najczęściej drogą wziewną. Prątki znajdujące się w kropelkach wykrztuszonej płwociny unoszą się w powietrzu i wysychają, tworząc tak zwane „jądra kropelek”. Te małe zakaźne cząsteczki są wdychane przez człowieka do dróg oddechowych. Do zakażenia dochodzi przede wszystkim poprzez bliski i długotrwały kontakt z chorym. Najbardziej narażone są osoby z jego najbliższego otoczenia, mieszkające razem z chorym, a ryzyko zakażenia jest tym większe, im więcej zakażonych jąder kropelek znajduje się w otoczeniu człowieka [5]. Zachorowanie na gruźlicę następuje w sytuacji osłabienia układu odpornościowego człowieka. Do zachorowania może dojść po kilku tygodniach lub nawet kilkunastu latach od zakażenia.

Do czynników ryzyka zachorowania na gruźlicę zaliczamy m.in. wiek (dzieci <5 r. ż., osoby w podeszłym wieku), niedożywienie, zakażenie HIV, choroby metaboliczne (cukrzyca), choroby wirusowe, choroby nowotworowe, długotrwałe leczenie immunosupresyjne czy choroby społeczne takie jak alkoholizm i narkomania [6].

Leczenie gruźlicy wiąże się z długotrwałą, intensywną terapią wieloma lekami przeciwprątkowymi jednocześnie. W przypadku gruźlicy wrażliwej na leki przeciwprątkowe, intensywna I faza leczenia przeciwprątkowego trwa minimum 2 miesiące (przy

zastosowaniu czterech leków przeciwprątkowych). Następnie, przy zastosowaniu dwóch leków jednocześnie, prowadzi się leczenie wyjąłkające, trwające minimum 4 miesiące [5]. W tym czasie chory staje się bardziej podatny na zakażenia endogenne oraz infekcje wywołane przez drobnoustroje bytujące w środowisku szpitalnym i pozaszpitalnym. Odprątkowanie, czyli likwidacja zakaźności chorego, odbywające się w szpitalu, trwa około miesiąca. Po tym okresie chory najczęściej kierowany jest do leczenia ambulatoryjnego, trwającego około pół roku [7].

## CEL PRACY

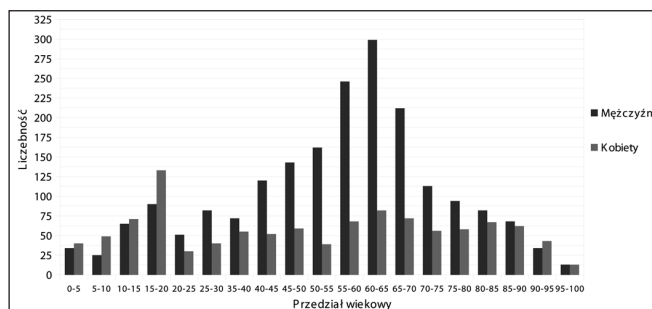
Celem niniejszej pracy była analiza przypadków zakażeń bakteryjnych i chorób towarzyszących w grupie chorych na gruźlicę, leczonych w Mazowieckim Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy (MCLChPiG) w latach 2012–2014.

## MATERIAŁY I METODY

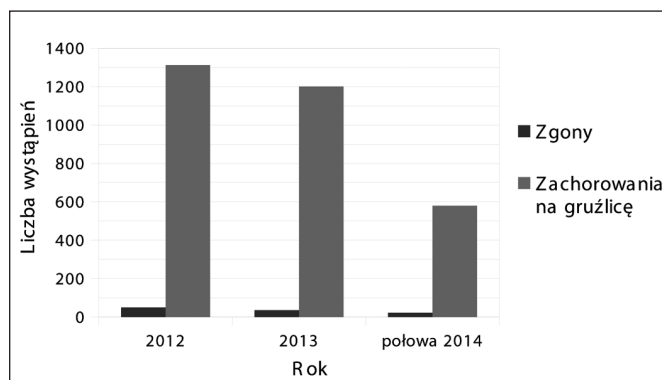
Analizą objęto chorych z rozpoznaniem gruźlicy hospitalizowanych od 2012 roku do czerwca 2014 roku, w Mazowieckim Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy. W okresie tym zarejestrowano: w 2012 – 1312 chorych na gruźlicę, w 2013–1201, a do czerwca 2014 roku 580 chorych. Na potrzeby badania zebrano w tej grupie dane, z uwzględnieniem płci i wieku, dotyczące występowania poszczególnych postaci gruźlicy, zakażeń bakteryjnych w przebiegu gruźlicy w oparciu o wyniki badań mikrobiologicznych wykonanych w trakcie hospitalizacji oraz chorób współistniejących z gruźlicą układu oddechowego, co pozwoliło na określenie etiologii zakażeń i ocenę sytuacji epidemiologicznej.

## WYNIKI

W analizowanej grupie chorych dominowali mężczyźni (ryc.1.), którzy stanowili 64,79% chorych z gruźlicą. Kobiety stanowiły 35,21%. Najwięcej przypadków gruźlicy zdiagnozowano w przedziale wiekowym 50–65 lat (31,65%), następnie u osób powyżej 65. roku życia (22,7%) oraz w wieku 40–50 lat (18,59%). Osoby poniżej 20 roku życia stanowiły 16,39%. Śmiertelność z powodu gruźlicy utrzymywała się na podobnym poziomie i wynosiła kolejno: 3,81% w roku 2012, 2,30% w 2013 oraz 3,96% w połowie roku 2014 (ryc. 2).



Ryc. 1. Występowanie gruźlicy w poszczególnych przedziałach wiekowych u mężczyzn i kobiet.



Ryc. 2. Liczba zgonów z powodu gruźlicy wśród chorych MCLChPiG.

### Postać płucna i pozapłucna gruźlicy

W tabeli 1. przedstawiono liczbę chorych MCLChPiG z podziałem na poszczególne postaci gruźlicy w latach 2012–2014.

Zdiagnozowane przypadki gruźlicy klasyfikowano według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) [8] i stwierdzono:

- Gruźlicę układu oddechowego, potwierdzoną bakteriologicznie i histologicznie (A15), u 1756 chorych (56,77%), w tym:
  - gruźlica płuc (A15.0-A15.3) – 96,01%,
  - gruźlica wewnątrzpiersiowych węzłów chłonnych (A15.4) – 0,34%,
  - gruźlica krtani, tchawicy i oskrzela (A15.5) – 0,4%,
  - gruźlicze zapalenie opłucnej (A15.6) – 2,45%,
  - pierwotna gruźlica układu oddechowego (A15.7) – 0,34%,
  - inne postaci gruźlicy układu oddechowego (A15.8) – 0,06%,
  - gruźlica układu oddechowego nieokreślona (A15.9) – 0,4%.
- Gruźlicę układu oddechowego, niepotwierdzoną bakteriologicznie lub histologicznie (A16), u 1232 chorych (39,83%), (w oparciu o charakterystyczny obraz kliniczny), w tym:
  - gruźlica płuc (A16.0-A16.2) – 70,29%,
  - gruźlica wewnątrzpiersiowych węzłów chłonnych (A16.3) – 4,71%,
  - gruźlica krtani, tchawicy i oskrzela (A16.4) – 6,82%,

Tabela 1. Rozkład liczbowy chorych z rozpoznaniem gruźlicy płucnej i postaci pozapłucnej w MCLChPiG w latach 2012–2014.

Rozpoznanie wg klasyfikacji ICD 10	Liczba chorych		
	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014 (styczeń-czerwiec)
Gruźlica płucna			
A15.0-A15.3	676	662	348
A16.0-A16.2	369	344	153
Gruźlica pozapłucna			
Gruźlica układu oddechowego			
A15.4	1	3	2
A15.5	1	4	2
A15.6	23	14	6
A15.7	4	2	-
A15.8	1	-	-
A15.9	5	2	-
A16.3	27	19	12
A16.4	43	35	6
A16.5	10	9	3
A16.7	42	18	7
A16.9	55	56	24
Gruźlica innych narządów			
A17	1	-	-
A18.0	13	8	4
A18.1	10	10	7
A18.2	18	10	2
A18.3	3	2	-
A18.4	5	-	2
A18.8	-	-	1
A19	2	1	-
Współistnienie gruźlicy układu oddechowego oraz gruźlicy innych narządów			
A15 i A18.2	-	-	1
A16 i A18.0	3	2	-

- gruźlicze zapalenie opłucnej (A16.5) – 1,79%,
  - pierwotna gruźlica układu oddechowego (A16.7) – 5,44%,
  - inne postacie gruźlicy układu oddechowego (A16.9) – 10,96%.
- Gruźlicę układu nerwowego (A17), u 1 chorego (0,03%)
- Gruźlicę innych narządów (A18), u 95 chorych (3,07%), w tym:
- gruźlica kości i stawów (A18.0) – 26,32%,
  - gruźlica układu moczowo-płciowego (A18.1) – 28,42%,
  - gruźlica limfadenopatia obwodowa (A18.2) – 31,58%,
  - gruźlica jelit, otrzewnej i węzłów chłonnych krezkowych (A18.3) – 5,26%,
  - gruźlica skóry i tkanki podskórnej (A18.4) – 7,37%,
  - gruźlica innych określonych narządów (A18.8) – 1,05%.
- Gruźlicę prosówkową (A19), u 3 chorych (0,1%).

Postać płucna gruźlicy wystąpiła u 1749 mężczyzn (68,53%) oraz 803 kobiet (31,47%). Postać pozapłucną gruźlicy zdiagnozowano u 246 mężczyzn (45,47%) i 295 kobiet (54,53%). U 6 chorych (0,19%) doszło do współwystąpienia gruźlicy układu oddechowego oraz gruźlicy innych narządów.

### CHOROBY TOWARZYSZĄCE W PRZEBIEGU GRUŹLICY

W tabeli 2. przedstawiono udział poszczególnych chorób towarzyszących w przebiegu gruźlicy układu oddechowego w latach 2012 – 2014.

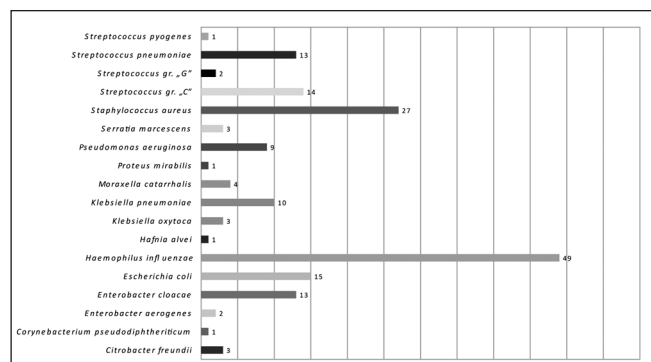
W grupie 3093 chorych na gruźlicę w latach 2012–2014, choroby towarzyszące zdiagnozowano u 244 pacjentów (7,89%). Dotyczyły one około 7% chorych na gruźlicę w 2012 r., 10% w 2013 r. i około 6% w połowie roku 2014. W tej grupie chorych jako choroby towarzyszące najczęściej stwierdzano nowotwory (61,89%), przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych (13,11%), inne choroby układu oddechowego (\*\*: zapalenie oskrzeli, choroby tkanki śródmiąższowej płuc, niewydolność oddechowa, zwapnienie płuca, kamica płuca) – (9,84%), inne choroby opłucnej (\*: wysięk opłucnowy, krwiak opłucnej, blasz-

ka opłucnej) – (6,15%), stany ropne i martwicze dolnych dróg oddechowych (2,87%), zapalenie płuc (2,87%), choroby układu krążenia (2,05%) oraz sarkoidozę (1,23%). Choroby towarzyszące dotyczyły głównie chorych, u których rozpoznano płucną postać gruźlicy (90,68%)

### PATOGENNE GATUNKI BAKTERII IZOLOWANE OD CHORYCH NA GRUŹLICĘ W MCLCHPIG W LATACH 2012–2014

Nadkażenia bakteryjne w przebiegu gruźlicy zaobserwowano u: 84 chorych (6,4%) w 2012 r., 48 (4%) w 2013 r. i 17 chorych (2,93%) do połowy roku 2014.

Na rycinie 3. przedstawiono udział poszczególnych gatunków bakterii w nadkażeniach w przebiegu gruźlicy. Najwięcej infekcji bakteryjnych spowodowanych było przez gatunek *H. influenzae* – 49 chorych (28,65%) oraz *S. aureus* – 27 chorych (15,79%). Znaczący udział w wywoływaniu infekcji w przebiegu gruźlicy miały również *Streptococcus* spp. – 30 chorych (17,54%), *E. coli* – 15 chorych (8,77%) oraz *E. cloacae* – 13 chorych (7,6%). W tab. 3. przedstawiono gatunki bakterii odpowiedzialne za nadkażenia u chorych na gruźlicę z chorobą towarzyszącą. Największy udział w zakażeniach miał gatunek *H. influenzae* – 6 chorych



Ryc. 3. Gatunki bakterii odpowiedzialnych za nadkażenia u chorych na gruźlicę leczonych w MCLChPiG w latach 2012 – 2014.

Tabela 2. Choroby towarzyszące w przebiegu gruźlicy układu oddechowego u 3093 chorych MCLChPiG w latach 2012 – 2014.

Choroba towarzysząca (współistniejąca)	Liczba wystąpień		
	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014 (styczeń-czerwiec)
Nowotwory	55	69	27
Choroby układu krążenia	2	3	-
Przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych	11	16	5
Zapalenie płuc	2	4	1
Sarkoidoza	3	-	-
Inne choroby opłucnej*	4	10	1
Inne choroby układu oddechowego**	12	9	3
Stany ropne i martwicze dolnych dróg oddechowych	2	5	-
RAZEM	91	116	37

**Tabela 3.** Gatunki bakterii odpowiedzialnych za nadkażenia u chorych na gruźlicę z chorobami towarzyszącymi.

Etiologiczny czynnik bakteryjny	Nadkażenie w przebiegu gruźlicy z chorobą towarzyszącą			
	Nowotwory	Przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych	Zapalenie płuc	Inne choroby układu oddechowego
<i>Escherichia coli</i>	1			1
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	3	1	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1		
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1		
<i>Serratia marcescens</i>		1		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3			

(31,58%) oraz *S. pneumoniae* – 3 chorych (15,79%). Najwięcej infekcji bakteryjnych towarzyszyło chorobom nowotworowym – 9 chorych (47,37%) oraz przewlekłym chorobom dolnych dróg oddechowych – 7 chorych (36,84%).

Poza bakteriami odpowiedzialnymi za infekcje bakteryjne układu oddechowego, od pacjentów MCLChPiG ze zdiagnozowaną gruźlicą izolowano również *Clostridium difficile* odpowiedzialne za zakażenia układu pokarmowego. Laseczki te stwierdzono u 93 chorych (ok. 3%).

## DYSKUSJA

Gruźlica rozwija się w wyniku inhalacji prątków gruźlicy do płuc, a w zaatakowanych narządach powstają zmiany patomorfologiczne nazywane gruzełkami (*tuberculum*) lub potocznie guzkami gruźliczymi [9]. *Mycobacterium tuberculosis* charakteryzuje duże powinowactwo do tkanki płucnej. Bakterie te nabyły zdolność do przetrwania oraz namnażania się w makrofagach pęcherzyków płucnych, czyli w komórkach odpowiedzialnych za ich fagocytozę [10]. Bustamante i wsp. [11] sugerują, że jednym z czynników podatności zachorowania na gruźlicę jest mutacja w genie kodującym białko, odpowiedzialne za wybuch tlenowy makrofagów czyli zjawisko uwolnienia reaktywnych form tlenu, prowadzące do zniszczenia bakterii. Mutacje w tym genie są często związane z przewlekłą chorobą ziarniniakową.

Chorzy na gruźlicę poddawani terapii przeciwpłatkowej, trwającej minimum 6 miesięcy są narażeni na infekcje bakteryjne z powodu osłabienia układu odpornościowego. Dodatkowo, długi czas hospitalizacji zwiększa ryzyko zakażeń bakteriami obecnymi w środowisku szpitalnym. Czynnikiem ryzyka infekcji bakteryjnych w grupie chorych z gruźlicą mogą być również choroby towarzyszące, które dodatkowo osłabiają siły obronne organizmu. Jak wykazano w przeprowadzonej analizie, najczęstszą chorobą towarzyszącą w przebiegu gruźlicy były nowotwory (61,89%).

W Polsce, w roku 2013, 94,28% przypadków gruźlicy zostało sklasyfikowanych jako postać płucna [4]. W MCLChPiG spośród zdiagnozowanych w latach 2012–2014 pacjentów z gruźlicą, postać płucna wystąpiła w 82,67% przypadków. Namnażanie się prątków i ich rozprzestrzenianie się drogą krwionośną bądź chłoną, prowadzi do rozwinięcia się infekcji pozapłucnej, która

może dotyczyć wielu narządów. Postaci gruźlicy pozapłucnej sprzyjają niedobory immunologiczne, w tym w szczególności zakażenie wirusem HIV oraz niewydolność nerek [12]. Odsetek gruźlicy pozapłucnej rejestrowanej w Europie wynosi od 4,5 do 35% [5]. Tak mała liczba rejestracji przypadków gruźlicy pozapłucnej może być spowodowana nietypowymi objawami choroby, co utrudnia właściwe rozpoznanie [12]. W MCLChPiG, w latach 2012–2014, postać pozapłucną gruźlicy stwierdzono u 541 chorych, co stanowiło odsetek 17,33%. W naszej analizie wśród postaci gruźlicy dominowała gruźlica układu oddechowego – 2988 chorych (96,61%), następnie gruźlica limfadenopatia obwodowa – 30 chorych (0,97%), gruźlica układu moczowo-płciowego – 27 chorych (0,87%) oraz gruźlica kości i stawów – 25 chorych (0,81%). Postać prosówkową stwierdzono u 3 chorych (0,1%). Jest to najcięższa w przebiegu postać pozapłucna gruźlicy, ze względu na rozsiew prątków drogą krwi z następczym zajęciem wielu narządów i niewydolnością wielonarządową.

Wśród chorób towarzyszących, w grupie 3093 chorych na gruźlicę układu oddechowego, najczęściej obserwowano nowotwory – 151 chorych (4,88%) oraz przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych – 32 chorych (1,03%). W Polsce, w ostatnich latach rak płuca był najczęściej stwierdzanym rodzajem choroby nowotworowej [13]. Yu i wsp. [14] wykazali związek pomiędzy gruźlicą oraz rakiem płuc. Badacze dowiedli, że gruźlica zwiększa prawdopodobieństwo rozwinięcia się raka. Ryzyko zachorowania wzrasta przy dodatkowym występowaniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (COPD, ang. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), bądź innych nowotworów związanych z paleniem tytoniu. Badacze tego tematu [14] zauważyli, że u chorych na gruźlicę, prawdopodobieństwo zachorowania na raka płuc było większe 11 razy. Przy dodatkowym występowaniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, ryzyko zachorowania może zwiększyć się nawet do 16 razy [14].

W latach 2012–2014 infekcje bakteryjne w przebiegu gruźlicy wystąpiły u 149 pacjentów (4,82%) MCLChPiG. W tej grupie, u 19 chorych (12,75%) stwierdzono inne choroby towarzyszące. Nowotwory zdiagnozowano u 9 chorych (47,37%), przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych – 7 (36,84%), zapalenie płuc – 2 (10,53%), inne choroby układu oddechowego – 1 chorego (5,26%).

Jak wynika z analizy przeprowadzonych badań, za zakażenia bakteryjne w przebiegu gruźlicy najczęściej odpowiedzialne są typowe patogeny górnych i dolnych dróg oddechowych takie jak *H. influenzae*, *Streptococcus* spp., *S. aureus* czy *M. catarrhalis*. Bakterie te często izolowane są od chorych z nowotworami (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* czy *S. aureus*) [15, 16], przewlekłymi chorobami układu oddechowego (*H. influenzae*, *P. aeruginosa*) [17, 18] czy zapaleniem płuc (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*) [17, 19].

W analizowanej grupie chorych najczęściej identyfikowano *H. influenzae* (28,65%) oraz *S. aureus* (15,79%). Bakterie te są najczęstszymi patogenami układu oddechowego [9]. Wydaje się, że obecność w materiałach pałeczek jelitowych to wynik translokacji bakterii, będącej wynikiem inwazyjnych procedur diagnostycznych. Wykazano, że bronchoskopia, jedno z podstawowych badań w diagnostyce gruźlicy, może prowadzić do przejściowego niedotlenienia jelit, które może sprzyjać okresowej migracji bakterii [20]. Dodatkowo, dostanie przyjmowanie leków przeciwprątkowych narusza stan równowagi flory przewodu pokarmowego. Prowadzi to do wzmożonego rozwoju pałeczek jelitowych, i często skutkuje translokacją bakterii [20]. Od 93 chorych z gruźlicą wyizolowano *Clostridium difficile*. Obecność tych beztlenowych laseczek jest skutkiem długotrwałego leczenia przeciwprątkowego jakiego są poddawani chorzy na gruźlicę, zachwiania równowagi flory jelitowej w przebiegu biegunek związanych ze stosowaniem leków oraz poantybiotykowego rzekomobłonniastego zapalenia jelita grubego [9].

Gatunek *Haemophilus influenzae* był gatunkiem najczęściej izolowanym w grupie chorych na gruźlicę. Zakażeniom *H. influenzae* sprzyjają wszelkie stany upośledzenia odporności, w tym nowotwory (zakażenie tym gatunkiem bakterii często towarzyszy leczeniu metodą chemioterapii lub radioterapii) lub zakażenia wirusem HIV [15, 21]. Wykazano że szczepy bezotoczkowe *H. influenzae* odgrywają dużą rolę w powstawaniu przewlekłych chorób dolnych dróg oddechowych (CLRD, ang. *chronic lower respiratory diseases*) i mogą być czynnikiem etiologicznym zapalenia płuc [17]. Problem infekcji wywołanych *H. influenzae* w przebiegu gruźlicy wykazali w swoich badaniach Martynova i wsp. [22]. Autorzy analizowali udział infekcji *H. influenzae* u dzieci poddawanych leczeniu przeciwprątkowemu, porównując grupę chorych na gruźlicę do grupy dzieci niechorujących na gruźlicę. Wykazali, że bakteryjne zakażenia dróg oddechowych częściej dotyczyły chorych na gruźlicę (50,5%).

Drugim patogenem pod względem częstości izolacji był *S. aureus*. Szacuje się, że nosicielstwo gronkowca złocistego u zdrowych dorosłych, niezwiązanych ze służbą zdrowia, dotyczy 30-40% populacji natomiast wśród personelu medycznego nosicielstwo wzrasta do ponad 60% [23]. Udział *S. aureus* w zakażeniach chorych na gruźlicę MCLChPiG, może być spowodowany długim okresem hospitalizacji podczas leczenia, trwającym minimum 2-4 miesiące. Poza tym, co warto podkreślić, wykazano wpływ biologicznie czynnych składników dymu tytoniowego na wzrost wirulencji naturalnie występującego w organizmie człowieka *S. aureus* [24]. Badacze dowiedli, że ekspozycja na dym tytoniowy indukuje tworzenie się biofilmu *S. aureus*, co następuje poprzez zmianę

w transkrypcji genów związanych z jego tworzeniem. Jak wynika z naszej analizy większość z chorych na gruźlicę (około 60%) w wywiadzie lekarskim przyznawała się do palenia tytoniu.

## PODSUMOWANIE

Długotrwałe przyjmowanie leków przeciwprątkowych prowadzi do osłabienia odporności chorego, co sprzyja powstawaniu infekcji bakteryjnych. Nadkażenie może być związane ze współistnieniem choroby towarzyszącej, w przebiegu której obniżenie odporności zwiększa ryzyko zachorowania na gruźlicę. Wykazano, że najczęstszą chorobą towarzyszącą w przebiegu gruźlicy są nowotwory, a bakterie izolowane z nadkażeń w przebiegu gruźlicy, to najczęściej typowe potencjalne patogeny górnych i dolnych dróg oddechowych, na czele z *H. influenzae* oraz *S. aureus*.

## PIŚMIENNICTWO

1. Cichońska M, Maciąg D, Zboina B, Bąk D, Borek M. Wybrane czynniki ryzyka gruźlicy prątkującej. In: Markocka-Mączka K (ed). Zdrowie i dobrostan. Wydawnictwo Naukowe NeuroCentrum, Lublin 2013;33.
2. World Health Organization (WHO), Global tuberculosis report 2014;1,8.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015;15:57-123.
4. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Biuletyn Gruźlica w Polsce, 2014, <http://www.igichp.edu.pl/subpag/Epi.html>.
5. Augustynowicz-Kopeć E, Demkow U, Grzelewska-Rzymowska I et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci, *Pneumologia i Alergologia Polska* 2013;81(4):329,348,361.
6. Batura-Gabryel H. Czy gruźlica jest nadal problemem społecznym? *Przewodnik Lekarza* 2006;9(4):60.
7. Michałowska-Mitczuk D. Farmakoterapia gruźlicy. *Postępy Farmakoterapii* 2009;65(1):52.
8. World Health Organization, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10, t. 1, wyd. 2008.
9. Szewczyk E, *Diagnostyka bakteriologiczna*. PWN, Warszawa 2013;96,187,196-197,277.
10. Hall-Stoodley L, Watts G, Crowther JE, Balagopal A, et al. Mycobacterium tuberculosis Binding to Human Surfactant Proteins A and D, Fibronectin, and Small Airway Epithelial Cells under Shear Conditions. *Inf Immun*. 2006;74(6):3587-3596.
11. Bustamante J, Arias AA, Vogt G, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol*. 2011;12(3):213-221.
12. Rowińska-Zakrzewska E. Gruźlica pozapłucna - ryzyko zachorowania i częstość występowania, *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79(6):377-378.
13. Bielska-Lasota M, Car J, Rzepczak-Zacharek E. Obciążenie nowotworami złośliwymi w Polsce na tle krajów Unii Europejskiej. In: Goryński P, Moskaiewicz B, Wojtyński (eds). Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2012, 157.
14. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, et al. Increased Lung Cancer Risk among Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Population Cohort Study. *J Thor Oncol* 2011;6(1):32-37.
15. Briere EC, Clark T, Cohn A., Messonnier N, Moro PL, Rubin L. Prevention and Control of *Haemophilus influenzae* Type b Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recommendations and Reports* 2014;63(1):3, <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6301.pdf>
16. Aronoff DM, Curtis JL, Goel D, Mancuso P, O'Brien E, Phipps JC, Cigarette Smoke Exposure Impairs Pulmonary Bacterial Clearance and Alveolar Macrophage Complement-Mediated Phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae*. *Inf Immun* 2010;78(3):1215.



17. King P. *Haemophilus influenzae* and the lung. *Clin Trans Med* 2012;1(10):5–7.
18. Fajardo A, Macia MD, Martinez JL, Martinez-Solano L, Oliver A. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Inf Dis* 2008;47(12):1526–1531.
19. Cunha BA, Community-Acquired Pneumonia, 2014, <http://emedicine.medscape.com/article/234240-overview>.
20. Ważna E, Górski A. Translokacja bakterii i kliniczne znaczenie tego zjawiska. *Post Hig Med Dos* 2005;59:268–272.
21. Szenborn L, Wysocki J., Szczepienie przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b. 2009, <http://www.mp.pl/artykuly/46066>.
22. Martynova AV, Balabanova LA, Pruschinskyi A. Emergence of *Haemophilus influenzae* Strains in the Nasopharynx of Children with Tuberculosis. *Pulm Med* 2011;2011:2.
23. Bulanda M. Zapobieganie zakażeniom wywołanym przez metycyloooporne gronkowce złociste (MRSA). *Zakażenia* 2010;6:94-97.
24. Amaral FE, Antala S, Kulkarni R, et al. Cigarette Smoke Increases *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation via Oxidative Stress, Infection and Immunity 2012;80(11):3804–3808.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

Natalia Piłacik  
Mazowieckie Centrum  
Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy  
ul. Narutowicz 80,05-400 Otwock  
tel.: 793 677 551  
e-mail: n.pilacik@wp.pl

Nadesłano: 29.07.2015

Zaakceptowano: 15.09.2015

УДК 616.24:616 – 002.77

## Альтернативное направление терапии у больных ХОЗЛ при сочетании с остеоартритом

### Alternative therapy area in patients with COPD when combined with osteoarthritis

В.Н. Ждан, Е.М. Китура, М.Ю. Бабанина, Г.С. Хайменова, Г.В. Волченко, М.В. Ткаченко

Высшее государственное учебное заведение Украины, „Украинская медицинская стоматологическая академия“, г. Полтава

#### РЕЗЮМЕ

**Введение:** Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – болезнь 21 века. ХОЗЛ страдает 210 мил. человек во всем мире, и ежегодно от этой болезни умирает 3 млн. человек. Под влиянием различных факторов (курение, воздушные поллютанты, газы и пары химических соединений, продукты сгорания топлива) развивается воспалительный процесс в тканях легких, длительное существование которого на фоне морфологических изменений в легких обеспечивает развитие системных воспалительных проявлений. Системное воспаление в настоящее время рассматривается как значимая составляющая патогенеза ХОЗЛ, которая способна служить фактором риска развития и прогрессирования многочисленных осложнений заболевания. Среди большого количества осложнений и системных эффектов ХОЗЛ достаточно часто выделяют развитие остеопороза как основы для развития остеоартрита (ОА). В комплексном лечении ХОЗЛ, а особенно в сочетании с ОА, все чаще уделяется внимание противовоспалительной терапии, в частности действия фенспирида.

**Цель работы:** изучение эффективности включения фенспирида гидрохлорида в комплексную терапию больных ХОЗЛ в сочетании с ОА.

**Материалы и методы:** В исследование было включено 33 больных (средний возраст  $54,4 \pm 3,1$  лет) с обострением ХОЗЛ (клиническая группа В – GOLD II), сочетанным с ОА – основная группа. Пациенты основной группы были разделены на 2 репрезентативные подгруппы – А и В. Пациенты подгруппы А получали только базисную терапию ХОЗЛ в соответствии с существующими протоколами, а подгруппе В к базисной терапии добавляли фенспирида гидрохлорид 80 мг 2 раза в сутки в течение 12 дней.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц в том же возрастном диапазоне.

**Результаты:** пациентов с обострением ХОЗЛ в сочетании с ОА, сывороточное содержание IL-1 $\beta$  превышает уровень у здоровых лиц в 14,6 раза ( $p < 0,001$ ).

**Выводы:** дополнительное к комбинированной терапии применение фенспирида гидрохлорида более существенно снижает содержание IL-1 $\beta$  в сыворотке крови, чем применение только базисных средств, способствует уменьшению выраженности и интенсивности системного воспаления у пациентов ассоциированное с увеличением срока ремиссии данной констелляции больных.

**Ключевые слова:** хронические обструктивные заболевания легких, остеоартрит, коморбидность, противовоспалительная терапия, фенспирид.

#### ABSTRACT

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – a disease of the 21st century. COPD suffers 210 million people worldwide, and every year from the disease kills 3 million. people. Under the influence of various factors (smoking, air pollutants, gases and steam chemicals, products of combustion) develops inflammation in the tissues of the lung, whose continued existence against the background of morphological changes in the lungs responsible for the development of systemic inflammatory manifestations. Systemic inflammation is now considered as a significant component of the pathogenesis of COPD, which is able to serve as a risk factor for complications and progression of many diseases.

Among the systemic effects of COPD are often distinguished the development of osteoporosis as a basis for the development of osteoarthritis (OA).

In the treatment of COPD with OA increasingly focuses on anti-inflammatory action fenspiride.

**Material and methods:** The study included 33 patients (mean age  $54,4 \pm 3,1$  years) with acute exacerbation of COPD (clinical group B – GOLD II), combined with OA – the main group. A patients of the main group was divided into 2 representative sub-groups – A and B. A subgroup of patients received only standard treatment of COPD in accordance with existing protocols and subgroup B of the basic therapy was added fenspiride hydrochloride 80 mg 2 times a day for 12 days. The control group consisted of 25 healthy individuals in the same age range.

**Results:** According to the study, when added to basic therapy fenspiride in patients with COPD and a constellation of OA disease regression (decrease cough) was observed at  $2,9 \pm 0,4$  days earlier, dyspnea at  $2,3 \pm 0,33$  than in the comparison group ( $p < 0,05$ ), improved quality of life, increased exercise tolerance. FEV<sub>1</sub> before discharge patients subgroup A became equal  $57,1 \pm 4,2\%$  (before hospitalization was  $53,4 \pm 3,9\%$ ), subgroup B –  $59,9 \pm 3,9\%$  (before hospitalization –  $53,9 \pm 4,0\%$ ), repayment of airflow obstruction in both groups increased slightly: in class A at  $3,2 \pm 0,7\%$ , in subgroup B –  $3,6 \pm 0,5\%$ . The concentration of IL-1 $\beta$  in serum in patients of the main group was higher than in healthy persons to 14,6 times ( $p < 0,001$ ). After treatment in patients subgroup A level of IL-1 $\beta$

decreased 1,7 times ( $p < 0,01$ ). After the treatment with the addition of a basic therapy in patients fenspiride subgroups in this decline was more significant – 2,8 times ( $p < 0,001$ ). Reducing the concentration of other mediators of inflammation under the influence of this drug observed in other studies.

A strong negative correlation ( $r = -0,812$ ;  $p < 0,05$ ) between the content of IL-1 $\beta$  in the serum of patients of the main group, and their FEV<sub>1</sub> values that was determined before treatment, after treatment became moderately negative patients subgroup A ( $r = -0,681$ ,  $p < 0,05$ ) and weak in patients in the subgroup ( $r = -0,475$ ;  $p < 0,05$ ). The period of hospitalization of patients subgroup A was  $14,3 \pm 0,4$  days, subgroup B – somewhat smaller and amounted to  $12,9 \pm 0,5$  days. An important result of the exacerbation of therapy with an additional application of fenspiride was to determine the time until the next exacerbation of COPD, since it determines the frequency of exacerbations of the disease prognosis. In the subgroup of A that time was  $10,3 \pm 0,9$  months., in a subgroup B –  $15,7 \pm 1,1$  months.

**Conclusions:** The conclusion drawn was that in addition to the use of combination therapy over fenspiride hydrochloride significantly reduces the content of IL-1 $\beta$  in serum than using only basic tools reduces the severity and intensity of systemic inflammation in patients associated with this increase in term remission patients constellation.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, osteoarthritis, komorbidnist, anti-inflammatory therapy, fenspirid.

Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 354-357

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) на сегодняшний день является одним из самых распространенных заболеваний человека, которым по данным ВОЗ болеет 0,8% населения планеты [1]. Коморбидность ХОЗЛ с другими заболеваниями занимает важное значение при подборе терапии. Сопутствующие заболевания изменяют ход ХОЗЛ, наблюдается развитие системных эффектов заболевания, таких как прогрессирующая хакексия, вторичная анемия, системное воспаление, системный остеопороз [2]. Последнее, наряду с системным воспалением, может быть неблагоприятным предиктором развития остеоартрита (ОА).

Наиболее опасным состоянием при ХОЗЛ является инфекционное обострение, которое значительно ухудшает качество жизни больного, требует увеличения объема определенных базисных средств, ухудшает прогноз заболевания. Цитокины, простагландины и лейкотриены являются важными участниками местного и системного воспаления. Оценка выраженности воспаления может проводиться по динамике концентрации интерлейкина-1 (IL-1 $\beta$ ). Интерлейкин-1 $\beta$  выполняет ряд функций в иммунной системе: инициирует и регулирует иммунные процессы, участвует в развитии острого и хронического воспаления, в костной резорбции [3].

Системному воспалению при ОА уделяется существенное значение. Цитокиновый механизм является участником любого воспаления, в том числе и при ОА [4]. Однако, содержание IL-1, в частности IL-1 $\beta$ , является недостаточно изученным не только при обострении ХОЗЛ, но и при обострении ХОЗЛ в сочетании с ОА.

Лечение при ХОЗЛ осуществляется с использованием комплекса базисных средств, рекомендованных существующими протоколами (Приказ МОЗ Украины № 555 от 30.10.2013 г.) с преимущественно местным действием в трахеобронхиальном дереве. При ОА применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хондропротекторы, местное лечение и тому подобное. НПВП являются ингибиторами циклооксигеназы-2. Вот

почему поиск и разработка методов лечения сочетанного течения ХОЗЛ и ОА с учетом дополнительного влияния на все механизмы, поддерживающие воспаление, является актуальным.

На сегодняшний день одним из наиболее эффективных противовоспалительных средств для лечения ХОЗЛ является фенспирид. Ведущими преимуществами данного препарата, по сравнению с традиционными НПВП при лечении ХОЗЛ, является его высокая эффективность, целенаправленность действия и минимальное количество побочных эффектов. Фенспирид оказывает противовоспалительное действие путем угнетения продукции ряда цитокинов (фактора некроза опухолей (ФНО)- $\alpha$ , интерлейкинов (ИЛ) -1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферона), имеющие значение в развитии воспаления и иммунного ответа организма, имеет антиагрегантное действие, что улучшает состояние микроциркуляторного русла [5, 6].

**Целью работы** было изучение эффективности использования фенспирида гидрохлорида при совместном течении ХОЗЛ и ОА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование пациентов проводилось на базе пульмонологического и ревматологического отделений Полтавской областной клинической больницы имени Н.В. Склифосовского. Исследование проводилось на базе научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики высшего государственного учебного заведения Украины „Украинская медицинская стоматологическая академия” (ВГУЗУ „УМСА”).

Обследовано 33 больных с средним возрастом ( $54,4 \pm 3,1$ ) лет с обострением ХОЗЛ (клиническая группа B – GOLD II), в сочетании с ОА – основная группа. Длительность заболевания ХОЗЛ составляла ( $16,2 \pm 2,1$ ) года. Среди больных мужчин было 28 (84,8%), женщин – 5 (15,2%). Все больные были курильщиками, стаж курения составлял ( $32,4 \pm 2,9$ ) пачколет. При ОА, который был у пациентов основной группы

в фазе нестойкой ремиссии, в патологический процесс у пациентов были привлечены крупные суставы – коленные, плечевые, голеностопные. В зависимости от выбранного варианта лечения пациенты основной группы были разделены на 2 репрезентативные подгруппы – А и В.

Пациенты подгруппы А получали только базисную терапию ХОЗЛ в соответствии с существующими протоколами (комбинированные короткого действия бронходилататоры, бронходилататоры длительного действия, муколитики, антибиотики-макролиды, при необходимости – системные кортикостероиды коротким курсом, а также – хондропротекторы), а подгруппе В к комбинированной терапии добавляли фенспирида гидрохлорид 80 мг 2 раза в сутки в течение 12 дней.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц в том же возрастном диапазоне. Определение IL-1 $\beta$  в сыворотке крови обследованных больных проводилось методом иммуноферментного анализа. ФВД изучалась с помощью спирографа «Spirobank» (MIR, Италия). Результаты полученных исследований были обработаны на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ SPSS для Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты с инфекционным обострением ХОБЛ в сочетании с ОА, жаловались на выраженную постоянную одышку в покое, которая усиливалась при незначительной физической нагрузке, повышенную температуру тела до 37,4–37,8 °С, надсадный кашель с гнойной мокротой, слабость, раздражительность. При добавлении к базисной терапии фенспирида у больных с констелляцией ХОЗЛ и ОА регресс заболевания (уменьшение кашля) наблюдалось на 2,9 ± 0,4 дней раньше, одышки на 2,3 ± 0,33 чем в группе сравнения (p < 0,05), улучшалось качество жизни пациентов, увеличивалась толерантность к физическим нагрузкам.

Уровень объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) у пациентов составил 53,4 ± 3,9%, тест на обратимость бронхиальной обструкции в тесте с бронхолитиком перед лечением предоставил результат 2,9 ± 0,3%, сатурация кислорода – 92,3 ± 2,4%. По сравнению с больными, получавшими только базисную терапию имело место достоверный рост МШВ<sub>25</sub> (p < 0,05).

Концентрация IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у лиц основной группы была выше аналогичной у практически здоровых лиц в 14,6 раза (p < 0,001). Между содержанием IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных с констелляцией ХОЗЛ и ОА, и значениями их ОФВ<sub>1</sub> была крепкая отрицательная корреляционная связь (r = - 0,812; p < 0,05), что указывало на тесную связь маркеров воспаления с состоянием бронхиальной проходимости.

ОФВ<sub>1</sub> перед выпиской у пациентов подгруппы А стал равен 57,6 ± 4,2%, подгруппы В – 58,1 ± 3,9%, возвратность бронхиальной обструкции в обеих подгруппах несколько повысилась: в подгруппе А на 3, 2 ± 0,7%, в подгруппе В – 3,6 ± 0,5%.

После курса терапии у пациентов подгруппы А уровень IL-1 $\beta$  снизился в 1,7 раза (p < 0,01). После проведения лечения с добавлением к базисной терапии фенспирида

у лиц подгруппы В это снижение было более значимым – в 2,8 раза (p < 0,001). Уменьшение концентрации других медиаторов воспаления под влиянием указанного препарата наблюдалось и в других исследованиях. Очевидно, плейотропный противовоспалительный эффект фенспирида гидрохлорида обеспечил и снижение продукции IL-1 $\beta$ . Крепкая отрицательная корреляционная связь (r = - 0,812; p < 0,05) между содержанием IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных основной группы, и значениями их ОФВ<sub>1</sub>, который был определен до лечения, после лечения стал средне негативным у больных подгруппы А (r = - 0,681; p < 0,05) и слабым у лиц подгруппы В (r = - 0,475; p < 0,05). Срок госпитализации пациентов подгруппы А составлял 14,3 ± 0,4 дней, подгруппы В – несколько меньше и составил 12,9 ± 0,5 дней.

Важным результатом проведения терапии обострения ХОЗЛ с дополнительным применением фенспирида было определение времени до следующего обострения ХОЗЛ, так как именно частота обострений определяет прогноз заболевания. В подгруппе А это время составляло 10,3 ± 0,9 мес., В подгруппе В – 15,7 ± 1,1 мес.

Таким образом, дополнительное применение фенспирида гидрохлорида во время обострения ХОЗЛ в сочетании с ОА, способствует уменьшению концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови пациентов, указывает на уменьшение выраженности системного воспаления и способствует пролонгированию ремиссии, улучшению результата лечения пациентов с указанной коморбидностью.

*Дискуссия.* Тема исследования является актуальной и несет в себе научную новизну. Поставленная цель была полностью достигнута и сделаны выводы. Результаты работы достоверны и оригинальны. Дальнейшие исследования будут посвящены изучению факторов, определяющих состояние микроциркуляции у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ОА.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с обострением ХОЗЛ в сочетании с ОА, сывороточное содержание IL-1 $\beta$  превышает уровень у здоровых лиц в 14,6 раза (p < 0,001).

2. Дополнительное к базисной терапии применение фенспирида гидрохлорида более существенно снижает содержание IL-1 $\beta$  в сыворотке крови, чем применение только базисных средств, способствует уменьшению выраженности и интенсивности системного воспаления у пациентов ассоциированное с увеличением срока ремиссии данной констелляции больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких.** Доклад рабочей группы Национального Института Сердца, Легких и Крови и ВОЗ, 2014.
2. García-Ólmos L., Alberquilla A., Ayala V. et al. Comorbidity in patients with COPD in family practice, BMC Fam Pract., 2013. Jan 16, 14:11.
3. Блюм Н.Э. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких, Русский медицинский журнал, 2006. № 22. С. 1620-1621.
4. Багирова Г.Г., Майко О.Ю., Попова О.В. **Остеоартрит: современный взгляд на проблему,** Учебное пособие для студентов VI курса лечебного факультета, врачей общей практики, интернов. 2003. 178 с.

5. Chodorowski Z, Sein Anand J., Korolkiewicz R. Acute intoxication with fenspiride Przegl Lek. 2004. Vol. 61 (4). P. 435-436.
6. Расин М.С., Кайдашев И.П. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких (обзор литературы), Український терапевтичний журнал. 2006. №2. С.100-108.

**АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

Хайменова Галина Сергеевна

36002 Украина, г. Полтава, ул. Чайковского дом. 7, кв. 32

т. 0991742316

g\_haymenova@mail.ru

Робота выполнена в рамках фундаментальной НИР:

Розробка стратегії використання епігенетических механізмів для профілактики і лічення болезней зв'язаних з системним воспалением.

0114U000784 2014 – 2016 гг.

*INFORMACJA DLA MEDIÓW*

**„MARSZ CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2”**

W dniu 23 września br. odbył się już po raz trzeci w Warszawie marsz otyłych chorych na cukrzycę typu 2 zainicjowany przez Stowarzyszenie Edukacji Diabetologicznej i Fundację „Wstańmy Razem. Aktywna Rehabilitacja” do Ministerstwa Zdrowia i Kancelarii Prezesa Rady Ministrów z oficjalnym apelem o ponowne przeanalizowanie systemu ochrony zdrowia w obszarze diabetologii i trudnej sytuacji chorych zmagających się z cukrzycą typu 2 powiązanej z otyłością oraz skuteczne rozstrzygnięcia dotyczące edukacji diabetologicznej, kompleksowej opieki, a także nowoczesnych terapii. Marsz był wyrazem sprzeciwu wobec ustawicznego ignorowania przez decydentów głosu i oczekiwań pacjentów diabetologicznych.

Ta grupa pacjentów już od kilku lat bez skutku oczekuje refundacji nowoczesnych leków z grupy analogów GLP-1, które realizują wszystkie cele leczenia cukrzycy wskazane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Pomagają one dobrze kontrolować poziom glukozy we krwi, opóźniają konieczność terapii insuliną i w przeciwieństwie do niej nie powodują tycia, a wręcz przyczyniają się do spadku masy ciała. Te leki to jedyna nadzieja na skuteczną terapię dla grupy otyłych chorych z cukrzycą.

Niestety, mimo wielomiesięcznych starań i nadziei pacjentów, leki te wciąż nie znalazły się na liście refundacyjnej. Kluczowym celem marszu było przekazanie Ministrowi Zdrowia oraz Prezesowi Rady Ministrów oficjalnej petycji pacjentów w sprawie konieczności dostrzeżenia dramatycznej sytuacji otyłych chorych na cukrzycę typu drugiego oraz zapewnienia im dostępu do skutecznych leków z zastosowaniem analogów GLP-1, zapobiegających otyłości i innym groźnym dla życia powikłaniom, holistycznej edukacji oraz interdyscyplinarnej opieki specjalistycznej. Niezwykle ważne było również zaakcentowanie konieczności zapewnienia ciągłości dostępu do długodziałających analogów insulin, która od września 2015 została poważnie ograniczona.

Minister Zdrowia oraz Sekretarz Stanu w Ministerstwie Zdrowia nie znaleźli czasu, aby spotkać się z pacjentami. W ich imieniu delegację pacjentów podjęła reprezentacja resortu zdrowia w osobach Podsekretarza Stanu - Cezarego Cieślukowskiego, Dyrektora Departamentu Dialogu Społecznego - Jakuba Bydłonia oraz przedstawiciela Departamentu Gospodarki Lekami i Farmacji - Łukasza Pery.

Podczas spotkania pacjenci nie usłyszeli deklaracji dających nadzieję na skuteczną terapię będącą standardem terapeutycznym niemal we wszystkich krajach Europy.

Drugim punktem marszu była wizyta w Kancelarii Prezesa Rady Ministrów. Oprócz przekazania na ich ręce petycji skierowanej do Pani Premier Ewy Kopacz poruszono szerszą problematykę cukrzycy i dyskutowano na temat problemów pacjentów diabetologicznych.

Decyzje instytucji kształtujących politykę zdrowotną państwa w zakresie braku refundacji dla wąskiej grupy chorych analogów GLP-1 nie są zrozumiałe. Koszty zapewnienia dostępu do nowoczesnych terapii są bowiem opłacalne jeśli spojrzeć na nie przez pryzmat wydatków, jakie są przeznaczane na leczenie powikłań cukrzycy.

Efektom refundacji leków z grupy analogów GLP-1 będzie opóźnienie wdrażania kolejnych etapów leczenia (z reguły droższych niż etap poprzedzający). Ponadto spowoduje oszczędności w innych obszarach budżetu przeznaczonych na refundację leków przeciw-cukrzycowych, a mianowicie: insulinoterapii, związanych z nią świadczeń gwarantowanych, hospitalizacji oraz opieki ambulatoryjnej.

**Informacje szczegółowe:**

**Biuro prasowe:**

**Anna Paplińska**

**tel. 517 033 577**

**e-mail: [annapaplińska@biuroprasowe.info.pl](mailto:annapaplińska@biuroprasowe.info.pl)**

## Możliwość zastosowania śliny jako materiału do badań diagnostycznych w chorobach układu sercowo-naczyniowego

### Possibility of using saliva as a diagnostic test material in cardiovascular diseases

Małgorzata Klichowska-Palonka, Katarzyna Załęska-Chromińska, Teresa Bachanek

Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją, Uniwersytet Medyczny, Lublin

#### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Cywilizacyjny charakter chorób układu sercowo-naczyniowego, ich rozpowszechnienie oraz społeczne skutki powikłań wynikające ze zbyt późnego rozpoznania choroby zmuszają do poszukiwania nowych szybszych i tańszych metod diagnostycznych.

**Cel.** Przedstawienie systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego badań śliny w zakresie klasycznych i nowych markerów ryzyka i diagnostyki chorób sercowo-naczyniowych.

**Materiał i metody.** Wykorzystano bazę danych Pubmed, Cochrane od roku 1980 do 2013 w poszukiwaniu klinicznych badań testów diagnostycznych dla śliny w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

**Wyniki.** Pobranie śliny do badań odbywa się w sposób nieinwazyjny i bezbolesny, a procedury transportu i przechowywania są prostsze i mniej kosztowne niż krwi. W ślinie mogą być wykonywane testy diagnostyczne, które są niezbędne w diagnostyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Dotychczas najbardziej obiecujące wyniki uzyskano dla badanych w ślinie biomarkerów zapaleń, tj. hs CRP, CK-MB, troponiny, mioglobiny oraz hormonu kortyzolu.

**Wnioski.** W ślinie możliwe jest oznaczanie biomarkerów chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykorzystanie śliny wydaje się być obiecującą przyszłością diagnostyczną zarówno do testów przesiewowych, epidemiologicznych, jak też do diagnostyki klinicznej.

**Słowa kluczowe:** ślina, surowica, zdrowie jamy ustnej, , choroba wieńcowa, choroby serca i naczyń, miażdżyca naczyń

#### ABSTRACT

**Introduction.** Civilizational nature of the cardiovascular diseases, their prevalence and social impact of complications resulting from late diagnosis force to seek new faster and cheaper diagnostic methods.

**The aim.** To present a systematic review of the literature on studies of classical and new cardiovascular diseases' risk markers in saliva.

**Material and methods.** Used database Pubmed, Cochrane from 1980 to 2013 in search of clinical studies of diagnostic tests for saliva in diseases of the cardiovascular system.

**Results.** Saliva sampling for testing is done in a non-invasive and painless way, transport and storage procedures are simpler and less expensive than blood. The diagnostic tests necessary in the diagnosis and treatment of diseases of the cardiovascular system can be performed in saliva. So far, the most promising diagnostic tests are: hs CRP saliva, cortisol, CK-MB, troponin, myoglobin and other biomarkers of inflammation.

**Conclusions.** Biomarkers of the cardiovascular diseases may be determined in saliva. The use of saliva in the diagnosis is possible and should be applied both to screening assays, as well as in epidemiological and clinical diagnostics.

**Key words:** saliva, serum, state of oral health, CHD-coronary heart disease, CVD -cardiovascular diseases, atherosclerosis

Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 358-361

#### WSTĘP

W dobie upowszechnienia w diagnostyce laboratoryjnej szybkich, nieinwazyjnych i możliwie tanich testów przesiewowych, ślina wydaje się być materiałem, na który powinniśmy zwrócić większą uwagę [1]. Jest wydzielana w drodze stymulacji układu autonomicznego przez gruczoły ślinowe jamy ustnej, w ilości od 0,5 do 1 litra na dobę. Zawiera liczne związki organiczne pochodzące głównie z surowicy, takie jak: białka, niebiałkowe substancje azotowe, węglowodany, lipidy i hormony oraz składniki nieorganiczne występujące w postaci jonowej.

Badania śliny dostarczają informacji z zakresu fizjologii i patologii organizmu, wskazując na nowe możliwości prowadzenia diagnostyki opartej na jej badaniu. Autorzy badań często odnoszą uzyskane wyniki do uznanych metod, jakimi są badania laboratoryjne krwi, w poszukiwaniu korelacji w zakresie stężeń różnych substancji. Interesujące wyniki uzyskano podczas oznaczenia hormonów i immunoglobulin. Stwierdzono, że stężenia niektórych hormonów badane w ślinie są proporcjonalne do ich stężeń w surowicy, oraz że do oznaczania immunoglobulin w chorobach wirusowych można z powodzeniem wykorzystać

ślinę. Dostępne są ślinowe testy do badania przeciwciał HIV, WZW A,B,C czy rota wirusów. W ślinie można też monitorować spożycie leków, narkotyków lub alkoholu [2], badać cholesterol, triglicerydy, a także markery stanów zapalnych, które stanowią istotny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [3].

Według wytycznych Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia potencjalnie istotne w strategii zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym są nowe czynniki i markery ryzyka, takie jak: wskaźniki układu krzepnięcia i fibrynolizy, wskaźniki reakcji zapalnej oraz homocysteina. Stwierdzono, że z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym mają związek takie wskaźniki reakcji zapalnej, jak CRP (*C-reactive protein*), interleukiny: IL-6, IL-10, IL-18, czynnik martwicy nowotworu – TNF-alfa (*tumor necrosis factor alfa*), metaloproteinazy-9 macierzy - MMP-9 (*matrix metalloproteinase 9*) i mieloperoksydazy [4].

Cel pracy: Przedstawienie systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego badań śliny w zakresie klasycznych i nowych markerów ryzyka i diagnostyki chorób sercowo-naczyniowych.

## MATERIAŁ I METODY.

Przeszukano bazę danych Pubmed, Cochrane od roku 1980 do 2013 stosując wg bazy MeSH następujące słowa kluczowe: ślina, lipidy, CVD, cholesterol, CRP, lizozym, homocysteina, lipoproteina, kortyzol. Do analizy wykorzystano badania śliny kwalifikując przydatność artykułu na podstawie streszczenia. Pełne teksty uzyskano dla wszystkich artykułów zidentyfikowanych i ocenionych jako potencjalnie istotne.

## WYNIKI

W badaniach laboratoryjnych najczęściej wykorzystywana jest mieszana ślina ślinowa, pobierana na czczo (po przynajmniej 6 godzinnej przerwie w jedzeniu), a także po 24 godzinach po spożyciu alkoholu, który może zmieniać wydzielanie śliny. Pobieranie śliny zwykle odbywa się przed szczotkowaniem zębów albo przynajmniej 2 godziny po szczotkowaniu. Dodatkowo pacjenci na 10 min. przed pobraniem śliny płuczą jamę ustną wodą.

Hiperlipidemie są jednym z czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Rozpoznanie hiperlipidemii dokonywane jest na podstawie analizy krwi.

Ślina zawiera frakcja lipidową składająca się w 75% z lipidów obojętnych, takich jak: cholesterol i jego estry, wolne kwasy tłuszczowe, mono- dwu- i triglicerydy. Badania lipidów śliny prowadzono w przebiegu chorób, takich jak: próchnica zębów, choroby przyzębia, choroby gruczołów ślinowych, mukowiscydoza, zespół Sjögrena i cukrzyca [5, 6]. Karjalainen i wsp. badali cholesterol całkowity w surowicy i ślinie u chorych w stanach hiperlipidemii. Wyniki wskazują na występowanie korelacji stężeń cholesterolu całkowitego w surowicy i ślinie u tych chorych [7]. Defago i wsp. podjęli próbę oznaczenia w ślinie apolipoproteiny A i B. Uzyskano wyniki tylko dla apolipoproteiny B (kobiety –  $11,25 \pm 3,2$ ; mężczyźni  $\pm 17 \pm 2,79$ ), nie udało się uzyskać pomiaru dla apolipoproteiny A [8].

W wytycznych Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia stwierdzono, że do nowych markerów ryzyka należą między innymi podwyższone stężenie CRP i homocysteiny. Zwiększenie stężenia CRP w surowicy powyżej 3 mg/

dl powoduje wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o około 50%, a podwyższone stężenie całkowitej homocysteiny w osoczu o 3  $\mu\text{mol/l}$  zwiększa o 11–30% ryzyko choroby wieńcowej i o około 20% ryzyko udaru mózgu [4]. Badania CRP śliny prowadzili Dillon, Ouellet-Morin i Labat. Dillon i wsp. badali w ślinie zdrowych dorosłych, czy parametry takie jak CRP i homocysteina mogą być rutynowo wykrywane za pomocą testu ELISA i testów enzymatycznych oraz czy istnieją korelacje między ich stężeniem w ślinie i we krwi? Choć autorzy nie stwierdzili związku pomiędzy stężeniem CRP w ślinie i we krwi, to wykazali, że homocysteina może być oznaczana w ślinie. Można ją oznaczać w ślinie przechowywanej w temperaturze pokojowej do 8 godzin po pobraniu [9].

Natomiast w badaniach Labata i wsp. oraz Ouellet-Morin i wsp. stwierdzono istotną korelację stężeń hsCRP w ślinie całkowitej niestymulowanej ze stężeniem hsCRP osocza, uznając na podstawie wyników, że ślinowe stężenia CRP mogą być wykorzystane do oceny zapaleń ogólnoustrojowych [10, 11].

Obecnie prowadzone badania wskazują na związek przewlekłych zapaleń przyzębia z chorobami sercowo-naczyniowymi [12] podkreślają też udział leczenia stanów zapalnych przyzębia w obniżeniu stężenia białka C-reaktywnego surowicy [13].

Istnieją silne dowody naukowe, pochodzące z badań patomorfologicznych oraz epidemiologicznych, wskazujące na ścisły związek zawału mięśnia sercowego zakończonego zgonem lub nie oraz krążących wykładników aktywnego procesu zapalnego i hemostazy. Oznaczenia biomarkerów stanów zapalnych mogą być wykonywane w ślinie. Stwierdzono, że stężenia biomarkerów śliny takie jak: CRP, lizozym, metaloproteinazy macierzy (MMP-9) i prostaglandyna E2 (PGE2) są istotnie statystycznie wyższe u osób z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami bez nadciśnienia. Wyniki badań Labata i wsp. wskazują, że potencjalne czynniki ryzyka chorób układu krążenia, takie jak markery zapalenia są obecne i mierzalne w ślinie, ale z uwagi na brak prognostycznych wartości na razie nie można ich zastosować klinicznie [11]. W ślinie mogą być także wykonywane badania biomarkerów zapaleń służące do celów epidemiologicznych. Rathnayake i wsp. badali w ślinie interleukiny; IL-1 $\beta$ , -6, -8, czynnik martwicy nowotworów TNF- $\alpha$ , lysozyme, MMP-8. Stwierdzili dwukrotny wzrost IL-8 u pacjentów z chorobą nowotworową i chorobami jelit, wzrost stężenia MMP-8 u pacjentów po zabiegach chirurgicznych serca, u chorych na cukrzycę oraz w chorobach mięśni i stawów. Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy stwierdzili, że badania w ślinie biomarkerów zapaleń mogą być stosowane w badaniach przesiewowych do celów epidemiologicznych [14].

Liczba leukocytów krwi obwodowej jest znaczącym wskaźnikiem incydentów sercowych a nawet śmiertelności [15, 16]. W ziarnistościach większości krwinek białych znajduje się lizozym charakteryzujący się działaniem przeciwbakteryjnym. Występuje on w większości płynów tkankowych z wyjątkiem moczu, potu i płynu mózgowo-rdzeniowego. Uważa się, że lizozym w ślinie jest głównie markerem stanów zapalnych zlokalizowanych w jamie ustnej. W badaniach nie stwierdza się korelacji stężenia lizozymu śliny z lizozymem surowicy, jednak obserwowany jest związek pomiędzy stężeniem ślinowego lizozymu a patogenezą choroby wieńcowej [17]. W badaniach stwierdzono istotny wzrost liczby neutrofilii krwi obwodowej przy dużej akumulacji nazębnej

płytki bakteryjnej [16], a także wyższe stężenia lizozymu śliny u osób z nadciśnieniem tętniczym [17,18].

Czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jest cukrzyca. Badania ślinowego lizozymu u osób z nieprawidłowym metabolizmem glukozy wykazały, że stężenie ślinowego lizozymu ma statystycznie silniejszy związek z chorobą wieńcową niż z infekcjami jamy ustnej badanymi przy pomocy wskaźnika ADS – *asymptomatic dental score*, który zawiera pięć najczęstszych patologii występujących w jamie ustnej tj. zapalenie tkanek okołowierzchołkowych, zapalenie dziąseł, próchnica zębów, reszkowe korzenie zębów oraz bezzębie [19].

Dysregulacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, np. podczas przewlekłego stresu, jest uznawana za niezależny czynnik choroby niedokrwiennej serca. Do jej badania rutynowo wykorzystuje się pobieraną kilka razy na dobę ślinę mieszaną. Dekker i wsp. wykorzystywali ślinę do badania markerów dysregulacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Badali u 1866 pacjentów stężenie kortyzolu i dobowy rytm jego wydzielania oraz ich związek z miażdżycą w tętnicach szyjnych diagnozowanych badaniem USG, co pozwoliło na potwierdzenie hipotezy o związku miażdżycy tętnic szyjnych ze zwiększoną łączną ekspozycją na kortyzol. Ponadto stwierdzono związek pomiędzy subkliniczną miażdżycą a stężeniem kortyzolu w ślinie [20]. W badaniach Hajat i wsp. prowadzonych w podobnej grupie wiekowej stwierdzono związek między niektórymi cechami dobowego profilu kortyzolu i zwężeniami naczyń wieńcowych [21]. W badaniach Holt-Lunstad i wsp. stwierdzono powiązanie dobowej zmienności kortyzolu z fizjologicznymi nocnymi spadkami ciśnienia tętniczego krwi [22]. Obecnie częściej badania kortyzolu w chorobach sercowo-naczyniowych prowadzone są w ślinie zamiast w surowicy, gdyż stężenie wolnego kortyzolu w ślinie jest ściśle powiązane z jego stężeniem w surowicy, a ponadto częste pobieranie materiału wymagane do badań stężenia kortyzolu jest w przypadku śliny łatwiejsze [20, 23].

Interesująca wydaje się możliwość wykorzystania śliny do oznaczania markerów świeżego zawału serca z uwagi na konieczność szybkiego potwierdzenia rozpoznania oraz ogólnie-cywilizacyjny charakter choroby. W ślinie i surowicy badano biomarkery zawału serca, takie jak: CK-MB, troponiny i mioglobinę. Badania stężeń kinazy kreatynowej (CK-MB) u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego wykazały statystycznie istotny wzrost tego parametru zarówno w surowicy, jak i w ślinie. Stwierdzony wzrost stężenia CK-MB w ślinie korelował z jego stężeniem w surowicy [24]. Badania troponin (cTnI) u pacjentów po 12 i 24 godzinach od zawału mięśnia sercowego wykazały statystycznie istotny wzrost ich stężenia w surowicy i niestymulowanej ślinie [25]. W wyniku przeprowadzonych badań Foley i wsp. stwierdzili, że w celu wykrycia obecności martwicy mięśnia sercowego mogą być przeprowadzone w ślinie badania skriningowe dla CK-MB, mioglobiny i troponin [26]. Stwierdzono także wzrost stężenia białka C-reaktywnego oraz TNF- $\alpha$  w surowicy i ślinie u osób, u których doszło do zawału serca. Pomimo potwierdzonych różnic stężeń poszczególnych biomarkerów w ślinie między osobami zdrowymi, a pacjentami z zawałem serca, praktyczne zastosowanie śliny w diagnostyce wymaga dalszych badań.

Przy wykorzystaniu śliny istnieje także możliwość monitorowania stężenia niektórych leków. W przypadku przewlekłego stosowania digoksyny w leczeniu niewydolności serca lub kon-

trolu częstości rytmu u pacjentów z migotaniem przedsionków uzyskano wyniki potwierdzające istnienie wysokiej, znamiennej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniami digoksyny w surowicy i ślinie u chorych przewlekle naporstnicowanych ( $r=0.85$ ;  $p<0,001$ ). Mimo to, wobec dużej zmienności rozdziału leku pomiędzy krew a ślinę, możliwość zastosowania śliny dla monitorowania terapii digoksyną należy uznać za ograniczoną [27].

Łatwość pobrania śliny, nieinwazyjność, bezbolesność oraz nieskomplikowane metody przechowywania i transportu są powodem poszukiwania możliwości wykorzystania śliny do badań diagnostycznych także w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

## WNIOSKI

Badanie biomarkerów chorób układu sercowo-naczyniowego z wykorzystaniem śliny wydaje się być obiecującą przyszłością diagnostyczną. Może zostać wykorzystane zarówno do testów przesiewowych epidemiologicznych, jak też do diagnostyki klinicznej. Uzyskanie materiału, jego przechowywanie i transport są łatwiejsze i tańsze w przypadku śliny w porównaniu do surowicy. Dotychczas najbardziej obiecujące są badania hsCRP śliny, kortyzolu, CK-MB, troponin, mioglobiny i innych biomarkerów zapaleń. Potrzebne są dalsze badania, które umożliwiłyby rozwój metodyki badań śliny dla oceny związku parametrów obecnych w ślinie i we krwi, aby w przyszłości móc lepiej wykorzystać ślinę jako materiał w diagnostyce laboratoryjnej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Szydłarska D, Grzesiuk W, Kupstas A et al. Ślina jako materiał diagnostyczny. Forum Medycyny Rodzinnej 2008;2(6):454–4642.
2. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva—a review. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13(2):197–212.
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105(9):1135–1143.
4. Undas A, Podolec P, Kopec G, et al. Konsensus Rady Redakcyjnej PFP dotyczący tzw. nowych czynników i markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, które mają potencjalnie istotne znaczenie w strategii zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym. Forum profilaktyki 2007;2(7):2–8.
5. Slomiany BL, Kosmala M, Nadziejko C, et al. Lipid composition and viscosity of parotid saliva in Sjögren syndrome in man. Arch. Oral Biol. 1986;31(10):699–702.
6. Klichowska-Palonka M. Profil lipidowy a stan jamy ustnej u młodzieży w okresie dojrzewania, rozprawa habilitacyjna, 2011, Lublin UM.
7. Karjalainen S, Sewon L, Söderling E, et al. Salivary cholesterol on healthy adults in relation to serum cholesterol concentration and oral health. J Dent Res. 1997;76(10):1637–1643.
8. Defagó MD, Garces NR, Valentich MA, Actis AB. New contribution about lipid carriers in human saliva. Biocell. 2008;32(1):105.
9. Dillon MC, Opris DC, Kopanczyk R, et al: Detection of homocysteine and C-reactive protein in the saliva of healthy adults: comparison with blood levels. Biomark Insights. 2010;20(5):57–61.
10. Ouellet-Morin I, Danese A, Williams B, et al. Validation of a high-sensitivity assay for C-reactive protein in human saliva. Brain Behav Immun. 2011; 25(4):640–646.
11. Labat C, Temmar M, Nagy E, et al. Inflammatory mediators in saliva associated with arterial stiffness and subclinical atherosclerosis. J Hypertens. 2013;30(1):1–8.
12. Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S. Dental infections and cardiovascular diseases: a review. J Periodontol. 2005;76(11Suppl):2085–2088.
13. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, et al: Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. J Periodontol. 2003;74(8):1231–1236.



14. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, et al. Salivary biomarkers for detection of systemic diseases. *PLoS One*. 2013;24(8):4???
15. Margolis KL, Manson JE, Greenland P. Leukocyte response to dental plaque accumulation: a risk factor for heart disease? *Arch Intern Med*. 2005;165 ????
16. Kowolik MJ, Dowsett SA. Leukocyte response to dental plaque accumulation: a risk factor for heart disease? (letter/comments). *Arch Intern Med*. 2005;165:1795–1796.
17. Janket SJ, Meurman JH, Nuutinen P, et al. Salivary lysozyme and prevalent coronary heart disease: possible effects of oral health on endothelial dysfunction. *ArteriosclerThromb Vasc Biol*. 2006;26:433–434.
18. Qvarnstrom M, Janket S, Jones JA, et al. Salivary lysozyme and prevalent hypertension. *J Dent Res*. 2008;87:480–484.
19. Janket SJ, Qvarnstrom M, Meurman JH, Baird AE, Nuutinen P, Jones JA. Asymptomatic dental score and prevalent coronary heart disease. *Circulation* 2004;109:1095–1100.
20. Dekker MJ, Koper JW, van Aken MO, et al. Salivary cortisol is related to atherosclerosis of carotid arteries *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3741–3747.
21. Hajat A, Diez-Roux AV, Sánchez BN, et al. Examining the association between salivary cortisol levels and subclinical measures of atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(7):1036–1046.
22. Holt-Lunstad J, Steffen PR. Diurnal cortisol variation is associated with nocturnal blood pressure dipping. *Psychosom Med*. 2007;69(4):339–343.
23. Matthews K, Schwartz J, Cohen S, et al. Diurnal cortisol decline is related to coronary calcification: CARDIA study. *Psychosom Med*. 2006;68(5):657–661.
24. Mirzaii-Dizgah I, Hejazi SF, Riahi E, Salehi MM. Saliva based creatine kinase MB measurement as a potential point-of-care testing for detection of myocardial infarction. *Clin Oral Investig*. 2012 J;16(3):775–779.
25. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary troponin I as an indicator of myocardial infarction. *Indian J Med Res*. 2013;138(6):861–865.
26. Sneed JD, Steinhubl SR, et al. Salivary biomarkers associated with myocardial necrosis: results from an alcohol septal ablation model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(5):616–623.
27. Jabłeczka A, Łowicki Z, Mrozikiewicz A. Zastosowanie śliny do oznaczeń stężenia digoksyny u chorych z niewydolnością krążenia. *Problemy Terapii Monitorowanej* 1991;2:11–13.

---

#### KONTAKT DO KORESPONDERNCJI

##### **Małgorzata Klichowska-Palonka**

Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Karmelicka, 720-081 Lublin  
tel. (81) 528 79 20  
e-mail: m.palonka@op.pl

Nadesłano: 14.10.2014

Zakceptowano: 15.09.2015

# ***Bacopa monnieri* – działanie i zastosowanie w lecznictwie**

## ***Bacopa monnieri* – activity and applications in medicine**

**Lilianna Sokołowska, Wiesława Bylka**

Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

### STRESZCZENIE

W ostatnim okresie na rynku farmaceutycznym pojawiły się preparaty zawierające wyciąg z *Bacopa monnieri*, rośliny stosowanej od wielu lat w Ajurwedzie, głównie w celu poprawy funkcji kognitywnych. Aktywnymi związkami są saponiny typu damaranu, głównie bacosydy A i B oraz alkaloidy, sterole. Badania farmakologiczne wyjaśniają mechanizm działania i potwierdzają zastosowanie tradycyjne rośliny. Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z użyciem wyciągu z *B. monnieri* wskazują, że po długotrwałym podawaniu zaobserwować można korzystny wpływ na poprawę pamięci, koncentracji i zdolności uczenia się u dorosłych, dzieci, zmniejszenie objawów lęku i depresji. *B. monnieri* jest dobrze tolerowana, a interakcje z innymi lekami są rzadko obserwowane. W pracy przedstawiono też wybrane suplementy diety obecne na rynku farmaceutycznym z *B. monnieri*.

**Słowa kluczowe:** *Bacopa monnieri*, saponiny, aktywność biologiczna, badania kliniczne

### ABSTRACT

Recently appeared medicinal preparations containing an extract of *Bacopa monnieri*. *B. monnieri* has been used in the Ayurvedic system of medicine for centuries, especially to enhance cognitive functions. Active compounds in this plant include numerous saponins type dammarane, mainly bacoside A and B, alkaloids and sterols. The pharmacological research of the extract of *Bacopa monnieri* support traditional uses of this plant. The results of so far clinical studies of the extract from *B. monnieri*, indicate to beneficial effect on memory, learning and concentration in adults, children and to improve in anxiety and depression after prolonged administration, although further clinical studies are needed to confirm medical indications. It has been found to be well tolerated. The present review summarizes current knowledge of mechanisms of actions also presents of dietary supplements with *B. monnieri*.

**Key words:** *Bacopa monnieri*, saponins, biological activity, clinical trials

Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 362-366

### WSTĘP

W ostatnim okresie wzrasta zainteresowanie ziołami stosowanymi w medycynie Wschodu, m.in. starożytnej, indyjskiej Ajurwedzie. Również na polskim rynku aptecznym pojawiają się preparaty, zwykle o statusie suplementu diety, zawierające surowce lub wyciągi otrzymywane z roślin egzotycznych. Jednym z ziół ajurwedyjskich cieszących się szerokim zainteresowaniem jest *Bacopa monnieri* (L.) (bakopa drobnolistna, synonimy: *B. monniera* (L.) Wettst, *B. monniera* (L.) Pennel, *Herpestis monniera* L. Kunth, *Lysimachia monnieri* L. Cent.), lokalnie znana jako Brahmi. Innymi jej nazwami są: *Jalanimba* oraz *Water hyssop*. Nazwa tej popularnej w Indiach rośliny, pochodzi od słowa „Brahma”, które oznacza „stwórcę”, mitycznego twórcę panteonu hinduskiego. Pierwszych wzmianek dotyczących bakopy drobnolistnej można się doszukać w starożytnych traktatach ajurwedyjskich, m.in. w „Charaka Samhita” z VI w. n. e, gdzie polecano ją głównie w stanach niepokoju, lęku, zmniejszonej koncentracji. Oficjalne doniesienia, oparte na badaniach nadzorowanych przez *Central Drug Institute* w Indiach, pojawiły

się dopiero w II połowie XX w. Potwierdzono wtedy znaczną skuteczność bakopy w poprawie zdolności uczenia i zapamiętywania [1–3].

### OPIS I WYSTĘPOWANIE

*B. monnieri* (BM) należy do rodzaju *Bacopa* z rodziny *Scrophulariaceae*. To mała, pełzająca, wieloletnia roślina, z licznymi rozgałęzieniami, drobnymi podłużnymi, siedzącymi liśćmi oraz 4–5-płatkowymi, jasnopurpurowymi lub białymi kwiatami [1, 2]. Naturalnie występuje w Indiach, Nepalu, Sri Lance, Chinach, Tajwanie, Pakistanie, Wietnamie, a także na Florydzie, Hawajach oraz południowych stanach Ameryki Północnej. BM rośnie na terenach tropikalnych, podmokłych, wilgotnych, bagiennych bądź też na obszarach piaszczystych w pobliżu cieków wodnych. Jest także uprawiana do celów terapeutycznych. W Indiach *B. monnieri* dodawana jest do sałatek, zup czy też gotowanych warzyw z powodu jej charakterystycznego, gorzkiego smaku. Ponadto ze względu na zdolność wzrostu w wodzie, często jest wykorzystywana jako ozdobna roślina akwaryjna [1, 2].

## ZASTOSOWANIE W AJURWEDZIE

Omawiana roślina od wieków jest tradycyjnie wykorzystywana w celu poprawy funkcji umysłowych, pamięci, koncentracji, w niepokoju, stresie, bezsenności, w psychozach i w epilepsji. *B. monnieri* znalazła również zastosowanie w Ajurwedzie w leczeniu schorzeń kardiologicznych (choroba wieńcowa), jako środek poprawiający pracę przewodu pokarmowego (zaburzenia trawienia, zaparcia), rozkurczający mięśnie gładkie oskrzeli (astma, zapalenie oskrzeli) oraz w zaburzeniach reumatycznych, a także w uszkodzeniach miększu wątroby. Ponadto na Filipinach wykorzystuje się ją jako środek moczopędny, natomiast na Sri Lance – jako środek przeciwgorączkowy [13].

## CHEMIZM

Głównymi składnikami odpowiedzialnymi za aktywność farmakologiczną *B. monnieri* są: saponiny, alkaloidy oraz sterole. Pierwsze badania tej rośliny przeprowadzone w 1931 r. doprowadziły do wykrycia alkaloidu określanego jako „bramina”, kolejno w 1959 r. wyizolowano nikotynę i herpestynę, następnie D-mannitol, hersaponinę, sole potasu. Dalsze prace umożliwiły wyizolowanie i zidentyfikowanie saponin typu dammaranu: bakozydów A i B, będących mieszaninami pochodnych jujubogeniny i pseudojujubogeniny, a także innych tri- i diglikozydów tych aglikonów: bakosaponin A-G, bakopazydów I–VIII. Zawartość bakozydów A i B stanowi ok. 8% suchej masy świeżych liści. Inne wyizolowane dotąd związki to: kwas betulinowy, stigmasterol,  $\beta$ -sitosterol, aminokwasy ( $\alpha$ -alanina, kwas asparaginowy, kwas glutaminowy, seryna) oraz flawonoidy (apigenina, luteolina) [1, 3, 4].

## BADANIA FARMAKOLOGICZNE

### Wpływ na zdolność uczenia się i poprawę pamięci

Dostępne dane wskazują, że bakozydy A i B, obecne w BM, poprawiały funkcjonowanie układu nerwowego poprzez zwiększenie aktywności kinazy białkowej w hipokampie oraz wpływ na syntezę białek i RNA, głównie w rejonach mózgu odpowiedzialnych za pamięć długotrwałą. Wzmagają tym samym połączenia między neuronami, przywracają aktywność receptorów w synapsach oraz umożliwiały właściwe przesyłanie impulsów nerwowych [1, 5].

Badania na szczurach rasy Wistar wykazały, że po 4 i 6 tygodniach stosowania 40 mg oraz 80 mg/kg m.c. ekstraktu z bakopy, pojawiły się u tych zwierząt nowe rozgałęzienia neuronów głównie w hipokampie i ciele migdałowatym [6]. Natomiast wyciąg z BM podawany szczurom w dawce 40 mg przez 2 tygodnie 3x dziennie, powodował podniesienie poziomu acetylocholinoliny obniżonej doświadczalnie, redukcję aktywności acetylotransferazy cholinoliny i wpływał na receptory muskarynowe w mózgu. Zaobserwowano, że *B. monnieri* powodowała obniżenie poziomu norepinefryny, a także podnosiła poziom 5-hydroksytryptaminy w hipokampie i korze mózgowej [3]. Kolejne badania na zwierzętach wykazały działanie antyoksydacyjne bakozydów poprzez modulację ekspresji enzymów odpowiedzialnych za powstawanie RFT (reaktywne formy tlenu) w mózgu [1]. Inne badania na szczurach, którym podawano doustnie wyciąg z bakopy (40 mg/kg m. c.) wskazywały na poprawę pamięci i zdolności uczenia się przez wpływ na regulację

ekspresji TPH<sub>2</sub> (enzym hydroksylazy tryptofanu), metabolizm i transport 5-HT (5-hydroksytryptofanu) [7].

Działanie jest także wynikiem właściwości antyoksydacyjnej i wynikającej z niej aktywności neuroprotektoryjnej, hamowania acetylocholinesterazy i/lub aktywacji acetylotransferazy cholinoliny, redukcji beta-amyloidu, wzrostu przepływu krwi w mózgu, też modulowania neurotransmiterów (acetylocholinoliny, serotoniny, dopaminy) [8].

### Działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe

*B. monnieri* jest od lat stosowana w Ajurwedzie również w leczeniu niepokoju i depresji. Aktywność została potwierdzona badaniami na zwierzętach. Badania na szczurach, którym podawano doustnie 5, 10 i 20 mg/kg wyciągu o zawartości 25% bakozydu A, wykazały działanie przeciwłękowe ekstraktu, porównywalne z Lorazepamem, zwykle stosowanym lekiem uspokajającym i przeciwłękowym, o budowie benzodiazepinowej. Dodatkowo podawany ekstrakt pozbawiony był ubocznego działania syntetycznego związku (amnezja), natomiast wpłynął na poprawę pamięci [1]. Efekt przeciwdepresyjny ekstraktu z BM (zawierającego 38% bakozydu A) porównywalny do działania Imipraminy (15 mg/kg i.p.) uzyskano w testach przeprowadzonych na gryzoniach, którym podawano 20 oraz 40 mg/kg mc, doustnie raz dziennie przez 5 dni. Znaczące działanie potwierdzono prowadząc test wymuszonego pływania i wyuczony test bezradności [9]. W badaniach na myszach udowodniono, że działanie przeciwdepresyjne związane jest z obecnością w ekstrakcie z BM bakopazydów I i II oraz bakosaponiny C [10].

### Działanie przeciwpadaczkowe

Bakopa drobnolistna jest także stosowana w Ajurwedzie w leczeniu epilepsji. Omawiane działanie występuje tylko po podaniu wysokich dawek, przez dłuższy okres czasu. Badania na myszach i szczurach, którym podawano dootrzewnowo wysokie dawki ekstraktu z BM (około 50% dawki LD<sub>50</sub>) przez 15 dni potwierdziły skuteczność wymienionych dawek w założonym okresie czasu. Aktywność początkowo wiązano z obecnością hersaponiny [2]. Wyniki kolejnych badań *B. monnieri* prowadzonych na zwierzętach pozwoliły na stwierdzenie, że aktywność przeciwpadaczkowa jest związana z obecnością bakozydu A. Ustalono również przypuszczalny mechanizm działania, polegający na wpływie na zmiany w podtypach receptorów GABA (kwas  $\gamma$ -aminomasłowy) w hipokampie i prądkowiu oraz na podwyższeniu ekspresji presynaptycznego receptora glutaminianu mGluR8, receptorów serotoninowych (5-HT<sub>2C</sub>), których aktywność jest obniżona w czasie napadu padaczkowego [11, 12].

### Działanie spazmolityczne i przeciwwrzodowe

Badania na zwierzętach udowodniły rozkurczające działanie *B. monnieri* na mięśnie gładkie tętnic płucnych, aorty, tchawicy oraz oskrzeli, wynikające z hamowania napływu jonów wapnia do komórek. Kolejne doniesienia wskazują na możliwe działanie przeciwzapalne związane ze stabilizacją mastocytów i z hamowaniem syntezy prostaglandyn [1, 2].

Znane są także wyniki badań świadczące o działaniu protekcyjnym oraz leczniczym BM na wrzody żołądka. Badania te prowadzono na szczurach, u których wywołano wrzody, a następnie podawano ekstrakt z BM o zawartości 38% bakozydu A w dawce 10–50 mg/kg

dwa razy dziennie w okresie 5 dni. Wyciąg wykazywał dawkozależne działanie przeciwrzodowe w przypadku wrzodów indukowanych etanolem, aspiryną, zimnem, podwiązaniem odźwiernika. Natomiast wyciąg podawany w ilości: 20 mg/kg m.c. przez 10 dni, powodował wyleczenie wrzodów indukowanych kwasem octowym, wzmacniał również barierę śluzową i zmniejszał złuszczenie błony śluzowej. Efekt działania wynikał ze wzrostu sekrecji mucyny i działania przeciwutleniającego [2, 13].

W czasie badań *in vitro* zaobserwowano, że wyciąg z BM (o zawartości bakozydu A 35,5%) w dawce 1000 µg/ml działał przeciwko *Helicobacter pylori* (ekstrakt inkubowano z komórkami ludzkiej okrężnicy). Natomiast w dawce 10 µg/ml powodował wzrost stężenia prostanoidów (PGE oraz PGI<sub>2</sub>) działających ochronnie na błonę śluzową żołądka [2, 14].

### Aktywność antyoksydacyjna

Na temat aktywności antyoksydacyjnej wyciągu z *B. monnieri* istnieją liczne doniesienia. Skuteczne działanie wyciągu z BM zaobserwowano w hipotermii oraz w niedotlenieniu, wywołanymi atakiem RFT. Zanotowano także neuroprotektoryjny wpływ omawianej rośliny na stres oksydacyjny indukowany glinem [2].

Wodny ekstrakt z bakopy zmniejszał peroksydację lipidów spowodowaną działaniem nikotyny u myszy [2]. Wykazano też, że ekstrakt z BM hamował peroksydację lipidów wywołaną siarczanem żelaza w homogenacie wątroby, z aktywnością porównywalną ze standardowymi antyoksydantami, jak EDTA (kwas etylenodiaminotetraoctowy), witaminą E [3]. Badano także wpływ ekstraktu na aktywność nadtlenku dysmutazy, katalazy i peroksydazy glutationu w obrębie hipokampu, kory czołowej i prądkowia szczurów po 7, 14 i 21 dniach podawania. BM indukował wzrost badanych enzymów, we wszystkich rejonach mózgu po 14 i 21 dniach [2, 3, 15]. Inne prace dowodzą, że BM hamował tworzenie rodnika ponadtlenkowego w sposób dawkozależny oraz posiadał zdolność zmiatania wolnych rodników (analiza z rodnikiem 1,1-difenylo-2-pikrylohydrazyl DPPH), co może wskazywać na protekcyjny wpływ na DNA [3].

Dane wskazują także, że ekstrakt z *B. monnieri* posiadał potencjał modulowania ekspresji enzymów, których poziom wzrasta w stresie, takich jak CYP450, białka szoku cieplnego HSP70 czy SOD (dysmutaza ponadtlenkowa) [2].

### Inne kierunki działania

Badania *in vitro* na komórkach aorty i tętnicy płucnej królika wykazały działanie rozszerzające naczynia w obu tkankach wobec skurczu indukowanego chlorkiem wapnia, przypuszczalnie poprzez hamowanie napływu wapnia w komórkach, jednak nie istnieją badania kliniczne potwierdzające tę aktywność [1].

Pojawiły się również doniesienia dotyczące oceny działania frakcji saponinowej *B. monnieri* przeciwko komórkom mięsaka-180 w badaniach *in vitro*, wskazujące na aktywność cytotoksyczną omawianej rośliny. Efekt przeciwnowotworowy wiązany był z hamowaniem replikacji DNA w komórkach nowotworowych [1, 2].

## BADANIA KLINICZNE

### Wpływ na zdolność uczenia się i poprawę pamięci

Podczas badań klinicznych zaobserwowano, że dłuższe (5–12 tygodni) podawanie zdrowym pacjentom 300 mg dziennie ekstraktu

z *B. monnieri* (badania z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo) poprawiało pamięć operacyjną, uczenie się werbalne, zwiększało koncentrację oraz zmniejszało tempo zapominania nowo przyswojonych informacji. Aktywność ta mogła wynikać z poprawy neuronalnej transmisji sygnałów oraz ze wzrostu proliferacji dendrytów [16].

Badania z 2006 r. dotyczące skuteczności SBME (standaryzowany wyciąg z BM) wykazały wysoką poprawę w polepszeniu pamięci logicznej, szybkości uczenia się podczas 12-tygodniowego leczenia za pomocą SBME (125 mg 2x na dobę) pacjentów z zaburzeniami pamięci związanymi z wiekiem (bez demencji i zaburzeń psychiatrycznych) [17].

Kolejne badania, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo obejmujące grupę 107 pacjentów, w której oceniano zdolności poznawcze po 90 dniach podawania ekstraktu *B. monnieri* (2x150 mg KeenMind) lub placebo, udowodniły, że wyciąg znacząco poprawiał pamięć operacyjną oraz pamięć przestrzenną [18].

Inna próba kliniczna z udziałem 38 pacjentów w wieku 18–60 lat, którym podawano jednorazowo dawkę 300 mg wyciągu na dobę, zawierającego 55% bakozydów (badania z podwójnie ślełą próbą, placebo), nie wykazała znaczących zmian w funkcjach kognitywnych po 2 godzinach od przyjęcia. Poprawę odnotowywano dopiero po dłuższym podawaniu wyciągu (12 tyg.). Autorzy wnioskują, że działanie może wynikać z właściwości antyoksydacyjnych *B. monnieri* i/lub z wpływu na system cholinergiczny [1].

Badania randomizowane, z podwójnie ślełą próbą i grupą placebo udowodniły, że poprawa pamięci u starszych osób (98 uczestników w wieku powyżej 55 lat) następowała po podawaniu 300 mg ekstraktu /dziennie, w czasie 12 tygodni [19].

Korzystne wyniki uzyskano także w próbach klinicznych z udziałem dzieci. Badania obejmowały grupę 36 dzieci w wieku 8–9 lat, ze zdiagnozowanym deficytem uwagi/nadaktywnością. Dziewiętnastu dzieciom podawano 50 mg ekstraktu z BM (zawierającego 20% bakozydów) dwa razy dziennie, natomiast 17 dzieci stanowiło grupę placebo. Po 12 tygodniach kuracji zauważono poprawę funkcji poznawczych, pamięci logicznej oraz znaczne efekty w nauce [1].

Badania kliniczne przeprowadzone na grupie 60 starszych pacjentów (średnia wieku 62 lata) wykazały wpływ wyciągu z *B. monnieri* podawanego przez 12 tygodni w dawce 300 i 600 mg. Omawiany wyciąg powodował hamowanie aktywności acetylocholinesterazy, co wskazuje na możliwość zastosowania we wspomaganiu zaburzeń koncentracji, upośledzenia funkcji poznawczych we wczesnym etapie choroby Alzheimera. Niezbędne są jednak dalsze badania nad skutecznością BM w chorobach o podłożu neurodegeneracyjnym [20].

### Działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe

Aktywność przeciwłękową bakopy drobnolistnej potwierdziły wyniki badania klinicznego z udziałem 35 pacjentów ze zdiagnozowaną nerwicą lękową, którym przez miesiąc podawano syrop z BM (30 ml dziennie, w dwóch podzielonych dawkach). Wykazano zmniejszenie poziomu lęku i wahania nastrojów, zmęczenia psychicznego oraz poprawienie pamięci. Poza działaniem przeciwdepresyjnym i przeciwłękowym zauważono również, że wyciąg z *B. monnieri* powodował zmniejszenie ciśnienia krwi, tętna oraz wzrost masy ciała [1].

W badaniach z udziałem grupy liczącej 72 pacjentów w wieku 35–60 lat (z podwójnie ślepa próbą i grupą placebo), którym podawano 450 mg wyciągu w okresie 3 miesięcy, zaobserwowano tendencję w obniżeniu poziomu lęku, lecz w badaniu tym nie notowano polepszenia funkcji kognitywnych [21].

## DAWKOWANIE

Zwykle 5–10 g sproszkowanego surowca; 30 ml syropu dziennie. Wyciąg płynny 1:2 w ilości 5–12 ml dziennie dla dorosłych i 2,5–6 ml, dla dzieci w wieku 6–12 lat dziennie. Standaryzowane wyciągi (zawierające 20% bakozydów A i B) dla dorosłych w dawce 200–400 mg/dziennie w dawkach podzielonych i dla dzieci 100–200 mg dziennie w dawkach podzielonych [1].

## DZIAŁANIE UBOCZNE, INTERAKCJE I TOKSYCZNOŚĆ

W dawkach terapeutycznych roślina nie wywoływała żadnych efektów ubocznych i jest bezpiecznie stosowana w Ajurwedzie od wielu lat bez występowania znaczących działań niepożądanych [1]. Jedynie w jednym z badań klinicznych zaobserwowano, że duże dawki *B. monnieri* (300 mg dziennie) u starszych pacjentów, przyjmowane przez dłuższy czas mogą wywołać rozstrój żołądka i biegunkę. Poza niekorzystnym smakiem nie zauważono innych działań niepożądanych [18, 19].

Badania na zdrowych ochotnikach również potwierdziły jej dobrą tolerancję. Dowodem są wyniki próby klinicznej (podwójnie ślepa, z placebo) z udziałem wolontariuszy, którym podawanie izolowanych bakozydów w okresie 4 tygodni, w stężeniu 20–30 mg/jednorazowo (100–200 mg/dobowo), nie powodowało efektów ubocznych [1].

*B. monnieri* ze względu na swoje właściwości sedatywne może nasilać działanie innych leków uspokajających. Istnieją również doniesienia na temat zmniejszenia toksyczności morfiny i fenytoiny. Ponadto poprzez wzrost stężenia hormonu T4, może potęgować aktywność leków stymulujących czynność tarczycy lub hamować efekt leków działających supresyjnie na gruczoł [1].

W badaniach na szczurach określono LD<sub>50</sub> przy podaniu doustnym, która wynosiła 5g/kg mc dla wodnego ekstraktu oraz 17g/kg mc dla etanolowego ekstraktu [1].

## WYBRANE SUPLEMENTY DIETY ZAWIERAJĄCE B. MONNIERI

Pamicon tabletki Aflofarm Fabryka Leków Sp. z o. o. PL (1 tabl. zawiera wyciągi z: liści brahmi 36 mg (co odpowiada 720 mg liści); korzenia żeń-szenia 150 mg (co odpowiada 500 mg liści); liści mate 150 mg); Neomag Senior tabletki Aflofarm Fabryka Leków Sp. z o. o. PL (1 tabl. zawiera: magnez 60 mg, witamina B6 1,4 mg, wyciągi z: korzenia żeń-szenia 14,3 mg, liści Mate 16,7 mg, liści *Bacopa monnieri* 5 mg); Sesja tabletki Aflofarm Fabryka Leków Sp. z o. o. PL (1 tabl. zawiera wyciągi z: korzenia żeń-szenia 25 mg, liści mate 100 mg, liści *Bacopa monnieri* 18 mg, kofeina 30 mg); Logiq kapsułki Laboratoria Natury Sp. z o. o. PL (1 kaps. zawiera wyciągi z: liści *Bacopa monnieri* 310 mg, ziela *Centella asiatica* 155 mg); Bakozin tabletki Zakład Chemiczno-Farmaceutyczny „Farmapol” Sp. z o.o. PL (1 tabl. zawiera *Bacopa monnieri* extract 0,25g); Bacopa Monnieri kapsułki Puritan's Pride, USA (*Bacopa monnieri* liście 500 mg); Brahmi kapsułki

Himalaya Drug Co. Ltd. Indie (wyciąg z Brahmi 250 mg); City Factor Memo Active tabletki Green Pharmacy, PL (1 tabl. zawiera ekstrakty z: brahmi 300 mg, yerba mate 100 mg, korzenia żeń-szenia 100 mg, rożeńca górskiego 100 mg); Avesta Think Well kapsułki Avesta, USA (1 kaps. zawiera: kompleks fosfolipidów soi 120 mg, wyciąg z ziela *Bacopa monnieri* 100 mg, wyciąg z ziela *Centella asiatica* 70 mg, winpocetyna 10 mg); Bioactive Formuła+Stres i Koncentracja tabletki Bioactive, PL (ekstrakty z: *Bacopa monnieri*, żeń-szenia, lecytyna); Full Spectrum Bacopa Monniera kapsułki Swanson, USA (1 kaps. *Bacopa monniera* liście 500 mg).

## PODSUMOWANIE

*B. monnieri* (bakopa drobnolistna) należy do ziół wykorzystywanych w Ajurwedzie, głównie w celu poprawy funkcji kognitywnych. Aktywnymi związkami są saponozydy typu dammaranu- bakozydy A i B. Liczne badania farmakologiczne wskazują, że mechanizm działania polega na zwiększeniu aktywności kinazy białkowej w hipokampie oraz syntezy białek i RNA, głównie w rejonach mózgu odpowiedzialnych za pamięć długotrwałą. Badania na zwierzętach potwierdziły działanie przeciwdepresyjne, przeciwłękowe i przeciwpadaczkowe, a także rozkurczające na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych i oskrzeli oraz przeciwzapalne, przeciwzrodowe i antyoksydacyjne. Badania kliniczne są nieliczne, a w wyniki dotychczasowych wskazują na poprawę pamięci, zdolności uczenia i koncentracji u osób dorosłych oraz u dzieci po dłuższym (12 tygodni) okresie stosowania. W dawkach terapeutycznych roślina jest dobrze tolerowana i nie wywołuje działań niepożądanych, a interakcje z innymi lekami są nieliczne.

## PIŚMIENICTWO

1. Monographs of *Bacopa monniera*. No authors listed. *Alter Med Rev.* 2004;9(1):79–85.
2. Gohil KJ, Patel JA. A review on *Bacopa monniera*: Current research and future prospects. *Int. J Green Pharm.* 2010;4:1–9.
3. Russo A, Borelli F. *Bacopa monniera*, a reputed nootropic plant: an overview. *Phytomedicine.* 2005;12:305–317.
4. Pamita B, Neeraj K, Bikram S, et al. Dammarane triterpenoid saponins from *Bacopa monnieri*. *Canadian J Chem.* 2009;87(9):1230–1234.
5. Mathew J, Paul J, Nandhu MS, Paulose CS *Bacopa monnieri* and Bacoside-A for ameliorating epilepsy associated behavioral deficits. *Fitoterapia.* 2010;81:315–322.
6. Vollala VR, Upadhy S, Nayak S. Enhanced dendritic arborization of hippocampal CA3 neurons by *Bacopa monniera* extract treatment in adult rats. *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52(3):879–886.
7. Charles PD, Ambigapathy G, Geraldine P, et al. *Bacopa monniera* leaf extract up-regulates tryptophan hydroxylase (TPH2) and serotonin transporter (SERT) expression: implications in memory formation. *J Ethnopharmacol.* 2011;134(1):55–61.
8. Aguiar S, Borowski T. Neuropharmacological review of the nootropic herb *Bacopa monnieri*. *Rejuvenation Res.* 2013;16(4):313–326.
9. Sairam K, Dorababu M, Goel RK, et al. Antidepressant activity of standardized extract of *Bacopa monniera* in experimental models of depression in rats. *Phytomedicine.* 2002;9(3):207–211.
10. Zhou Y, Shen YH, Zhang C, et al. Triterpene saponins from *Bacopa monnieri* and their antidepressant effects in two mice models. *J Nat. Prod.* 2007, 70(4):652-5.
11. Krishnakumar A, Abraham PM, Paul J, et al. Down-regulation of cerebellar 5-HT(2C) receptors in pilocarpine-induced epilepsy in rats: therapeutic role of *Bacopa monnieri* extract. *J Neurol Sci.* 2009;284(1-2):124–128.

12. Krishnakumar A, Nandhu MS, Paulose CS. Upregulation of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rats: antagonism by *Bacopa monnieri*. *Epilepsy Behav.* 2009;16(2):225–230.
13. Sairam K, Rao CV, Babu MD, et al. Prophylactic and curative effects of *Bacopa monnieri* in gastric ulcers models. *Phytomedicine.* 2001;8:423–430.
14. Goel RK, Sairam K, Babu MD, et al. In vitro evaluation of *Bacopa monnieri* on anti-Helicobacter pylori activity and accumulation of prostaglandins. *Phytomedicine.* 2003;10(6-7):523–527.
15. Bhattacharya SK, Bhattacharya SK, Kumar A, Ghosal S. Antioxidant activity of *Bacopa monnieri* in frontal cortex, striatum and hippocampus. *Phytother. Res.* 2000;14:174–179.
16. Stough C, Lloyd J, Clarke J, et al. The chronic effects of an extract of *Bacopa monnieri* (Brahmi) on cognitive function in healthy human subjects. *Psychopharmacology* 2001;156(4):481–484.
17. Raghav S, Singh H, Dalal PK, et al. Randomized controlled trial of standardized *Bacopa monnieri* extract in age-associated memory impairment. *Indian J Psychiatry.* 2006;48(4):238–242.
18. Stough C, Downey LA, Lloyd J, et al. Examining the nootropic effects of a special extract of *Bacopa monnieri* on human cognitive functioning: 90 day double-blind placebo-controlled randomized trial. *Phytother. Res.* 2008;22(12):1629–1634.
19. Morgan A, Stevens J. Does *Bacopa monnieri* Improve Memory Performance in Older Persons? Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2010;16(7):753–759.
20. Peth-Nui T, Wattanathorn J, Muchimapura S, et al. Effects of 12-Week *Bacopa monnieri* Consumption on Attention, Cognitive Processing, Working Memory, and Functions of Both Cholinergic and Monoaminergic Systems in Healthy Elderly Volunteers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012;doi.org/10.1155/2012/606424.
21. Sathyannarayanan V, Thomas T, Einöther, et al. Brahmi for the better? New findings challenging cognition and anti-anxiety effects of Brahmi (*Bacopa monnieri*) in healthy adults. *Psychopharmacol.* 2013;227(2):299–306.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

**Wiesława Bylka**

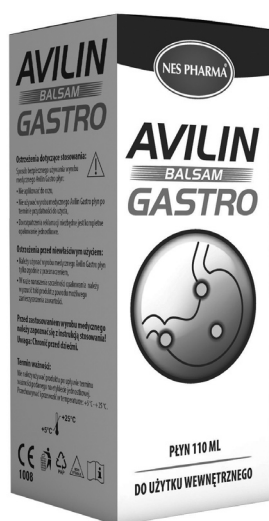
Katedra i Zakład Farmakognozji Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Święcickiego 4, 60-771 Poznań  
tel: (61) 865 47 01  
e-mail: wieslawabylka@tlen.pl

Nadesłano: 25.08.2014

Zaakceptowano: 15.09.2015

#### INFORMACJA PRASOWA

### AVILIN BALSAM GASTRO – JESIEŃ BEZ PROBLEMÓW ŻOŁĄDKOWYCH



**Avilin Balsam Gastro** to jedyny na terenie Unii Europejskiej specyfik do stosowania wewnętrznego, którego recepturę oparto na słynnym Balsamie receptury profesora Szostakowskiego.

Skutecznie **chroni błony śluzowe układu pokarmowego przed działaniem szkodliwych i drażniących czynników zewnętrznych, szczególnie kwasu solnego naturalnie znajdującego się w żołądku**. Zastępuje naturalną barierę śluzową. Dzięki swoim właściwościom przyspiesza gojenie się tkanek i ich regenerację. Pełni funkcję **opatrunku adhezyjnego na błonach śluzowych przewodu pokarmowego** – jest w tej roli niezwykle skuteczny dzięki wysokiej lepkości i niezwykłym właściwościom hydrofobowym, utrzymującym go skutecznie w uszkodzonych miejscach.

**Polecany w leczeniu i profilaktyce wrzodów żołądka, nadkwasoty, zgagi, nieżytu żołądka oraz refluksu.**

Stosuje się go raz dziennie – wieczorem, na pusty żołądek, najlepiej 5 godzin po ostatnim posiłku.

Butelka o pojemności **110 ml**.

## Hipochondria wczoraj i dziś

### Hypochondria yesterday and today

Magdalena Piegza<sup>1</sup>, Piotr Ścisło<sup>2</sup>, Karina Badura – Brzoza<sup>1</sup>, Robert Pudło<sup>1</sup>, Łukasz Kunert<sup>1</sup>, Piotr W. Gorczyca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko – Dentystycznym w Zabrze, Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii, Tarnowskie Góry

<sup>2</sup>Oddział Psychiatryczny Wielospecjalistycznego Szpitala Powiatowego, Tarnowskie Góry

#### STRESZCZENIE

Publikacja ma na celu omówienie zaburzeń hipochondrycznych. Przedstawiona praca ukazuje historię pojęcia hipochondrii od starożytności do czasów nowożytnych, obejmuje również zwięzłe dane odnośnie etiopatogenezy, etiologii, klasyfikacji oraz leczenia hipochondrii ze szczególnym uwzględnieniem psychoterapii. Celem autorów było przybliżenie tematyki zaburzeń hipochondrycznych, jako jednostki chorobowej nierzadko spotykanej w codziennej praktyce lekarskiej.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia hipochondryczne, skargi hipochondryczne, zaburzenia somatoformiczne

#### ABSTRACT

The publication aims to discuss hypochondriacal disorders. This paper presents the history of the concept of hypochondria from antiquity to modern times, also includes brief information regarding etiopathogenesis, etiology, classification and treatment of hypochondria with particular emphasis on psychotherapy. Our goal was to make the subject hypochondriacal disorders, as a disease entity often encountered in everyday medical practice.

**Key words:** hypochondriacal disorders, hypochondriacal complaints, somatoform disorder

Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 367-371

#### HISTORIA

Słowo „hipochondria” należy do najstarszych medycznych pojęć. Starożytni Grecy używali terminu hypo-khondrias (pod żebrami) dla oznaczenia nieokreślonej wewnętrznej dolegliwości, wywołującej lęk i cierpienie. Uważali, że hipochondria odnosi się do czegoś, co jest ukryte, niewidoczne, schowane we wnętrzu. Słowo „hipochondria” zostało użyte przez Hipokratesa (V wiek p.n.e.) jako pojęcie anatomiczne. Jako schorzenie zostało opisane po raz pierwszy przez Dioklesa z Karystos (IV wiek p.n.e.), który określił je, jako przyczynę zaburzeń w funkcjonowaniu organów trawiennych. Galen (II w.n.e.) jako pierwszy mówił o „chorobie hipochondrycznej”, a Paweł z Egiptu (VII w.n.e.) potraktował hipochondrię, jako rodzaj melancholii (oprócz melancholii mózgowej, ogólnej wyróżnił melancholię hipochondryczną, która była spowodowana zapaleniem w układzie soków trawiennych) [1, 2].

Do XVII w.n.e. patologia w psychiatrii była ściśle podporządkowana demonologii. Duży wpływ na rozpatrywanie zaburzeń umysłowych pod kątem medycznym miała praca Smolliusia z 1610 r., w której określił przyczyny zaburzeń funkcjonowania narządów jamy brzusznej, szczególnie śledziony. Od tego czasu do XX w.n.e. termin *spleen* był traktowany jako synonim hipochondrii. Do dziś w przenośni oznacza zły humor, chandrę. W tym okresie zaczęto także zwracać uwagę na związek hipochondrii z histerią. Thomas Sydenham (1682) zauważył, iż

„hipochondria jest tak podobna do histerii, jak jedno jajko do drugiego”. Nagromadzenie zgniłych soków w organizmie jest przyczyną zarówno histerii, jak i hipochondrii. Zgodnie z jego poglądami, hipochondria była męską formą histerii. George Ernst Stahl (1660–1734), częściej pamiętany jako twórca teorii flogistonu, uważał, iż harmonia procesów życiowych jest wynikiem panowania duszy nad ciałem. Pomimo odmiennej lokalizacji objawów u każdej z płci, połączył on męską hipochondrię i żeńską histerię w jedno pojęcie *malum hystero-hypochondriacum*. Zakładał, iż przekrwienie w układzie wrotnym u kobiet powoduje wydostawanie się krwi przez macicę i jest przyczyną kłopotów menstruacyjnych, natomiast u mężczyzn manifestuje się hemoroidami. Dopiero William Cullen (1710–1790), główny przedstawiciel nerwizmu i zagorzały przeciwnik teorii humoralnej, który określił podstawy psychiatrycznej nozologii i stworzył pojęcie „nerwic”, wyodrębnił hipochondrię, histerię i melancholię jako osobne jednostki, i przyporządkował je określonym typom nerwic. W XIX w. dostrzeżono istotną rolę czynnika psychologicznego w patogenezie schorzeń. Jednak większość badaczy skłaniała się ku organicznemu podłożu większości zaburzeń. Mówiono o *corporeal hypochondria*, *sympathetic hypochondria* czy o *hypochondria cum materia*. Jeżeli nie znajdowano organicznej przyczyny dolegliwości, stawiano diagnozę przez wykluczenie. Jozef Guislain, belgijski psychiatra, używał terminu *mental hypochondria* (Guislain 1861), inni badacze używali

określeń *idiopathic hypochondria* lub *hypochondria sine materia* [1, 2]. Romberg w 1851 r. jako pierwszy uznał, iż wyróżnianie hipochondrii na podłożu organicznym jest pozbawione sensu [1, 3]. Kilkadziesiąt lat później zaczęto zwracać uwagę na związek hipochondrii z neurastenią (Lowenfeld, Binswanger, Kraepelin). Z biegiem lat zaczęto bardziej zastanawiać się nad nozologią niż etiologią zaburzeń. W XX w. rozwinął się pogląd, iż hipochondria jest stanem psychopatologicznym bez ustalonej etiologii, przebiegu i rokowania. Ma jedynie znaczenie symptomatyczne i występuje, jako epizod lub jedna z form dobrze znanej psychozy lub należy do neurastenii albo do kręgu psychopatii. Wollenberg wyróżnił *incidental hypochondriasis* jako formę neurastenii i *constitutional hypochondriasis* jako formę psychopatii, która nigdy nie przebiega w sposób epizodyczny z remisjami i zaostrzeniami [1, 4]. Inni badacze uważali, że hipochondria ma etiologię somatogenną (Birnbaum 1907), jeszcze inni twierdzili, iż u podłoża dolegliwości leży centralny proces związany z zakłóceniami nastroju, postrzegania, aktywności, woli i w konsekwencji pojawiające się odczucia somatyczne mogą być czynnikiem spustowym tego procesu (Pick 1903) [1, 2, 5]. Rozważano także możliwość występowania czystych doznań cenestopatycznych jako objawu hipochondrii. Wernicke wyróżnił dwie formy *autosomatopsychosis* (psychoza hipochondryczna z urojeniami samooskarżania się) i *allosomatopsychosis* (psychoza hipochondryczna z urojeniami prześladowczymi). Opisał tzw. *hypochondriacal feelings of happiness*. W obecnym rozumieniu pojęcie to odzwierciedla paradoksalną euforię związaną z przykrymi doznaniem cielesnymi. Niektóre koncepcje zakładały powiązanie hipochondrii z funkcjonowaniem autonomicznego systemu nerwowego, podwzgórza, gruczołów wydzielania wewnętrznego i fizycznymi podstawami reaktywności emocjonalnej z jednej strony, z drugiej zaś ze stopniem wrażliwości i zmienności percepcji własnego ciała (Weber, Fechner, Stumpf i inni) [1, 2, 6]. We wczesnym okresie działalności Freud uważał, że blokowanie nadmiaru libido prowadzi do powstania nerwicy. Hipochondrię traktował jako jedną z form „prawdziwej (aktualnej) nerwicy” obok neurastenii i nerwicy lękowej. Nadmiar libido, nie znajdując ujścia, zostaje zablokowany i wyładowuje się w postaci lęku. W późniejszym okresie twierdził, iż hipochondria jest narcystycznym wariantem nerwicy [1, 2].

## DEFINICJA

Hipochondria – przesadne przejmowanie się drobnymi dolegliwościami lub wyimaginowanie sobie choroby. Może być przejawem właściwości konstytucjonalnych, w których dużą rolę odgrywa skłonność do lęku i do samoobserwacji. Zespół hipochondryczny można spotkać w wielu jednostkach chorobowych. Jest on częstym zjawiskiem w stanach depresyjnych i lękowych, a w psychozach występuje pod postacią urojeń hipochondrycznych [7].

Według Aleksandrowicza zaburzenia hipochondryczne są zespołem, którego istotą jest trwałe zaabsorbowanie możliwością występowania poważnych i postępujących chorób somatycznych. Wyraża się ono nadmiernym zainteresowaniem czynnościami ciała, lękiem lub niepokojem związanym z poczuciem zagrożenia życia i zdrowia, często także utrwalonym przekonaniem o faktycznie istniejącej ciężkiej chorobie somatycznej [8].

Zespół ten występuje u obu płci i nie wykazano specjalnych cech występowania rodzinnego. Szczyt zachorowalności przypada

na 30 r.ż. u mężczyzn i 40 r.ż. u kobiet [9]. Nie znaleziono także specyficznych czynników ryzyka rozwoju zaburzenia, chociaż zauważono, iż pacjenci z hipochondrią w porównaniu z tymi bez skarg hipochondrycznych prezentują podwyższony poziom lęku, częściej występują u nich zespoły depresyjne oraz inne zaburzenia z kręgu somatoformicznych [10].

## ETIOPATOGENEZA

Wiedza o etiopatogenezie choroby jest ograniczona. Dane odnośnie zmian neuroanatomicznych odgrywających rolę w powstawaniu choroby są, jak dotąd, niewystarczające. Pacjenci z hipochondrią posiadają zmniejszoną objętość prawej i lewej kory oczodołowo-czołowej oraz obustronnie większe wzgórze w porównaniu z grupą kontrolną, co wykazał Atmaca w opracowaniu z 2012 roku. Autor wspomina o istnieniu istotnej korelacji pomiędzy czasem trwania choroby a wielkością lewego wzgórza i kory oczodołowo-czołowej [11]. Poza zwróceniem uwagi, że kora oczodołowo-czołowa i wzgórze odgrywają istotną rolę w patofizjologii hipochondrii, wyniki te mogą stanowić neuroanatomiczne wsparcie dla koncepcji umieszczenia hipochondrii w spektrum zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych [11].

W innych opracowaniach oceniano objętość przysadki w grupie pacjentów z hipochondrią. Do badania włączono 20 pacjentów z hipochondrią oraz 20 osobową grupę kontrolną. U osób z hipochondrią zaobserwowano znacznie mniejszą objętość przysadki w porównaniu z grupą kontrolną [12, 13].

## EPIDEMIOLOGIA

Według Pużyńskiego przyjmuje się, że około 30–50% pacjentów cierpi na różnorodne dolegliwości somatyczne, u podłoża których nie leżą zmiany organiczne, które można wykryć współczesnymi metodami diagnostycznymi [14]. Chorobowość w odniesieniu do zaburzeń hipochondrycznych w ogólnej populacji nie jest znana. Z niektórych zagranicznych opracowań wynika, iż częstość wykrywania zaburzeń hipochondrycznych przez lekarzy pierwszego kontaktu wynosi od 0,8–4,5% [15, 16]. Inne doniesienia podają liczby od 4 do 6% [17], Kaplan informuje, że w praktyce lekarzy ogólnych hipochondria obecna jest u 3 do 14% pacjentów [18].

## MECHANIZMY HIPOCHONDRII W ŚWIETLE KONCEPCJI PSYCHOLOGICZNYCH

Zgodnie z koncepcjami psychoanalitycznymi, istotną rolę w genezie hipochondrii przypisuje się zjawiskowi narcyzmu [19]. Lęk hipochondryczny można uznać za pochodną narcystycznego wycofania libido z obiektu i skierowania go na samego siebie. Istniejąca frustracja potrzeby miłości ujawnia się pod postacią dolegliwości somatycznych, lęku i poczucia winy. Silne uczucie wrogości znajduje wyraz w nieustannym prezentowaniu dolegliwości i często związane jest z niezadowoleniem z efektów leczenia [8]. Zdarza się również, iż narząd uznawany za chory ma znaczenie symboliczne [20]. Część badaczy uważa, iż zaburzenia narcystyczne i hipochondryczne mają wspólne podłożo, a płaszczyzną, która je łączy są tendencje masochistyczne. Inni podkreślają związek między urazem psychicznym a somatyzacją, która może doprowadzić do hipochondrii [19].

Według koncepcji poznawczo-behawioralnych w wyjaśnieniu istoty obaw o zdrowie, oprócz nabytych, dysfunkcyjnych



przekonań, szczególną rolę przypisuje się błędnej interpretacji symptomów cielesnych [21–26]. Takie ujęcie znajduje odzwierciedlenie w klasyfikacji DSM-IV, w której autorzy opisują omawiane zagadnienie między innymi, jako zaabsorbowanie lękami, które mogą doprowadzić do „zapadnięcia” lub przekonania o posiadaniu poważnej choroby, u podstaw których leżą błędne interpretacje symptomów cielesnych [27]. Najogólniej można powiedzieć, że w poznawczym modelu hipocondrii wyróżnia się fizjologiczne, afektywne, behawioralne i kognitywne czynniki, które są powiązane z tymi błędnymi interpretacjami dotyczącymi własnych dolegliwości. Czynniki te pozostają w interakcji z przekonaniem i założeniami jednostki, które tworzą mechanizm podtrzymujący zaburzenie. Według tego modelu osoba nieadekwatnie interpretuje symptomy także z powodu własnych przekonań i założeń, jakie ukształtowały się w wyniku dotychczasowych relacji z otoczeniem [21]. Zgodnie z założeniami teoretyków poznawczych [21–26] ukształtowana w wyniku wcześniejszych doświadczeń błędna interpretacja sygnałów cielesnych jest podtrzymywana przez następujące czynniki: selektywną uwagę, poszukiwanie zapewnienia, sprawdzanie stanu własnego organizmu, zachowania zabezpieczające/unikające, ruminowanie.

## POZYCJA NOZOLOGICZNA

W obowiązującej jeszcze w Polsce klasyfikacji ICD-10, aby rozpoznać hipocondrię (F45.2) należy spełnić następujące warunki:

A. występują którekolwiek z następujących objawów:

1. utrwalone, utrzymujące się, co najmniej 6 miesięcy, przekonanie o występowaniu maksimum dwóch poważnych chorób somatycznych, z których co najmniej jedną pacjent wyraźnie określa,
2. utrwalone koncentrowanie się na domniemanej zmianie postaci lub kształtu ciała (zaburzenia postaci ciała);

B. koncentrowanie się na tym przekonaniu i objawach powoduje utrwalone cierpienie i zakłóca jednostkowe funkcjonowanie w codziennym życiu, a także skłania pacjenta do poszukiwania leczenia lub badań medycznych (lub równoważnej pomocy lokalnych uzdrowicieli);

C. Uporczywe odrzucanie zapewnienia lekarskich o braku adekwatnej, fizycznej przyczyny tych somatycznych objawów (krótkotrwała aprobata takiego zapewnienia, tj. utrzymująca się do kilku tygodni, w czasie badań lub bezpośrednio po nich, nie wyklucza tego rozpoznania) [28].

Hipocondria najczęściej współistnieje (jako komponent hipocondryczny) z zespołami lękowymi i somatycznymi [8]. Cechy hipocondrii mogą towarzyszyć fobii zarażenia się, obsesjom czy ideom nadwartościowym, które dotyczą kwestii zdrowotnych [29, 30].

Często stanowi obraz zaburzeń depresyjnych, może też być przejawem zwiastunowej fazy rozwoju psychozy [8, 31]. Dlatego też czasami odróżnienie zaburzeń hipocondrycznych od zaburzeń lękowych lub depresyjnych może nastręczać sporo trudności [30, 32].

W niektórych przypadkach objawy hipocondryczne wymagają większego namysłu, gdyż mogą być częścią tzw. „schizofrenii somatopsychicznej”, zwanej czasem wręcz hipocondryczną. Pojęcie to zostało wprowadzone przez Maurycego Borna [29] (1874–1952). Zgodnie z jego koncepcją schizofrenia somatopsychiczna jest postacią choroby, w której w obrazie klinicznym dominują urojenia hipocondryczne, a objawy osiowe potencjalnie mogą być przez długi czas nieobecne. Podobnie schizofrenię somatopsychiczną rozumiał Antoni Kępiński. Natomiast definicja T. Bilikiewicza, widzącego w tej postaci schizofrenii powikłanie etioepigenetyczne postaci prostej przez przewlekły zespół paranoiczny hipocondryczny, wyłącza przypadki z obecnością nawet krótkotrwałych ostrych zaburzeń psychotycznych, zwłaszcza z omamami [33].

Zakłócenia percepcji doznań cenestetycznych obserwowane w hipocondrii sprawiają, iż obraz własnego ciała jest nieadekwatny do stanu rzeczywistego, a poczucie defektu ma charakter *dysmorfofobii neurojeniowej*. Wrodzona nadwrażliwość na doznania ustrojowe, a także niski próg bólu i dolegliwości somatycznych mogą występować u wielu chorych [8, 20, 30]. Specyficzne zaburzenia funkcji poznawczych mają odzwierciedlenie w przesadnej koncentracji na czynnościach ciała („nastawienie hipocondryczne”) i uporczywych myślach, których treścią są przebieg i konsekwencje choroby („myśli hipocondryczne”) [8]. Należy pamiętać o możliwości współistnienia realnej choroby somatycznej, którą w takich okolicznościach łatwo przeoczyć.

Zaburzenie hipocondryczne przyporządkowane jest zaburzeniom występującym pod postacią somatyczną (*somatoform disorders*). Jest wyraźnie odróżniane od zaburzeń somatyzacyjnych [34]. Część badaczy traktuje jednak hipocondrię jako wariant zaburzeń z somatyzacją, wzbogacony o uporczywe przekonania o istnieniu ciężkiego schorzenia [17]. Stanowisko to potwierdzają badania przeprowadzone wśród krewnych pacjentów z hipocondrią, u których stwierdzono większe rozpowszechnienie zaburzeń somatyzacyjnych, wyższy wskaźnik wrogości i niezadowoloności z opieki medycznej w porównaniu z grupą kontrolną. Dane te przyczyniły się do stworzenia hipotezy, zgodnie z którą hipocondria może nie być niezależną jednostką chorobową tylko zmiennym wariantem innej psychopatologii np.: zaburzeń somatyzacyjnych [30, 35, 36]. Także autorzy innych publikacji eksponują bliższy związek hipocondrii z zaburzeniami somatyzacyjnymi niż z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi. Natomiast za podtrzymaniem hipotezy o pochodzeniu hipocondrii ze spektrum zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych mogą przemawiać wyniki badań z zakresu farmakoterapii zaburzeń hipocondrycznych [30, 7] oraz przytoczone wcześniej badania neuroanatomiczne [11]. Niektórzy zwracają uwagę na związek opisywanego schorzenia z napadami paniki [38, 39]. Stwierdzono bowiem, iż osoby cierpiące na lęk napadowy wyrażają więcej nieuzasadnionych obaw o swoje zdrowie i innych hipocondrycznych przekonań [40].

Zaburzenie hipocondryczne przyporządkowane jest zaburzeniom występującym pod postacią somatyczną (*somatoform disorders*). Jest wyraźnie odróżniane od zaburzeń somatyzacyjnych [34]. Część badaczy traktuje jednak hipocondrię jako wariant zaburzeń z somatyzacją, wzbogacony o uporczywe przekonania o istnieniu ciężkiego schorzenia [17]. Stanowisko to potwierdzają badania przeprowadzone wśród krewnych pacjentów z hipocondrią, u których stwierdzono większe rozpowszechnienie zaburzeń somatyzacyjnych, wyższy wskaźnik wrogości i niezadowoloności z opieki medycznej w porównaniu z grupą kontrolną. Dane te przyczyniły się do stworzenia hipotezy, zgodnie z którą hipocondria może nie być niezależną jednostką chorobową tylko zmiennym wariantem innej psychopatologii np.: zaburzeń somatyzacyjnych [30, 35, 36]. Także autorzy innych publikacji eksponują bliższy związek hipocondrii z zaburzeniami somatyzacyjnymi niż z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi. Natomiast za podtrzymaniem hipotezy o pochodzeniu hipocondrii ze spektrum zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych mogą przemawiać wyniki badań z zakresu farmakoterapii zaburzeń hipocondrycznych [30, 7] oraz przytoczone wcześniej badania neuroanatomiczne [11]. Niektórzy zwracają uwagę na związek opisywanego schorzenia z napadami paniki [38, 39]. Stwierdzono bowiem, iż osoby cierpiące na lęk napadowy wyrażają więcej nieuzasadnionych obaw o swoje zdrowie i innych hipocondrycznych przekonań [40].

## HIPOCONDRIA PIERWOTNA I WTÓRNA, PRZEMIJAJĄCA I PRZEWLEKŁA

Część autorów wyróżnia hipocondrię pierwotną i wtórną [41]. Wtórna jest konsekwencją lęku i przebiega z fazami nasilenia i remisji, w pierwotnej natomiast dolegliwości mają charakter trwały [8]. Warto również wspomnieć o hipocondrii przemijającej i przewlekłej. Pierwsza może wystąpić w przebiegu wielu schorzeń medycznych [30, 42, 43], szczególnie tych przewlekłych i wyniszczających [30, 44] oraz w następstwie stresu innego niż choroba, druga natomiast pojawia się niezależnie od tych

czynników i trwa znacznie dłużej (wg DSM-III-R, czas trwania minimum 6 miesięcy). Obecnie, zaburzenia hipochondryczne trwające krócej niż 6 miesięcy są traktowane jako „zaburzenia somatoformiczne niezróżnicowane” [30, 44]. Pacjenci z przemijającą formą w porównaniu z tymi z hipochondrią przewlekłą uważani są przez lekarzy za zdrowszych, są bardziej zadowoleni z leczenia niż pacjenci z przewlekłą postacią zaburzenia. W porównaniu natomiast do osób zdrowych, sprawiają wrażenie bardziej chorych, częściej występują u nich zaburzenia osobowości oraz intensywniej odczuwają doznania somatyczne [30, 44].

## LECZENIE

Zaburzenia hipochondryczne w przeszłości próbowano leczyć metodami farmakologicznymi (imipramina, fenelezyna), terapią elektrowstrząsową, metodami chirurgicznymi (lobotomia, operacje obejmujące wzgórze) oraz psychoterapią (głównie psychoanalizy) [45, 46].

Obecnie leczenie koncentruje się na psychoterapii i farmakologicznej terapii objawowej [47].

Wiele badań wskazuje na skuteczność terapii poznawczo-behawioralnej [48–51]. Stosowana jest zarówno forma terapii indywidualnej, która wydaje się być lepiej poznana w stosunku do pacjentów z hipochondrią, jak i terapia grupowa [52]. Opisano zmniejszenie nasilenia lęku i negatywnych myśli przy zastosowaniu terapii poznawczej opartej na ćwiczeniu uwagi [53]. Inne formy psychoterapii np.: wspierająca czy psychoanalityczna w obecnej dobie nie są preferowaną strategią leczenia [48]. W terapii hipochondrii znajduje również zastosowanie terapia Mindfulness-Based CBT [54]. Uwaga (*mindfulness*), zgodnie z najczęściej przytaczaną w literaturze definicją autorstwa Kabat-Zinna, rozumiana jest, jako receptywny stan świadomości będący wynikiem ciągłego i celowego kierowania uwagi na to, co dzieje się w chwili obecnej, bez oceniania treści doświadczenia [55]. Głównym celem CBT Mindfulness-Based jest zaakceptowanie niewygodnych doświadczeń psychologicznych bez oceny poznawczej. Z perspektywy uważności, nasze cierpienie psychiczne jest konsekwencją kontroli i nieudolnych prób eliminacji niechcianych myśli budzących uzasadniony dyskomfort. Innymi słowy, nasz dyskomfort nie jest problemem – nasze próby kontrolowania go i wyeliminowania dyskomfortu są problemem [56]. W leczeniu farmakologicznym stosuje się często inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny [48, 57]. Wydaje się korzystne stosowanie leków w przypadku wtórnej hipochondrii, kiedy współistnieją inne zaburzenia psychiczne. Wraz z poprawą stanu psychicznego ustępują objawy hipochondrii. Obowiązuje podejście indywidualne, należy unikać podawania leków z potencjałem uzależniającym. Poprawa często ma charakter przemijający [30, 48, 57].

## PIŚMIENICTWO

- Ladee GA. Hypochondrial Syndromes. Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1966.
- Schneck JM. A History of Psychiatry. Published by Charles C. Thomas, 1960.
- Romberg MH. Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 2nd. ed. Berlin 1851.
- Wollenberg R. Die Hypochondrie. In: Nothnagel H. Handb. der Spec. Pathol. u. Therapie, Wien, 1904, 1–66.
- Birnbaum K. Über den kausalen Zusammenhang hypochondrischer Wahnvorstellungen mit somatischen Störungen. Med Klin. 1907;30:891.
- Weber A. Über Nihilistischen Wahn Und Depersonalisation. S Karger Pub. 1937.
- Korzeniowski L, Puzyński S. Encyklopedyczny słownik psychiatrii. 3rd. ed, PZWL 1986 Warszawa, 193–194.
- Aleksandrowicz JW. Psychopatologia zaburzeń nerwicowych i osobowości. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego Kraków, 2002, 99–102.
- Berkow R. Zaburzenia psychiczne. In: MSD Manual. Wyd. Urban & Partner 1995, Wrocław, 1860–1861.
- Magarinos M, Zafar U, Nissenon K, Blanco C. Epidemiology and treatment of hypochondriasis. CNS Drugs 2002;16(1):9–22.
- Atmaca M. Neuro-imaging in Somatoform Disorders: A review. Turk Psikiyatri Derg. 2012;23(4):274–280.
- Atmaca M, Yildirim H, Sec S, Kayali A. Pituitary volumes in hypochondriac patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010;34(2):344–347.
- Olatunji BO, Deacon BJ, Abramowitz JS. Is hypochondriasis an anxiety disorder?. Br J Psychiatry. 2009;194(6):481–482.
- Puzyński S. Leksykon Psychiatrii. Wyd. PZWL, Warszawa, 1993, 71–77.
- Magarinos M, Zafar U, Nissenon K, Blanco C. Epidemiology and treatment of hypochondriasis. CNS Drugs. 2002;16(1):9–22.
- Escobar JI, Gara M, Waitzkin H, Silver R.C, Holman A, Compton W. DSM – IV hypochondriasis in primary care. General Hospital Psychiatry 1998;20(3):155–159.
- Barsky AJ. The patient with hypochondriasis. N. Engl. J. Med, 2001;345(19):1395–1398.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry, 6<sup>th</sup> Edition-Revised. Williams&Wilkins, Baltimore. 1991, 422–424.
- Dobromirski Ł, Lis-Turlejska M, Schier K.: Hipochondria – mechanizm zaburzenia w świetle koncepcji psychoanalitycznych. Psychiatria Polska; 2001;4:573–582.
- Kaplan HI, Sadock B.J. Wydanie polskie Sidorowicz S (ed). Psychiatria kliniczna. Wyd. Urban & Partner, Wrocław 1998, 118–119.
- Kosmala B, Bukowski S. Mechanizmy i terapia hipochondrii w świetle koncepcji poznawczo-behawioralnej. Psychoterapia 2005;1:49.
- Salkovskis PM. Somatic problems. In: Hawton K, Salkovskis PM, Kirk J, Clark DM (eds.). Cognitive Behaviour Therapy for Psychiatric Problems. Oxford: Oxford University Press 1989.
- Salkovskis PM. The Cognitive Approach to Anxiety: Threat Beliefs, Safty-Seeking Behaviour, and the Special Case of Health Anxiety and Obsessions. In: Salkovskis PM (ed.). Frontiers of cognitive therapy. Guilford Press, New York 1996.
- Salkovskis PM, Bass Ch. Hypochondriasis. In: Clark DM, Fairburn C (eds.). Science and Practice of Cognitive Behavioural Therapy. Oxford: Oxford University Press 1997.
- Warwick H, Salkovskis PM. Hypochondriasis. In: Scott J, Williams J, Beck A (eds.). Cognitive Therapy in Clinical Practice: An illustrated casebook. London and New York: Routledge 1992.
- Wells A. Hypochondriasis: Health Anxiety. In: Wells A. Cognitive Therapy of Anxiety Disorders: A Practice Manual and Conceptual Guide. Sussex: John Wiley & Sons 1997.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4th edition. Washington: APA 1994.
- Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Wydanie II, Uniwersyteckie Wydawnictwo medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków-Warszawa 2000.
- Aleksandrowicz J. Zaburzenia nerwicowe. Wyd. Lekarskie PZWL Warszawa, 1998, 89–92.
- Piegza M. Zaburzenia hipochondryczne w praktyce lekarza rodzinnego. Twój Mag Med. - Lekarz Rodzinny 2003, 8 (2/101):12–19.
- Bilikiewicz A, Puzyński S, Rybakowski J, Wiórka J. Psychiatria, tom II Psychiatria kliniczna. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2002, 507.
- Simon GE., Gureje O, Fullerton C. Course of hypochondriasis in an international primary care study. General Hospital Psychiatry, 2001;23(2):51–55.
- Wichowicz HM, Cudała WJ. Postaci somatopsychiczna i cenestetyczna schizofrenii: podobieństwa i różnice. Psych Pol. 2010;2:163–172.

34. Leibbrand R, Hiller W, Fichter M. Hypochondriasis and somatization : two distinct aspects of somatoform disorders? *J Clin Psych.* 2000;56:63–72.
35. Noyes R, Holt CS, Happel RL, Kathol RG, Yagla SJ. A family study of hypochondriasis. *J Nervous Mental Di.* 1997;185(4):223–232.
36. Mabe PA, Riley WT, Jones LR., Hobson DP. The medical context of hypochondriacal traits . *Int J Psychiatry Med.* 1996;26(4):443–459.
37. Fallon BA, Qureshi AI, Laje G, Klein B. Hypochondriasis and its relationship to obsessive – compulsive disorder. *Psychiatry Clin North Am.* 2000;23(3):605–616.
38. Furer P, Walker JR, Chartier MJ, Stein MB. Hypochondriacal concerns and somatization in panic disorder . *Depress–Anxiety.* 1997;6(2):78–85.
39. Bach M, Nutzinger DO, Hartl R. Comorbidity of anxiety disorders and hypochondriasis considering different diagnostic systems. *Comp Psych.* 1996;37(1):62–67.
40. Starcevic V, Fallon S, Uhlenhuth EH, Pathak D. Generalized anxiety disorder, worries about illness, and hypochondriacal fears and beliefs . *Psychother Psychosom.* 1994;61(1-2):93–99.
41. Kenyon FE. Hypochondriasis: a clinical study. *Brit J Psychiatry.* 1964;110:478–488.
42. Kellner R. Somatization and Hypochondriasis. New York, NY: Praeger Publishers 1985.
43. Ford CV. The somatization disorder: Illness as a way of life. New York, NY: Elsevier Science Publishing Co Inc 1983, 76–97.
44. Barsky AJ, Wyshak G, Klerman GJ. Transient Hypochondriasis. *Arch Gen Psychiatry,* 1990;47:746-751.
45. Ladee GA. Hypochondriacal Syndromes. Elsevier publishing company. Amsterdam. 1966
46. Andy OJ. Successful treatment of long-standing hysterical pain and visceral disturbances by unilateral anterior thalamotomy. Case report. *J Neurosurg.* 1973;39:252–254.
47. Rydzynski Z. Zaburzenia i choroby psychosomatyczne In: Dąbrowski S, Jaroszyński J, Puzyński S (eds) *Psychiatria*, vol. I, Wyd. PZWL, Warszawa 1987.
48. Magarinos M, Zafar U, Nissenon K, Blanco C. Epidemiology and treatment of hypochondriasis. *CNS Drugs,* 2002;16(1):9–22.
49. Clark DM, Salkovskis PM, Hackman A, Wells A. Two psychological treatments for hypochondriasis. A randomized controlled trial. *Brit J Psychiatry.* 1998;173(3):218–225.
50. Warwick HM, Clark DM, Cobb AM, Salkovskis PM. A controlled trial of cognitive – behavioural treatment of hypochondriasis. *Brit J Psychiatry.* 1996;169(2):189–195.
51. Lidbeck J. Group therapy for somatization disorders in general practice: effectiveness of a short cognitive – behavioural treatment model. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;96(1):14–24.
52. Bernard HS, MacKenzie KR. Podstawy terapii grupowej. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2001, 213.
53. Papageorgiou C, Wells A. Effects of attention training on hypochondriasis: a brief case series. *Psychol Med.* 1998;28(1):193–200.
54. McManus F, Surawy C, Muse K, Vazquez-Montes M, Williams JM. A randomized clinical trial of mindfulness-based cognitive therapy versus unrestricted services for health anxiety (hypochondriasis). *J Consult Clin Psychol.* 2012;80(5):817–828.
55. Tomasz J, Paweł H. Poznawcze mechanizmy uważności i jej zastosowanie w psychoterapii. *Studia Psychologiczne* 2009;l.47(4):59–79.
56. <http://www.ocdla.com/HYPOCHONDRIASIS.html>
57. Fallon BA, Schneider FR, Marshall R, Campeas R, Vermes D, Goetz D. The pharmacotherapy of hypochondriasis. *Psychopharmacol Bull.* 1996;32(4):607–611.

**ADRES DO KORESPONDENCJI :****Magdalena Piegza**

Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii SUM.  
Tarnowskie Góry 42-600, ul. Pyskowicka 49  
e-mail : magdalena.piegza@op.pl

Nadesłano: 05.02.2014

Zaakceptowano: 15.09.2015

## Choroby przysadki u osób w wieku podeszłym

### Pituitary disorders in elderly patients

Robert Krysiak, Agnieszka Kędzia, Bogusław Okopień

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

#### STRESZCZENIE

Wzrost długości życia w krajach rozwiniętych o około 30 lat jest niewątpliwie jednym z najważniejszych osiągnięć ostatniego stulecia. W trakcie starzenia aktywność przysadki podlega istotnym zmianom, odzwierciedlającym złożoną zależność pomiędzy wiekiem a funkcją gruczołów wydzielania wewnętrznego. Powyższe zaburzenia mogą być przyczynowo związane z procesem starzenia, przyczyniając się do zmian w budowie ciała, strukturze tkanki kostnej, wydolności fizycznej, funkcji układu sercowo-naczyniowego oraz do zwiększonej chorobowości i śmiertelności. Z racji zmienionej funkcji przysadki wskutek samego starzenia się organizmu, jak również współistniejących chorób przewlekłych i polipragmazji, interpretacja wyników badań powyższego gruczołu u osób w podeszłym wieku jest znacznie trudniejsza niż u osób młodszych. Ponieważ objawy chorób przysadki w starszym wieku są niejednokrotnie podobne do tych, które są uważane za konsekwencję samego starzenia się organizmu, u wielu chorych pozostają one nierozpoznane. Jeśli jednak nie zostaną odpowiednio wcześniej zdiagnozowane i leczone, ich obecność może mieć niekorzystny wpływ rokowniczy, który można zminimalizować lub zapobiec mu przez zastosowanie odpowiedniego leczenia. Artykuł podsumowuje obecny stan wiedzy na temat zmian funkcji przysadki związanych z wiekiem i omawia etiologię, obraz kliniczny, rozpoznawanie i leczenie chorób przysadki u osób w podeszłym wieku.

**Słowa kluczowe:** starzenie się, somatopauza, guzy przysadki, niedoczynność przysadki, moczówka prosta, diagnostyka, leczenie

#### ABSTRACT

The increase in life expectancy of about 30 years in the developed countries represents one of the most important achievements of the last hundred years. During aging, normal pituitary activity undergoes significant changes, reflecting the complex relationship between aging and endocrine systems. These alterations are postulated to be causally linked to human aging, possibly contributing to changes in body composition, bone structure, physical performance, cardiovascular system functions, and increased morbidity and mortality. Owing to age-dependent physiological changes in pituitary function, as well as coexistent chronic illness and polypharmacy, interpretation of pituitary function tests in older adults is more difficult than in the younger. As symptoms of pituitary disorders may overlap with what is considered to be "normal aging," the presence of a pituitary disorder in the elderly may often go undiagnosed. Unrecognized and untreated pituitary disorders are associated with adverse outcomes that can be ameliorated or prevented by adequate therapy. This paper summarizes the present state of knowledge on the age-related changes in pituitary function, as well as discusses the etiology, clinical manifestation, diagnosis, and management of pituitary disorders in the elderly.

**Key words:** aging, somatopause, pituitary tumors, hypopituitarism, diabetes insipidus, diagnosis, treatment

Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 372-384

#### WSTĘP

W wyniku postępu w zakresie nauk medycznych dokonanego w ostatnich latach spodziewany okres życia w krajach rozwiniętych jest o około 30 lat dłuższy niż jeszcze sto lat temu [1]. Efektem tej tendencji jest duży wzrost liczby osób w starszym wieku stanowiący istotny czynnik kształtujący sytuację zdrowotną oraz wynikające z niej konsekwencje społeczne i ekonomiczne [1]. Do najbardziej typowych cech starzenia się organizmu należą zmiany funkcji gruczołów wydzielania wewnętrznego. Za udziałem w procesie starzenia zmian funkcji przysadki przemawia spadek aktywności biologicznej osi hormon wzrostu (*GH – growth hormone*) – insulinopodobny czynnik wzrostu-I (*IGF-I – insulin growth factor-I*), znany jako

somatopauza, jak również zmienione wydzielanie gonadotropin w przebiegu menopauzy u kobiet i hipogonadyzmu o późnym początku u mężczyzn (*late-onset hypogonadism*), a także mniej charakterystyczne zmiany w sekrecji innych hormonów przysadkowych [2].

Obecność współistniejących schorzeń innych narządów oraz stosowana przez wielu chorych polipragmazja, powodują, iż obraz kliniczny chorób przysadki w wieku podeszłym różni się od obserwowanego w młodszych przedziałach wiekowych. Mniej charakterystyczny obraz kliniczny powoduje, iż tylko u niewielu chorych stawiane jest właściwe rozpoznanie, podczas gdy u większości chorych odczuwane dolegliwości są interpretowane jako wykładnik fizjologicznego starzenia się organizmu lub

inny problem zdrowotny. Przeglądając zasoby bazy MEDLINE, obejmujące między innymi najbardziej prestiżowe czasopisma krajowe, autorzy niniejszej pracy stwierdzili, iż w ciągu ostatnich kilkunastu lat nie opublikowano żadnej pracy poglądowej w języku polskim poświęconej odmiennościom w przebiegu schorzeń przysadki u osób w starszych przedziałach wiekowych, zaś liczba angiellojęzycznych artykułów poglądowych omawiających aspekty kliniczne zmian funkcji przysadki związanych z procesem starzenia jest niewielka. Dlatego niniejsza praca stanowi próbę szerszego omówienia fizjologicznych zmian funkcji przysadki związanych ze starzeniem się organizmu oraz symptomatologii, diagnostyki i leczenia schorzeń przysadki u chorych w wieku podeszłym.

### FIZJOLOGIA PRZYSADKI W PROCESIE STARZENIA SIĘ ORGANIZMU

Morfologicznym wykładnikiem zmieniającej się z wiekiem funkcji przysadki jest powstawanie w niej ognisk martwicy ogniskowej, włóknienia, miażdżycowych zmian degeneracyjnych w naczyniach oraz odkładania się złogów żelaza czego dowodzą wyniki badań autopsyjnych [3].

Najbardziej charakterystyczną zmianą czynnościową w przysadce związanej z procesem starzenia się jest obniżenie aktywności osi GH-IGF-I. Spadek stężenia GH rozpoczyna się dość wcześnie, już około 30. roku życia, i postępuje ze średnią szybkością 14%/dekadę [5, 6]. Stanowi on konsekwencję obniżenia zarówno czasu trwania pulsu, jak i jego amplitudy (zwłaszcza w godzinach nocnych), podczas gdy częstotliwość pulsów nie ulega istotnej zmianie [4, 6]. Wydaje się, iż zmniejszona sekrecja GH ma charakter czynnościowy, za czym przemawia wzrost stężenia GH do poziomu obserwowanego w młodszych przedziałach wiekowych po dwóch tygodniach stosowania analogów somatostatyny [7]. Choć podłoże dysfunkcji komórek somatotropowych nie zostało dotychczas poznane, przyjmuje się, iż może mieć ono charakter wtórny do braku hamującego wpływu układu cholinergicznego na neurony wytwarzające somatostatynę, skrócenia okresu biologicznego półtrwania somatoliberyny, zmniejszenia ekspresji receptorów dla tego hormonu w przysadce oraz/lub zaburzeń sekrecji greliny [5].

Pomiędzy trzecią a ósmą dekadą życia obserwuje się również średnio dwukrotne obniżenie stężenia IGF-I [8]. Stężenie IGF-I cechuje się jednak dużą zmiennością międzyosobniczą. Choć u większości pacjentów jest ono niskie, może niekiedy mieścić się w granicach normy dla osób w młodym lub średnim wieku, a w rzadkich przypadkach być wyższe niż u niektórych osób młodych [8]. Ponieważ u większości osób w podeszłym wieku wzrasta gęstość receptorów dla GH, zaś wzrost stężenia IGF-I po podaniu GH i somatoliberyny jest mniejszy niż w młodszych przedziałach wiekowych, wydaje się, iż postępujący z wiekiem spadek stężenia IGF-I ma częściowo charakter wtórny do oporności na GH na poziomie postreceptorowym [4, 6].

Gwałtowny spadek wytwarzania estrogenów związanej z menopauzą powoduje wzrost stężenia gonadotropin, przy czym stężenie FSH wzrasta bardziej niż stężenie LH [9]. U podłoża różnic w stężeniu gonadotropin leży wypadnięcie hamującego wpływu inhibiny B na wytwarzanie FSH i zmniejszony klirens FSH w nerkach [2]. Jak dowodzą tego wieloletnie obserwacje, podwyższone wartości gonadotropin utrzymują się przez wiele

lat, zwykle do końca życia [9, 10]. Niektórzy autorzy jednak opisują spadek stężenia obu gonadotropin, tak iż w rzadkich przypadkach po wielu latach od menopauzy ich stężenie może osiągać wartości prawidłowe lub obniżone [11]. Pozostaje nie w pełni zbadane czy to przewlekłe podwyższone stężenie gonadotropin stanowi odzwierciedlenie zwiększonej sekrecji gonadoliberyny, czy też jest wynikiem pewnej nadwrażliwości komórek gonadotropowych na stymulację przez gonadoliberynę, być może uwarunkowaną częściowo wypadnięciem wpływu czynników hamujących [9]. Nie można również wykluczyć, iż różnice w wydzielaniu gonadoliberyny, wrażliwości komórek gonadotropinowych oraz udział innych czynników tłumaczą powyższe odmienności pomiędzy wynikami poszczególnych badań.

W przeciwieństwie do kobiet, u których objawy menopauzy charakteryzują się dużym nasileniem, u mężczyzn proces ten jest rozciągnięty w czasie, zaś obraz kliniczny jest często mało charakterystyczny. W podgrupie starszych mężczyzn, u których stężenie testosteronu mieści się w granicach normy obserwuje się zwykle niewielki wzrost gonadotropin w stosunku do osób młodszych [12], kompensujący dyskretnie zmiany w stężeniu testosteronu, uwarunkowane zmniejszeniem liczby i wielkości komórek Leydiga, zmniejszeniem aktywności sekrecyjnej tych komórek oraz upośledzeniem przepływu krwi przez jądra [13]. Natomiast w podgrupie mężczyzn, u których spadek stężenia testosteronu całkowitego i wolnego jest znacznie silniej wyrażony i powoduje wystąpienie objawów klinicznych, nazywanych najczęściej „hipogonadyzmem o późnym początku”, choć znanych również pod nazwami: andropauza, „niedobór androgenów u starzejących się mężczyzn” (*androgen deficiency in aging men*), czy „częściowy niedobór androgenów u starzejących się mężczyzn” (*partial androgen deficiency in aging men*), stężenie LH nie ulega zmianie, jednak wykazuje ono zwiększoną reakcję na podanie gonadoliberyny [12]. W miarę starzenia się dochodzi ponadto do niewielkiego wzrostu średniego stężenia FSH jako konsekwencji zmniejszenia wytwarzania inhibiny B [14]. Zanikowi ulega rytm dobowy stężeń gonadotropin w surowicy [13]. Amplituda pulsów LH ulega zmniejszeniu jednak po podawaniu gonadoliberyny dochodzi do powrotu prawidłowego pulsacyjnego wydzielania LH, co może przemawiać za tym, iż zmiany aktywności komórek gonadotropowych mają charakter czynnościowy i odzwierciedlają pierwotną dysfunkcję jąder i podwzgórza, jak również sugeruje związane z wiekiem zaburzenie funkcji generatora wydzielania gonadoliberyny [15].

W przeciwieństwie do badań sprzed lat [16], których wyniki mogły nasuwać podejrzenie, iż starzenie się jest związane z obniżeniem stężenia TSH, większość nowszych badań dowodzi, iż stężenie TSH w surowicy wzrasta z wiekiem [17, 18]. Najprawdopodobniej u podłoża różnic w wynikach tych badań leży fakt, iż wcześniejsze badania przeprowadzono na populacjach narażonych na niedobór jodu, natomiast późniejsze obejmowały osoby z dostateczną suplementacją tego pierwiastka. Stąd, o ile spadek stężenia TSH mógł odzwierciedlać przebudowę guzkową tarczycy, wzrost stężenia TSH stanowi najprawdopodobniej konsekwencję postępującej z wiekiem utraty rezerwy czynnościowej gruczołu tarczowego [19]. Obserwacje pacjentów w najstarszych grupach wiekowych dowodzą, iż wyższe stężenie TSH jest związane z dłuższym okresem przeżycia. Zmianom

stężenia TSH nie towarzyszą zwykle zmiany stężenia tyroksyny, natomiast stężenie trijodotyroniny u niektórych osób w starszym wieku może być obniżone [19].

Aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej ulega nieznacznemu zwiększeniu wraz z wiekiem, przy czym wzrost kortyzolemii dotyczy w głównym stopniu godzin nocnych [20]. Stąd rytm dobowy ACTH i kortyzolu jest słabiej wyrażony niż u osób młodszych [4]. Inną charakterystyczną właściwością starzenia się tej osi jest postępujący z wiekiem spadek wrażliwości tej osi na hormony kory nadnerczy, czego dowodem może być nieprawidłowy wynik testu z deksametazonem [20]. Z drugiej strony aktywność tej osi jest często nadmierne stymulowana przez bodźce prowokacyjne, np. hipoglikemię oraz – choć dowody są mniej przekonujące – przez kortykoliberynę i wazopresynę [21]. Warto podkreślić, iż w starszym wieku zachowana aktywność powyższej osi idzie w parze ze znacznym zmniejszeniem wytwarzania androgenów nadnerczowych, doprowadzającym do stanu określanego nazwą adrenopauzy [21].

Stężenie prolaktyny podlega tylko niewielkim zmianom związanym z procesem starzenia się organizmu, przy czym u kobiet obserwuje się stopniowy spadek, a u mężczyzn stopniowy wzrost prolaktynemii [22]. Amplituda pulsów prolaktyny w godzinach nocnych wykazuje z wiekiem tendencję spadkową (zwłaszcza u kobiet) [9]. Wzrost prolaktynemii w odpowiedzi na jednorazowe podanie tyreoliberyny jest mniejszy niż u osób młodszych, natomiast wpływ kilkugodzinnego wlewu tyreoliberyny u niektórych osób w starszym wieku może być silniej wyrażony niż we wcześniejszych przedziałach wiekowych [4, 9].

W miarę starzenia wzrasta również stężenie wazopresyny, najprawdopodobniej wskutek przestrojenia baroreceptorów i osmoreceptorów, jak również rozwija się zwiększona reakcja presyjna na ten hormon [23]. Powyższe zmiany wydają się przyczyniać do niższej natremii u osób w podeszłym wieku [23].

## SOMATOPAUZA

Badania przeprowadzone na zwierzętach (myszy, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*) dość jednoznacznie dowodzą, że zmniejszenie aktywności osi GH-IGF-I wykazuje korzystny wpływ na ich przeżywalność [24]. W przeciwieństwie do tego wyniki nielicznych badań klinicznych przemawiają za korzyściami wynikającymi z obniżenia w starszym wieku wolnej frakcji IGF-I. U osób powyżej 100 lat stosunek stężenia IGF-I do najważniejszego białka wiążącego ten hormon - IGF-BP3 (*insulin growth factor-binding protein 3*) jest niższy [25] i wykazuje ujemną korelację z wartością wskaźnika masy ciała, zawartością tłuszczu w organizmie, stopniem insulinooporności oraz stężeniem triglicerydów, cholesterolu LDL i wolnych kwasów tłuszczowych [26].

W większości dotychczas przeprowadzonych badań w zwalczaniu objawów somatopauzy zastosowanie znajdowało podawanie GH uzyskiwanego metodą rekombinacji genetycznej, którego sekwencja aminokwasowa i struktura przestrzenna są identyczne jak endogennego hormonu [27]. Oceniano jednak również wpływ innych opcji terapeutycznych, takich jak peptydy uwalniające ten hormon (zwłaszcza somatoliberyna i inne związki pobudzające sekrecję somatoliberyny), a także rekombinowany IGF-I [27].

Przedmiotem największej liczby badań był wpływ farmakoterapii somatopauzy na tkankę mięśniową i tłuszczową. Oryginalne

badanie Rudmana et al. [28] wykazało korzyści wynikające z sześciomiesięcznego podawania GH u mężczyzn w wieku 60–81 lat, u których stężenie IGF-I mieściło się w dolnym tercylu stężeń. Podawanie tym chorym rekombinowanego GH powodowało bowiem spadek zawartości tłuszczu w organizmie, wzrost zawartości beztłuszczowej masy ciała oraz zwiększenie gęstości mineralnej w kręgosłupie lędźwiowym. Pomimo wyraźnego wpływu na markery obrotu kostnego, działanie anaboliczne GH i jego sekretagogów na tkankę kostną u ludzi w starszym wieku było niewielkie, natomiast nieznacznie lepszy efekt przynosiły małe dawki IGF-I [29]. Ponadto podawanie rekombinowanego GH osobom z somatopauzą nieznacznie obniżało stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, jednak nie stwierdzono wpływu na stężenie cholesterolu HDL i triglicerydów [30]. Nie badano natomiast wpływu leczenia somatopauzy na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i rokowanie.

Jedną z najbardziej zgodnych obserwacji dotyczących osób z somatopauzą był znacznie słabszy efekt podawania GH w porównaniu do efektów stosowania go w ciężkim niedoborze GH [6]. Być może przyczyną różnic w działaniu egzogennego GH jest fakt, iż w przypadku somatopauzy aktywność osi GH-IGF-I jest upośledzona w nieporównywalnie mniejszym stopniu niż w ciężkich postaciach somatotropinowej niedoczynności przysadki, stanowiących wskazanie do farmakoterapii. Ponadto proces starzenia ma bardzo złożone podłoże, obejmując – poza zmniejszoną aktywnością osi GH-IGF-I – również inne układy hormonalne i dlatego przywrócenie prawidłowej aktywności tylko jednego z tych układów najprawdopodobniej nie wystarcza do pełnej normalizacji stanu chorego [29].

Rozważając celowość leczenia chorych z somatopauzą, należy pamiętać o bardzo wysokich kosztach związanych ze stosowaniem GH, jego sekretagogów oraz IGF-I i obawach dotyczących bezpieczeństwa takiej terapii [31]. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sekretagogów GH należały: zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, wzmożone pocenie oraz wzrost aktywności transaminaz [27], natomiast stosowanie rekombinowanego IGF-I u osób z somatopauzą było związane z ryzykiem hipoglikemii, obrzęków, wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, dolegliwości bólowych stawów, zmęczenia, bólów głowy i duszności, a w rzadkich przypadkach z tachykardią i spadkiem ciśnienia [32]. Należy również pamiętać o zwiększonym ryzyku hiperglikemii (w tym cukrzycy) u osób leczonych GH oraz obawach (jak dotąd niepotwierdzonych) dotyczących ewentualnego działania onkogennego związanego z podawaniem egzogennego GH i IGF-I [31].

## GUZ PROLAKTYNOWY

Częstość występowania guza prolaktynowego szacuje się na około 500 przypadków/1000000 mieszkańców i jest on uważany za najczęstszy typ gruczolaka przysadki [33]. W większości przypadków schorzenie manifestuje się u kobiet w okresie prokreacyjnym i objawia się mlekotokiem oraz zaburzeniami miesiączkowania [34] natomiast u mężczyzn obserwuje się zmniejszenie libido i potencji [33]. Ponieważ synteza hormonów płciowych w starszym wieku, zwłaszcza u kobiet, ulega fizjologicznemu zmniejszeniu, skutki wynikające z nadmiaru prolaktyny u starszych osób są znacznie słabiej wyrażone niż

w młodszych przedziałach wiekowych. Większość guzów jest rozpoznawana wówczas, gdy osiągną one odpowiednio duże rozmiary i spowodują wystąpienie bólów głowy oraz zaburzeń widzenia [35]. Jedynie u kobiet stosujących terapię hormonalną pojawić się może mlekotok [35], natomiast u aktywnych seksualnie mężczyzn analogiczne zaburzenia jak u mężczyzn w młodszych grupach wiekowych [34]. Z powyższych względów gruczolaki prolaktynowe u osób w podeszłym wieku najczęściej odpowiadają kryteriom makrogruczolaków [35]

Z drugiej strony pamiętać należy, iż podwyższone stężenie prolaktyny w osoczu osób starszych może mieć inne podłoże niż gruczolak przysadki. Wśród czynników wymagających różnicowania z guzem prolaktynowym na szczególną uwagę zwracają: niedoczynność tarczycy, niewydolność nerek i wątroby, przebyte urazy, radioterapia i stosowanie niektórych leków (zwłaszcza neuroleptyków, leków przeciwdepresyjnych oraz metoklopramidu), a także obecność zmian guzowatych w obrębie lub w pobliżu siodła tureckiego, takich jak: *glioblastoma*, *meningioma*, *chordoma*, *czaszkogardlak* oraz ognisk przerzutowych [36, 37]. W tym ostatnim przypadku, określanym nazwą *pseudoprolactinoma*, przyczyną podwyższonego stężenia prolaktyny w surowicy są zaburzenia napływu dopaminy z podwzgórza do przysadki [37]. W przypadkach niezwiązanych z obecnością *prolactinoma* stężenie prolaktyny jest jednak niższe niż w guzie prolaktynowym i nie przekracza zwykle 100 µg/l [36]. Należy pamiętać, iż niekiedy przy obecności makrogruczolaków wydzielających prolaktynę stwierdzić można obecność tzw. "efektu haka" (*hook effect*), polegającego na hamowaniu przez bardzo wysokie stężenia prolaktyny wiązania tego hormonu z przeciwciałami, co może być przyczyną uzyskiwania nieprawidłowo niskich oznaczeń prolaktynemii [38]. Stąd w przypadku występowania dużych guzów okolicy przysadki, którym towarzyszy niewielkiego stopnia hiperprolaktynemia, wskazane jest oznaczenie stężenia hormonu po rozcieńczeniu surowicy (najczęściej w stosunku 1:100) [38].

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy pamiętać o niewielkim ryzyku ewolucji mikrogruczolaka przysadki [36] i braku dowodów na to, by hiperprolaktynemia w starszych grupach wiekowych kojarzyła się z większym ryzykiem demineralizacji kości. Stąd w wielu przypadkach można zdecydować się na przyjęcie postawy wyczekującej [35]. Jeśli jednak leczenie takie jest podejmowane, to nie różni się ono od stosowanego w innych przedziałach wiekowych i polega w większości przypadków na podawaniu agonistów dopaminy. Leczenie tymi lekami, zwłaszcza stosowanie bromokryptyny, może być związane z ryzykiem objawów niepożądanych, zwłaszcza dolegliwości dyspeptycznych, niedociśnienia ortostatycznego, zaparc, jak również bólów głowy oraz suchości w jamie ustnej [39, 40]. W przypadku obecności objawów wytwórczych stosowanie bromokryptyny i w mniejszym stopniu innych leków dopaminergicznych spowodować może ich nasilenie [36]. W porównaniu z bromokryptyną lepszą tolerancją cechują się kwinagolid oraz kabergolina, jednak stosowanie powyższych leków jest znacznie droższe [39]. W ostatnich latach coraz częściej dominuje pogląd, iż w przypadku guza prolaktynowego w starszym wieku lekiem preferowanym powinna być kabergolina [41]. Za wyborem tego leku przemawiają obserwacje o możliwym częstszym występowaniu oporności na bromokryptynę u chorych starszych [41], jak

również lepsza tolerancja i większa skuteczność kabergoliny [39]. Może to być istotne w kontekście relatywnie dużych wymiarów guza w chwili rozpoznania. Jednakże stosowanie kabergoliny może być związane z wystąpieniem wad zastawkowych [40]. Leczenie zabiegowe ma jeszcze mniejsze wykorzystanie niż u chorych młodszych, z uwagi na podane powyżej wątpliwości dotyczące celowości leczenia mikrogruczolaków oraz niezadowalający wpływ na kontrolę wzrostu makrogruczolaków [35]. Dlatego w starszych grupach wiekowych leczenie zabiegowe *prolactinoma* jest rezerwowane wyłącznie do opornych na farmakoterapię makrogruczolaków powodujących zaburzenia widzenia lub dla przypadków ewidentnego powiększania się guza w kolejno wykonywanych badaniach obrazowych [35].

## AKROMEHALIA

Choć typowym wiekiem, w którym dochodzi do ujawnienia się akromegalii jest 4–5 dekada życia, może się ona również rozwijać w późniejszych przedziałach wiekowych [42]. W zestawieniu autorów japońskich w grupie osób z akromegalią, chorzy w wieku powyżej 70. roku życia stanowili 3,1% przypadków, przy czym odsetek ten był większy w zestawieniach pochodzących z późniejszych niż wcześniejszych lat obserwacji pacjentów [43]. Zdaniem niektórych autorów gruczolak wytwarzający GH jest najczęstszym hormonalnie aktywnym guzem przysadki w podeszłym wieku [35].

W badaniu morfologicznym guzów somatotropowych ujawniających się w wieku podeszłym dominują zmiany charakteryzujące się dużą liczbą ziarnistości (*densely-granulated somatotropinomas*), mające charakter kwasochłonny, charakteryzujące się powolnym wzrostem oraz niewielką tendencją naciekania przylegających tkanek [44]. Poza GH mogą one wytwarzać TSH oraz podjednostkę  $\alpha$  [42]. W stosunku do obserwowanych w młodszych przedziałach wiekowych guzów z niewielką liczbą ziarnistości (*sparsely-granulated somatotropinomas*) rzadziej przekraczają obręb siodła tureckiego i dlatego częściej możliwe jest u nich wykonanie radykalnego zabiegu operacyjnego [44].

U wielu pacjentów wywiad przemawia za tym, iż początek choroby miał miejsce 20–30 lat wcześniej [43], a więc rozpoznanie w późniejszym wieku stanowiło bardziej konsekwencję opóźnienia procesu diagnostycznego niż rozwoju guza *de novo*. Sam obraz kliniczny jest podobny, choć słabiej wyrażony niż u chorych młodszych. Zwracają wówczas uwagę: powiększenie twarzoczaszki, dłoni i stóp, pogrubienie rysów twarzy, przerost serca oraz powiększenie narządów wewnętrznych [42, 45] oraz powiększenie języka, nadmierna pneumatyzacja zatok obocznych nosa oraz prognatyzm [46].

O ile sam obraz kliniczny akromegalii jest mniej wyrażony niż u chorych młodszych, to ryzyko niektórych powikłań jest w tej grupie wiekowej znacznie częstsze. Na szczególne podkreślenie zasługuje większe zagrożenie wystąpieniem cukrzycy oraz nadciśnienia tętniczego u osób z akromegalią powyżej 70 roku życia niż u chorych młodszych [47]. Z drugiej jednak strony funkcja hormonalna płata przedniego przysadki w zakresie sekrecji pozostałych hormonów jest zwykle zachowana [43]. Najprawdopodobniej odzwierciedla ona mniejszą inwazyjność guza i wynikającą z tego mniejszą destrukcję przysadki.

Zasady diagnostyki akromegalii w starszych grupach wiekowych nie różnią się od chorych młodszych. Należy jednakże

pamiętać o postępującym z wiekiem spadku wydzielania GH oraz IGF-I [2]. Przy ocenie stężenia IGF-I należy odnieść uzyskany wynik w stosunku do norm referencyjnych dla danego wieku i płci [8]. U wielu kobiet w starszym wieku chorujących na akromegalię zwraca uwagę relatywnie wysokie stężenie IGF-I [48]. Najprawdopodobniej jest ono konsekwencją niskiego stężenia estrogenów po menopauzie, które na poziomie wątroby wykazują hamujący wpływ na syntezę IGF-I [48]. Natomiast interpretując wynik oceny stężenia GH w teście obciążenia glukozą należy pamiętać, iż obecna u wielu chorych cukrzyca może utrudniać lub uniemożliwiać wykonanie tego testu, jak również zmniejszać wiarygodność uzyskanych wyników [49]. Stąd w wątpliwych przypadkach niejednokrotnie zachodzi konieczność zastosowania badań dodatkowych, zwłaszcza oceny wydzielania GH w teście z tyreoliberyną oraz trzygodzinnego profilu stężeń GH [35, 49].

Podstawową formą leczenia akromegalii w podeszłym wieku jest postępowanie chirurgiczne. Zastosowane leczenie operacyjne powoduje redukcję częstości cukrzycy i poprawę efektywności terapii nadciśnienia [43]. Za wyborem dostępu przez zatokę klinową przemawia ponadto stosunkowo niewielka wielkość wielu guzów, umożliwiającą ich usunięcie w całości. Pamiętać należy jednak o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań okołoperacyjnych [50]. Przyczyną większego ryzyka w starszym wieku jest utrzymujący się zwykle od dłuższego okresu czasu stan hipersekrecji GH oraz obecność chorób dodatkowych i zmian związanych ze starzeniem się organizmu [43], co niejednokrotnie skłania do wyboru postępowania zachowawczego lub nawet obserwacji pacjenta. W farmakoterapii akromegalii najlepiej udokumentowane jest stosowanie analogów somatostatyny. Jednakże pewne obawy budzić może potencjalnie niekorzystny hamujący wpływ tych leków na wydzielanie insuliny, zwłaszcza w kontekście zwiększającego się z wiekiem ryzyka rozwoju cukrzycy [46]. U osób w starszym wieku leczonych analogami somatostatyny pogorszenie tolerancji glukozy obserwowano jednak u części chorych, podczas gdy u innych ulegała ona poprawie lub nie podlegała zmianom [51]. Przypuszcza się, iż podłożem tych różnic jest wielokierunkowe działanie somatostatyny, hamującej nie tylko sekrecję insuliny, ale i wydzielanie GH oraz glukagonu, jak również zwalniającej wchłanianie węglowodanów w jelitach [51]. Podobnie jak w młodszych grupach wiekowych pewne zastosowanie znajdują ponadto agoniści dopaminy (zwłaszcza w przypadku współistniejącej hiperprolaktynemii), wymagający jednak podawania w znacznie wyższych dawkach niż w guzie prolaktynowym i przynoszące niewielkie efekty terapeutyczne, oraz pegwisomant, nieoceniany jak dotąd selektywnie w większych grupach pacjentów w starszym wieku [45].

## GUZY GONADOTROPINOWE

Guzy gonadotropinowe stanowią 10–15% wszystkich guzów przysadki [52], przy czym w grupie makrogruczolaków odsetek ten wynosi 40–50% [53]. Pacjenci w starszym wieku są szczególnie podatni na rozwój tych guzów, a ryzyko ich wystąpienia jest zbliżone u obu płci [54]. Wyniki badań immunohistochemicznych oraz badań wykonanych techniką *nothern-blotting* dowodzą, iż tylko niewielka część guzów wytwarzających gonadotropiny powoduje wzrost stężenia FSH i/lub LH w surowicy, co powoduje, iż występują one znacznie częściej niż są rozpoznawane [54].

Guzy te niejednokrotnie osiągają duże rozmiary, jak również charakteryzuje je duża nawrotowość [53]. Z uwagi na swoją wielkość znacznie częściej w przypadku ich obecności stwierdza się wykładniki niedoczynności przysadki mózgowej niż objawy nadmiernego wydzielania hormonów [55]. Ryzyko wystąpienia tych ostatnich jest stosunkowo niewielkie, gdyż gonady osób w wieku podeszłym nie reagują lub cechują się zmniejszoną reaktywnością na wysokie stężenia gonadotropin [52]. W rzadkich przypadkach starszych mężczyzn obserwowano jednak zwiększenie libido, a jeszcze rzadziej powiększenie jąder [56].

W związku podwyższonym stężeniem gonadotropin u kobiet w okresie pomenopauzalnym, rozpoznanie gruczolaka wydzielającego gonadotropiny niejednokrotnie opiera się na wyniku badania histopatologicznego guza. Jako warunek rozpoznania tego guza większość autorów przyjmuje wykazanie dodatkowej reakcji na gonadotropiny lub podjednostkę  $\alpha$  w nie mniej niż 10% komórek [52].

Typowym wykładnikiem guza gonadotropinowego jest wykazanie podwyższonych stężeń gonadotropin, zwłaszcza FSH, jak również podwyższonych stężeń podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$  tych hormonów [56]. Wzrost stężenia FSH jest zwykle bardziej wyraźny niż wzrost stężenia LH stąd też w diagnostyce guzów gonadotropinowych wykorzystuje się zwiększenie stosunku FSH/LH. Ponieważ u kobiet w okresie pomenopauzalnym obserwuje się również wzrost stężeń obu gonadotropin szczególnie ważna rola w diagnostyce starszej grupy wiekowej przypada ocenie wydzielania gonadotropin po podaniu tyreoliberyny i – choć wartość badania jest mniejsza – po zastosowaniu gonadoliberyny [54]. U osób zdrowych podanie tyreoliberyny nie wykazuje najczęściej istotnego wpływu na stężenie gonadotropin, natomiast w przypadku guzów gonadotropinowych stężenia ich ulegają najczęściej wyraźnemu zwiększeniu [55]. Niekiedy u osób zdrowych tyreoliberyna powodować może niewielki (nieprzekraczający 1/3) wzrost stężenia podjednostki  $\beta$  LH, jednak w przypadku guzów gonadotropinowych stężenie tej podjednostki wzrasta często o więcej niż 3/5 [53, 54]. W końcu istotne znaczenie diagnostyczne, zwłaszcza w grupie pomenopauzalnych kobiet, przypada ocenie stosunku stężenia podjednostki  $\alpha$  do sumy stężeń gonadotropin. Wartość powyższego wskaźnika u kobiet po menopauzie waha się w przedziale 1,4 - 3,3, podczas gdy w przypadku guzów gonadotropinowych jest znacznie większy [52].

W leczeniu gruczolaków wytwarzających gonadotropiny preferuje się zwykle leczenie zabiegowe [55]. W przypadku nieradykalnego zakresu zabiegu operacyjnego, wznowy oraz przeciwwskazań do postępowania chirurgicznego zastosowanie znajduje radioterapia. Ustępowanie u niektórych pacjentów objawów niedoczynności przysadki ma miejsce wówczas, gdy do jej rozwoju doprowadza ucisk przysadki przez guza, nie zaś naciekanie przez guza struktur okolicznych tkanek [56]. Leczenie farmakologiczne podejmowane jest wówczas, gdy pacjent nie wyraża zgody na zabieg operacyjny oraz w przypadku niesatysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie operacyjne i radioterapię [39]. Najlepiej udokumentowany jest efekt podawania leków dopaminergicznych (zwłaszcza dużych dawek bromokryptyny) [52]. Antagoniści gonadoliberyny, wykazujący silniejszy wpływ na czynność hormonalną niż wielkość zmiany, są bardziej przydatni w terapii osób młodszych, natomiast analogi soma-



tostatyny i agoniści gonadoliberyny są lekami nieskutecznymi niezależnie od wieku [57].

### GUZY TYREOTROPINOWE

Częstość nadczynności tarczycy w wieku powyżej 60 lat mieści się w przedziale 0,5–3%, przy czym najczęstszą jej przyczyną jest wola guzowata oraz stosowanie zbyt dużych dawek L-tyroksyny z racji niedoczynności tarczycy lub wola obojętnej [19]. Biorąc pod uwagę, iż guzy przysadki wydzielające TSH stanowią poniżej 2% wszystkich guzów przysadki [58], prawdopodobieństwo takiego tła nadczynności tarczycy u pacjentów w starszym wieku jest małe. Nie można go jednak wykluczyć z uwagi na fakt, iż nowotwór ten opisywano w bardzo szerokim przedziale wiekowym (od 8. do 84. roku życia, ze zbliżoną częstością u obu płci lub nieco częściej u kobiet) [58].

Rozpoznanie gruczolaka wydzielającego TSH w wieku podeszłym może jednak sprawiać pewne problemy, gdyż:

- u chorych w starszym wieku manifestacja kliniczna nadczynności tarczycy jest uboższa niż u chorych młodszych, co oznacza rzadsze występowanie, a niekiedy nawet nieobecność typowych objawów nadczynności, a z kolei stwierdzane częściej niż u osób młodszych migotanie przedsionków i utrata masy ciała często uwarunkowane są obecnością innych schorzeń [19];
- podwyższone stężenie TSH, jak wskazują na to badania ostatnich lat, odzwierciedla nie tylko niedoczynność tarczycy, ale może być również związana z fizjologicznym starzeniem się organizmu [59].
- osoby w starszym wieku cechują się zwiększonym ryzykiem jatrogennych chorób tarczycy;
- ryzyko przypadkowego rozpoznawania, guzów przysadki (tzw. *incidentaloma*) zwiększa się wraz z wiekiem [52];
- leczenie radiojodem może powodować dalszy wzrost tych guzów [59].

Za przysadkowym podłożem nadczynności tarczycy przemawiają zaburzenia pola widzenia oraz bóle głowy, wynikające z dużych rozmiarów guza (w ponad ¾ przypadków odpowiadają one makrogruczolakom) oraz jego ekspansji nadsiodłowej [58]. Innym argumentem wskazującym na obecność guza tyreotropinowego jako przyczyny nadczynności tarczycy są cechy akromegalii, gdyż GH obok prolaktyny jest najczęstszym hormonem wydzielanym równocześnie z TSH [60, 61].

Za obecnością guza tyreotropinowego przemawia podwyższone stężenie wolnych i całkowitych hormonów tarczycy wraz z podwyższonym lub mieszczącym się w granicach normy stężeniem TSH [62, 63]. Przyczyną objawów nadczynności pomimo prawidłowego stężenia TSH jest jego zwiększona aktywność biologiczna [60]. Stężenie TSH koreluje z wielkością zmiany oraz stopniem ograniczenia pola widzenia [61, 62] i jest szczególnie wysokie w przypadku chorych poddanych ablacji tarczycy [60]. Wykazuje również cechy autonomii, co oznacza, iż nie ulega wzrostowi po podaniu tyreoliberyny, ani obniżeniu pod wpływem trijodotyroniny [61]. Charakterystyczna jest również wysoka wartość stosunku stężeń podjednostki  $\alpha$  do TSH [60]. Mniejszą wartość niż u osób młodszych ma natomiast ocena stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG – *sex hormone binding globulin*), gdyż jej stężenie wzrasta u osób w podeszłym wieku [62, 64]. W rozpoznawaniu różnicowym

należy wykluczyć przede wszystkim zespół oporności na hormony tarczycy, pojawiający się jednak w dużo młodszych przedziałach wiekowych [65].

W leczeniu guzów wydzielających TSH postępowaniem z wyboru jest leczenie neurochirurgiczne [63]. W przygotowaniu do zabiegu wielu autorów stosuje analogi somatostatyny [58]. Efektywność postępowania chirurgicznego z dostępu przez zatokę klinową jest oceniana na około 38%, natomiast kolejnych 35% pacjentów uzyskuje remisję w wyniku zastosowania radioterapii w okresie pooperacyjnym [63], choć brakuje danych oceniających odrębnie wiek podeszły. Z uwagi na obecność receptorów dla somatostatyny w wielu przypadkach guza, analogi tego hormonu znajdują wykorzystanie w przypadku nadczynności tarczycy, utrzymującej się pomimo zabiegu, w okresie oczekiwania na efekty radioterapii oraz wówczas, gdy leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane albo prawdopodobieństwo radykalności zabiegu jest niewielkie [62, 64]. Odpowiedź na podanie analogów somatostatyny jest indywidualnie zmienna, być może w wyniku różnej u poszczególnych chorych liczby receptorów dla somatostatyny na powierzchni nowotworu [58]. Uprzednie wykonanie scyntygrafii receptorowej ma pewną wartość prognostyczną w ocenie prawdopodobieństwa działania tych leków [60].

### GUZ KORTYKOTROPINOWY

Gruczolaki przysadki wydzielające ACTH są rzadkie w starszych grupach wiekowych i prawie zawsze odpowiadają kryteriom mikrogruczolaka [66, 67]. Z drugiej strony pamiętać należy o możliwości występowania ektopowego zespołu Cushinga, związanego z obecnością zmiany rozrostowej, najczęściej raka drobnokomórkowego płuc lub guza neuroendokrynnego, których częstość wzrasta z wiekiem i które u osób w podeszłym wieku winny być każdorazowo uwzględniane w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga [68].

Rozpoznanie zespołu Cushinga w podeszłym wieku jest niejednokrotnie utrudnione, ponieważ obserwowane wówczas u chorych: zwiększenie masy ciała, łatwe siniaczenie, niestabilność emocjonalna, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej (w tym cukrzyca), osteoporoza oraz hipokalemia [69], są często obserwowane u osób w starszych przedziałach wiekowych z prawidłową sekrecją hormonów przysadkowych. Za możliwą obecnością zespołu Cushinga może jednak przemawiać pojawienie się karku bawolego, osłabienie mięśni proksymalnych, występowanie rozległych rozstępów skórnych o zabarwieniu purpurowym czy też upośledzonego gojenia się ran [69, 70]. Rzadko, choć częściej niż u osób młodszych, dochodzić może do wystąpienia zastoinowej niewydolności krążenia, kardiomiopatii, zatorowości płucnej oraz obrzęku płuc [71]. Należy pamiętać, iż obecność zespołu Cushinga powinna być brana pod uwagę w przypadku stanów otępiennych oraz depresji [72].

Jako badania przesiewowe w kierunku zespołu Cushinga dokonuje się oceny stężenia kortyzolu w teście hamowania przez deksametazon, jak również wydalania wolnego kortyzolu z moczem [69, 70]. Czułość i swoistość tych badań u osób w wieku podeszłym jest jednak mniejsza niż u osób młodszych. W wieku podeszłym zwłaszcza w przypadku obecności przewlekłego schorzenia, dochodzi często do zmniejszenia wrażliwości podwzgórza i przysadki na glukokortykoidy [20], co powoduje, iż obecnie przyjmowana wartość progowa (1,8  $\mu$ g/

dl) dla stężenia kortyzolu ocenianego w teście z niską dawką deksametazonu [73] może być u osób starszych zbyt wysoka. Interpretując wynik testu wydalania wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu trzeba pamiętać, że rozpoznanie zespołu Cushinga jest bardzo prawdopodobne, jeśli objawom klinicznym tego zespołu towarzyszy co najmniej czterokrotne zwiększenie wydalania kortyzolu z moczem [69, 70]. Z uwagi na istnienie różnic dobowych w zakresie wydzielania kreatyniny wskazane jest odniesienie ilości wydalonego z moczem hormonu do wydalania kreatyniny [73]. Wynik testu jest uważany za niewiarygodny, jeśli klirens kreatyniny wynosi poniżej 30 ml/min [73]. Ponadto w celu zwiększenia czułości testu zaleca się jego 2–3-krotne powtórzenie [69], co może być kłopotliwe u osób w starszym wieku. W ostatnich latach coraz większe znaczenie w diagnostyce zespołu Cushinga przypisuje się ocenie stężenia kortyzolu w próbce krwi żyłnej pobranej o północy oraz zawartości kortyzolu w ślinie, pobranej przed snem, około 23.00 lub o północy [70]. Z obu tych testów większą przydatność praktyczną wydaje się odgrywać oznaczanie kortyzolu w ślinie, ponieważ nie wymaga ono hospitalizacji celem pobrania krwi [53]. Jednak przydatność tych testów w starszej grupie wiekowej nie była przedmiotem większych opracowań.

W każdym przypadku wykazania istnienia zespołu Cushinga należy dążyć do ustalenia jego podłoża i wykluczenia ektopowej sekrecji ACTH. W diagnostyce tej z dużą ostrożnością podchodzić należy do wyników badań obrazowych przysadki. U co drugiej osoby z obecnością mikrogruczolaka przysadki wytwarzającego ACTH nie stwierdza się bowiem obecności zmiany, z drugiej strony natomiast nie można wykluczyć współistnienia ektopowej postaci zespołu Cushinga ze zmianą o charakterze *incidentaloma*, która w starszych grupach wiekowych występuje średnio u ok. 10% osób [69, 73].

Podstawową formą terapii guzów przysadki produkujących ACTH jest ich resekcja drogą przezklinową wraz z ewentualną radioterapią [67]. Efektywność takiego postępowania jest szacowana na 70–90% przypadków, przy czym - podobnie jak w przypadku innych guzów przysadki - ryzyko nawrotu jest mniejsze niż u chorych młodszych [35, 74]. Próby stosowania leków hamujących wydzielanie ACTH na poziomie komórek korykotropowych dostarczyły rozczarowujących wyników i dlatego obecnie w przypadku konieczności podejmowania leczenia farmakologicznego preferowane jest podawanie leków działających na poziomie nadnerczy, zwłaszcza ketokonazolu [35, 70].

## NIEAKTYWNE HORMONALNIE GRUCZOLAKI PRZYSADKI

Charakterystyczną cechą guzów przysadki w starszym wieku jest wyraźny wzrost zapadalności na hormonalnie nieaktywne gruczolaki przysadki. Przy ocenie częstości ich występowania należy pamiętać, iż w wielu przypadkach guzy te mogą wytwarzać, a nawet wydzielać, pewne ilości gonadotropin, jednak wskutek podwyższonego stężenia gonadotropin u kobiet po menopauzie wydzielanie to jest trudne do uchwycenia. Ponadto guzy te niejednokrotnie wydzielają podjednostki ( $\alpha$  lub  $\beta$ ) hormonów glikoproteinowych [75]. Trudności w różnicowaniu guzów nieaktywnych hormonalnie i guzów gonadotropinowych powodują, iż niektórzy autorzy podają sumaryczną częstość

występowania obu tych typów guzów. W jednym z takich opracowań, w którym nie wykonywano badań histochemicznych, wykazano, iż u pacjentów powyżej 65. roku życia odpowiadają one za 61% wszystkich guzów przysadki [63]. Z kolei w analogicznym zestawieniu Minniti et al. [35] odsetek ten wynosił 80%. Natomiast w badaniach, w których dokonywano barwienia guzów na gonadotropiny wykazano, iż gruczolaki przysadki pozbawione jakiegokolwiek aktywności hormonalnej stanowią 5–10% guzów tego narządu [52] i w takich przypadkach są one określane nazwą *null-cell pituitary adenoma* [76, 77].

Brak aktywności hormonalnej powoduje, iż guzy te wymagają osiągnięcia odpowiedniej wielkości, by ujawniły się klinicznie i dlatego prawie zawsze w chwili postawienia rozpoznania odpowiadają one kryteriom makrogruczolaka [63]. U większości chorych dominują wówczas objawy ucisku lub naciekania przyległych struktur, zwłaszcza bóle głowy oraz zaburzenia widzenia, stanowiące konsekwencję ucisku skrzyżowania wzrokowego, nerwu oraz pasma wzrokowego [56, 78]. Stosunkowo rzadko, zwłaszcza w porównaniu z osobami w młodszym wieku, ujawniają się również niedobory hormonów płata przedniego przysadki. Wynika to z faktu, iż najczęstszym wykładnikiem niedoczynności przysadki wśród guzów tego narządu jest hipogonadyzm wtórny [53, 78], wynikający z większej w porównaniu z innymi typami komórek wrażliwości gonadotropów na uszkodzenie [77]. W starszych grupach wiekowych jest on jednak trudny do uchwycenia, choć u aktywnych seksualnie mężczyzn obserwować niekiedy można utratę libido, zmniejszenie potencji, a nawet zanik jąder [53]. Stąd do ujawnienia się niedoczynności przysadki dochodzi niejednokrotnie dopiero w wyniku wypadnięcia funkcji komórek tyreotropowych i korykotropowych [56], przemawiających za większego stopnia uszkodzeniem przysadki. Warto pamiętać, iż udar tego gruczolaka może występować nawet u 6% starszych wiekowo pacjentów z nieaktywnym hormonalnie guzem [67, 79].

Za zasadnością leczenia hormonalnie nieaktywnych guzów przysadki przemawiają obserwacje, iż ryzyko ich powiększenia się w przypadkach nieleczonych jest w badaniach obrazowych szacowane na 30–35% [77]. Radioterapia pacjentów w podeszłym wieku jest rzadziej stosowana, ponieważ ryzyko ponownego wzrostu guza po jego chirurgicznym usunięciu jest mniejsze niż u młodszych chorych [35]. U wielu chorych zabieg operacyjny dokonać można drogą przezklinową, która umożliwia niejednokrotnie odbarczenie struktur okołosiodłowych, pozwalając na uzyskanie poprawy pola widzenia oraz ustąpienie bólów głowy, przy równocześnie niewielkim ryzyku powikłań [80, 81]. Rzadziej jednak dochodzi do ustąpienia niedoczynności przysadki [35]. Postępowaniem farmakologicznym przynoszącym najlepsze efekty jest terapia kabergoliną [63, 75], która znajduje wykorzystanie w leczeniu resztkowego hormonalnie nieaktywnego guza przysadki, szczególnie po nieefektywnym zabiegu chirurgicznym [57]. Z dostępnych zestawień wynika, iż kabergolina jest skuteczna u około 70% pacjentów, choć brakuje danych dotyczących wyłącznie pacjentów w podeszłym wieku [39]. Przyczyną znacznie większej efektywności tego leku w stosunku do bromokryptyny jest jej silniejszy i znacznie dłuższy wpływ na receptor  $D_2$ , jak również działanie na izoformę krótką receptora  $D_2$  [39], obecną często na powierzchni hormonalnie nieaktywnych guzów przysadki [56]. Natomiast wskutek niew-

ielkiej ekspresji receptorów dla somatostatyny, wpływ analogów somatostatyny na nieczynnego hormonalnie guza przysadki jest znacznie słabszy i dlatego stosowanie oktreotydu i lanreotydu powinno być rezerwowane tylko do tych przypadków, w których inne metody leczenia nie przynoszą zadowalających efektów [57].

## CZASZKOGARDLAK

Czaszkogardlak (*craniopharyngioma*) jest łagodnym guzem wywodzącym się z gniazd nabłonka płaskiego pierwotnej kieszonki Rathkego, stanowiąc 1 do 4% guzów mózgu u osób dorosłych [81]. U podłoża guza leży albo rozrost komórek przetrwałych komórek ektodermalnych wyścielających tzw. kanał czaszkowo-gardłowy albo też metaplasja nabłonka komórek zlokalizowanych w *adenohypophysis* oraz lejku [81]. Zapadalność na ten nowotwór charakteryzują dwa szczyty, przy czym jeden z nich ma miejsce w dzieciństwie, natomiast drugi powyżej 65. roku życia [82]. Występuje ze zbliżoną częstością u osób obu płci i rzadziej u osób rasy białej niż czarnej [82]. U osób w podeszłym wieku występują obie postaci histopatologiczne guza, przy czym odmiana szkliwiakowa stanowi 2/3, zaś odmiana brodawkowata 1/3 wszystkich przypadków guza [81].

W przeciwieństwie do dzieci, u osób dorosłych dominują zaburzenia widzenia i problemy endokrynologiczne, podczas gdy objawy nadciśnienia śródczaszkowego występują rzadziej [83, 84]. W przypadkach guzów o dużych rozmiarach na czoło objawów wysuwają się bóle głowy [84]. O ile u młodych dorosłych wśród objawów endokrynologicznych dominują zaburzenia miesiączkowania i zaburzenia sfery seksualnej u osób w podeszłym wieku stosunkowo często stwierdza się moczówkę prostą, obserwowaną u co piątej osoby [85]. U niektórych chorych zwracają objawy niedoczynności nadnerczy i tarczycy [81]. Relatywnie często w starszym wieku dochodzić może do przyrostu masy ciała i otyłości, jako wyniku uszkodzenia podwzgórzowego ośrodka sytości, a także typowej dla wieku podeszłego zmniejszonej aktywności fizycznej [84]. U części pacjentów zauważalna jest ponadto tendencja do narkolepsji [81]. Ponieważ wielu chorych z czaszkogardlakiem nie zgłasza dolegliwości ze strony układu dokrewnego, pomimo iż są one obecne, dlatego uzasadnione wydaje się przeprowadzanie rutynowej przedoperacyjnej diagnostyki hormonalnej u wszystkich osób z tym nowotworem, co umożliwia wcześniejsze włączenie terapii hormonalnej minimalizującej ryzyko wykonywania zabiegu w okresie niewyrównania [81, 85].

Istnieją dwie główne formy terapii czaszkogardlaka: pierwotne radykalne leczenie chirurgiczne lub subtotalna resekcja guza z następową radioterapią [84]. W rzadkich wypadkach wykorzystanie znajduje chemioterapia [81]. W przypadku czaszkogardlaka należy pamiętać o dużym ryzyku pooperacyjnych zaburzeń funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowej występują u około 85–95% wszystkich pacjentów z czaszkogardlakiem, niezależnie od stopnia resekcji guza [81, 86]. Z uwagi na duże ryzyko pooperacyjnego niedoboru ACTH wszyscy pacjenci, również ci, u których nie stwierdza się zaburzeń funkcji nadnerczy, powinni być leczeni stresowymi dawkami steroidów, począwszy od indukcji znieczulenia do momentu, kiedy wydolność nadnerczy jest potwierdzona [81]. Należy podkreślić, że, w przeciwieństwie do guzów przysadki, w przypadku czaszkogardlaka rzadko dochodzi do poprawy endokrynologicznej pod

wplywem stosowanego leczenia, a u wielu chorych zaburzenia hormonalne ulegają nasileniu [86].

## INCIDENTALOMA PRZYSADKI

Nazwą *incidentaloma* przysadki określa przypadkowe i nieoczekiwane rozpoznanie w czasie badania obrazowego, wykonywanego z innych wskazań, zmiany guzowatej w tym gruczole, niepowodującej uprzednio żadnych objawów klinicznych [87]. Poza gruczolakiem przysadki *incidentaloma* może odpowiadać torbieli z kieszonki Rathkego, zmianom gruczołowym lub sarkoidozie [88]. Wyniki badań autopsyjnych i obrazowych dowodzą, że bezobjawowe mikrogruczolaki występują wielokrotnie częściej niż bezobjawowe makrogruczolaki, przy czym im starszy średni wiek pacjenta tym ryzyko *incidentaloma* jest większe [89]. Częstość przypadkowo stwierdzonych zmian ogniskowych o średnicy poniżej 10 mm w tomografii komputerowej wykonanej z innych wskazań jest oceniana na 3,7 do 20%, a rezonansie magnetycznym na 10%, natomiast częstość zmian o większej średnicy w obu tych badaniach szacuje się na około 0,2% [88]. W zgodzie z powyższymi obserwacjami w badaniach autopsyjnych mikrogruczolaki były stwierdzane w 1,5 do 26,7%, zaś makrogruczolaki w 0,03%, co oznacza, iż guzy o średnicy powyżej 1 cm bardzo rzadko odpowiadały w pełni kryteriom *incidentaloma* [87]. Przyjmuje się, że zaledwie 1 na 100-200 stwierdzonych w takim badaniu zmian w przysadce o charakterze *incidentaloma* wykazuje aktywność hormonalną, przy czym zdecydowana większość z takich zmian wydziela prolaktynę [88]. Choć jak dotąd brak zaleceń dotyczących postępowania w przypadku stwierdzenia mikrogruczolaka przysadki w podeszłym wieku, z uwagi na możliwy bezobjawowy przebieg guza prolaktynowego w tym wieku wskazane jest oznaczenie stężenia prolaktyny, a w przypadku objawów sugerujących nadprodukcję innego hormonu - badanie w kierunku jego nadmiaru. W przeciwieństwie do zmiany odpowiadającej mikrogruczolakowi, zmiana o charakterze *macroincidentaloma* wymaga wykonania testów zarówno w kierunku nadmiaru jak i niedoboru hormonów przysadkowych [90, 91]. Nadmiar tych hormonów może wynikać z wydzielania hormonów przez „cichego gruczolaka”, natomiast niedobór może być konsekwencją nacieku lub efektu masy [90]. Z uwagi na niewielkie ryzyko powiększenia mikrogruczolaka w przypadku, gdy jest on hormonalnie nieaktywny zaleca się postępowanie wyczekujące [89]. Podobna strategia powinna obowiązywać w stosunku do makrogruczolaków, którym nie towarzyszą zaburzenia widzenia czy objawy neurologiczne [91]. Natomiast postępowanie zabiegowe można uznać za uzasadnione w przypadku występowania cech nadprodukcji hormonów lub też istnienia objawów uciskowych [90].

## UDAR PRZYSADKI

W rzadkich przypadkach przyczyną dysfunkcji przysadki są zmiany naczyniowe, związane z krwawieniem do przysadki lub jej niedokrwiением, doprowadzające do udaru przysadki, przy czym ryzyko to jest zwiększone u osób w starszym wieku [92, 93]. Najczęściej dochodzi do niego u osoby z gruczolakiem przysadki (gdzie szacuje się je na 0,6–10,5%) w następstwie jego szybkiego wzrostu, zastosowania farmakoterapii (analogi somatostatyny, leki dopaminergiczne, analogi gonadoliberyny) lub wykonywania testów dynamicznych [92, 94, 95]. Czynniki ułatwiającymi

wystąpienie jest stosowanie doustnych antykoagulantów, uraz głowy, nadciśnienie tętnicze lub hipotonia [93]. Za wystąpieniem udaru przysadki przemawiać może nagle wystąpienie silnych bólów głowy, zaburzeń przytomności, obecność wymiotów, zaburzeń widzenia oraz oftalmoplegii [92]. Ponadto pojawiać się mogą cechy niedomogi hormonalnej w zakresie wydzielania jednego lub kilku hormonów przysadkowych, w tym hiponatremia o nieustalonym podłożu [92, 93]. Rozstrzygające znaczenie w jego rozpoznaniu przypada wynikowi badania rezonansu magnetycznego. W łagodniejszych przypadkach dobry efekt przynosiło zastosowanie leczenia zachowawczego glukokortykoidami i desmopresyną, podczas, gdy w przypadku zaburzeń widzenia i/lub przytomności wskazany jest zabieg odbarczający z dostępu przezklinowego [92, 95].

## ZESPÓŁ PUSTEGO SIODŁA

Wprowadzenie czułych technik diagnostyki obrazowej spowodowało zwiększenie częstości rozpoznawania zespołu pustego siodła, polegającego na wpukleniu się przestrzeni podpajęczynówkowej w obręb siodła tureckiego z następczym uściśnięciem przysadki mózgowej, które w badaniach autopsyjnych mieści się w przedziale 5,5 do 23% [96]. U ponad 4/5 przypadków rozpoznawanie stawiano w wieku 30. a 59. rokiem życia (najczęściej w piątej dekadzie życia) [96]. Postać pierwotna zespołu pustego siodła dotyczy czterokrotnie częściej kobiet, wzrastając proporcjonalnie do liczby przeżytych ciąży, i występując częściej w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, natomiast postać wtórna występowała ze zbliżoną częstością u obu płci [96-98]. Pomimo, iż jako anomalia anatomiczna zespół pustego siodła nie wykazuje tendencji ustępowania (poza osobami poddanymi postępowaniu neurochirurgicznemu), zastanawia rzadkość ujawniania się tego schorzenia w starszym wieku. Być może przyczyną tego jest niewielkie nasilenie dolegliwości subiektywnych pacjenta, odzwierciedlające często bezobjawowy przebieg zespołu pustego siodła, oraz wiązanie bólów głowy oraz zaburzeń widzenia z pierwotnymi schorzeniami neurologicznymi i okulistycznymi. W niewyselekcjonowanej pod względem wieku grupie pacjentów z pierwotnym zespołem pustego siodła częstość bólów głowy oceniono na 50%, zaburzeń widzenia na 1,6-16%, natomiast zaburzeń ze strony gruczołów wydzielania wewnętrznego na 25% chorych [98]. Zależność manifestacji klinicznej od wieku ujawnienia się pustego siodła jest najlepiej wykrywana w przypadku objawów endokrynologicznych. Być może stanowi to konsekwencję postępującej z wiekiem utraty funkcji osi podwzgórze-przysadka-gonada. Leczenie jest podobne jak u osób młodszych i opiera się na uzupełnianiu niedoborów hormonalnych (L-tyroksyna, hydrokortyzon) i ewentualnym zwalczaniu hiperprolaktynemii, a w przypadkach silnie wyrażonych objawów subiektywnych wykonanie drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego do jamy otrzewnowej, fenestracji blaszki krańcowej czy chiasmapeksji [99].

## NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI MÓZGOWEJ

Niedoczynność przysadki mózgowej jest rzadkim i często nierozpoznanym schorzeniem rozwijającym się w podeszłym wieku, z uwagi na jej niespecyficzny obraz kliniczny, podstępny progresję oraz manifestację kliniczną zbliżoną do obserwowanej u wielu osób starszych [100]. Podobnie jak w innych okresach

życia przyczyną niedoczynności przysadki w starszym wieku mogą być gruczolaki przysadki oraz inne guzy uciskające podwzgórze, szypułę lub samą przysadkę oraz uszkodzenia jatrogenne, spowodowane przez leczenie operacyjne lub radioterapię [100]. Najczęściej w wieku podeszłym rozwija się ona na tle makrogruczolaka pozbawionego aktywności hormonalnej [35]. W rzadszych przypadkach do jej rozwoju doprowadzać mogą: uraz, udar przysadki, choroby ziarniniakowe i spichrzniowe, histiocytoza, przerzuty nowotworowe czy bardzo rzadkie w tym wieku zapalenie przysadki oraz wady rozwojowe [101]. Prawdopodobieństwo niedoczynności przysadki wzrasta w przypadku równoczesnego stosowania leków nasilających metabolizm hormonów, zwłaszcza leków przeciwdrgawkowych i przeciwgruźliczych [102]

Brakuje danych na temat częstości jej występowania w populacji ludzi starszych. Nierozpoznanie niedoczynności przysadki u osób starszych pociąga za sobą ryzyko hiponatremii, która może stanowić zagrożenie życia dla pacjentów oraz zwiększenie śmiertelności sercowo-naczyniowej [102]. W danych pochodzących z Hiszpanii szacuje się, iż w grupie osób dorosłych na schorzenie to choruje 45 osób na 100000, przy czym roczna zapadalność wynosi 4,2 przypadku na 100000. Najczęściej gdyż w 61% ma ona charakter wtórny w stosunku do guza przysadki [103]. Choć niedoczynność przysadki mózgowej może objawiać się niedoborem wszystkich hormonów płata przedniego, w przypadku częściowego jej charakteru najwcześniej ulega zaburzeniu sekrecja GH i gonadotropin [104]. Za możliwością występowania somatotropinowej niedoczynności przysadki przemawiać może stwierdzenie zmniejszenia masy mięśni i siły mięśniowej, nadmierne odkładanie się tłuszczu w tkance podskórnej, obniżenie gęstości mineralnej tkanki kostnej, zmniejszenie masy i kurczliwości serca [101, 105], a także obecne u niektórych chorych: upośledzenie funkcji pamięciowych i zaburzenia psychiczne (labilność emocjonalna, uczucie izolacji społecznej, niekiedy lęk i cechy depresji). Niestety, powyższa manifestacja kliniczna jest bardzo podobna do obserwowanej u wielu osób w podeszłym wieku z prawidłową funkcją przysadki [100, 106]. Natomiast zmniejszenie sekrecji gonadotropin nie powoduje zwykle żadnych objawów klinicznych, za wyjątkiem niewielkich zaburzeń funkcji seksualnych u niektórych mężczyzn [104].

W rzadkich przypadkach na czoło objawów klinicznych wysuwają się wykładniki niewydolności nadnerczy [107] oraz/lub niedoczynności tarczycy [108]. Do diagnostyki w kierunku niedoczynności przysadki powinna skłaniać również hiponatremia lub niedokrwiistość o nieustalonym podłożu [35]. Ta ostatnia dotyczy co piątej osoby z niedoczynnością przysadki [102].

Dodatkowym utrudnieniem rozpoznania niedoczynności przysadki mózgowej w starszym wieku stanowią problemy diagnostyczne. Stężenie IGF-I jest bowiem wyraźnie obniżone u wielu chorych w podeszłym wieku jako konsekwencja somatopauzy i dlatego w przypadku wykazania obniżonego stężenia tego hormonu mogą istnieć poważne problemy diagnostyczne [109]. Ponadto test hipoglikemii poinsulinowej, uważany za złoty środek w rozpoznawaniu niedoboru GH u osób dorosłych, mający dodatkowo zastosowanie do oceny funkcji nadnerczy, jest przeciwwskazany u osób powyżej 65 roku życia. Stąd postępowaniem z wyboru w diagnostyce niedoboru GH jest zastosowanie innych bodźców prowokacyjnych, takich jak test łącznego poda-

nia somatoliberyny i argininy, somatoliberyny i białka GHRP-6 (*growth hormone-releasing peptide-6*) czy test z glukagonem [109]. Pierwsze dwa z tych testów są jednakże trudne do wykonania z uwagi na ograniczoną dostępność somatoliberyny, natomiast trzeci jest często związany z objawami dyspeptycznymi [31]. W ocenie funkcji tarczycy szczególnie istotna rola przypada wykazaniu obniżonego stężenia wolnej tyroksyny [108]. Stężenie TSH jest bowiem obniżone w pierwotnej nadczynności tarczycy, *euthyroid sick syndrome* a niekiedy również pod wpływem stosowania leków, natomiast stężenie wolnej trijodotyroniny u większości pacjentów mieści się w granicy normy lub może nieznacznie spadać w związku ze starzeniem się [108]. Natomiast w diagnostyce wtórnej niewydolności nadnerczy wykorzystanie znajduje test z tetrakozaktydem oraz rzadziej testy z: kortykoliberyną, glukagonem i metopironem, przy czym ostatni z uwagi na ograniczoną dostępność tego związku jest bardzo rzadko wykonywany. Przy interpretacji wyniku testu z tetrakozaktydem należy pamiętać, iż w ciągu pierwszych 6 tygodni od zadziałania czynnika szkodliwego, a więc zanim dojdzie do wystąpienia wtórnej atrofii kory nadnerczy, wynik powyższego testu może być prawidłowy [107]. Ponieważ stężenie gonadotropin w starszym wieku jest fizjologicznie podwyższone, wykazanie ich prawidłowego lub obniżonego stężenia przemawiać może za uszkodzeniem komórek gonadotropowych [104].

Niezależnie od wieku pacjenta wskazane jest uzupełnianie niedoboru glukokortykoidów i hormonów tarczycy, przy czym włączenie lewotyroksyny powinno być każdorazowo poprzedzone włączeniem hydrokortyzonu [105]. Hormony tarczycy nasilają bowiem metabolizm glukokortykoidów i mogą zwiększać stopień niedoboru hormonów kory nadnerczy, co może doprowadzić nawet, choć rzadko, do wystąpienia przełomu nadnerczowego [107]. Więcej kontrowersji w wieku podeszłym wzbudza podawanie egzogenego GH z uwagi na duże koszty i nie do końca udokumentowane bezpieczeństwo takiego leczenia u pacjentów w starszym wieku [110]. Poza normalizacją masy ciała oraz zmniejszeniem zawartości tłuszczu zastosowanie GH wydaje się przynosić jednak wiele innych korzyści klinicznych: zwiększa gęstość mineralną tkanki kostnej, odwraca zmiany miażdżycowe w naczyniach krwionośnych, hamuje przewlekły proces zapalny na poziomie mediatorów stanu zapalnego oraz zwiększa tolerancję wysiłku fizycznego [111, 112]. Celem leczenia niedoboru GH jest nie tylko normalizacja fenotypu obserwowanego w stanach niedoboru tego hormonu, ale również utrzymanie stężenia IGF-I w górnej połowie normalnego przedziału dla danego wieku i płci [31]. Z uwagi na wątpliwości dotyczące celowości terapii estrogenowej oraz estrogenowo-progesteronowej u kobiet oraz podawania androgenów u mężczyzn, nie zaleca się szerszego ich stosowania u osób w starszym wieku.

## **MOCZÓWKA PROSTA PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWA**

Moczówka prosta jest rzadkim schorzeniem gospodarki wodno-elektrolitowej. W zależności od mechanizmu odpowiedzialnego za wielomocz, moczówkę prostą dzielimy na postać ośrodkową, określaną często nazwą postaci podwzgórzowo-przysadkowej oraz postać obwodową, czyli nerkową [113]. Przyjmuje się, iż na postać podwzgórzowo-przysadkową choruje średnio jedna osoba na 25 000, przy czym nie obserwuje się różnicy w występowaniu

między kobietami a mężczyznami [114]. W wieku starszym wykazuje ona najczęściej związek z obecnością zmiany rozrostowej w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (czaszkogardlak, glejaki, oponiak, szyszyniak, przerzuty nowotworowe, torbiel z kieszonki Rathkego) lub przebyłym urazem albo zabiegiem neurochirurgicznym, natomiast rzadziej wynika z obecności choroby ziarniniakowej (sarkoidoza, zespół Wegenera, zespół Churg-Straussa, chorobą Erdheima-Chesterera), zapalnej (gruźlica, cytomegalia, toksoplazmoza, wirusowe zapalenie mózgu, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz zespół Guillain-Barré), krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego lub ma charakter idiopatyczny [115–117].

W rzadkich przypadkach całkowitego braku wazopresyny dobową utratą moczu sięga kilkudziesięciu litrów [118]. Znacznie częściej jednak niedobór wazopresyny ma charakter częściowy i wówczas utrata płynów wynosi kilka litrów, a w przypadku zachowanego pragnienia osmolalność osocza nieznacznie tylko przekracza 290 mOsm/kg [119]. W przypadku utrudnionej podaży płynów ujawniać się mogą cechy odwodnienia oraz wykładniki hipernatremii, takie jak: zmęczenie, bóle głowy, nadpobudliwość, drgawki a nawet encefalopatia [114, 116]. Z uwagi na mniejszy stopień samodzielności, częstsze występowanie schorzeń współistniejących, większe prawdopodobieństwo uszkodzenia ośrodka pragnienia oraz stosowanie leków odwadniających i hipotensyjnych osoby w starszym wieku wydają się być bardziej predysponowane do wystąpienia tych powikłań, które w skrajnych przypadkach przyjąć mogą formę wstrząsu oligowolemicznego [115].

Przed podjęciem diagnostyki w kierunku moczówki prostej u osoby w podeszłym wieku należy w sposób obiektywny potwierdzić polidypsję i poliurię, poprzez dokładną ocenę ilości spożytych i wydalonych płynów, pamiętając o tym, iż w u osób starszych hipernatremia stanowi najczęściej konsekwencję niedostatecznej podaży płynów. Wskazane jest ponadto określenie gęstości moczu, jak również zbadanie osmolalności osocza i moczu [114, 116]. Każdorazowo celowe jest wykluczenie innego podłoża wielomoczu, zwłaszcza znacznie częściej stwierdzanej niewydolności nerek, cukrzycy, zaburzeń elektrolitowych oraz czynników jatrogennych [114]. Za moczówką prostą przemawia niska (zwykle poniżej 200 mOsm/kg) osmolalność moczu, podczas gdy wyższe wartości wskazują bardziej na cukrzycę lub niewydolność nerek [117, 119]. Jako badanie przesiewowe w diagnostyce moczówki prostej podwzgórzowo-przysadkowej zaleca się ocenę moczu przed i 3 dni po podaniu desmopresyny [116]. Za prawidłową odpowiedź przyjmuje się spadek objętości moczu o powyżej 50%, połączony ze wzrostem jego osmolalności o powyżej 50% i wzrostem jego ciężaru właściwego [116, 119]. W wątpliwych przypadkach celowe jest wykonanie testu odwodnieniowego [120]. Jednakże decydując się na powyższy test u osoby w wieku podeszłym należy pamiętać, iż ryzyko wystąpienia odwodnienia i wynikających z tego konsekwencji klinicznych jest większe niż w młodszych przedziałach wiekowych. Pewną wartość w ustaleniu charakteru moczówki prostej przypada ocenie stężenia wazopresyny, które w postaci podwzgórzowo-przysadkowej jest obniżone, natomiast w postaci nerwowej wysokie [118]. W przyszłości rolę w różnicowaniu obu postaci moczówki odgrywać będzie zapewne ocena stężenia kopeptyny w osoczu i akwaporyny 2 w moczu [115, 117].

Kluczowym dla postawienia rozpoznania moczówki prostej jest również badanie rezonansu magnetycznego, które w przypadku moczówki prostej wykazuje utratę hiperechogeniczności płata tylnego w czasie relaksacji T1, jak również ma znaczenie w ustaleniu podłoża moczówki, które każdorazowo powinno się ustalić [121].

Podstawową formą terapii moczówki prostej pochodzenia centralnego jest stosowanie desmopresyny, którą w starszych grupach wiekowych zaleca się podawać drogą doustną. Stanowi ona pochodną wazopresyny, która wskutek modyfikacji wykazuje dłuższe działanie antydiuretyczne oraz selektywny wpływ na receptor  $V_2$  (nie działa na receptora  $V_{1a}$ ,  $V_{1b}$  oraz  $V_3$ ) [122]. W konsekwencji jest pozbawiona działania wazokonstrykcyjnego, niekorzystnego w przypadku zaawansowanych zmian miażdżycowych [122]. Celem leczenia jest przywrócenie niezaangażowanej aktywności życiowej w ciągu dnia, dobrej jakości snu oraz normalizacja natremii [114]. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym leczenia jest hiponatremia z rozcięcia, rozwijająca się ona prawie wyłącznie w przypadku przewlekłego podawania zbyt dużych dawek tego leku [117]. Istotne znaczenie ma również leczenie choroby wyjściowej.

## PODSUMOWANIE

Proces starzenia się organizmu jest związany z obecnością złożonych zmian w zakresie funkcji wielu gruczołów wydzielania wewnętrznego, w tym sekrecji hormonów przysadkowych. Pozostaje nierozstrzygnięte czy zmiany te odgrywają rolę w zjawisku starzenia się i wynikającej z tego zwiększonej chorobowości i śmiertelności, co stanowiłoby argument za ich leczeniem, czy też mają charakter adaptacyjny, którego celem jest zapobieżenie konsekwencji starzenia się organizmu, gdyż wówczas normalizacja funkcji hormonalnej przysadki byłaby przeciwwskazana.

Kolejną kwestią związaną ze starzeniem się jest możliwość przeoczenia schorzenia tego gruczołu. W wieku podeszłym choroby przysadki charakteryzują się bowiem nietypowym, a niekiedy nawet skąpoobjawowym lub bezobjawowym obrazem klinicznym. Fakt ten, jak również mniejsza przydatność wielu testów diagnostycznych, a także częste rozbieżności pomiędzy stanem klinicznym oraz wynikami badań hormonalnych i obrazowych, powodują, iż u wielu chorych objawy schorzeń przysadki są tłumaczone występowaniem choroby innego narządu, bądź też interpretowane jako fizjologiczne starzenie się organizmu. Biorąc pod uwagę ryzyko rozwoju powikłań oraz skrócenie przewidywalnego okresu przeżycia, popełnienie takiego błędu wiąże się z niekorzystnymi dla chorego konsekwencjami zdrowotnymi.

Omówiony nietypowy przebieg kliniczny wielu chorób przysadki tłumaczy, iż w przypadku niektórych z nich nie ma wiarygodnych danych opierających się na analizie pacjentów w wieku podeszłym, co utrudnia odniesienie efektywności określonego postępowania diagnostycznego lub terapeutycznego do grupy osób w podeszłym wieku. W związku z tym istnieje konieczność przeprowadzania dalszych badań, obejmujących pacjentów w starszych grupach wiekowych, które jednoznacznie ustaliłyby znaczenie rolę zmian czynności przysadki związanych z wiekiem oraz określiłyby wybór optymalnego postępowania dla tych chorych.

## PIŚMIENNICTWO

- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009;374:1196–1208.
- Epelbaum J. Neuroendocrinology and aging. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:808–811.
- Melmed S. *The pituitary*: third edition. Elsevier Inc., Londyn. 2011.
- Veldhuis JD. Changes in pituitary function with ageing and implications for patient care. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:205–215.
- Rosen CJ. Growth hormone and aging. *Endocrine*. 2000;12:197–201.
- Di Somma C, Brunelli V, Savanelli MC, et al. Somatopause: state of the art. *Minerva Endocrinol*. 2011;36:243–255.
- Nass R, Park J, Thorner MO. Growth hormone supplementation in the elderly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:233–245.
- Janssen JAM, Lamberts SWJ. IGF-I and longevity. *Horm Res*. 2004;62 (Suppl. 3):104–108.
- Batrinos ML. The aging of the endocrine hypothalamus and its dependent endocrine glands. *Hormones (Athens)* 2012;11:241–253.
- Scaglia H, Medina M, Pinto-Ferreira AL, Vázquez G, Gual C, Pérez-Palacios G. Pituitary LH and FSH secretion and responsiveness in women of old age. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 1976;81:673–679.
- Vaninetti S, Baccarelli A, Romoli R, Fanelli M, Faglia G, Spada A. Effect of aging on serum gonadotropin levels in healthy subjects and patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2000;142:144–149.
- Christ-Crain M, Meier C, Huber PR, Zimmerli L, Mueller B. Value of gonadotropin-releasing hormone testing in the differential diagnosis of androgen deficiency in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1280–1286.
- Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men. *Am J Med*. 2001;110:563–572.
- Mooradian AD, Korenman SG. Management of the cardinal features of andropause. *Am J Ther*. 2006;13:145–160.
- Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, Umpleby AM, Sonksen P. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev*. 2012;33:314–377.
- van Coevorden A, Laurent E, Decoster C et al. Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69:177–185.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489–499.
- Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1554–1562.
- Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disorders in older adults. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:287–303.
- Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol*. 2001;144:319–329.
- Frye CA. Steroids, reproductive endocrine function, and affect. A review. *Minerva Ginecol*. 2009;61:541–562.
- Vekeman S, Robyn C. Influence of age on serum prolactin levels in women and men. *Brit Med J*. 1995;4:738–739.
- Noth RH, Mazzaferri EL. Age and the endocrine system. *Clin Geriatr Med*. 1985;1:223–250.
- Bartke A. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. *Endocrinology*. 2005;146:3718–3723.
- Paolisso G, Barbieri M, Bonafè M, Franceschi C. Metabolic age modelling: the lesson from centenarians. *Eur J Clin Invest*. 2000;30:888–894.
- Franceschi C, Valensin S, Bonafè M, et al. The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Exp Gerontol*. 2000;35:879–896.
- Ceda GP, Dall'Aglio E, Morganti S, et al. Update on new therapeutic options for the somatopause. *Acta Biomed*. 2010;81(Suppl. 1):67–72.

28. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med.* 1990;323:1–6.
29. Krysiaak R, Kędzia A, Okopień B. Somatopauza: współczesny stan wiedzy. *Wiad Lek.* 2009;62:52–61.
30. Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med.* 2007;146:104–115.
31. Krysiaak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, Okopień B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep.* 2007;59:500–516.
32. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2008;29:535–559.
33. Krysiaak R, Okopień B, Marek B, Szkróbka W. Gruczolak przysadki wydzielający prolaktynę. *Przegl Lek.* 2009;66:198–205.
34. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:575–596.
35. Minniti G, Esposito V, Piccirilli M, Fratticci A, Santoro A, Jaffrain-Rea ML. Diagnosis and management of pituitary tumours in the elderly: a review based on personal experience and evidence of literature. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:723–735.
36. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:67–99.
37. Biller BM. Hyperprolactinemia. *Int J. Fertil Womens Med.* 1999;44:74–77.
38. Frieze TW, Mong DP, Koops MK. “Hook effect” in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2002;8:296–303.
39. Iván G, Szigeti-Csúcs N, Oláh M, Nagy GM, Góth MI. Treatment of pituitary tumors: dopamine agonists. *Endocrine.* 2005;28:101–110.
40. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:334–342.
41. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005;8:43–52.
42. Krysiaak R, Okopień B, Marek B. Współczesne poglądy na etiologię, patofizjologię i manifestacje kliniczne akromegalii. *Pol Merkur Lekarski.* 2012;32:123–128.
43. Arita K, Hirano H, Yunoue S, et al. Treatment of elderly acromegalics. *Endocr J.* 2008;55:895–903.
44. Horvath E, Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2006;83:161–165.
45. Ribeiro-Oliveira A Jr, Barkan A. The changing face of acromegaly – advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:605–611.
46. Yousseif A, Karra E, Baldeweg SE. Acromegaly. *Br J Hosp Med. (Lond.)* 2012;73:C119–C123.
47. Desailly R, Crépin-Hemon S, Simovic-Corroyer B. Acromégalie du sujet âgé. *Ann Endocrinol. (Paris)* 2005;66:540–544.
48. Tanimoto K, Hizuka N, Fukuda I, Takano K, Hanafusa T. The influence of age on the GH-IGF1 axis in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:375–379.
49. Tzanela M. Dynamic tests and basal values for defining active acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2006;83:200–204.
50. Seidman PA, Kofke WA, Policare R, Young M. Anaesthetic complications of acromegaly. *Br J Anaesth.* 2000;84:179–182.
51. Ludlam WH, Anthony L. Safety review: dose optimization of somatostatin analogs in patients with acromegaly and neuroendocrine tumors. *Adv Ther.* 2011;28:825–841.
52. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer.* 2001;8:287–305.
53. Simard MF. Pituitary tumor endocrinopathies and their endocrine evaluation. *Neurosurg Clin N Am.* 2003;14:41–54.
54. Chaidarun SS, Kliibanski A. Gonadotropinomas. *Semin Reprod Med.* 2002;20:339–348.
55. Samuels MH, Ridgway EC. Glycoprotein-secreting pituitary adenomas. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1995;9:337–358.
56. Krysiaak R, Okopień B, Korzekwa M. Nietypowe guzy przysadki. *Pol. Merkur. Lekarski* 2012;32:323–328.
57. Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy of gonadotropin-producing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2002;5:89–98.
58. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:597–606.
59. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:194–204.
60. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:123–134.
61. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *J Neurooncol.* 2001;54:179–186.
62. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev.* 1996;17:610–638.
63. Pickett CA. Diagnosis and management of pituitary tumors: recent advances. *Prim Care* 2003;30:765–789.
64. Losa M, Fortunato M, Molteni L, Peretti E, Mortini P. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: biological and molecular features, diagnosis and therapy. *Minerva Endocrinol.* 2008;33:329–340.
65. Beck-Peccoz P, Persani L, Calebiro D, Bonomi M, Mannavola D, Campi I. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:529–546.
66. Fraioli B, Pastore FS, Signoretti S, De Caro GMF, Giuffrè R. The surgical treatment of pituitary adenomas in the eighth decade. *Surg Neurol.* 1999;51:261–267.
67. Turner HE, Adams CBT, Wass JAH. Pituitary tumours in the elderly: a 20-year experience. *Eur J Endocrinol.* 1999;140:383–389.
68. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1217–12125.
69. Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing’s syndrome: a review of best practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23 (Suppl. 1):S5–S14.
70. Prague JK, May S, Whitelaw BC. Cushing’s syndrome. *BMJ* 2013;346:f945.
71. De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Cardiovascular disease in Cushing’s syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology* 2010;92 (Suppl. 1):50–54.
72. Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA. Neuropsychiatric disorders in Cushing’s syndrome. *Neuroendocrinology* 2010;92 (Suppl. 1):65–70.
73. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing’s syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5593–5602.
74. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M, et al. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing’s disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing’s Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3114–3120.
75. Liuzzi A, Tassi V, Pirro MT, et al. Nonfunctioning adenomas of the pituitary. *Metabolism* 1996;45(8 Suppl. 1):80–82.
76. Gittes NJ. Current perspectives on the pathogenesis of clinically non-functioning pituitary tumours. *J Endocrinol.* 1998;157:177–186.
77. Jane JA Jr, Laws ER Jr. The management of non-functioning pituitary adenomas. *Neurol India.* 2003;51:461–465.
78. Chanson P, Brochier S. Non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(Suppl. 11):93–99.
79. Cohen DL, Bevan JS, Adams CBT. The presentation and management of pituitary tumours in the elderly. *Age Ageing.* 1989;18:247–252.
80. Molitch ME. Management of incidentally found nonfunctional pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2012;23:543–553.
81. Krysiaak R, Okopień B, Szkróbka W. Etiologia, obraz histopatologiczny i objawy kliniczne czaszkogardlaka. *Pol. Merkur. Lekarski* 2008;25:175–178.
82. Haupt R, Magnani C, Pavanello M, et al. Epidemiological aspects of craniopharyngioma. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(Suppl. 1):289–293.
83. Stamm AC, Vellutini E, Balsalobre L. Craniopharyngioma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44:937–952.
84. Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Snyderman CH, et al. Craniopharyngioma: a pathologic, clinical, and surgical review. *Head Neck.* 2012;34:1036–1044.

85. Jane JA Jr, Laws ER. Craniopharyngioma. *Pituitary*. 2006;9:323–326.
86. Fangusaro JR, Littlejohn EE. Endocrine late effects: manifestations and treatments. *Cancer Treat Res*. 2009;150:155–182.
87. Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Incidentaloma - jedno z największych wyzwań współczesnej endokrynologii. *Pol Merkur Lekarski*. 2006;21:73–79.
88. Chanson P, Young J. Pituitary incidentalomas. *Endocrinologist*. 2003;13:124–135.
89. Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:205–221.
90. Scangas GA, Laws ER Jr. Pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2013;Sep 20.
91. Lania A., Beck-Peccoz P.: Pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:395–403.
92. Turgut M, Ozsunar Y, Başak S, Güney E, Kir E, Meteoglu I. Pituitary apoplexy: an overview of 186 cases published during the last century. *Acta Neurochir*. 2010;152:749–761.
93. Murad-Kejbou S, Eggenberger E. Pituitary apoplexy: evaluation, management, and prognosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20:456–461.
94. Nawar RN, Abdel Mannan D, Selman WR, Arafah BM. Pituitary tumor apoplexy: a review. *J Intensive Care Med*. 2008;23:75–90.
95. Chang CV, Felicio AC, Toscanini AC, Teixeira MJ, Cunha-Neto MB. Pituitary tumor apoplexy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67:328–333.
96. Komada H, Yamamoto M, Okubo S, et al. A case of hypothalamic panhypopituitarism with empty sella syndrome: case report and review of the literature. *Endocr J*. 2009;56:585–589.
97. Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M, et al. Primary empty sella: why and when to investigate hypothalamic-pituitary function. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:343–346.
98. Agrawal NK, Jain P, Garg S. Primary empty sella with isolated ACTH deficiency and microprolactinoma. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:568–569.
99. Maira G, Anile C, Mangiola A. Primary empty sella syndrome in a series of 142 patients. *J Neurosurg*. 2005;103:831–836.
100. Antonopoulou M, Sharma R, Farag A, Banerji MA, Karam JG. Hypopituitarism in the elderly. *Maturitas*. 2012;72:277–285.
101. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2004;363:1977–1987.
102. Foppiani L, Ruelle A, Bandelloni R, Quilici P, Del Monte P. Hypopituitarism in the elderly: multifaceted clinical and biochemical presentation. *Curr Aging Sci*. 2008;1:42–50.
103. Regal M, Páramo C, Sierra JM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain *Clin Endocrinol*. 2001;55:735–740.
104. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:235–261.
105. Auernhammer CJ, Vlotides G. Anterior pituitary hormone replacement therapy - a clinical review. *Pituitary* 2007;10:1–15.
106. Krysiak R, Okopień B. Somatotropinowa niedoczynność przysadki mózgowej w wieku dorosłym. *Przegl Lek*. 2007;64:583–589.
107. Krysiak R, Okopień B. Niedoczynność nadnerczy. *Wiad Lek*. 2012;65:108–123.
108. Persani L. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3068–3078.
109. Gabellieri E, Chiovato L, Lage M, Castro AI, Casanueva FF. Testing growth hormone deficiency in adults. *Front Horm Res*. 2010;38:139–144.
110. Toogood A. Safety and efficacy of growth hormone replacement therapy in adults. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:1069–1082.
111. Kokshoorn NE, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JW, Pereira AM, Romijn JA. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:657–665.
112. Giordano R, Bonelli L, Marinazzo E, Ghigo E, Arvat E. Growth hormone treatment in human ageing: benefits and risks. *Hormones (Athens)* 2008;7:133–139.
113. Loh JA, Verbalis JG. Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:213–234.
114. Jane JA Jr, Vance ML, Laws ER. Neurogenic diabetes insipidus. *Pituitary*. 2006;9:327–329.
115. Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:121–126.
116. Samarasinghe S, Vokes T. Diabetes insipidus. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6 (Suppl. 9):S63–S74.
117. Verbalis JG. Diabetes insipidus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4:177–185.
118. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, et al. Diabetes insipidus - diagnosis and management. *Horm Res*. 2012;77:69–84.
119. Makaryus AN, McFarlane SI. Diabetes insipidus: diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleve Clin J Med*. 2006;73:65–71.
120. Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res*. 2003;59 (Suppl. 1):42–53.
121. Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3426–3437.
122. Vande Walle J, Stockner M, Raes A, Norgaard JP. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. *Curr Drug Saf*. 2007;2:232–238.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:****Agnieszka Kędzia**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej

Katedry Farmakologii,

Śląski Uniwersytet Medyczny,

ul. Medyków 18, 40-752 Katowice

tel./fax (32) 252 39 02

e-mail: agnkedzia@poczta.onet.pl

Nadesłano: 03.04.2015

Zaakceptowano: 15.09.2015



## Niedożywienie w przewlekłych chorobach układu oddechowego

### Undernutrition in chronic respiratory diseases

Tadeusz M Zielonka, Małgorzata Hadzik-Błaszczyk

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

#### STRESZCZENIE

Choroby układu oddechowego, takie jak astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rak płuca, zakażenia, w tym także gruźlica, należą do najczęstszych chorób współczesnego świata. Niedożywienie często towarzyszy tym chorobom. Ważne jest wczesne jego rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego postępowania. Służą do tego wywiad żywieniowy i badania antropometryczne, szczególnie pomiar wskaźnika masy ciała oraz beztłuszczowej i tłuszczowej masy ciała. Leczenie żywieniowe wpływa na przebieg i rokowanie tych chorób. Dietę należy indywidualnie dostosować do wyliczonego zapotrzebowania kalorycznego, które zwiększa się w okresie zaostrzenia choroby, z powodu wzmożonego wysiłku oddechowego. Zastosowanie zbyt dużej podaży energii może spowodować niebezpieczny u chorych z niewydolnością oddechową wzrost przemiany materii, zwiększone zużycie tlenu i wzrost PaCO<sub>2</sub>. Głównym źródłem węglowodanów u tych chorych powinny być produkty o niskim indeksie glikemicznym i zawierające błonnik. Należy unikać dużych objętości posiłku powodujących szybkie uczucie sytości, dyskomfort w jamie brzusznej, negatywny wpływ na pracę mięśni oddechowych, zwłaszcza przepony. W przypadku nieskuteczności postępowania dietetycznego, a także u chorych z niedożywieniem dużego stopnia można stosować doustne suplementy pokarmowe.

**Słowa kluczowe:** przewlekłe choroby płuc, niedożywienie, wyniszczenie, badania antropometryczne, dieta, leczenie żywieniowe, suplementy pokarmowe

#### ABSTRACT

Respiratory diseases such as asthma, COPD, lung cancer, infections, including also tuberculosis constitute the most frequent diseases in the world. Undernutrition frequently accompanies these diseases. Early diagnosis of malnutrition and implementation of appropriate treatment is very important. A nutritional interview and anthropometric examinations, such as body mass index, fat free mass and fat mass are used to diagnose it. Nutritional therapy affects the course and prognosis of these diseases. Diet should be individually adjusted to the calculated caloric intake that increases during exacerbation of disease, because of increased respiratory effort. Too large supply of energy can cause increase metabolism, higher oxygen consumption and PaCO<sub>2</sub> increase each dangerous for patients with respiratory insufficiency. Main source of carbohydrates for these patients should be products with low glycemic index and with high dietary fiber contents. Large meals should be avoided since they cause rapid satiety, abdominal discomfort and have negative impact on the work of the respiratory muscles, especially of the diaphragm. Dietary supplements can be used in case of ineffectiveness of diet or for the patients with severe undernutrition.

**Key words:** chronic respiratory diseases, undernutrition, cachexia, anthropometric examinations, diet, nutritional therapy, dietary supplements

**Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 385-391**

Rozpowszechnienie palenia tytoniu i rosnące zanieczyszczenie powietrza powodują wzrost znaczenia chorób układu oddechowego. Rak płuca stał się najgroźniejszym nowotworem złośliwym powodującym blisko 1/3 wszystkich zgonów nowotworowych [1]. Każdego roku umiera z jego powodu ponad milion ludzi na świecie, a w Polsce ponad 20 tysięcy [1, 2]. Niemniej ważna jest przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), która wkrótce będzie trzecią przyczyną wszystkich zgonów [3]. W Polsce umiera z jej powodu ponad 15 tysięcy osób rocznie [4]. Szacuje się, że choruje na nią 10% dorosłej populacji [5]. Badania przeprowadzone w Małopolsce wskazywały, że może występować nawet u 26% [6]. Chociaż astma nie powoduje tak często zgonu jak POChP, ale jest jedną z najważniejszych chorób przewlekłych. W Polsce choruje na nią 6% dorosłej populacji i blisko 10% dzieci [7]. Na świecie astmę rozpoznano u ponad 300 mln ludzi [8].

Zakażenia układu oddechowego, w tym także gruźlica płuc, są bardzo rozpowszechnione. Każdego roku stwierdza się 9 mln nowych zachorowań na gruźlicę, a ponad milion z nich umiera [9]. W Polsce rozpoznaje się około 7,5 tys. nowych zachorowań rocznie i ponad 600 zgonów [10].

Uwaga lekarzy leczących choroby płuc nie może być skierowana wyłącznie na układ oddechowy, gdyż niedotlenienie, jakie im towarzyszy powoduje zmiany w wielu narządach. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne musi być w tych przypadkach kompleksowe i nie powinno ograniczać się do zmian płucnych. Niedożywienie obserwowane jest w przebiegu przewlekłych chorób układu oddechowego. Wyniszczenie jest bardzo częstym objawem u chorych na raka płuca (20–80%), będąc równocześnie wskaźnikiem śmiertelności [11]. Ważne jest wczesne wykrycie niedożywienia i szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania. Wyniszczenie i niedożywienie

należą również do czynników ryzyka zgonu w przebiegu POChP [12]. Niedożywienie rozpoznawano u 25–40% tych chorych [13]. Stwierdzono wyraźny związek występowania astmy z otyłością [8]. Niedożywienie występuje w zespole nakładania astma/POChP, a także w źle kontrolowanej astmie z rozedmą i przewleklą niewydolnością oddechową. Jest także często obserwowane u chorych na gruźlicę, będąc czynnikiem ryzyka zgonu [14].

## DEFINICJA

Niedożywienie spowodowane jest niewystarczającą podażą bądź nadmierną utratą energii, białka lub innych składników odżywczych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu [15]. Wyniszczenie to zaburzenia stanu odżywienia towarzyszące przewlekłym chorobom będące wynikiem zarówno niedoboru energii, jak i zaburzeń metabolicznych będących wypadkową przewlekłego stanu zapalnego i nasilonego katabolizmu [15, 16]. W niedożywieniu zaleca się stosowanie odpowiedniej diety, a w wyniszczeniu leczeniu żywieniowemu musi towarzyszyć niezbędne postępowanie terapeutyczne lub rehabilitacyjne mające na celu poprawę funkcji uszkodzonych narządów i układów. Wyniszczenie w przebiegu przewlekłych chorób układu oddechowego jest spowodowane przede wszystkim przewlekłym procesem zapalnym i nasilonym katabolizmem [15, 16]. Dodatkowo wiąże się z dusznością wysiłkową ograniczającą możliwość przygotowywania i spożywania pokarmów, a także z szybko pojawiającym się uczuciem sytości. Może być również związane z niedoborem substancji odżywczych, wynikającym ze zmniejszonej podaży w przebiegu zaburzeń łaknienia i upośledzenia żucia spowodowanego chorobami zębów lub dziąseł [13]. Inne przyczyny to zaburzenia trawienia i wchłaniania w przebiegu prawokomorowej niewydolności serca, z zastojem żylnym w przewodzie pokarmowym, z atrofią kosmków jelitowych, z nasileniem procesów zapalnych i z obrzękiem błony śluzowej prowadzącymi do rozwoju przewlekłej biegunki [15]. Zwiększone zapotrzebowanie energetyczne jest wynikiem wzmożonego katabolizmu i nadmiernego wysiłku oddechowego [15]. Powoduje to utratę masy ciała, ze zmniejszeniem masy mięśni, czyli beztłuszczowej masy ciała (FFM – *fat free mass*) [17].

## IDENTYFIKACJA CHORYCH Z NIEDOŻYWIENIEM

Do rozpoznania niedożywienia, określenia stopnia zaburzeń i monitorowania leczenia służy ocena stanu odżywienia na podstawie wywiadu żywieniowego i badań antropometrycznych [18,19]. W wywiadzie należy ustalić występowanie takich czynników jak: zaburzenia łaknienia, ilość i jakość przyjmowanych posiłków, występowanie objawów ze strony przewodu pokarmowego lub z innych układów wpływających na zmianę sposobu odżywiania. Badania antropometryczne polegają na określeniu parametrów anatomicznych będących wykładnikami stanu odżywienia [14,20], takich jak masa ciała, należna masa ciała (idealna masa ciała + [aktualna sucha masa ciała - idealna masa ciała] x 0,25), wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index* BMI, masa ciała (kg)/[wzrost (m)]<sup>2</sup>), obwód ramienia w połowie długości (*mid arm circumference* - MAC lub *mid arm muscle circumference* - MAMC), który jest wskaźnikiem służącym do oceny stanu mięśni szkieletowych, grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym (*triceps skin fold thickness* - TSF), który służy do oceny zasobów tkanki tłuszczowej, dynamometria ręczna służąca do oceny siły i funkcji

mięśni. Najbardziej obiektywną metodą identyfikacji chorych z niedożywieniem towarzyszącym przewlekłym chorobom układu oddechowego jest bioimpedancja elektryczna, czyli nieinwazyjna metoda pomiaru składu ciała [16]. Określenie całkowitej objętości wody w organizmie pozwala na wyliczenie beztłuszczowej i tłuszczowej masy ciała (*fat mass* - FM). Zmniejszenie FFM jest czułym wskaźnikiem niedożywienia, do którego może dojść przy prawidłowym wskaźniku BMI [17]. W ocenie zaburzeń metabolicznych towarzyszących niedożywieniu pomocne są także badania biochemiczne. Z uwagi na dostępność w praktyce klinicznej najczęściej stosowanymi badaniami jest pomiar stężenia w surowicy albumin i białka całkowitego oraz całkowitej liczby limfocytów. Posługując się tymi parametrami w ocenie stanu odżywienia i monitorowaniu stosowanego leczenia żywieniowego należy pamiętać, że są one wypadkową stopnia zaawansowania choroby płuc oraz upośledzenia wydolności narządów uczestniczących w przemianach białkowych - wątroby i nerek.

Opracowano kilka metod badań przesiewowych, których podstawą jest ocena czterech czynników: zaburzenia w przyjmowaniu pokarmów, niezamierzona utrata masy ciała, BMI i stopień zaawansowania chorób towarzyszących niedożywieniu. Europejskie Towarzystwo Żywności Dojelitowego i Pozajelitowego (ESPEN) poleca stosowanie *Malnutrition Universal Screening Tool*, *Mini Nutritional Assessment* i *Nutritional Risk Screening* (NRS 2002) [16,18-21]. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia od 1 stycznia 2012 r. w każdym oddziale szpitalnym należy ocenić stan odżywienia pacjentów. Rekomendowany został test NRS 2002 i formularz Subiektywnej Globalnej Oceny Stanu Odżywienia (*Subjective Global Assessment* - SGA) [22]. Z uwagi na brak jednoznacznych wytycznych ESPEN, zdaniem autorów najbardziej skuteczny w identyfikacji chorych z niedożywieniem towarzyszącym chorobom układu oddechowego jest formularz SGA, dostępny na stronie NFZ [Ryc. 1].

## ZAPOTRZEBOWANIE ENERGETYCZNE

Całkowity wydatek energetyczny (TEE – *total energy expenditure*) to suma spoczynkowego wydatku (REE – *resting energy expenditure*), wydatku związanego z aktywnością (AEE – *activity energy expenditure*) i związanego z dietą (DEE – *diet energy expenditure*) [16]. Przy wyliczeniu REE posługujemy się wzorem HARRISA-BENEDICTA:

$$\text{dla mężczyzn } REE = 66 + (13,7 \times W) + (5 \times H) - (6,8 \times W)$$

$$\text{dla kobiet } REE = 65 + (9,6 \times W) + (1,7 \times H) - (4,7 \times W)$$

W – masa ciała w kg, H – wzrost w cm, A – wiek w latach

Dobowe zapotrzebowanie na energię u chorych poniżej 60. r.ż. w stabilnym okresie choroby wynosi 35 kcal/kg należnej masy ciała/dobę, a powyżej 60. r.ż. 30–35 kcal/kg [15]. W przypadku chorych z nadwagą lub niedożywieniem należy indywidualnie dostosować dietę do wyliczonego zapotrzebowania kalorycznego. W wyniku wzmożonego wysiłku oddechowego zapotrzebowanie energetyczne zwiększa się istotnie w okresie zaostrzenia choroby, nawet o 1000 kcal/dobę [23]. Niekorzystne jest zarówno niedoszacowanie zalecanej ilości kalorii, jak i zastosowanie zbyt dużej podaży energii, co powoduje niebezpieczny u chorych z niewydolnością oddechową wzrost przemiany materii, zwiększone zużycie tlenu i ciśnienie parcjalne CO<sub>2</sub>. Odpowiednio dopasowana podaż energii wiąże się z lepszym wykorzystaniem białka zawartego w diecie i z optymalnym bilansem azotowym [15, 23].

**I Wywiad**

**1. wiek (lata) .....**    **wzrost (cm) .....**    **masa ciała (kg) .....**    **pleć**  M     K

**2. Zmiana masy ciała**

Utrata masy w ostatnich 6 miesiącach: ..... kg (.....%)

Zmiana masy ciała w ostatnich 2 tygodniach:

zwiększenie                       bez zmian                       zmniejszenie

**3. Zmiana w przyjmowaniu pokarmów:**

bez zmian                       zmiany:                      czas trwania .....(tygodnie)

**Rodzaj diety:**

- zbliżona do optymalnej oparta na pokarmach stałych
- dieta płynna kompletna
- dieta płynna hipokaloryczna
- głodzenie

**4. Objawy ze strony przewodu pokarmowego (utrzymujące się ponad 2 tygodnie)**

bez objawów     nudności     wymioty     biegunka     jadłowstręt

**5. Wydolność fizyczna:**

bez zmian                       zmiany:                      czas trwania ..... (tygodnie)

rodzaj:

- praca w ograniczonym zakresie
- chodzi
- leży

**6. Choroba a zapotrzebowanie na składniki odżywcze:**

wzrost zapotrzebowania metabolicznego wynikający z choroby:

brak                       mały                       średni                       duży

**II Badania fizykalne**

należy określić stopień zaawansowania: 0 - bez zmian, 1 - lekki, 2 - średni, 3 - ciężki

- utrata podskórnej tkanki tłuszczowej nad mięśniem trójgłowym i na klatce piersiowej
- zanik mięśni (czworogłowy, naramienny)
- obrzęk nad kością krzyżową
- obrzęk kostek
- wodobrzusze

**III Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA):**

- prawidłowy stan odżywienia
- podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia
- wyniszczenie
- duże ryzyko niedożywienia

**Rycina 1.** Karta oceny odżywienia. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA).

**Figure 1.** Charter nutrition assessment. Subjective Global Assessment (SGA).

## Węglowodany

Węglowodany powinny stanowić 55–60% dobowego zapotrzebowania energetycznego. U chorych na przewlekłe choroby układu oddechowego ilość spożywanych węglowodanów oraz stosunek głównych substratów energetycznych (glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych) powinny być pochodną nie tylko stanu odżywienia, ale również stopnia zaawansowania i aktywności choroby podstawowej oraz stopnia upośledzenia wydolności oddechowej [15, 13]. Należy pamiętać, że w wyniku utleniania glukozy syntetyzowana jest większa ilość CO<sub>2</sub> niż w przemianach lipidów [24]. Wiąże się to z wyższym współczynnikiem oddechowym dla glukozy w porównaniu z kwasami tłuszczowymi. Współczynnik oddechowy (RG – *respiratory quotient*) to stosunek liczby moli produkowanego CO<sub>2</sub> do zużywanego O<sub>2</sub>. Jeśli całkowitemu utlenianiu ulega glukoza lub inny cukier, to RQ = 1 (6 CO<sub>2</sub>/6 O<sub>2</sub>). Gdy substratem oddechowym jest związek bardziej utleniony (np. kwas organiczny) wówczas RQ > 1, a podczas utleniania bardziej zredukowanych związków (np. kwasy tłuszczowe, białka) RQ < 1. Współczynnik oddechowy wielu lipidów wynosi 0,7, a białek 0,8 [15, 16]. W wyborze węglowodanów należy kierować się zasadami zdrowej diety, uwzględniając różne zaburzenia gospodarki węglowodanowej w przebiegu chorób przewlekłych. Hiperglikemia towarzysząca chorobie płuc może być wynikiem insulinooporności, przewlekłych stanów zapalnych i stosowanych glikokortykosteroidów. Zaostrzenie przewlekłych chorób płuc lub infekcje mogą dekompenzować cukrzycę bądź być czynnikiem ją wywołującym [24].

U chorych na przewlekłe choroby płuc głównym źródłem węglowodanów powinny być produkty zawierające duże ilości błonnika, o przedłużonym czasie wchłaniania, takie jak pełnoziarniste produkty zbożowe (ciemne pieczywo), gruboziarniste kasze, ciemny ryż i razowe makarony. Dieta powinna zawierać duże ilości świeżych warzyw, owoców i nasion strączkowych [13, 24, 25]. Zaleca się ograniczenie, a nawet wykluczenie węglowodanów prostych. Preferowane są te o niskim indeksie glikemicznym. Sposób przyrządzania potraw zmienia indeks glikemiczny. Produkty gotowane mają większy indeks. Z diety należy eliminować produkty wzdymające. Badania wpływu podaży świeżych owoców na wartość FEV<sub>1</sub> u chorych na POChP wykazały jego zmniejszenie przy małym ich spożyciu [13].

## Tłuszcze

Spożycie tłuszczu nie powinno przekraczać 30–35% całkowitej podaży energii. W wyborze należy kierować się znajomością produktów zawierających poszczególne rodzaje kwasów tłuszczowych z rozgraniczeniem na korzystne i te które należy ograniczać w diecie. Zbyt duże jednak zmniejszenie spożycia tłuszczów wymagałoby zwiększenia ilości węglowodanów i białka, co może być niekorzystne u chorych na przewlekłe choroby płuc z towarzyszącą hipoksemią i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej [13, 15].

## Nasycone kwasy tłuszczowe

Zaleca się ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych poniżej 10% wartości energetycznej diety u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego i towarzyszącymi zaburzeniami lipidowymi. Przy stężeniu cholesterolu LDL powyżej 100 mg/dl, ich podaż powinna wynosić poniżej 7%,

gdyż mają one niekorzystny wpływ na lipidogram, zwiększają krzepliwość krwi, insulinooporność i proces zapalny. Kwasy te znajdują się szczególnie w tłustych produktach mlecznych i mięsnych, w tłuszczach zwierzęcych, w oleju palmowym i kokosowym wykorzystywanym w przemyśle cukierniczym i piekarniczym [15].

## Izomery transnienasyconych kwasów tłuszczowych

Związki te mają charakter aterogenny, stąd należy ograniczyć ich spożycie poniżej 1%. Są one składnikiem tzw. margaryn twardych, gotowych produktów cukierniczych i chipsów.

## Jednonienasycone kwasy tłuszczowe

W diecie preferowane powinny być jednonienasycone kwasy tłuszczowe, stanowiąc 10–15% energii. Głównym ich źródłem jest oliwa z oliwek i olej rzepakowy. Produkty te mogą być stosowane do smażenia i na zimno. Stanowią one cenne źródło energii przy stosowaniu diety hiperkalorycznej [15].

## Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe powinny stanowić 6–10% podaży energii. Należą do nich kwas linolowy (ω-6) i linolenowy (ω-3). Są to niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe, które muszą być dostarczane z dietą. Najważniejszymi kwasami tłuszczowymi ω-3 są: kwas alfa-linolenowy, eikozapentaenowy i dekozaheksaenowy. Bogatym źródłem ω-3 są tłuszcze morskich ryb, olej kukurydziany, słonecznikowy, lniany, sojowy i siemię lniane. Można je stosować tylko do surówek i nie wolno poddawać obróbce termicznej. Wykazują one działanie immunomodulujące, hamują proces zapalny, obniżają stężenie trójglicerydów i redukują wartości ciśnienia tętniczego. Wykazano korzystny wpływ dużej podaży kwasów tłuszczowych ω-3 na obniżenie wykładników stanu zapalnego wyrażający się wzrostem masy ciała i jakości życia u chorych z wyniszczeniem towarzyszącym przewlekłym stanom zapalnym [25, 26]. Z kolei u chorych spożywających duże ilości kwasów tłuszczowych ω-6 obserwowano wzrost markerów zapalenia (IL-6 i CRP) [27]. Zaleca się ograniczenie spożycia kwasów tłuszczowych ω-6 na korzyść ω-3.

## Białka

Białka powinny zapewnić 20% wartości energetycznej diety. Dobowe zapotrzebowanie na białko wynosi 0,8–1,0 g/kg m.c., ale u chorych wyniszczonych 1,2–1,4 g/kg m.c. Metabolizm białka zależy od wielu czynników. Zwiększony ich rozpad w przypadku długotrwałego głodzenia prostego, jest wynikiem zmniejszonego katabolizmu (ograniczenie syntezy i rozpadu białka) [15]. W przebiegu ostrych lub przewlekłych chorób zapalnych rozpad białek jest konsekwencją zwiększonego obrotu białka (nasilonej degradacji i syntezy). Implikuje to odpowiednie postępowanie żywieniowe. Zbyt duża podaż białka może skutkować niekorzystnym wzrostem przemiany materii [23]. Ilość białka w diecie musi być dostosowana do przesączania kłębuszkowego. Zaleca się podawanie białek zawierających niezbędne aminokwasy. Ich źródłem są: mięso (drób, wołowina), ryby, białko jaja kurzego i nabiał. Należy spożywać białko pochodzenia zwierzęcego i roślinnego (ze szczególnym naciskiem na zwiększone spożycie produktów sojowych, zbożowych i orzechów) [17].

## Błonnik

Zawartość błonnika pokarmowego w diecie powinna wynosić 20–35 g/dobę. Ma on korzystny wpływ na metabolizm węglowodanów, zmniejszając ich indeks glikemiczny, powodując wolniejsze trawienie cukrów i mniejszy wzrost poposiłkowej glikemii [15]. Zmniejsza także stężenie cholesterolu LDL we krwi, reguluje wchłanianie sodu i wody oraz zapobiega bieguncie osmotycznej [15]. Pełni również funkcję odżywczą dla komórek błony śluzowej okrężnicy, poprawia właściwości jej bariery śluzówkowej i zapobiega translokacji bakteryjnej. Obniżając pH w okrężnicy wpływa na równowagę mikroflory, hamuje namnażanie się patogenów, zwiększa proliferację bakterii korzystnych dla prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego. Formując masę kałową, zwiększa objętość stolca, zapobiega zaparciom i zmniejsza ryzyko nowotworów jelita grubego [28].

## Potas

Potas jest najważniejszym kationem wewnątrzkomórkowym niezbędnym do prawidłowej funkcji mięśni gładkich, szkieletowych i serca [15]. Jego podaż może być niedostateczna. Nadmiar potasu wydalany jest przez nerki i przewód pokarmowy. W obliczaniu zapotrzebowania należy brać pod uwagę sprawność nerek i przewodu pokarmowego oraz leki zwiększające jego wydalanie (moczopędne, glikokortykosteroidy, betamimetyki). Stężenie potasu w surowicy nie odzwierciedla zasobów ustrojowych tego kationu. W kwasicy obserwujemy wzrost kaliemii, a w zasadowicy jej obniżenie. U chorych wyniszczonych, z niewydolnością oddechową, przy rozpoczynaniu lub przy istotnej modyfikacji leczenia żywieniowego i w trakcie insulinoterapii zaleca się badanie stężenia potasu oraz równowagi kwasowo-zasadowej. Głównym źródłem potasu w diecie są owoce (banany, morele, kiwi, nektarynki, pomarańcze, brzoskwinie), warzywa (ziemniaki, pomidory, szpinak, bób, dynia, zielony groszek), suszone owoce (śliwki, rodzynki, figi), suche nasiona roślin strączkowych (groch, fasola, soczewica), suszona pietruszka, bazylia, mięso, ryby, produkty zbożowe (otręby, kasze), orzechy, mleko, czekolada itp. W szacowaniu dobowej podaży potasu uwzględniamy, że 40 g białka zawiera 1 g potasu [16].

## Sód

Sód jest głównym kationem płynu pozakomórkowego. Ogólnoustrojowa jego zawartość jest wykładnikiem podaży, nadmiernego wydalania lub zatrzymywania przez nerki, strat przez przewód pokarmowy lub skórę [15]. Nadmiar sodu, niezależnie od przyczyny, prowadzi do retencji wody z licznymi konsekwencjami przewodnienia. Zaostrzenie lewokomorowej niewydolności serca nasila duszność, zmniejsza tolerancję wysiłku, ogranicza zakres czynności podejmowanych przez chorych na przewlekłe choroby płuc. Zastój w krążeniu dużym prowadzi do obrzęku śluzówki w obrębie przewodu pokarmowego, ze zmniejszeniem łąknienia, z szybkim uczuciem sytości, zaburzeniem trawienia i wchłaniania. Zalecana dobową podaż sodu w zależności od stopnia wydolności nerek i krążenia, nawyków żywieniowych oraz podaży energii wynosi 1,8–2,5 g/d (5–6 g soli kuchennej). Przestrzeganie diety ze zmniejszoną zawartością sodu związane jest nie tylko z ograniczeniem używania soli kuchennej. Sód jest wykorzystywany w produkcji wysoko

przetworzonych artykułów spożywczych – im dłuższy okres ważności produktu, tym większa zawartość w nim tego jonu. Trzeba zwrócić uwagę chorych na potrzebę wnikliwego czytania etykiet załączonych do gotowych produktów spożywczych w celu wyeliminowania tych z dużą zawartością sodu. Należy ich zachęcać do samodzielnego przyrządzania posiłków na bazie naturalnych produktów, korzystania z tabel żywieniowych i przepisów kulinarnych, zawierających informacje o zawartości sodu w jednostce objętości danego produktu. Zmniejszenie ilości soli kuchennej z utrzymaniem walorów smakowych spożywanych potraw można uzyskać dodając przyprawy, czosnek, świeże zioła, sok z cytryny itp.

## Witaminy i mikroelementy

W przebiegu przewlekłych chorób układu oddechowego może dojść do rozwoju zaburzeń wynikających z niedoboru witamin [13]. U chorych otrzymujących suplementację witamin i mikroelementów, a zwłaszcza witaminy B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, A, C, E, cynku i selenu wykazano korzystny wpływ na układ immunologiczny, wyrażający się lepszą odpowiedzią na stosowane leczenie i poprawą parametrów antropometrycznych ukazujących stan mięśni szkieletowych [29–31].

## WSKAZÓWKI ŻYWIENIOWE

W planowaniu leczenia żywieniowego u chorych na przewlekłe choroby układu oddechowego, oprócz obliczenia optymalnej dobowej ilości energii, istotny jest również jej właściwy podział na poszczególne posiłki [14]. Należy unikać dużych objętości pokarmu powodujących szybko pojawiające się uczucie sytości, dyskomfort w jamie brzusznej, negatywny wpływ na pracę mięśni oddechowych, zwłaszcza przepony [23]. Duża jednorazowa podaż energii wpływa niekorzystnie na metabolizm poprzez zwiększanie wydatku energetycznego związanego z odżywianiem [24].

Ważne jest powolne rozpoczynanie interwencji żywieniowej. Dla uniknięcia zaburzeń metabolicznych, w pierwszych dniach zalecana jest podaż mniejszej ilości kalorii i stopniowe ich zwiększanie w kolejnych dniach, aż do wartości docelowych, wyliczonych ze wzorów. Ilość energii w początkowej fazie żywienia zależy od oszacowanego stopnia wyniszczenia, od ciężkości choroby podstawowej, a zwłaszcza od wydolności oddechowej [32].

## EDUKACJA CHORYCH

Porady żywieniowe powinny być elementem edukacji chorych na przewlekłe choroby płuc. Szkolenie prowadzone na wczesnym etapie choroby w trakcie każdorazowej wizyty w gabinecie lekarza rodzinnego lub pneumonologa dotyczące jakości, ilości i sposobu spożywanych posiłków może zatrzymać bądź opóźnić rozwój zaburzeń odżywienia. U chorych z niedożywieniem należy rozpocząć interwencję żywieniową. Istotnym elementem leczenia jest poradnictwo dietetyczne. W zespole terapeutycznym niezbędny jest dietetyk. Porady żywieniowe mogą być udzielane przez specjalistów w dziedzinie żywienia indywidualnym chorym lub grupom chorych. Pomocne jest opracowanie optymalnego pod względem jakościowym i ilościowym tygodniowego jadłospisu. Ważne jest dostarczanie odpowiednich pokarmów i zapobieganie rozwojowi

lub nawrotowi niedożywienia. Spośród najważniejszych ogólnych zaleceń należy wymienić optymalną liczbę posiłków (5–6 niewielkich, zarówno pod względem energetycznym, jak i objętościowym), wyeliminowanie produktów wzdymających i unikanie spożywania pokarmów bezpośrednio przed snem [13]. Dobór produktów powinien odbywać się według wcześniej wymienionych zasad zdrowej diety, ale musi uwzględniać indywidualne preferencje chorego. Wykazano korzystne działanie stosowania przez kilka tygodni diety hiperkalorycznej u chorych wyniszczonych w przebiegu POChP, gruźlicy lub choroby nowotworowej [13]. Efekt przyrostu masy ciała w trakcie leczenia żywieniowego przekłada się na wzrost parametrów antropometrycznych oceniających beztłuszczową masę ciała. Powoduje to u tych chorych poprawę jakości życia i tolerancji wysiłku (w 6-minutowym teście marszu) [33–35]. O rokowaniu decyduje skuteczność leczenia przyczynowego, ale widoczny jest synergistyczny wpływ terapii żywieniowej. W przypadku gruźlicy opisano również lepszą odpowiedź na leczenie, skrócenie okresu rekonwalescencji i szybszy powrót do pracy [29]. Żywność jest elementem przygotowania chorego na raka płuca do chemio- lub radioterapii [36, 37]. Chorzy stosujący się do porad żywieniowych osiągają lepsze wyniki leczenia przyczynowego. Jest to efektem nie tylko wartości diet, ale również indywidualnego ich dostosowania i systematycznego motywowania do ich przestrzegania [38].

## DOUSTNE SUPLEMENTY POKARMOWE

W przypadku nieskuteczności powyższych wskazówek postępowania bądź u chorych z rozpoznaniem niedożywienia dużego stopnia, należy rozważyć dołączenie doustnych suplementów pokarmowych [33]. Są to diety przemysłowe do stosowania doustnego. Wyróżnia się diety kompletne pod względem odżywczym, które podawane w odpowiednich ilościach mogą stanowić jedyne źródło pożywienia lub być uzupełnieniem diety naturalnej. Zawierają one wszystkie niezbędne składniki odżywcze w odpowiednich proporcjach. Diety kompletne dzielą się na standardowe i specjalistyczne, dopasowane do potrzeb metabolicznych konkretnej jednostki chorobowej. Drugą grupą są diety niekompletne pod względem odżywczym, które mogą być doskonałym uzupełnieniem wybranych składników odżywczych w postaci dodatku do spożywanych posiłków diety zwykłej. Wyróżnia się diety cząstkowe w postaci emulsji tłuszczowej lub proszku będące dodatkowym źródłem energii, a także białka i wapnia. Wybór preparatu oraz ich dobowy podaż zależą od indywidualnego zapotrzebowania. W przypadkach izolowanego niedoboru białka można posłużyć się dietą cząstkową składającą się z białka w proszku, stosowanego jako dodatek do różnych potraw i napojów diety zwykłej. Dla podażi większej ilości energii w małej objętości można posłużyć się emulsją tłuszczową, której źródłem są tłuszcze roślinne bogate w wielonienasycone kwasy tłuszczowe bądź dietą w proszku opartą na węglowodanach. Wybór odpowiedniego preparatu zależy od wydolności oddechowej pacjenta [39].

## WNIOSKI

Niedożywienie towarzyszące przewlekłym chorobom układu oddechowego jest negatywnym czynnikiem rokowniczym. Zastosowanie leczenia żywieniowego korzystnie wpływa na ich

przebieg i rokowanie. Ścisła współpraca w tej dziedzinie pomiędzy pacjentem i opiekującym się nim zespołem medycznym (lekarz rodzinny, pneumonolog, dietetyk, rehabilitant) przyczynia się do poprawy stanu chorego. Ważna jest edukacja, zrozumienie patomechanizmów choroby oraz umiejętność im zapobiegania, poprzez jak najwcześniejszą identyfikację zaburzeń stanu odżywienia i wprowadzenie interwencji żywieniowej do algorytmu postępowania leczniczego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Nackaerts K, Axelson O, Brambilla E, et al. Epidemiology of lung cancer: a general update. *Eur Respir J*. 2002;12:112–117.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarnowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2004.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2011. [www.copdgold.org](http://www.copdgold.org).
4. Rocznik demograficzny 2012. Główny Urząd Statystyczny, 2013.
5. Niepsuj G, Kozielski J, Niepsuj K, et al. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wśród mieszkańców Zabrza. *Wiad Lek*. 2002;55(supl. 1):354–359.
6. Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS, et al. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region – results from the BOLD study in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117:402–410.
7. Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyński B, et al. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2007;17:367–374.
8. Raport NHLBI/WHO. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy (GINA). *Medycyna Praktyczna* 2007;1 wyd. specjalne.
9. WHO Report. Global Tuberculosis Control. Surveillance planning financing. WHO Press Geneva 2014.
10. Korzeniewska-Koseła M. Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2013 r. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie 2014.
11. Viganò A, Donaldson N, Higginson JJ, Bruera E, Mahmud S, Suarez-Almazor M. Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter study. *Cancer* 2004;101:1090–1098.
12. Curtis JR. Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:796–803.
13. Itoh M, Tsuji T, Nemoto K, Nakamura H, Aoshiba K. Undernutrition in patients with COPD and its treatment. *Nutrients*. 2013;5(4):1316–1335.
14. Miyata S, Tanaka M, Ihaku D. The prognostic significance of nutritional status using malnutrition universal screening tool in patients with pulmonary tuberculosis. *Nutr J*. 2013;12:42.
15. Sobotka L, Allison SP, Pertkiewicz M, et al. Podstawy żywienia klinicznego. Wydanie 4. Krakowskie Wydawnictwo Scientifica 2013.
16. Szczygieł B. Niedożywienie związane z chorobą – występowanie, rozpoznanie. PZWL Warszawa 2011.
17. Wouters EF. Nutrition and metabolism in COPD. *Chest* 2000;117:274S–80S.
18. Li R, Wu J, Ma M, Pei J, Song Y, Zhang X, Han B. Comparison of PG-SGA, SGA and body-composition measurement in detecting malnutrition among newly diagnosed lung cancer patients in stage IIIB/IV and benign conditions. *Med Oncol*. 2011;28:689–696.
19. Ezzell L, Jensen GL. Malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):1415–1416.
20. Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(1):27–35.
21. Barthelemy N, Streel S, Donneau AF, Coucke P, Albert A, Guillaume M. Screening for malnutrition in lung cancer patients undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer* 2014;22(6):1531–1536.
22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. *Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej*, Warszawa, dnia 12 grudnia 2013 r. Poz. 1520.

23. Lochs H, Allison SP, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr.* 2006;25(2):180–186.
24. Aniwidyaningsih W, Varraso R, Cano N, Pison C. Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(4):435–442.
25. Murphy R, Yeung E, Mazurak V, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer.* 2011;105(10):1469–1473.
26. Ries A, Trottenberg P, Elsner F. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med.* 2012;26(4):294–304.
27. de Batlle J, Sauleda J, Balcells E, et al. Association between  $\Omega 3$  and  $\Omega 6$  fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD. *J Nutr Biochem.* 2012;23:817–821.
28. Varraso R, Willett WC, Camargo CA Jr. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men. *Am J Epidemiol.* 2010;171(7):776–784.
29. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. 1. Tuberculosis. 2. Nutrition. 3. Guidelines. I. World Health Organization. ISBN 978 92 4 150641 0 Subject headings are available from WHO institutional repository © World Health Organization 2013
30. Gupta KB, Gupta R, Atreja A, Verma M, Vishvkarma S. Tuberculosis and nutrition. *Lung India* 2009;26(1):9–16.
31. Paton NI, Chua YK, Earnest A, Chee CB. Randomized controlled trial of nutritional supplementation in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):460–5.
32. Broekhuizen R, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CA, Wouters EF, Schols AM. Optimizing oral nutritional drink supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Nutr.* 2005;93(6):965–971.
33. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1385–1395.
34. Collins PF, Stratton RJ, Eli M. Oral nutritional supplements in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011;66:A173–A174.
35. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) a randomised trial. *Clin Nutr.* 2014;33(Suppl 1):S65.
36. Balstad TR, Solheim TS, Strasser F, Kaasa S, Bye A. Dietary treatment of weight loss in patients with advanced cancer and cachexia: A systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;91(2):210–221.
37. Percival C, Hussain A, Zadora-Chrzastowska S, White G, Maddocks M, Wilcock A. Providing nutritional support to patients with thoracic cancer: findings of a dedicated rehabilitation service. *Respir Med.* 2013;107(5):753–761.
38. Weekes CE, Emery PW, Elia M. Dietary counselling and food fortification in stable COPD: a randomised trial. *Thorax.* 2009;64(4):326–331.
39. Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med.* 2010;104(12):1883–1889.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:****Tadeusz M. Zielonka**

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: (22) 599 21 90;  
e-mail: tadeusz.zielonka@wum.edu.pl

Nadesłano: 08.04.2015

Zaakceptowano: 15.09.2015

## Starzenie się układu immunologicznego

### The aging of the immune system

Magdalena Pierzyna<sup>1</sup>, Magdalena Twardoch<sup>2</sup>, Bogdan Mazur<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym, Zabrze Śląskie, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Klinika i Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym, Zabrze Śląskie, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### STRESZCZENIE

Pogarszający się wraz z wiekiem stan zdrowia związany ze stopniowym upośledzeniem odporności wrodzonej i nabytej został zdefiniowany jako starzenie układu immunologicznego (ang. immunosenescence). Wraz z wiekiem dochodzi do wielu zmian w obrębie układu immunologicznego, w tym przede wszystkim do zmian ilościowych w populacjach i subpopulacjach komórek, które prowadzą w następstwie do dysfunkcji układu odpornościowego. U pacjentów w podeszłym wieku obserwuje się ogólnoustrojowy proces zapalny o małym natężeniu, który jest wynikiem nasilenia wydzielania mediatorów zapalnych. Zmiany stężeń mediatorów mają negatywny wpływ zarówno na współistniejące choroby, jak i na zdolność organizmu do walki z infekcjami. Celem pracy jest przedstawienie charakterystycznych zmian w proporcjach i w funkcji komórek układu immunologicznego w trakcie starzenia się organizmu.

**Słowa kluczowe:** układ immunologiczny, starzenie, wiek

#### ABSTRACT

The age-related deterioration of health condition associated with progressive impairment of innate and adaptive immunity was defined as the aging of the immune system (also known as immunosenescence). Many changes occur within the immune system with age, including in particular quantitative changes in populations and subpopulations of cells resulting in dysfunction of the immune system. Elderly patients often have chronic systemic low grade inflammation process which is an effect of the inflammatory mediators secretion. Changes in the levels of mediators have a negative impact on coexisting disease and body's ability to fight infections. The purpose of the paper is to characterize the changes in proportions and functions of immune cells during the aging.

**Key words:** immune system, immunosenescence, age

Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 392-396

#### WSTĘP

Organizm generuje różnorodne czynniki uszkodzające, zarówno w wyniku fizjologicznych procesów metabolicznych (np. reaktywne formy tlenu powstające w procesie oddychania komórkowego), jak i w efekcie kontaktu z różnymi czynnikami fizycznymi (np. promieniowanie UV w trakcie ekspozycji na słońce) czy czynnikami biologicznymi (np. wirusy, bakterie i pasożyty). Z drugiej strony organizm wyposażony jest w szereg mechanizmów, które przeciwdziałają, jak również neutralizują szkodliwe działanie tych czynników. Wśród najważniejszych mechanizmów możemy wyróżnić następujące:

- na poziomie molekularnym: mechanizmy naprawy DNA, produkcję białek szoku cieplnego (ang. heat shock proteins, Hsp) oraz innych białek opiekuńczych, ciągły proces wymiany białek i organelli oraz działanie ochronnego systemu antyoksydacyjnego, który jest odpowiedzialny za neutralizowanie i usuwanie reaktywnych form tlenu (RFT – *reactive oxygen species*);

- na poziomie komórkowym: śmierć komórek w wyniku apoptozy i autofagii, fagocytozę i usuwanie uszkodzonych komórek, starzenie oraz naturalny system odnowy populacji komórek macierzystych, które zapewniają regenerację komórek i tkanek;
- na poziomie systemowym: mechanizmy odpowiedzi immunologicznej, odpowiedź neuroendokrynną;
- na poziomie organizmu: reakcje behawioralne w celu zminimalizowania lub uniknięcia zagrożenia.

W wyniku pozytywnego procesu selekcji w trakcie trwania procesu ewolucji, nastąpiła maksymalizacja wydajności mechanizmów ochronnych, ze względu na ich kluczową rolę w utrzymaniu dobrego stanu zdrowia, który w efekcie sprzyja usprawnieniu funkcji rozrodczych [1]. Jednakże wraz z wiekiem obserwuje się akumulację wielu zmian w funkcjonowaniu tychże mechanizmów, zarówno na poziomie komórkowym, jak i molekularnym, które prowadzą w następstwie do dysfunkcji tkanek i narządów. Dotyczy to również układu immunologicznego,



bowiem z wiekiem obserwuje się wyraźne zmniejszenie odporności organizmu, a tym samym osłabienie odpowiedzi immunologicznej na zakażenia oraz szczepienia. Ponadto obniżona odporność jest przyczyną zarówno zwiększonej podatności na zachorowanie, jak i śmiertelności wśród osób starszych. Wiek wpływa jednocześnie na odporność wrodzoną i nabytą, jednak dokładny mechanizm związany ze starzeniem układu immunologicznego nie został w pełni poznany [2].

Starzenie układu immunologicznego (ang. *immunosenesescence*) to złożony proces, który został definiowany jako pogarszający się wraz z wiekiem stan zdrowia związany ze zmniejszeniem odporności wrodzonej i nabytej [3]. Obserwowane w trakcie starzenia ilościowe lub jakościowe zmiany składu populacji i subpopulacji komórek układu odpornościowego mogą mieć znaczący wpływ na aktywność obronną organizmu poprzez zakłócenie prawidłowej odpowiedzi immunologicznej w wyniku defektów prezentacji antygeny i/lub profilu syntetyzowanych cytokin [4, 5]. Wraz z wiekiem rozwija się przewlekły stan zapalny o niskiej intensywności, charakteryzujący się podwyższonym stężeniem krążących cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6) oraz czynnik martwicy nowotworu alpha (TNF- $\alpha$ ) oraz zwiększeniem stężenia tzw. białek ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne (CRP) i amyloid A (SAA), które są typowe dla osób starszych również w sytuacji, gdy osoby te nie cierpią na żadne choroby przewlekłe [6]. Jednakże zmiany stężeń tych mediatorów mogą mieć istotny wpływ na współistniejące choroby lub też czynniki osłabiające zdolność organizmu do walki z infekcjami. Wiele z tych mediatorów to także niezależne predyktory zwiększonego ryzyka zgonu wśród osób starszych [7, 8]. Rozwijający się wraz z wiekiem ogólnoustrojowy proces zapalny o małym natężeniu leży u podłoża licznych chorób charakterystycznych dla grupy osób starszych m.in. osteoporozy, choroby niedokrwiennej serca, chorób neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera) oraz cukrzycy typu 2, a także chorób autoimmunizacyjnych, na które starszy organizm jest bardziej podatny [9, 10].

## WPŁYW WIEKU NA ODPOWIEDŹ NIESWOISTĄ

Neutrofile stanowią istotny element wrodzonej odporności, stanowiącej pierwszą linię obrony w razie uszkodzenia tkanek lub wniknięcia patogenów do organizmu. Należą do komórek fagocytarnych, które uwalniają reaktywne formy tlenu (RFT) i azotu (RFA) oraz enzymy proteolityczne biorące udział w eliminacji mikroorganizmów [11]. Fortin i wsp. podkreślają znaczenie neutrofilów w schorzeniach związanych z wiekiem, takich jak: choroba Alzheimera, miażdżycę tętnic, nowotwory i choroby autoimmunologiczne [12].

Zasadniczo liczba neutrofilów nie zwiększa się z wiekiem, jednak w grupie osób starszych dochodzi do zaburzenia ich funkcji m.in. zmniejszonego wytwarzania RFT i RFA, zdolności do fagocytozy, aktywności chemotaktycznej i cytotoksycznej oraz produkcji enzymów proteolitycznych [13, 14]. Co ciekawe, z wiekiem obserwuje się również zmniejszone wytwarzanie zewnątrzkomórkowych sieci neutrofilowych (NET), które zaangażowane są w wychwytywanie i unieszkodliwianie wnikających do organizmu patogenów [15, 16].

Przypuszcza się, iż upośledzenie niektórych funkcji neutrofilów może być spowodowane deficytem energetycznym tych komórek.

Qian i wsp. wykazali, że w grupie osób starszych w odpowiedzi na stymulację TLR1- i TLR4-zależną neutrofilów, stwierdza się wyraźnie obniżoną akumulację wewnątrzkomórkowej glukozy [16, 17]. Osłabienie zdolności do fagocytozy może być również związane z obniżoną ekspresją receptora CD16 dla fragmentu Fc immunoglobuliny IgG - opsoniny na powierzchni neutrofilów [14]. Uważa się, że osłabienie transdukcji sygnału przez receptory TLR związane jest z zmniejszeniem stężenia wapnia oraz zmniejszeniem aktywności szeregu kinaz PI-3K, MAP, PKB, Jak-STAT [18]. Sapey i wsp. zaobserwowali z kolei, iż nieprawidłowa aktywność chemotaktyczna neutrofilów jest związana z ich „niedokładną” migracją do miejsca toczącego się procesu zapalnego, co może być efektem zwiększonej aktywności kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (P13K). Inhibicja jednostek P13K $\gamma$  oraz  $\delta$  może zatem powodować przywrócenie prawidłowej aktywności chemotaktycznej tych komórek, stanowiąc tym samym istotny cel terapeutyczny [19]. Zaburzenia funkcjonowania neutrofilów pojawiające się z wiekiem tłumaczone są również zmianami zachodzącymi w strukturze raft lipidowych, w tym zmniejszonym stężeniem cholesterolu, które są odpowiedzialne za prawidłowe przekazywanie sygnału komórkowego [20].

W odpowiedzi na stan zapalny lub zakażenie monocytu ulegają przekształceniu w komórki prezentujące antygen (APC – *antigen presenting cells*), do których zalicza się m.in. makrofagi i komórki dendrytyczne [11]. Następujące z wiekiem zmiany funkcji monocytów i makrofagów zostały uznane za główne czynniki mające wpływ na deregulację układu immunologicznego w różnych jednostkach chorobowych. Ostatnie doniesienia wskazują, że makrofagi to populacja wyraźnie heterogenna, w której wraz z wiekiem powstają zaburzenia specyficzne dla konkretnych tkanek [21].

Wykazano, że całkowita liczba krążących monocytów wzrasta wraz z wiekiem, przy czym jednocześnie dochodzi do osłabienia funkcji makrofagów, głównie na etapie aktywacji receptorów TLR, za pomocą których następuje rozpoznanie patogenu i inicjacja odpowiedzi immunologicznej. Podobnie jak w przypadku neutrofilów, obserwuje się głównie zaburzenia w przebiegu fagocytozy, wytwarzania RFT oraz RFA, ale także w produkcji cytokin oraz chemokin [22, 23]. W grupie osób starszych następuje zmniejszenie produkcji cytokin IL-6 oraz TNF- $\alpha$  indukowanych zewnątrzkomórkowymi receptorami TLR1/2. Takie zmiany są wynikiem osłabieniem ekspresji receptorów TLR1 na powierzchni monocytów u osób starszych, przy czym ekspresja TLR2 nie zmienia się. Jak sugerują wyniki badań, osłabiona sygnalizacja zachodząca z udziałem TLR wpływa na zwiększenie podatności na infekcje oraz słabą odpowiedź na szczepienia u osób starszych [24]. Co więcej, w badaniach oceniających aktywność wydzielniczą makrofagów odnotowano nasilające się z wiekiem zmniejszenie produkcji cytokin, takich jak TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  w odpowiedzi na infekcję grzybiczą spowodowaną przez *Candida sp.* [14, 25]. W grupie osób starszych zaobserwowano ponadto osłabioną zdolność makrofagów do prezentacji antygenów limfocytom T, co związane jest zasadniczo z obniżoną syntezą cząsteczek MHC klasy II czy także cząsteczek kostymulatorowych CD80/CD86 [22].

Komórki dendrytyczne (DC) to typowe komórki APC prezentujące antygeny limfocytom T, od których zależy adaptacyjna odpowiedź immunologiczna oraz utrzymanie stanu

równowagi między reakcjami odpornościowymi. DC stanowią heterogenną populację komórek powstających w szpiku kostnym, które ze względu na miejsce występowania można podzielić na monoidalne komórki dendrytyczne (mDC) oraz plazmacytoidalne komórki dendrytyczne (pDC). Na skutek starzenia się organizmu obserwuje się zmiany w funkcjonowaniu komórek DC, co bezpośrednio wpływa na patogenezę chorób autoimmunologicznych. Stosunkowo niewiele jednak wiadomo na temat wpływu starzenia na funkcje tych komórek [11]. Dotychczasowe badania nie dają jednoznacznej odpowiedzi co do istotnej zmiany w liczbie komórek DC w populacji osób starszych [21]. Panda i wsp. udowodnili z kolei, że w wraz z wiekiem w komórkach pDC następuje zmniejszenie aktywności receptorów TLR7 i TLR9, których główną funkcją jest indukcja syntezy INF- $\alpha$  oraz receptorów TLR1/2, TLR2/6, TLR3, TLR4, TLR5, TLR8, indukujących wzmożone wydzielanie cytokin prozapalnych TNF- $\alpha$ , IL-6 oraz podjednostki białkowej p40 interleukin: IL-12 i IL-23 [14, 26]. W grupie osób starszych obserwuje się ponadto osłabienie zdolności komórek mDC do chemotaksji, endocytozy, czy także do prezentacji antygenów limfocytom T. W przypadku komórek pDC stwierdza się natomiast zmniejszony poziom syntezy interferonów typu I przeciwegającej z udziałem TLR7 i TLR9 [21, 22].

Szereg badań mających na celu wyjaśnienie wpływu starzenia na odpowiedź nieswoistą prowadzonych jest również w kontekście zmian dotyczących komórek NK i NKT, które to pełnią kluczową rolę w niszczeniu komórek nowotworowych czy też komórek zakażonych wirusem. Komórki NK wykazują zdolność silnej aktywności cytotoksycznej przeciwko komórkom docelowym, ale także produkują wiele cytokin m.in. INF- $\gamma$  oraz TNF- $\alpha$  [27]. U osób starszych obserwuje się zwiększenie odsetka komórek NK, a szczególnie komórek dojrzałych o fenotypie 56dim [28]. Mocchegiani i wsp. zaobserwowali zmniejszenie aktywności cytotoksycznej komórek NK oraz osłabione wytwarzanie chemokin RANTES, MIP1 $\alpha$  oraz IL-8 w grupie osób starszych [29]. Jak dowodzą badania, upośledzenie funkcji komórek NK wraz z wiekiem może być częściowo spowodowane zaburzeniem homeostazy cynku, dlatego w celu polepszenia funkcjonowania tych komórek wskazana jest suplementacja cynkiem u osób starszych [30]. Dodatkowo w populacji osób w podeszłym wieku obserwuje się zmniejszone wytwarzanie INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 i IL-12, co może wpływać jednocześnie na zmniejszenie liczby krążących limfocytów T [13].

W przypadku komórek NKT z wiekiem stwierdza się różnice zarówno w rozmiarze, jak i liczbie tych komórek. Zwiększenie odsetka komórek NKT z wiekiem zaobserwowano m.in. w śledzionie i węzłach chłonnych myszy, podczas gdy w krwi obwodowej i wątrobie ludzi odnotowano jego zmniejszenie. Co więcej, w populacji osób starszych dostrzeżono osłabioną aktywność proliferacyjną komórek iNKT (inwariant NKT) w odpowiedzi na stymulację  $\alpha$ -GalCer, a także zmiany w profilu wydzielanych przez nie cytokin. U myszy zakażonych wirusem HSV-2 z wiekiem zauważono podwyższoną ekspresję IL-17A, co dodatkowo korelowało z nasileniem dysfunkcji wątroby [13, 28]. Zmiany liczby i funkcji komórek uczestniczących w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Najczęściej występujące zmiany komórek odporności wrodzonej w procesie starzenia się organizmu

Nieswoista odpowiedź immunologiczna		
Typ komórek	Zmiany zachodzące wraz z wiekiem	Referencje
Neutrofile	(~) liczba	[13,14]
	(↓) chemotaksja	[13,14]
	(↓) fagocytoza	[13,14]
	(↓) produkcja ROS	[13,14]
	(↓) aktywność cytotoksyczna	[13,14]
	(↓) produkcja enzymów proteolitycznych	[13,14]
	(↓) Ca <sup>2+</sup>	[18]
	(↓) aktywność kinaz PI-3K, MAP, PKB, Jak-STAT	[18]
Monocyty/ Makrofagi	(↑) liczba	[22,23]
	(↓) funkcja receptorów TLR1/2	[24]
	(↓) produkcja cytokin (IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ )	[14,25]
DC	(~/↓) liczba	[21]
	(↓) funkcja receptorów TLR1/2, TLR2/6, TLR3, TLR5, TLR6, TLR8, TLR7, TLR9	[14,26]
	(↓) produkcja INF- $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , podjednostki białkowej p40	[14,26]
	(↓) chemotaksja (komórki mDC)	[21,22]
	(↓) endocytoza (komórki mDC)	[21,22]
	(↓) prezentacja antygenów limf. T (komórki mDC)	[21,22]
	(↓) interferon typu I (komórki pDC)	[21,22]
	(↑) komórek o fenotypie 56dim	[28]
NK	(↓) aktywność cytotoksyczna	[29]
	(↓) stężenie chemokin (RANTES, MIP1, IL-8)	[29]
	(↓) cynk	[30]
NKT	(↓) produkcja INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-12	[13]
	(↓) liczby w krwi obwodowej, wątrobie (h)	[28]
	(↓) aktywności proliferacyjnej	[28]
	(↓) produkcji IL-17A (m)	[28]

Objaśnienia: (↓) – osłabienie, (↑) – wzrost, (~) – porównywalnie, (h) – u ludzi, (m) – u myszy

## WPLYW WIEKU NA ODPOWIEDZ SWOISTA

Limfocyty T stanowią kluczowy element w rozwoju odpowiedzi komórkowej organizmu. Powstają w szpiku kostnym i dojrzewają w grasicy, która z wiekiem ulega stopniowemu zanikowi. Wraz ze stopniowym zmniejszaniem masy grasicy dochodzi do zmian morfologicznych w obrębie komórek czynnościowych grasicy, a w efekcie do zmniejszenia liczby powstających naiwnych limfocytów T. Komórki te stopniowo zasiedlają narządy obwodowe, które po antygenowym bodźcu przekształcają się w pule limfocytów T o fenotypie komórek pamięci i/lub komórek efektorowych [31]. Z wiekiem

obserwuje się szereg defektów związanych z liczbą i aktywnością limfocytów, takich jak zmniejszenie całkowitej liczby limfocytów T naiwnych, zdolności proliferacyjnej oraz produkcji cytokin, oraz zahamowanie produkcji cytokiny IL-2, która reguluje proces namnażania się i aktywacji limfocytów [32]. Na limfocytach T u osób w wieku podeszłym stwierdza się ponadto utratę bądź osłabienie ekspresji CD28, która, podobnie jak IL-2, odgrywa ważną rolę w aktywacji limfocytów T [33]. Jednocześnie wzrasta populacja limfocytów T o fenotypie komórek pamięci, a w szczególności komórek efektorowych. W krwi obwodowej osób starszych Yan i wsp. odnotowali istotne zmniejszenie odsetka limfocytów T naiwnych CD3<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>, ale także zwiększony odsetek komórek efektorowych pamięci CD3<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>. Ponadto w tych samych badaniach stwierdzono zwiększenie odsetka limfocytów CD8<sup>+</sup>, przy czym dotyczył on głównie komórek TCRαβ. Nie zaobserwowano z kolei zmian w całkowitej liczbie limfocytów CD4<sup>+</sup> [34]. W szpiku kostnym osób w podeszłym wieku również nie dostrzeżono zmian w całkowitej liczbie limfocytów T, niemniej jednak podobnie jak w przypadku wcześniejszych badań wykazano zmniejszenie liczby naiwnych limfocytów T na korzyść komórek pamięci. Ponadto w szpiku kostnym osób starszych zaobserwowano wzmoczoną akumulację CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> jako efekt zwiększonego wydzielania IL-6 i IL-15 [35].

Dotychczasowe badania nie wyjaśniają jednoznacznie charakteru zmian w czynności limfocytów T regulatorowych (Treg) u osób starszych, niemniej jednak całkowita liczba limfocytów Treg wydaje się nie ulegać zmianie z wiekiem. Podejrzewa się jednak, iż zmiany związane z aktywnością limfocytów Treg mogą decydować o podwyższonym ryzyku rozwoju m.in. chorób autoimmunologicznych, nowotworowych czy infekcyjnych w populacji osób starszych. W badaniach prowadzonych na zwierzętach zaobserwowano różnice w aktywności limfocytów Treg związane z wiekiem. U myszy odnotowano bowiem osłabienie funkcji supresyjnej limfocytów Treg CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> względem prozapalnej aktywności limfocytów wytwarzających IL-17. U ludzi nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w aktywności proliferacyjnej limfocytów Treg, niemniej jednak w grupie osób starszych dostrzeżono obniżoną syntezę IL-10 [36].

Obniżona aktywność limfocytów T CD4<sup>+</sup> obserwowana w populacji osób starszych w efekcie sprzyja osłabieniu odpowiedzi humoralnej organizmu. Zmiany czynnościowe limfocytów T występujące w podeszłym wieku wpływają także na aktywność limfocytów B, gdyż obie populacje komórkowe działają wspólnie w celu regulacji produkcji przeciwciał. Z wiekiem stwierdza się ponadto ilościowe, jak i czynnościowe zmiany w obrębie populacji limfocytów B. W szpiku kostnym osób starszych obserwuje się redukcję komórek prekursorowych pro-B i pre-B, czego przyczyną może być m.in. obniżony potencjał proliferacyjny komórek hematopoetycznych czy obniżona synteza IL-7. Kierunek zmian ilościowych w przypadku dojrzałych limfocytów B w krwi obwodowej osób starszych nie jest dotychczas jednoznacznie określony [33, 37], niemniej jednak Frasca i wsp. odnotowali istotne zmniejszenie liczby obwodowych limfocytów B w krwi obwodowej osób w podeszłym wieku [39]. Gibson i wsp. w badaniach własnych nie stwierdzili zmian

Tabela 2. Najczęściej występujące zmiany komórek odporności nabytej w procesie starzenia się organizmu

Swoista odpowiedź immunologiczna		
Typ komórek	Zmiany zachodzące wraz z wiekiem	Referencje
Limfocyty T	(↓) liczba limfocytów T naiwnych	[31]
	(↑) liczba limfocytów T pamięci i/lub efektorowych	[31]
	(↓) aktywności proliferacyjnej	[32]
	(↓) produkcja IL-2	[32]
	(↓) ekspresji CD28	[36]
	(↓) aktywność Treg	[33]
Limfocyty B	(~ / ↓) liczba w krwi obwodowej	[33,36]
	(↓) liczba komórek prekursorowych pro-B i pre-B w szpiku kostnym	[33]
	(↓) produkcja specyficznych przeciwciał	[36]
	(↓) przełączanie klas immunoglobulin	[37]
	(↓) ekspresja AID, E47	[37]

Objaśnienia: (↓) – osłabienie, (↑) – wzrost, (~) – porównywalnie, (h) – u ludzi, (m) – u myszy

ilościowych w populacji dojrzałych limfocytów B, jednakże odnotowali wyraźne zwiększenie odsetka limfocytów B pamięci [38]. W populacji osób starszych obserwuje się ponadto osłabienie aktywności limfocytów B przejawiające się w obniżonej produkcji specyficznych, efektywnie działających przeciwciał. Wzrasta natomiast produkcja przeciwciał niespecyficznych oraz autoprzeciwciał, co wiąże się z ryzykiem rozwoju chorób autoimmunologicznych. Zaburzenia związane z produkcją specyficznych przeciwciał są m.in. efektem nieprawidłowości występujących podczas procesu przełączania klas immunoglobulin, który to zapewnia różnorodność receptorów BCR. Wiele badań wskazuje, iż przyczyną dysfunkcji przełączania klas może być obniżona ekspresja AID (deaminazy), a także czynnika jądrowego E47 [37,39].

Zmiany liczby i funkcji komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej przedstawiono w Tabeli 2.

## PODSUMOWANIE

Na stan układu immunologicznego ma wpływ wiele czynników szkodliwych, na które organizm jest narażony w ciągu całego życia. Czynniki te mogą uszkadzać, osłabiać lub ograniczać czynność komórek układu odpornościowego oraz ich liczbę. Dodatkowo w procesie starzenia się organizmu obserwuje się charakterystyczne zmiany w funkcjonowaniu odporności wrodzonej, jak i nabytej. Bezpośrednim efektem tych zmian jest m.in. zwiększona podatność na infekcje oraz choroby przewlekłe i autoimmunizacyjne. Dysfunkcja układu immunologicznego w podeszłym wieku negatywnie wpływa na zdrowie i jakość życia, zatem niezbędne są dalsze badania, zarówno na poziomie komórkowym, jak i molekularnym, aby w pełni zrozumieć ten proces.

## PIŚMIENICTWO

1. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007;128(1):92–105.
2. Su DM, Aw D, Palmer DB. Immunosenescence: a product of the environment? *Curr Opin Immunol.* 2013;25:498–503.
3. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol.* 2013;14(5):428–36.
4. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011;34:637–50.
5. Boren E, Gershwin ME. Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmunity Reviews.* 2004;3:401–406.
6. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003;23:15–39.
7. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci.* 2000;908:44–254.
8. Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ. The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 2005;17(5):457–462.
9. Wardzyńska A, Kowalski ML. Starzenie się układu odpornościowego a alergja u osób w podeszłym wieku. *Alergia Astma Immunologia.* 2009; 14: 239–247.
10. Bove R. Autoimmune diseases and reproductive aging. *Clin Immunol.* 2013; 149(2): 251–264.
11. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, LaVoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev.* 2012;11(3):404–420.
12. Fortin CF, McDonald PP, Lesur O, Fulop Jr, T. Aging and neutrophils: there is still much to do. *Rejuvenation Re.* 2008;11:873–882.
13. Dewan SK, Zheng SB, Xia SJ, Bill K. Senescent remodeling of the immune system and its contribution to the predisposition of the elderly to infections. *Chin Med J. (Engl).* 2012;125(18):3325–3331.
14. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the Innate Immune System *Curr Opin Immunol.* 2010;22(4):507–513.
15. Hazeldine J, Harris P, Chapple IL, et al. Impaired neutrophil extracellular trap formation: a novel defect in the innate immune system of aged individuals. *Ageing Cell.* 2014;13(4):690–698.
16. Tseng CW, Liu GY. Expanding roles of neutrophils in aging hosts. *Curr Opin Immunol.* 2014;29:43–48.
17. Qian F, Guo X, Wang X, et al. Reduced bioenergetics and Toll-like Receptor 1 function in human polymorphonuclear leukocytes. *Ageing.* 2014;6:131–139.
18. Wessels I, Jansen J, Rink L, Uciechowski P. Immunosenescence of polymorphonuclear neutrophils. *Scientific World Journal.* 2010;21(10):145–60.
19. Sapey E1, Greenwood H, Walton G, et al. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence. *Blood.* 2014;123(2):239–248.
20. Alvarez E, Ruiz-Gutierrez V, Sobrino F, Santa-Maria C. Agerelated changes in membrane lipid composition, fluidity and respiratory burst in rat peritoneal neutrophils. *Clin Exp Immunol.* 2001;124:95–102.
21. Desai A, Grolleau-Julius A, Yung R. Leukocyte function in the aging immune system. *J Leukoc Biol.* 2010;87:1001–1009.
22. Dreła N. Immunologiczna teoria starzenia. *Postepy Biochemii.* 2014;60(2):221–232.
23. Shaw AC, Panda A, Joshi SR, Qian F, Allore HG, Montgomery RR. Dysregulation of human Toll-like receptor function in aging. *Ageing Res Rev.* 2011;10(3):346–353.
24. van Duin D, Mohanty S, Thomas V, et al. Age-associated defect in human TLR-1/2 function. *J Immunol.* 2007;178:970–975.
25. Agius E, Lacy KE, Vukmanovic-Stejic M, et al. Decreased TNF-alpha synthesis by macrophages restricts cutaneous immunosurveillance by memory CD4+ T cells during aging. *J Exp Med.* 2009;206:1929–1940.
26. Panda A, Qian F, Mohanty S, et al. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J Immunol.* 2010; 184:2518–2527.
27. Ma Y, Fang M. Immunosenescence and age-related viral diseases. *Sci China Life Sci.* 2013; 56(5):399–405.
28. Mahbub S, Brubaker AL, Kovacs EJ. Aging of the Innate Immune System: An Update. *Curr Immunol Rev.* 2011;7(1):104–115.
29. Mochegiani E, Giacconi R, Cipriano C, Malavolta M. NK and NKT cells in aging and longevity: role of zinc and metallothioneins. *J Clin Immunol.* 2009;29:416–425.
30. Mariani E, Neri S, Cattini L, et al. Effect of zinc supplementation on plasma IL-6 and MCP-1 production and NK cell function in healthy elderly: interactive influence of +647 MT1a and -174 IL-6 polymorphic alleles. *Exp Gerontol.* 2008;43:462–471.
31. Wysoczańska B. Klista cząsteczka DNA-TREC jako marker prawidłowej funkcji grasicy. *Postepy Hig Med Dosw.* 2008;62:708–724.
32. Chorostowska-Wynimko J. Wpływ wieku na czynność układu odpornościowego (część 1). *Alergia.* 2004;4(22):22–24.
33. Wu D, Meydani SN. Age-associated changes in immune function: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014;14(4):283–289.
34. Yan J, Greer JM, Hull R, et al. The effect of ageing on human lymphocyte subsets: comparison of males and females. *Immun Ageing.* 2010;7:4.
35. Herndler-Brandstetter D, Landgraf K, Tzankov A, et al. The impact of aging on memory T cell phenotype and function in the human bone marrow. *J Leukoc Biol.* 2012;91(2):197–205.
36. Fessler J, Ficjan A, Duftner C, Dejaco C. The impact of aging on regulatory T-cells. *Front Immunol.* 2013;6(4):231.
37. Mehr R, Melamed D. Reversing B cell aging. *Ageing (Albany NY).* 2011;3(4):438–443.
38. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Ageing Cell.* 2009;8:18–25.
39. Frasca D, Blomberg BB. Aging affects human B cell responses. *J Clin Immunol.* 2011;31(3):430–435.
40. Boraschi D, Del Giudice G, Dutel C, et al. Ageing and immunity. Addressing immune senescence to ensure healthy ageing. Conference report. *Vaccine* 2010;28:3627–3631.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:****Bogdan Mazur,**

Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii Wydziału Lekarskiego  
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze  
tel. 506 27 32 38  
e-mail: bmazur@sum.edu.pl

Nadesłano: 28.04.2015

Zaakceptowano: 15.09.2015

## Zespół Nelsona

### Nelson's Syndrome

**Robert Krysiak, Agnieszka Kędzia, Bogusław Okopień**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

#### STRESZCZENIE

Zespół Nelsona jest rzadkim schorzeniem, w którym stwierdza się powiększenie gruczolaka przysadki w następstwie obustronnej adrenaektomii z powodu ACTH-zależnej postaci zespołu Cushinga. Przyjmuje się, iż do jego wystąpienia dochodzi u około 8–38% osób po usunięciu nadnerczy, przy czym występuje częściej w młodszych grupach wiekowych. Zespół charakteryzuje hiperpigmentacja skóry oraz bardzo wysokie stężenia ACTH. Patofizjologia zespołu jest ciągle nie do końca poznana i nie wiadomo, jakie czynniki stymulują u tych pacjentów wzrost komórek korykotropowych. Obecnie zespół jest rozpoznawany we wcześniejszych stadiach i dlatego jego manifestacja kliniczna jest mniej charakterystyczna niż w przeszłości. Ciągle jednak obserwuje się przypadki pełnoobjawowego zespołu Nelsona, stanowiącego wynik masywnego wzrostu guza oraz wytwarzania bardzo dużych ilości ACTH. Z uwagi na ograniczoną skuteczność farmakoterapii leczenie zespołu Nelsona obejmuje głównie postępowanie chirurgiczne i radioterapię. Pomimo braku oficjalnych rekomendacji, właściwym wydaje się wykonywanie badań obrazowych przysadki i ocena stężenia omawianego hormonu u wszystkich osób po obustronnej adrenaektomii, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku lat od zabiegu. Celem artykułu jest omówienie współczesnych poglądów dotyczących etiopatogenezy, obrazu klinicznego, diagnostyki i leczenia zespołu Nelsona.

**Słowa kluczowe:** zespół Nelsona, zespół Cushinga, adrenaektomia, etiopatogeneza, diagnostyka różnicowa, leczenie

#### ABSTRACT

Nelson's syndrome is a rare condition defined by enlargement of a pituitary adenoma following bilateral adrenalectomy for treatment of Cushing disease. Nelson's syndrome occurs at an incidence of 8–38% and is more frequent in younger people. This syndrome is characterized by skin hyperpigmentation and very high circulating levels of adrenocorticotrophic hormone. The pathophysiology of the disease is still not fully understood, and it is unknown what factors drive corticotroph cells in these patients. Presently, the syndrome is diagnosed at earlier stages and therefore its clinical manifestation is less typical than in the past. However, we can still find cases of full-blown Nelson's syndrome, resulting from massive tumor growth and dramatically increased production of adrenocorticotrophic hormone. Treatment of this syndrome largely consists of surgery and/or radiotherapy because of the limited effectiveness of pharmacotherapy. Although no guidelines have been published, it is reasonable to perform pituitary imaging and to assess adrenocorticotrophic hormone in all patients, particularly during the first years after bilateral adrenalectomy. The purpose of this paper is to review the current views on the etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of Nelson's syndrome.

**Key words:** Nelson's syndrome, Cushing's syndrome, adrenalectomy, etiopathogenesis, differential diagnosis, treatment

**Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 397-405**

#### WSTĘP

Opis pierwszego przypadku zespołu Nelsona został opublikowany w 1958 roku przez Nelsona i wsp. [1]. Autorzy opisali współistnienie gruczolaka chromofobowego przysadki, nasilonej pigmentacji skóry oraz wysokiego i nieulegającego obniżeniu pod wpływem deksametazonu stężenia ACTH w osoczu, do rozwoju których doszło w następstwie obustronnej adrenaektomii u młodej kobiety z chorobą Cushinga. Uzyskane wyniki zinterpretowali jako efekt braku ujemnego sprzężenia zwrotnego funkcji komórek korykotropowych w warunkach nieprawidłowo niskiego wytwarzania kortyzolu [1]. Poglądy autorów zostały przyjęte z dużą ostrożnością i były przedmiotem dyskusji aż do

następnego roku, w którym Salassa i wsp. [2] opisali 12 pacjentów z chorobą Cushinga i gruczolakiem chromofobowym, u których obecna była melanoza skóry i błon śluzowych rozwijająca się w następstwie adrenaektomii. U 3/4 z nich istniały dowody na obecność guza przysadki przed zabiegiem [2]. W roku 1960 grupa badaczy pod kierunkiem Nelsona opisała kolejnych 9 pacjentów z podobnym obrazem klinicznym [3] i od tego mniej więcej czasu w piśmiennictwie spotyka się określenie zespołu Nelsona.

Niewątpliwie w ciągu ostatnich lat obserwuje się spadek częstości występowania zespołu Nelsona. Wydaje się, iż w głównej mierze jest to konsekwencją poprawy w zakresie diagnostyki

laboratoryjnej i obrazowej, jak również leczenia zespołu Cushinga [4]. Wprowadzenie czułych metod oceny ACTH, wprowadzenie rezonansu magnetycznego o wysokiej rozdzielczości, coraz częstsze wykonywanie zabiegu cewnikowania zatoki skalistej dolnej, a także poprawa w zakresie zabiegów na zatoce klinowej i radioterapii przysadki bardzo znacznie ograniczyły wskazania do wykonywania adrenalektomii w ACTH-zależnej postaci zespołu Cushinga, a więc tym samym wyeliminowały u wielu pacjentów podstawowy warunek wystąpienia tego zespołu [5]. Ponieważ jednak nowe przypadki zespołu Nelsona są wciąż rozpoznawane, zaś obraz kliniczny różni się od opisywanego uprzednio, autorzy pracy zdecydowali się przedstawić współczesne poglądy na patogenezę, obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie tego zespołu.

## ZAPADALNOŚĆ

Brakuje jednolitych danych na temat częstości występowania zespołu Nelsona. Z uwagi na niewielką zapadalność dane dotyczące częstości występowania pochodzą z obserwacji obejmujących nieduże grupy pacjentów. W opracowaniach zbiorczych częstość rozpoznawania zespołu Nelsona mieści się w szerokim zakresie od 8 do 38% [6, 7]. Niektórzy autorzy podają jednak jeszcze większe wartości sięgające 47% [8]. Wydaje się, iż większa zapadalność dotyczy osób w młodszym wieku [8, 9]. Podane powyżej duże różnice w zakresie zapadalności na zespół Nelsona stanowiąc mogą efekt postępu w zakresie diagnostyki laboratoryjno-obrazowej i leczenia zabiegowego, co oznacza wcześniejsze rozpoznanie zespołu Cushinga, określenie jego podłoża i w przypadkach uwarunkowanych gruczolakami przysadki wykonanie zabiegu na przysadce, a nie nadnerczach, jak również może być to spowodowane różnicą w badanych populacjach. Największe, gdyż sięgające 25–66%, jest ryzyko rozwoju zespołu Nelsona u dzieci [10, 11]. Niewykluczone, iż związek zespołu Nelsona z wiekiem jest tylko pozorny i stanowi konsekwencję dłuższego średniego okresu przeżycia osób w młodszym przedziale wiekowym. Zgodnie z alternatywnym tłumaczeniem szczególnie duża predyspozycja do występowania zespołu Nelsona w wieku rozwojowym wynika z większej agresywności guzów korykotropowych rozwijających się w tym okresie życia [10, 11]. Schorzenie występuje częściej u kobiet niż mężczyzn i w klasycznej swojej postaci dotyczy najczęściej osób między 30–50 rż. [12]. Większa częstość występowania zespołu Nelsona u kobiet nie wydaje się wynikać ze zwiększonej ich predyspozycji do powyższego powikłania, a jedynie ze znacznie częstszej zapadalności na schorzenie wyjściowe [5]. Nie wykazano natomiast związku pomiędzy ryzykiem wystąpienia zespołu Nelsona a wyjściowym stężeniem ACTH przed adrenalektomią [8]. Duże wątpliwości wzbudza przydatność radioterapii przysadki jako formy prewencji w przypadku obecności tkanki guza wówczas, gdy nie można jej w całości usunąć neurochirurgicznie. Choć w jednym z badań [13] wykazano, iż postępowanie takie zmniejsza ryzyko progresji do zespołu Nelsona, w innych nie obserwowano takiej zależności [14, 15].

## ETIOPATOGENEZA

Zdecydowana większość przypadków zespołu Nelsona jest uwarunkowana powiększeniem się gruczolaka przysadki wytwarzającego ACTH u chorych z ACTH-zależną postacią

zespołu Cushinga uwarunkowaną obecnością guza korykotropowego przysadki u chorego, u których wykonano obustronną adrenalektomię [4, 14]. Z uwagi na fakt, iż podstawową opcją terapeutyczną w takiej postaci zespołu Cushinga jest zabieg operacyjny wykonywany na przysadce z dostępu przez zatokę klinową częstość rozpoznawania zespołu Nelsona uległa w ostatnich latach znacznemu zmniejszeniu [8]. Choć teoretycznie do zespołu Nelsona doprowadzać powinny również leki powodujące farmakologiczną adrenalektomię, jak dotąd brakuje danych, by stosowanie ketokonazolu, metyraponu, etomitatu, mitotanu czy trilostanu powodowało jego wystąpienie. Ponieważ gruczolaki przysadki wytwarzające ACTH są zwykle niewielkich rozmiarów, duża wielkość części guzów w zespole Nelsona dowodzi powiększenia się zmiany guzowatej [14]. W badaniu histopatologicznym gruczolaki przysadki odpowiedzialne za zespół Nelsona są zwykle większe, jak również wykazują zwiększoną tendencję do naciekania w porównaniu z gruczolakami powodującymi zespół Cushinga [16]. Choć w badaniu morfologicznym obraz guzów odpowiedzialnych za zespół Nelsona i zespół Cushinga jest podobny, w przypadku pierwszej grupy guzów nie stwierdza się obecności filamentów typu 1 oraz ziarnistości Crooke'a [16]. Nieobecność tych ziarnistości jest konsekwencją braku hiperkortyzolemii [8]. Obserwuje się jednak cechy proliferacji komórkowej, mitozy oraz polimorfizm komórek i ich jąder [4].

Jak dotąd pozostaje nierozstrzygnięte na ile rozwój zespołu Nelsona stanowi konsekwencję utraty ujemnego sprzężenia zwrotnego, w następstwie którego dochodzi do odhamowania syntezy korykoliberaliny, na ile zaś ma związek ze wzrostem populacji komórek wykazujących cechy agresywnego wzrostu, które nie zostały uprzednio usunięte [8, 17]. Istotnym argumentem przemawiającym za słusznością pierwszego z tych tłumaczeń jest brak różnic w indeksie mitoz czy ekspresji Ki-67 pomiędzy gruczolakami korykotropowymi, które doprowadzają do zespołu Nelsona oraz tymi, których wynikiem jest zespół Cushinga [17].

Z uwagi na fakt, iż zmienione gruczolakowo komórki korykotropowe wykazują zdolność sekrecji ACTH w odpowiedzi na korykoliberalinę, przy czym u niektórych osób odpowiedź ta jest nasiloną, w warunkach obniżenia stężenia kortyzolu dochodzi do odhamowania produkcji korykoliberaliny wykazującej stymulujący wpływ na komórki guza i indukującej jego wzrost [4]. Ponieważ jednak u większości chorych po adrenalektomii z powodu ACTH-zależnej postaci zespołu Cushinga nie stwierdza się występowania zespołu Nelsona, wydaje się, iż istnieją dodatkowe czynniki przyczyniające się do jego rozwoju [4]. Rola w określaniu zachowania się guza spełniać mogą mutacje w genach regulacyjnych lub genach receptora dla glukokortykoidów [8]. Niewykluczone również, iż dodatkowy udział odgrywa wybór niedostatecznej dawki substytucyjnej hydrokortyzonu, czego konsekwencją może być nadmierna stymulacja komórek korykotropowych [14]. W zgodzie z tą hipotezą u niektórych chorych zwraca uwagę brak supresji w teście z dużą dawką deksametazonu wykonywanym przed hipofizektomią [18]. Podstawowe wydzielanie ACTH jest nawet sześciokrotnie większe niż u chorych na zespół Cushinga i towarzyszy mu dziewięciokrotny wzrost pulsacyjnej sekrecji tego hormonu [19].

Zwraca uwagę szczególnie duże ryzyko rozwoju zespołu Nelsona w grupie pacjentów z rakiem przysadki wytwarzającym ACTH. W zestawieniu Landmana i wsp. [20] zagrożenie wystąpieniem zespołu Nelsona w tej grupie pacjentów po adrenalectomii z powodu tego nowotworu wynosiło 45%. Należy podkreślić, iż nowotwór zbudowany z komórek wytwarzających ACTH jest drugą co do częstości, po złośliwym guzie prolaktynowym, hormonalnie czynną postacią raka przysadki [21]. Stąd pomimo dużej rzadkości występowania nowotworów złośliwych tego gruczołu, możliwość takiego charakteru zespołu Cushinga powinna być zawsze brana pod uwagę, zwłaszcza u osób, u których po adrenalectomii dochodzi do ujawnienia się cech zespołu Nelsona.

Opisano ponadto kazuistyczny przypadek zespołu Nelsona, do rozwoju którego doprowadziła obustronna adrenalectomia przeprowadzona u pacjentki z powodu obustronnego guza chromochłonnego nadnerczy wchodzącego w skład zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2B [22]. W opisywanym przypadku, chora otrzymywała leczenie suplementacyjne obejmujące podawanie hydrokortyzonu i fludrokortyzonu. Co ciekawe, dawka hydrokortyzonu, choć odpowiadająca stosowanej w terapii niedoczynności nadnerczy (20 mg/dobę), była zbyt mała, by zahamować sekrecję ACTH, co autorzy tłumaczyli upośledzoną absorpcją, nasilonym metabolizmem lub niedostateczną współpracą w zakresie stosowanego leczenia [22].

## OBJAWY KLINICZNE

Odstęp czasowy pomiędzy adrenalectomią a rozwojem zespołu Nelsona jest indywidualnie zmienny i mieści się w przedziale 0,5–24 lata [8]. W około 20% do jego rozwoju dochodzi w ciągu roku, zaś u 35% osób w ciągu dwóch lat od obustronnej adrenalectomii [18]. Przyjmuje się, iż największe ryzyko rozwoju tego schorzenia jest stwierdzane w ciągu czterech pierwszych lat od zabiegu [16]. Należy wyraźnie podkreślić, iż większa czułość współczesnych technik diagnostyki obrazowej, jak również poprawa leczenia zespołu Cushinga spowodowały, iż obecnie objawy kliniczne omawianego schorzenia występują rzadziej i mają znacznie mniejsze nasilenie niż w dawniej opisywanych przypadkach [8].

Objawy kliniczne zespołu Nelsona stanowią konsekwencję obecności masy guzowatej w przysadce, wykazującej tendencję przekraczania przepływu siodła i naciekania lub ucisku okolicznych struktur przysadki i podwzgórza, jak również nadprodukcji ACTH [15]. Obecność masy guzowatej doprowadza do utraty funkcji przysadki w następstwie ucisku lub zastąpienia tkanki przysadkowej lub kompresji struktur przylegających do dołu przysadkowego przez guza [23, 24]. Przyjmuje się, iż bóle głowy stanowią wynik naprężenia przez zmianę guzowatą opony twardej przepływu siodła [25]. Choć teoretycznie możliwy, mało prawdopodobny jest związek bólów głowy z utrudnieniem odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego, gdyż jedynie w bardzo rzadkich przypadkach kierunek wzrostu guza i jego wymiary umożliwiają zamknięcie otworu Munro w komorze trzeciej [25].

Boczne szerzenie się guza kortykotropowego w kierunku zatoki jamistej doprowadza do objęcia przez proces nowotworowy lub ucisku przebiegających w nim nerwów czaszkowych [26]. Konsekwencją tego może być porażenie nerwu okoruchowego,

bloczkowego i odwodzącego, jak również gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego [26]. Szerzenie się guza ku górze powodować może nacieki bądź uciski drogi wzrokowej bądź podwzgórza [27]. Wynikiem tego są objawy kompresji skrzyżowania wzrokowego, pasma i nerwu wzrokowego. Okresowy lub stały ucisk skrzyżowania wzrokowego jest obserwowany dość często, gdyż ocenia się go na 1/10 do 4/9 przypadków tego zespołu [8]. Zajęcie skrzyżowania wzrokowego objawia się klasycznym niedowidzeniem połowicznym dwuskroniowym lub niedowidzeniem kwadrantowym, uszkodzenie pasma wzrokowego powoduje niedowidzenie połowiczne jednoimienne, zaś uszkodzenie nerwu wzrokowego – zaburzenia widzenia dotyczące tylko jednego oka [27].

Opisano ponadto rzadkie przypadki inwazji opony twardej z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych [14]. Utrudnienie odpływu na drodze mechanicznej płynu mózgowo-rdzeniowego, doprowadzało do wodogłowa [9]. Obserwowano również pojedyncze przypadki udaru przysadki przebiegające z nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym i możliwym zejściem śmiertelnym [9, 28].

Przebarwienia skórne rozwijające się w przebiegu zespołu Nelsona są spowodowane nadmiernym pobudzeniem receptorów melanokortynowych MC1 przez znajdujące się w bardzo wysokim stężeniu ACTH i  $\alpha$ -melanokortynę [14, 18]. Hiperpigmentacja skóry ma najczęściej charakter uogólniony, jednak może rozwijać się wyłącznie lub głównie w obrębie blizn skórnych i miejsc drażnienia skóry, jak również w obrębie błony śluzowej policzków i języka [29]. Niekiedy również dotyczy w szczególności kresy białej, dziąseł, moszny oraz brodawek sutkowych [30]. Przebarwienia te wymagają różnicowania ze zwiększoną pigmentacją obecną w hemochromatozie, mającą jednak zwykle bardziej brązowe zabarwienie, oraz z żółtaczką, którą w przeciwieństwie do zespołu Nelsona charakteryzuje zajęcie twardówek [30].

Innym możliwym efektem ze strony gruczołów wydzielania wewnętrznego jest indukowanie przerostu reszt nadnerczowych. W czasie embriogenezy niewielka populacja komórek kory nadnerczy ulega migracji wzdłuż linii zstępowania gonad tak, iż niektóre z nich mogą one ulegać sekwestracji we wnęce jąder lub rzadziej jajników [31]. W warunkach nadmiernej stymulacji przez ACTH może dochodzić do stymulacji powyższych reszt nadnerczowych, bolesnego powiększenia jąder i oligospermii [32]. U pojedynczych chorych obserwowano przypadki guzów jąder, składających się z hiperplastycznej tkanki kory nadnerczy. W następstwie stymulacji reszt nadnerczowych kortyzolemia może ulec normalizacji, a w kazuistycznych przypadkach sekrecja kortyzolu jest na tyle zwiększona, iż dochodzi do nawrotu objawów klinicznych zespołu Cushinga [31, 32]. Możliwa jest również zwiększona produkcja testosteronu przez te komórki [31]. Choć powyższe objawy dotyczą głównie mężczyzn, opisano przypadek analogicznego guza u kobiety wywodzącego się z okolicy jajnika, którego obecność spowodowała wystąpienie wirylicacji [33].

W przypadku uzyskania przez zmianę odpowiedniej wielkości dochodzić może do objawów niedoczynności przysadki, stanowiącej konsekwencję wyparcia prawidłowej tkanki przysadkowej przez masę guza [4, 14]. W przeciwieństwie do zmian organicznych podwzgórza, guzy przysadki odpowiedzialne za

zespół Nelsona wyjątkowo powodują wystąpienie objawów moczołki prostej [28]. Fakt ten jest tłumaczony dużym oddaleniem od siebie jąder nadwzrostkowych i przykomorowych podwzgórza, a niekiedy również maskowaniem objawów moczołki prostej przez współistniejący niedobór kortyzolu [23].

W bardzo rzadkich przypadkach stwierdza się obecność przerzutów odległych, opisywanych w płucach, wątrobie, węzłach chłonnych, kościach, trzustce, jajnikach oraz niektórych strukturach ośrodkowego układu nerwowego (mózdzek, opony mózgowo, kora mózgowa, rdzeń kręgowy) [8, 14].

## ROZPOZNANIE

Warunkiem rozpoznania zespołu Nelsona jest stwierdzenie u chorego poddanego obustronnej adenalektomii przebarwień skóry, którym towarzyszy wybitnie podwyższone stężenie ACTH w osoczu oraz obecność guza w okolicy siodła tureckiego. Choć podwyższone stężenie ACTH jest niezbędne do postawienia rozpoznania brakuje jednomyślności co do pory dnia, w której należy pobrać krew do oceny stężenia tego hormonu, jak również co do uprzedniego podania rannej dawki glukokortykoidu. Część autorów preferuje ocenę stężenia ACTH w próbkach pobranych o godzinie 8.00 po co najmniej 20 godzinach od zastosowania ostatniej dawki hydrokortyzonu [8]. Jednak poważnym ograniczeniem tego protokołu badawczego jest możliwość pokrywania się uzyskanych wyników ze stwierdzanymi w pierwotnej niewydolności nadnerczy, rozwijającej się po obustronnej adenalektomii w przypadkach nieleczonych lub przy stosowaniu zbyt małych dawek egzogennych glukokortykoidów [34]. W przypadku pierwotnej niedoczynności nadnerczy wysokie stężenie ACTH obniża się jednak bardzo szybko po podaniu hydrokortyzonu [29]. W związku z tym istnieją zwolennicy oceny stężenia ACTH po 2 godzinach od podania rannej dawki hydrokortyzonu [13]. Brakuje jednoznacznie akceptowanego progu odcięcia, powyżej którego rozpoznać można ten zespół. Jako wynik dodatni umożliwiający rozpoznanie zespołu Nelsona przyjmuje się, w zależności od zastosowanego protokołu badawczego wzrost stężenia ACTH na czczo w stosunku do poprzedniego pomiaru o 100 ng/l [8] oraz brak spadku stężenia tego hormonu poniżej 200 ng/l po podaniu hydrokortyzonu [13]. Natomiast inni przyjmują jako próg odcięcia wartość 300 ng/l na czczo w godzinach rannych [35].

U osób spełniających powyższe kryteria wskazane jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego [29]. Uzasadnieniem takiej strategii postępowania są obserwacje Kemink i wsp. [36], którzy obserwowali istnienie korelacji pomiędzy stężeniem ACTH po 24 godzinach od zastosowania substytucji glukokortykoidami a wymiarem zmiany w przysadce. Charakterystyczną, choć rzadko wykorzystywaną w praktyce, cechą umożliwiającą rozpoznanie zespołu Nelsona jest odmienna odpowiedź na podanie kortykoliberyny, która jest wyraźniejsza niż u chorych z zespołem Cushinga i utrzymuje się dłużej [16]. Różnice te tłumaczy się większym wymiarem guza i upośledzonym ujemnym sprzężeniem zwrotnym w stanach niedoboru glukokortykoidów [16].

Stężenie ACTH w osoczu jest znacznie większe niż w ACTH-zależnej postaci zespołu Cushinga, w której mieści się ono w granicach normy lub też jest dyskretnie podwyższone [5]. Zwraca ponadto uwagę wzrost stężenia rzadko oznaczanej w warunkach praktycznych proopiomelanokortyny [16]. Natomiast

rytm dobowy stężeń ACTH jest albo zachowany albo zaburzony w mniejszym stopniu niż w zespole Cushinga [19].

Podobna strategia postępowania powinna obowiązywać chorych po obustronnej adenalektomii wykonywanej pomimo ACTH-zależnego charakteru zespołu Cushinga. Przyjmuje się, iż osoby te powinny być poddawane okresowemu monitorin- gowi obejmującemu ocenę stężenia ACTH w osoczu i badanie rezonansu magnetycznego [37, 38]. Taka strategia postępowania jest uwarunkowana zachowaniem się guzów o tej morfologii. Charakterystyczną cechą stężeń ACTH w osoczu osób z zespołem Nelsona jest bowiem ich progresywny wzrost [18]. Pierwsza ocena powinna być wykonana 3–6 miesięcy od zabiegu, a następnie powtarzana w regularnych odstępach czasu, choć zalecenia nie precyzują czasu trwania tych odstępów [38]. Z uwagi na fakt, iż w większości przypadków progresja wielkości guza kortykotropowego jest obserwowana w trakcie pierwszych czterech lat od adenalektomii, w okresie kilku lat od operacji monitoring pacjentów musi być szczególnie dokładny [8]. Winien trwać jednak całe życie z uwagi na opisane przypadki późniejszej progresji guza [37]. W ośrodku oksfordzkim pierwsze badanie stężenia ACTH w grupie osób poddanych obustronnej adenalektomii ma miejsce wkrótce po zabiegu, następnie po 3 miesiącach, a później w odstępach sześciomiesięcznych przez pierwsze dwa lata a następnie co rok. Natomiast badanie rezonansu magnetycznego jest wykonywane w ciągu pierwszych dwóch lat w odstępie sześciomiesięcznym, a później raz do roku [18].

Ważnym kryterium rozpoznania zespołu Nelsona jest wykazanie w badaniu obrazowym przysadki progresji guza. W tym celu zaleca się zwykle badanie rezonansu magnetycznego głowy z obrazowaniem w sekwencjach T1 i T2 przed i po podaniu gadolinu [16, 39]. Po podaniu tego ostatniego gruczołak wykazuje zwykle tylko niewielkie wzmocnienie, odróżniając się od ulegającemu wyraźnemu wzmocnieniu pozostałemu fragmentowi przysadki [16, 39]. W przypadkach pacjentów, u których uprzednio wykonywano badanie obrazowe głowy istotne jest – zwłaszcza u chorych z guzem rezydualnym – odniesienie do wyników uprzednio wykonanych badań [16]. W przeciwieństwie do większości innych guzów przysadki, guzy wydzielające ACTH i doprowadzające do zespołu Cushinga charakteryzują się małymi rozmiarami i dlatego są one poprawnie rozpoznawane jedynie u około połowy pacjentów. Stąd w celu zwiększenia prawdopodobieństwa ich wykrycia istotne jest wykonywanie badań z dużą rozdzielczością (poniżej 3 mm) i takie same zasady powinny obowiązywać w celu zobrazowania najwcześniejszych stadiów zespołu Nelsona [40].

W ostatnich latach w celu uporządkowania sprzeczności pomiędzy wynikami pochodzącymi z różnych ośrodków grupa autorów z Oxfordu [18] zaproponowała nowe kryteria rozpoznawania zespołu Nelsona, które uwzględniają zarówno obraz radiologiczny, jak i odchylenia biochemiczne. Warunkiem rozpoznania tego zespołu jest stwierdzenie powiększenia wymiarów masy w przysadce i/lub wykazanie stężenia ACTH w osoczu pobranym na czczo o godzinie 8.00 powyżej 500 ng/l oraz wykazanie dynamiki wzrostu stężenia tego hormonu o co najmniej 30% w trzech lub więcej kolejnych pomiarach przeprowadzonych w różnych punktach czasowych od adenalektomii [18].

Z uwagi na najczęściej duże rozmiary guza w badaniu obrazowym przysadki osoby z zespołem Nelsona, zasadne wydaje się



wykluczenie niedoczynności hormonalnych w zakresie innych hormonów produkowanych przez ten gruczoł. W celu oceny funkcji tyreotropowej przysadki należy ocenić stężenie TSH, a w przypadku wątpliwym również stężenia wolnej tyroksyny (i ewentualnie wolnej trijodotyroniny), zaś dla oceny funkcji gonadotropowej przysadki stężenia FSH i LH oraz, jeśli zajdzie taka potrzeba, hormonów płciowych [41]. Ocenę funkcji somatotropowej przysadki przeprowadza się najczęściej w jednym z testów prowokacyjnych, przy czym większość autorów zaleca wykonanie testu z insuliną [41]. Nieprawidłowy wynik tego testu wymaga weryfikacji w drugim teście z zastosowaniem innego bodźca prowokacyjnego (glukagon, somatoliberyna z arginina) [42]. Badaniem przesiewowym w kierunku niedoczynności somatotropinowej przysadki jest ocena stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu-I [42].

Przy dokonywaniu oceny hormonalnej zaleca się również oznaczenie stężenia kortyzolu. Badanie to ma dużą wartość, umożliwiając wykluczenie ektopowego zespołu Cushinga, do którego dochodzi w przebiegu: rakowiaka oskrzela i śródpiersia, raka drobnokomórkowego płuc oraz rzadziej: guzów neuroendokrynnych jelit i trzustki, raka rdzeniastego tarczycy, guza chromochłonnego, gruczolakoraka płuc i międzybłoniaka [43, 44]. Różnicowanie tego stanu, charakteryzującego się hiperpigmentacją skóry i wybitnie podwyższonym stężeniem ACTH w osoczu, z zespołem Nelsona może utrudniać dodatkowo jego nietypowy przebieg kliniczny, a także ewentualną obecność w przysadce zmiany o charakterze *incidentaloma*, której występowanie jest oceniane na około 10% [45].

W tym miejscu warto również wspomnieć iż uznaną, choć obecnie rzadko stosowaną, metodą w diagnostyce ACTH-zależnej postaci zespołu Cushinga jest cewnikowanie zatok skalistych. Umożliwia ono różnicowanie hormonalnie aktywnego gruczolaka przysadki i zespołu ektopowego wydzielania ACTH. Obecność zmiany ogniskowej w przysadce nie wyklucza bowiem ektopowego wydzielania ACTH, które może współistnieć z hormonalnie nieaktywnym gruczolakiem przysadki [46]. Wykazanie w warunkach wyjściowych dwukrotnie wyższego stężenia ACTH we krwi pobranej z zatoki skalistej dolnej niż we krwi obwodowej lub trzykrotnie wyższego w warunkach stymulacji kortykoliberyną dowodzi obecności gruczolaka kortykotropowego, zaś brak takiego gradientu przemawia za wytwarzaniem ACTH poza przysadką [46].

Z uwagi na możliwość bocznej lokalizacji gruczolaka przysadki oraz warianty unaczynienia żylnego cewnikowanie powinno mieć zawsze charakter obustronny. Porównanie stosunku gradientów po obu stronach, z wyznaczeniem tzw. wskaźnika lateralizacji ułatwia ponadto położenie gruczolaka, zwłaszcza małych rozmiarów, w przysadce. Współczynnik lateralizacji wynoszący co najmniej 1,4 przed podaniem kortykoliberyny lub po nim sugeruje boczna lokalizację gruczolaka, natomiast niższy wskazują na jego położenie w środkowej części przysadki [46].

## PRZEBIEG I ROKOWANIE

Dwoma najważniejszymi czynnikami predykcyjnymi rozwoju zespołu Nelsona jest stężenie ACTH po adenektomii oraz krótki czas trwania zespołu Cushinga przed adenektomią [8]. Przyjmuje się, iż stężenie ACTH w rok po usunięciu nadnerczy

jest najlepiej udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu Nelsona [13, 14], jednak jak dotąd nie opracowano jednoznacznego progu odcięcia. Wydaje się, iż szczególnie duże ryzyko zespołu Nelsona dotyczy osób ze stężeniem ACTH po roku od zabiegu przekraczającym 1000 ng/l [8]. Niemniej jednak w jednym z opracowań u 42% osób po całkowitej obustronnej adenektomii obserwowano przetrwale podwyższone (powyżej 200 ng/l) stężenie tego hormonu, chociaż do rozwoju objawów zespołu Nelsona dochodziło tylko u niewielkiej grupy pacjentów [15]. Przyczyną zależności pomiędzy szybkością wzrostu a ryzykiem rozwoju zespołu Cushinga jest najprawdopodobniej różny potencjał wzrostowy guzów. Guzy rozpoznawane późno mają najczęściej charakter wolno rosnących gruczolaków, natomiast guzy cechujące się szybką progresją objawów wykazują szybszy wzrost i tendencję do inwazji [4]. Osoby z niepowiększonym siodłemkiem tureckim mogą charakteryzować się mniejszym ryzykiem zespołu Nelsona [8].

Nie zostało jak dotąd ustalone czy ciąża wpływa na przebieg zespołu Nelsona. W badaniu obejmującym 45 kobiet, u 4 z nich obserwowano ujawnienie się guza przysadki w okresie ciąży [9]. Dostępne są ponadto pojedyncze opisy przypadków innych pacjentek z zespołem Nelsona, do rozwoju którego doszło w czasie ciąży [47]. Analiza czynności komórek kortykotropowych przysadki kobiet w ciąży wykazała, iż pomimo wyższego wyjściowego stężenia ACTH w osoczu i możliwości powiększenia wymiarów guza kortykotropowego ciąża nie wpływa na szybkość akceleracji wzrostu guza [48].

W bardzo rzadkich przypadkach opisywano transformację nowotworową zespołu Nelsona, której towarzyszyła obecność przerzutów odległych [8]. Ich obecność jest wybitnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [8].

## PREWENCJA I LECZENIE

Jedynym w pełni efektywnym sposobem zminimalizowania ryzyka wystąpienia zespołu Nelsona jest ograniczanie wskazań do obustronnej adenektomii. Choć argumentem przemawiającym za jej wykonywaniem jest wysoka efektywność (96–100%) [16], jak również uzyskanie szybkiego ustąpienia objawów zespołu Cushinga, obustronna adenektomia jest związana ze znacznie większą chorobowością w stosunku do leczenia przezklinowego oraz radioterapii [5]. Stąd zabieg ten nie powinien być traktowany jako metoda leczenia z wyboru ACTH-zależnej postaci zespołu Cushinga, nawet w przypadku utrzymywania się objawów lub ich nawrotu, kiedy zaleca się raczej reoperację z ewentualnym zastosowaniem radioterapii lub radiochirurgii [38]. Obustronną adenektomię należy jednak rozważyć u pacjentów z utrzymującą się pomimo takiego leczenia hiperkortyzolemią, u których leki adrenostatyczne nie są wystarczająco efektywne lub leki te powodują objawy uboczne uniemożliwiające dalsze ich stosowanie, jako postępowanie alternatywne do przewlekłej farmakoterapii po radioterapii przysadki, jak również u kobiet pragnących podtrzymać płodność bez konieczności indukcji owulacji [38]. Jest ona również wykonywana w przypadku nieresekcyjności zmiany, nieuwiadczeniu zmiany pomimo przeprowadzenia kompleksowej diagnostyki biochemiczno-obrazowej i w stanach zagrożenia życia [16]. Natomiast w przeciwieństwie do leczenia, nie zaleca się rutynowego wykonywania radioterapii w prewencji zespołu

Nelsona [38]. Przemawia za tym nieudokumentowany wpływ tej formy terapii na progresję wielkości guza [38]. Niektórzy autorzy decydują się jednak na prewencyjną radioterapię wówczas, gdy adrenalectomia wykonywana jest pomimo obecności zmiany guzowatej w przysadce, zaś rezygnują z niej, gdy masy tej nie daje się uwidocznic [18].

Dostępne obecnie opcje leczenia zespołu Nelsona obejmują: leczenie operacyjne, radioterapię oraz farmakoterapię. Podstawową formą leczenia zespołu Nelsona jest postępowanie neurochirurgiczne. Charakter zabiegu jest uwarunkowany wielkością zmiany guzowatej i jej lokalizacją. Dawniej, gdy dominowały duże guzy wykazujące tendencję naciekania okolicznych struktur, i znacznie rzadziej obecnie, zabieg przeprowadza się głównie metodą otwartej kraniotomii. Postępowanie takie w pełnoobjawowym zespole Nelsona polega najczęściej na wykonaniu hipofizektomii z przyjęciem akceptowanie wysokiego ryzyka rozwoju niedoczynności przysadki czy moczówki prostej [14]. Obecnie, gdy tylko co 3. zmiana wykazuje cechy ekspansji nadsiodłowej [16], u wielu pacjentów istnieje możliwość wykonania operacji z dostępu przez zatokę klinową. W przeciwieństwie do dawniej opisywanych przypadków zespołu Nelsona, wymiary guza mogą nawet odpowiadać kryteriom mikrogruczolaka [18]. W takich przypadkach dąży się do usunięcia całej tkanki guza [16]. Sukces leczenia operacyjnego zależy również od lokalizacji guza względem otaczających tkanek [17]. Skuteczność leczenia operacyjnego jest oceniana na 10–70%, przy czym lepsze wyniki obserwuje się w przypadku małych guzów i wówczas, gdy nie dochodzi do pozasiodłowej ekspansji guza [49]. W tym miejscu warto nadmienić, iż inwazja zatok jamistych przez gruczolaka nie jest przeciwwskazaniem do operacji. Obecnie na drodze kraniotomii pterionalnej w niektórych ośrodkach neurochirurgicznych otwiera się zatoki jamiste i usuwa tkankę patologiczną. Wyniki pięciu opublikowanych serii pacjentów przemawiają za tym, iż leczenie neurochirurgiczne poprawia bądź przywraca prawidłowe pole widzenia, powoduje zmniejszenie stopnia hiperpigmentacji, normalizuje stężenie ACTH u niecałych 50% pacjentów, natomiast u 20–30% z nich w celu kontroli wzrostu guza wymagana jest dodatkowa radioterapia [28]. Ryzyko wystąpienia niedoczynności płata przedniego przysadki może sięgać 69%, zaś trwałej moczówki prostej 38% [16]. Moczówka prosta występuje więc znacznie częściej niż przed zabiegiem, co przypisać można okołooperacyjnemu uszkodzeniu podwzgórza lub lejka [50]. Inne powikłania, do których należą: wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz uszkodzenie nerwów czaszkowych, występują znacznie rzadziej [29].

W przypadku obecności gruczolaka wykazującego cechy inwazyjności, zwłaszcza gdy kolejne badania obrazowe wykazują cechy progresji guza, wskazane jest rozważenie radioterapii – albo klasycznej albo też z wykorzystaniem technik radiochirurgii stereotaktycznej, przy czym o wyborze odpowiedniej opcji decydować powinna wielkość zmiany i jej lokalizacja [38]. Radioterapia wydaje się być również postępowaniem z wyboru w leczeniu chorych, u których pomimo zabiegu operacyjnego doszło do wznowy [51]. Jest ona ponadto stosowana w guzach naciekających oponę twardą i zatokę jamistą, w których radykalne leczenie zabiegowe nie zawsze jest możliwe [51].

Ograniczeniem radioterapii jest powolny początek działania (zmniejszenie wymiarów guza może wystąpić dopiero po kilku

miesiącach a nawet latach) [52]. Radioterapia zwiększa również ryzyko niewydolności przysadki mózgowej jak również może powodować neuropatię nerwu wzrokowego (u większości osób następuje poprawa funkcji wzrokowych) [51]. Ponadto napromieniowanie czaszki doprowadzać może do martwicy ogniskowej ośrodkowego układu nerwowego, waskulopatii małych naczyń krwionośnych istoty szarej, jak również zwiększonego ryzyka karcinogenezy u dzieci [52]. Zwiększone jest również ryzyko niedoczynności płata przedniego przysadki [17]. W przypadku radioterapii zewnętrznej zastosowanie znajduje najczęściej dawka łączna 45–54 Gy podawana w dawkach frakcjonowanych po 1,8–2,0 Gy [53]. Choć w tych warunkach większość guzów ulega regresji, opisano przypadki powiększenia się ich wymiarów pomimo zastosowania tej opcji terapii [29, 54]. Zmniejszenie wielkości guza w wyniku radioterapii u chorych poddanych nieudanej operacji przez zatokę klinową jest oceniane na 53–83%, natomiast powiększenie zmiany, pomimo radioterapii, ma miejsce w 0–17% przypadków [28].

Spośród współczesnych technik radioterapii małoinwazyjnej, najlepiej przebadana pod kątem stosowania w leczeniu zespołu Nelsona jest radiochirurgia stereotaktyczna z zastosowaniem noża gamma, podawana do małego precyzyjnie określonego miejsca, której celem jest zniszczenie lub inaktywacja tkanki docelowej [55]. W porównaniu z klasyczną radiacją umożliwia ona bardziej precyzyjne dawkowanie radiacji i tym samym poprawę kontroli wielkości guza z równoczesnym zmniejszeniem wczesnych i późnych powikłań radiacji [56]. Radiochirurgia jest zwykle rezerwowana dla zmian o średnicy do 3 cm, zlokalizowanych w odległości co najmniej 3 do 5 mm od skrzyżowania wzrokowego i nerwów wzrokowych [55]. Uprzednia radioterapia zewnętrzna nie wyklucza radiochirurgii stereotaktycznej, jednak dawka kumulacyjna na skrzyżowanie wzrokowe nie może przekroczyć dawki dopuszczalnej [17]. W największym, jak dotąd, zestawieniu oceniającym efektywność radioterapii, obejmującym grupę 22 chorych, u 12 pacjentów obserwowano zahamowanie wzrostu guza, podczas gdy u 8 z nich wielkość guza nie ulegała zmianie [57]. Niestety leczenie to wiązało się z ryzykiem wystąpienia późnej niedoczynności przysadki oraz porażenia nerwów czaszkowych [55]. W zestawieniach zbiorczych remisję stwierdzano w 63–73% [28]. Oznacza to, iż klasyczna radioterapia oraz radiochirurgia stereotaktyczna charakteryzują się porównywalną efektywnością. W końcu istnieją pojedyncze opisy pacjentów z zespołem Nelsona, u których zastosowano brachyterapię, polegającą na dojamowym podawaniu  $^{90}\text{Y}$  i/lub złota  $^{198}\text{Au}$  [58].

Choć stężenie ACTH w zespole Nelsona można obniżyć przez stosowanie ponadfizjologicznych dawek glukokortykoidów [59], postępowanie takie wiąże się z istotnym ryzykiem rozwoju jatrogennego zespołu Cushinga i dlatego nie znajduje większego zastosowania. Objawy tego zespołu były obserwowane nawet wówczas, gdy pacjent w miejsce hydrokortyzonu lub deksametazonu otrzymywał inny związek steroidowy – niwazol [60]. Dlatego obecnie preferuje się inne, bezpieczniejsze, opcje terapeutyczne, choć żadna z nich nie ma wystarczająco dobrze udokumentowanej efektywności.

Podjęmowano próby leczenia zespołu Nelsona agonistami dopaminy, choć badania ograniczały się do podawania bromokryptyny i kabergoliny. W przeprowadzonych badaniach

dawkowanie leków u poszczególnych chorych było zindywidualizowane w oparciu o odpowiedź kliniczną i tolerancję leczenia. Bardziej obiecujące wyniki obserwowano w przypadku stosowania kabergoliny [61, 62]. Lek ten normalizował stężenie ACTH, powodując równocześnie stabilizację wielkości [62] lub remisję [51] gruczolaka przysadki w badaniu rezonansu magnetycznego. Wskutek wysokiego powinowactwa do receptorów dopaminergicznych, dłuższego czasu zajmowania miejsc receptorowych i wolniejszej eliminacji z przysadki kabergolina wykazuje najsilniejszy wpływ w leczeniu guzów prolaktynowych, a także ma przewagę w stosunku do bromokryptyny w leczeniu hormonalnie nieaktywnych guzów przysadki i guzów odpowiedzialnych za akromegalię [63], co może stanowić dodatkowy argument za preferencją tego leku również w zespole Nelsona. Stosowanie kabergoliny wiąże się z ryzykiem uszkodzenia zastawek serca, choć ma to miejsce w przypadku podawania leku w dawce średnio dziesięciokrotnie większej od stosowanej w zespole Nelsona [64]. Natomiast efekt podawania bromokryptyny był niewielki i dlatego nie zaleca się jej stosowania w terapii chorych z tym zespołem [61].

Alternatywną formą farmakoterapii zespołu Nelsona jest stosowanie analogów somatostatyny. Dwa najczęściej stosowane na rynku analogi, oktreotydy i lanreotydy, wykazują wysokie powinowactwo do receptorów SSTR2 i mniejsze do SSTR5 [65]. Z powyższego względu ich efektywność w leczeniu zespołu Cushinga jest nieduża, gdyż komórki gruczolaka korytkotropowego przysadki wykazują na swojej powierzchni głównie receptory typu SSTR5 [65]. W przeciwieństwie do zespołu Cushinga stosowanie oktreotydy powodowało obniżenie sekrecji ACTH i poprawę jakości życia, choć wpływ na wielkość zmiany był niewielki [66, 67]. W ostatnich latach pojawiły się jednak korzystne dane na temat możliwości stosowania w leczeniu ACTH-zależnej postaci zespołu Cushinga pasireotydu, który wykazuje szerszy profil receptorowy, związany z pobudzeniem receptorów: SSTR1, SSTR2, SSTR3 oraz SSTR5. Niedawno ukazał się opis przypadku, w którym pokazano, iż pasireotydy, podawany w postaci preparatu o przedłużonym działaniu, poprawił stan kliniczny oraz spowodował dziesięciokrotne obniżenie stężenia ACTH w osoczu 55-letniej kobiety z zespołem Nelsona [68].

Obecność receptora PPAR- $\gamma$  w komórkach wytwarzających ACTH, szczególnie w przypadku ich transformacji nowotworowej, jak również obiecujące wyniki badań na zwierzętach z zastosowaniem aktywatorów tego receptora, budziły nadzieje na korzyści z ich stosowania w zespole Nelsona [69]. Niestety rozyglitazon nie wykazywał wpływu na stężenie ACTH i wielkość guza powodującego objawy zespołu Nelsona, co przemawia przeciwko istotnej odpowiedzi klinicznej i biochemicznej u ludzi [70]. Kwas walproinowy, lek hamujący wychwyty kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego, powodować może u nielicznych chorych niewielkie obniżenie stężenia ACTH bez istotnego wpływu na wielkość zmiany [71, 72]. Choć antagoniści receptorów serynowych ketanseryna, ritanseryna oraz cyproheptadyna mogą powodować pewien spadek sekrecji ACTH, nie dowiedziono wpływu ich przewlekłego stosowania na wzrost guza u chorych z zespołem Nelsona [61, 73]. Spośród leków coraz częściej stosowanych w farmakoterapii w ostatnich latach zwrócono uwagę na możliwość wykorzystania temolozomidu. Jest on związkiem alkilującym, łatwo przenikającym przez barierę krew-mózg,

wykorzystywanym w terapii raka przysadki. W pojedynczych publikacjach w przypadku zespołu Nelsona obserwowano korzystny efekt tego leku polegający na regresji wielkości zmiany oraz spadku stężenia ACTH w osoczu [17].

Przedstawione powyżej wątpliwości przemawiają jednak za tym, iż w chwili obecnej farmakoterapia powinna być traktowana jako postępowanie uzupełniające leczenie neurochirurgiczne i/lub radioterapię, nie zaś jako leczenie z wyboru.

## PODSUMOWANIE

Zespół Nelsona stanowi jeden z najbardziej reprezentatywnych przykładów jatrogennych schorzeń gruczolów wydzielania wewnętrznego. Obserwowany na przestrzeni kilkudziesięciu lat spadek liczby nowych przypadków tego zespołu, uwarunkowany poprawą w zakresie diagnostyki i leczenia zespołu Cushinga, obrazuje postęp dokonany w celu lepszego poznania regulacji funkcji gruczolów endokrynnych. W związku z możliwością przewidywania wystąpienia powyższego schorzenia, osoby z gruczolakiem przysadki wydzielającym ACTH, u których zdecydowano się na wykonanie obustronnej adrenalectomii powinny być poddawane okresowym wizytom kontrolnym, których celem jest ocena obrazowa przysadki oraz ocena aktywności hormonalnej osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Złożone objawy kliniczne pełnoobjawowego zespołu Nelsona i wynikające z nich powikłania nakazują minimalizację liczby zabiegów obustronnego usunięcia nadnerczy do jedynie niezbędnych, jak również nakazują wykrywanie obecności tego zespołu na możliwie najwcześniejszych etapach jego rozwoju. Z powyższego względu w ostatnich latach zaleca się zaostrzenie kryteriów jego rozpoznawania, dzięki którym możliwe będzie wykazywanie przede wszystkim zmian odpowiadających mikrogruczolakom. Wcześniejsze bowiem rozpoznanie zespołu Nelsona i zastosowanie odpowiedniego leczenia ułatwiają wykonanie zabiegu operacyjnego (i radioterapii), co przekłada się na większą efektywność takiego postępowania w porównaniu z leczeniem dużych guzów wykazujących tendencję naciekanie przyległych tkanek.

## PIŚMIENICTWO

1. Nelson DH, Meakin JW, Deally JB, Matson DD, Emmerson K, Thorn GW. ACTH-producing tumor of the pituitary gland. *N Engl J Med.* 1958;259:161–164.
2. Salassa RM, Kearns TP, Kernohan JW, Sprague RG, Maccarty CS. Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1959;19:1523–1539.
3. Nelson DH, Meakin JW, Thorn GW. ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann Intern Med.* 1960;52:560–569.
4. Assié G, Bahurel H, Bertherat J, Kujas M, Legmann P, Bertagna X. The Nelson's syndrome... revisited. *Pituitary.* 2004;7:209–215.
5. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605–1617.
6. Kemink L, Pieters G, Hermus A, Smals A, Kloppenborg P. Patient's age is a simple predictive factor for the development of Nelson's syndrome after total adrenalectomy for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;9:87–889.
7. Howlett TA, Plowman PN, Wass JAH, Rees LH, Jones AE, Besser GM. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. *Clin Endocrinol.* 1989;1:9–323.
8. Assié G, Bahurel H, Coste J, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2007;2:72–179.

9. Kasperlik-Zaluska AA, Nielubowicz J, Wislawski J. et al. Nelson's syndrome: incidence and prognosis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1983;9:93–698.
10. Hopwood NJ, Kenny FM. Incidence of Nelson's syndrome after adrenalectomy for Cushing's disease in children: results of a nationwide survey. *Am J Dis Child.* 1977;31:1353–1356.
11. Thomas CG, Smith AT, Benson M, Griffith J. Nelson's syndrome after Cushing's disease in childhood: a continuing problem. *Surgery.* 1984;6:067–1077.
12. Sterling N, Hall MR. Chromophobe adenoma of the pituitary with Cushing's syndrome and skin pigmentation. *Postgrad Med J.* 1979;5:64–566.
13. Jenkins PJ, Trainer PJ, Plowman PN, et al. The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:65–171.
14. Pereira MA, Halpern A, Salgado LR, et al. A study of patients with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 1998;9:33–539.
15. McCance DR, Russell CF, Kennedy TL, Hadden DR, Kennedy L, Atkinson AB. Bilateral adrenalectomy: low mortality and morbidity in Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 1993;9:315–321.
16. Banasiak MJ, Malek AR. Nelson syndrome: comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurosurg. Focus.* 2007;23:E13.
17. Moyes VJ, Alusi G, Sabin HI, et al. Treatment of Nelson's syndrome with temozolomide. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:115–119.
18. Barber TM, Adams E, Ansoorge O, Byrne JV., Karavitaki N, Wass JA. Nelson's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010;63:95–507.
19. van Aken MO, Pereira AM, van den Berg G, Romijn JA, Veldhuis JD, Roelfsema F. Profound amplification of secretory burst mass and anomalous regularity of ACTH secretory process in patients with Nelson's syndrome compared with Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 2004;60, 765–772.
20. Landman RE, Horwith M, Peterson RE, Khandji AG, Wardlaw SL. Long-term survival with ACTH-secreting carcinoma of the pituitary: a case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3084–3089.
21. Heaney AP. Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3649–3660.
22. Gundgurthi A, Kharb S, Garg MK. What is in a name: is it Nelson's syndrome? *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:860–861.
23. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol.* 2004;29:241–275.
24. Pickett CA. Diagnosis and management of pituitary tumors: recent advances. *Prim Care* 2003;30:765–789.
25. Levy MJ, Matharu M, Goadsby PJ. Chronic headache and pituitary tumors. *Curr Pain Headache Rep.* 2008;12:74–78.
26. Liu JK, Weiss MH, Couldwell WT. Surgical approaches to pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2003;14:3–107.
27. Chhabra VS, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of pituitary tumors. *Compr Ophthalmol Update.* 2006;7:225–240.
28. Kelly PA, Samandouras G, Grossman AB, Afshar F, Besser GM, Jenkins PJ. Neurosurgical treatment of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5465–5469.
29. Munir A, Newell-Price J. Nelson's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1392–1396.
30. Moyer GN, Terezhalmay GT, O'Brian JT. Nelson's syndrome: another condition associated with mucocutaneous hyperpigmentation. *J Oral Med.* 1985;40:13–17.
31. Shekarriz M, Schneider C, Sabaneh E, Kempter F, Waldherr R. Excessive testosterone production in a patient with Nelson syndrome and bilateral testicular tumors. *Urol Int.* 1996;56:200–203.
32. Johnson RE, Scheithauer B. Massive hyperplasia of testicular adrenal rests in a patient with Nelson's syndrome. *Am J Clin Pathol.* 1982;77:501–507.
33. Verdonk C, Guerin C, Lufkin E, Hodgson SF. Activation of virilizing adrenal rest tissues by excessive ACTH production. An unusual presentation of Nelson's syndrome. *Am J Med.* 1982, 73:455–459.
34. Krysiak R, Okopień B. Niedoczynność nadnerczy. *Wiad Lek.* 2012;65:108–123.
35. Thompson SK, Hayman AV, Ludlam WH, Deveney CW, Loriaux DL, Sheppard BC. Improved quality of life after bilateral laparoscopic adrenalectomy for Cushing's disease: a 10-year experience. *Ann. Surg.* 2007;245:790–794.
36. Kemink SA, Grotenhuis JA, De Vries J, Pieters GF, Hermus AR, Smals AG. Management of Nelson's syndrome: observations in fifteen patients. *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 2001;54:45–52.
37. McLaughlin N, Kassam AB, Prevedello DM, Kelly DF. Management of Cushing's disease after failed surgery - a review. *Can J Neurol Sci.* 2011;38:12–21.
38. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2454–2462.
39. Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:403–421.
40. Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ. The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:1183–1190.
41. Auernhammer CJ, Vlotides G. Anterior pituitary hormone replacement therapy - a clinical review. *Pituitary.* 2007;10:1–15.
42. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:235–261.
43. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11:117–126.
44. Isidori AM, Kaltsas GA, Grossman AB. Ectopic ACTH syndrome. *Front Horm Res.* 2006;35:143–156.
45. Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:47–68.
46. Deipolyi AR, Hirsch JA, Oklu R. Bilateral inferior petrosal sinus sampling. *J Neurointerv Surg.* 2012;4:215–218.
47. Surrey ES, Chang RJ. Nelson's syndrome in pregnancy. *Fertil Steril.* 1985;44:548–551.
48. Jornayvaz FR, Assie G, Bienvenu-Perrard M. et al. Pregnancy does not accelerate corticotroph tumor progression in Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E658–E662.
49. Kelly DF. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's syndrome. *Neurosurg Focus.* 2007;23:E5.
50. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 1999;50:431–439.
51. Vance ML. Cushing's disease: radiation therapy. *Pituitary* 2009;12:11–14.
52. Rogers LR. Neurologic complications of radiation. *Continuum (Minneap. Minn.)* 2012;18:343–354.
53. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 1997;336:172–177.
54. Howlett TA, Plowman PN, Wass JA, Rees LH, Jones AE, Besser GM. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. *Clin Endocrinol.* 1989;31:309–323.
55. Jagannathan J, Yen CP, Pouratian N, Laws ER, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a comprehensive review of indications, techniques and long-term results using the gamma knife. *J Neurooncol.* 2009;92:345–356.
56. Ganz JC. Complications of gamma knife neurosurgery and their appropriate management. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;116:37–146.
57. Mauermann WJ, Sheehan JP, Chernavsky DR, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma knife surgery for adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary adenomas after bilateral adrenalectomy. *J Neurosurg.* 2007;106:988–993.
58. Molinatti GM, Limone P, Porta M. Treatment of Cushing's disease by interstitial pituitary irradiation: short- and long-term follow-up. *Panminerva Med.* 1995;37:1–7.

59. Evang JA, Bollerslev J, Casar-Borota O, Lekva T, Ramm-Petersen J, Berg JP. Different levels of various glucocorticoid-regulated genes in corticotroph adenomas. *Endocrine*. 2013;44:220–227.
60. Ball JA, Williams G, Yeo TH, Joplin GF. Effect of nivazol in Nelson's syndrome. *Postgrad Med J*. 1988;64:220–221.
61. Casulari LA, Naves LA, Mello PA, Pereira Neto A, Papadia C. Nelson's syndrome: complete remission with cabergoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment. *Horm Res*. 2004;62:300–305.
62. Shraga-Slutsky I, Shimon I, Weinshtein R. Clinical and biochemical stabilization of Nelson's syndrome with long-term low-dose cabergoline treatment. *Pituitary*. 2006;9:151–154.
63. Iván G, Szigeti-Csúcs N, Oláh M, Nagy GM, Góth MI. Treatment of pituitary tumors: dopamine agonists. *Endocrine*. 2005;28:101–110.
64. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E.: Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007;356:29–38.
65. de Bruin C, Feelders RA, Lamberts SW, Hofland LJ. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's Syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10:91–102.
66. Arregger AL, Cardoso EM, Sandoval OB, et al. Hormonal secretion and quality of life in Nelson syndrome and Cushing disease after long acting repeatable octreotide: a short series and update. *Am J Ther*. 2012, Jul 19.
67. Kelestimir F, Utas C, Ozbakir O, Selçuklu A, Kandemir O, Ozcan N. The effects of octreotide in a patient with Nelson's syndrome. *Postgrad Med J*. 1996;72:53–54.
68. Katznelson L. Sustained improvements in plasma ACTH and clinical status in a patient with Nelson's syndrome treated with pasireotide LAR, a multireceptor somatostatin analog. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1803–1807.
69. Heaney AP, Fernando M, Yong WH, Melmed S. Functional PPAR- $\gamma$  receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas. *Nat Med*. 2002;8:12811–1287.
70. Munir A, Song F, Ince P, Walters SJ, Ross R, Newell-Price J. Ineffectiveness of rosiglitazone therapy in Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1758–1763.
71. Dornhorst A, Jenkins JS, Lamberts SW, et al. The evaluation of sodium valproate in the treatment of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:985–991.
72. Reincke M, Allolio B, Kaulen D, Jaurisch-Hancke C, Winkelmann W. The effect of sodium valproate in Cushing's disease, Nelson's syndrome and Addison's disease. *Klin Wochenschr* 1988;66:686–689.
73. Sonino N, Fava GA, Fallo F, Franceschetto A, Belluardo P, Boscaro M. Effect of the serotonin antagonists ritanserin and ketanserin in Cushing's disease. *Pituitary*. 2000;3:55–59.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:****Agnieszka Kędzia**

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

Nadesłano: 03.04.2015

Zaakceptowano: 15.09.2015

## Izolowana endometrioza pęcherza moczowego – opis przypadku

### Isolated vesical endometriosis – a case report

Maciej Pliszkiwicz, B. Paweł Siekierski, Monika Pliszkiwicz

Szpital Specjalistyczny św. Zofii; Centrum Medyczne „Żelazna”, Warszawa

#### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Endometrioza układu moczowego nie jest częstą postacią tej patologii, obejmującej nawet 15% populacji kobiet w wieku rozrodczym, gdyż dotyczy zaledwie 1 do 2% wszystkich pacjentek z endometriozą. Występowanie związanego ostatecznie z endometriozą zespołu bólowego miednicy mniejszej stanowi nierzadko wyzwanie zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne.

**Materiał i metody:** W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej zgłaszającej nasilone objawy ze strony układu moczowego. W oparciu o wykonane badanie cystoskopowe i badania ultrasonograficzne wysunięto podejrzenie zmiany endometrioidalnej pęcherza moczowego. Dolegliwości bólowe oceniano za pomocą 10-punktowej analogowej skali bólu (VAS – *visual analog scale*). Nie stosowano u pacjentki farmakoterapii.

**Wyniki:** Drogą laparoskopową wykonano częściowe wycięcie ściany pęcherza moczowego wraz z opisywanym w badaniach obrazowych guzem. Pęcherz zeszyto dwuwarstwowo techniką laparoskopową. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym potwierdzono endometriozę głęboko naciekającą ścianę pęcherza moczowego. W okresie pooperacyjnym dolegliwości całkowicie ustąpiły i nie wdrożono farmakoterapii.

**Dyskusja i wnioski:** Izolowana endometrioza układu moczowego, w tym pęcherza moczowego, nie jest częstą patologią, jednak w przypadku objawów dyzurycznych lub objawów mogących sugerować zmiany rozrostowe pęcherza moczowego należy również wziąć pod uwagę występowanie tej patologii. Leczeniem z wyboru jest całkowite wycięcie zmiany techniką laparoskopową. Takie postępowanie najczęściej gwarantuje całkowite ustąpienie objawów, przy znikomym odsetku nawrotów i niewielkim ryzyku wczesnych i późnych powikłań.

**Słowa kluczowe:** endometrioza / endometrioza pęcherza moczowego / głęboko naciekająca endometrioza / laparoscopia

#### ABSTRACT

**Introduction:** Although endometriosis affects up to 15% of the female population with childbearing potential, isolated endometriosis of the urinary tract is not a frequent occurrence, as it involves only 1 to 2% of all endometriosis patients. The chronic pelvic pain syndrome ultimately related to endometriosis is often both a diagnostic and therapeutic challenge.

**Materials and methods:** This paper presents the case of a female patient reporting with severe urinary symptoms. Following cystoscopy and ultrasonography investigations, a suspected endometrioid lesion of the urinary bladder has been evidenced. The patient-reported pain was rated using a 10-point visual analogue scale (VAS). The patient has not received pharmacotherapy.

**Results:** A partial laparoscopic full-thickness excision of the urinary bladder wall with the evidenced lesion has been performed. The urinary bladder wall has been sutured using two layers of sutures applied by laparoscopy. Postoperative histopathology examination revealed a deep infiltrating endometriosis lesion of the urinary bladder wall. Following surgery, the patient's complaints have withdrawn completely, and no subsequent pharmacotherapy was instated.

**Discussion and conclusions:** Isolated endometriosis of the urinary tract, including the urinary bladder, is not a common pathology. Nevertheless, it should always be taken into account in patients with dysuria or symptoms suggestive of bladder malignancy. Total laparoscopic excision of the lesion remains the treatment of choice, and in most cases provides patients with complete withdrawal of symptoms, and only minimal incidence of recurrences, as well as limited risk of early and delayed complications.

**Key words:** endometriosis, vesical endometriosis, deep infiltrating endometriosis, laparoscopy

Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 406-409

#### WSTĘP

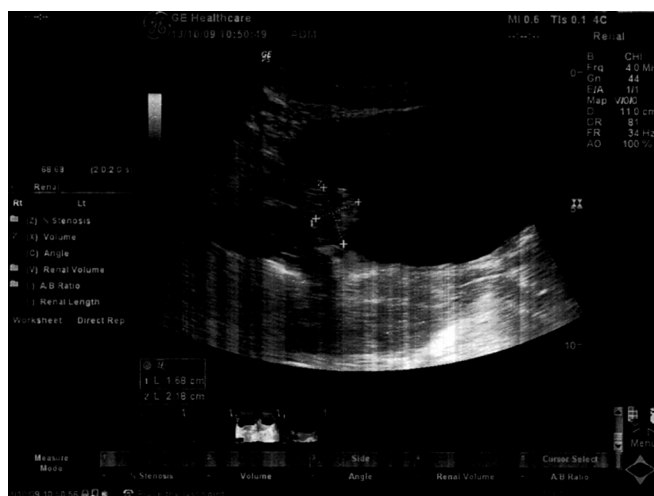
Endometrioza jest stosunkowo powszechnie występującą chorobą, dotykającą wg różnych źródeł od 10 do 15% populacji kobiet w wieku rozrodczym [1, 2], charakteryzującą się występowaniem typowego dla jamy macicy utkania endometrioidalnego poza nią. Choroba odciska piętno zarówno zdrowotne (wskutek powikłań

ze strony zajętych układów – pokarmowego, moczowo-płciowego, niekiedy nerwowego, niepłodności dotykającej znacznego odsetka pacjentek), jak i społeczne (absencja w pracy, zaburzenia funkcjonowania społecznego, rodności populacji) [3]). Zmiany występują zarówno w obrębie narządu rodowego (macica, szyjka macicy, pochwa, jajniki, jajowody, struktury więzadłowe), jak

i poza nim, np. w przegrodzie odbytniczo-pochwowej, w obrębie przewodu pokarmowego czy w układzie moczowym, często pod postacią endometriozy głęboko naciekającej – DIE (*deep infiltrating endometriosis*) [4]. W tej ostatniej lokalizacji zmiany endometrialne pojawiają się stosunkowo rzadko, w 1–2% przypadków, a jeśli już występują, to w większości przypadków (do 90%) znajdują się w obrębie pęcherza moczowego [5, 6]. Zmiany endometrialne pęcherza moczowego należą zazwyczaj do typu endometriozy głęboko naciekającej (DIE), zgodnie z histologiczną definicją zakładającą podotrzewną inwazję przekraczającą głębokość 5 mm [7]. U 11% pacjentek z DIE stwierdza się zmiany w obrębie pęcherza moczowego [8], z czego jedynie u 13–36% są to zmiany izolowane [9, 10], tak jak w opisywanym przypadku. Można zatem założyć, że izolowane zmiany endometrialne pęcherza moczowego występują u zaledwie 0,13% do 0,72% pacjentek z endometriozą.

## MATERIAŁ I METODY

Trzydziestotrzyletnia pacjentka, bez obciążeń internistycznych i chirurgicznych, zgłosiła się w październiku 2013 roku do Przychodni Centrum Medycznego „Żelazna” w Warszawie do powodu nasilającego się od roku bólu w obrębie miednicy, który pojawił się ponownie po porodzie siłami natury w 2011 roku i zakończeniu karmienia piersią (niewielkie dolegliwości bólowe w dole brzucha występowały w okresie 2 lat przed ciążą, tuż przed krwawieniem miesięczkowym; pacjentka bez wywiadu niepłodności). W okresie ciąży i karmienia piersią nie zgłaszała dolegliwości. Pacjentka skarżyła się głównie na wspomniany ból, występujący przede wszystkim przed miesiączką i w okolicy owulacji (VAS – 9/10) oraz częstomocz, ból przy przepelnieniu pęcherza moczowego (VAS – 6/10) oraz nykturię, występującą w sposób ciągły, bez towarzyszącego krwimocz. Ponadto pacjentka zgłaszała umiarkowaną dyspareunię (VAS 5/10). W oparciu o wywiad i badanie kliniczne, w którym stwierdzono spływanie przedniego sklepienia pochwy, ograniczoną ruchomość macicy w osi strzałkowej oraz guzowatą zmianę średnicy 2 cm w rzucie pęcherza moczowego, silnie bolesną przy palpacji i poruszaniu macicą, sformułowano podejrzenie endometriozy miednicy mniejszej z zajęciem pęcherza moczowego. Z uwagi na możliwość występowania patologii typowo urologicznej (np. zmiany rozrostowej pęcherza moczowego), pacjentkę skierowano na konsultację urologiczną oraz cystoskopię, w której wykazano obecność zewnętrznej masy wpuklającej przednią ścianę i szczyt pęcherza moczowego, bez widocznych zmian w obrębie błony śluzowej pęcherza moczowego. W badaniu USG uwidoczniło zmianę guzowatą o wymiarach 1,68 x 2,18 cm, modelującą ścianę pęcherza moczowego (ryc. 1 i 2). Zabieg operacyjny odbył się zgodnie z planem – podczas inspekcji jamy brzusznej, poza izolowaną zmianą w rzucie pęcherza moczowego pod postacią wnikać głęboko pod otrzewną zmiany guzowatej, nie stwierdzono innych zmian o typie endometriozy powierzchniowej czy głębokiej (w wycinkach pobranych z okolicy więzadeł odbytniczo-macicznych i otrzewnej dołków jajnikowych nie stwierdzono ognisk endometriozy). Uwidocznioną w rzucie pęcherza moczowego zmianę etapami wypreparowano (ryc. 3 i 4). Po uwidocznieniu granicy pomiędzy prawidłową, nienaciekającą ścianą pęcherza moczowego a zmianą chorobową, otwarto pęcherz moczowy i przeprowadzono pełnościennie



Ryc. 1. Obraz USG guzka endometrioidalnego pęcherza moczowego

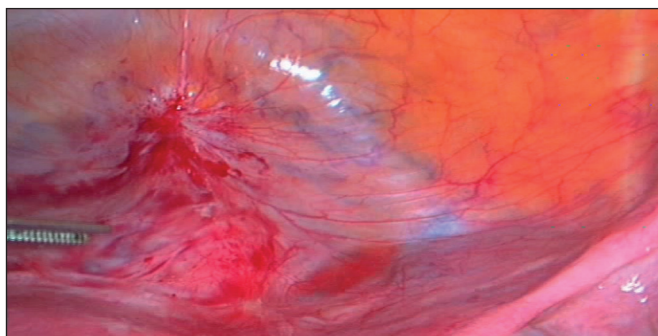


Ryc. 2. Rzut poprzeczny pęcherza moczowego, po lewej widoczny guzek.

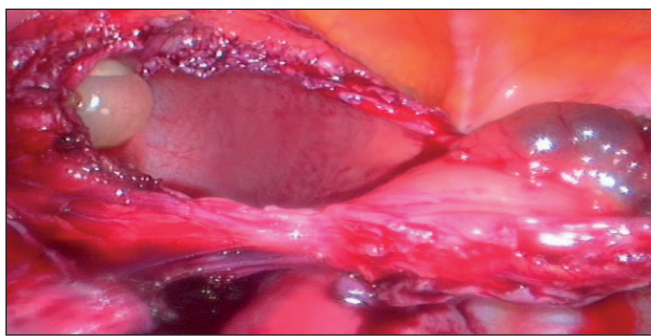
wycięcie fragmentu jego ściany wraz z guzem (ryc. 5). Nie było konieczności zastosowania cewników moczowodowych. Pęcherz moczowy zeszyto dwiema warstwami szwów pojedynczych wykorzystując wchłanialną nić monofilamentową 2-0 (ryc. 6). Na zakończenie zabiegu wykonano próbę szczelności pęcherza i pozostawiono cewnik Foley'a na okres 10 dni.

## WYNIKI

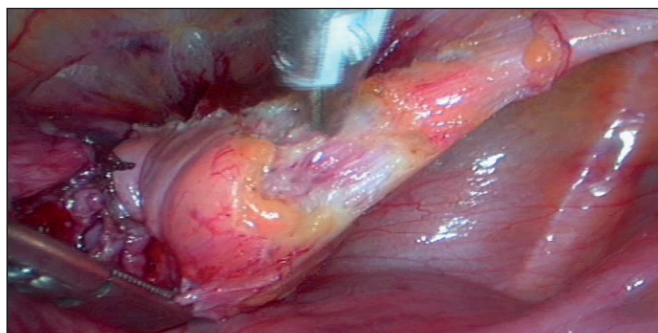
Wycięta zmiana przesłana została do badania histopatologicznego. Uzyskano następujący wynik: „Fragment ściany pęcherza moczowego i błony śluzowej pokrytej prawidłowym nabłonkiem urotelialnym. W mięśniówce pęcherza i błonie śluzowej liczne ogniska endometriozy”. Potwierdziło to rozpoznanie wstępne. We wczesnym okresie pooperacyjnym nie zanotowano powikłań, zaś po usunięciu cewnika Foley'a po upływie 10 dni od operacji uzyskano pełne przywrócenie funkcji pęcherza moczowego oraz ustąpienie wszystkich dotychczasowych dolegliwości bólowych oraz dyzurycznych. Pacjentka wypisana została pod



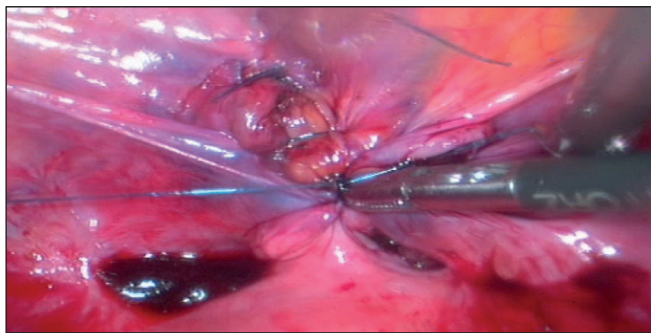
Ryc. 3. Guzek endometrioidalny pęcherza moczowego



Ryc. 5. Guzek endometrioidalny i otwarty pęcherz moczowy



Ryc. 4. Wypreparowany guzek endometrioidalny pęcherza moczowego



Ryc. 6. Zszyty pęcherz moczowy (nić monofilamentowa 2-0)



Ryc. 7. Obraz USG pęcherza moczowego 7 miesięcy po zabiegu – strzałki wskazują miejsce usunięcia guza – ściana pęcherza jednolitej budowy, bez cech zrostu z przednią ścianą macicy.





opiekę ambulatoryjną, bez zalecenia kontynuacji farmakoterapii. W kontroli klinicznej po miesiącu, po trzech miesiącach i po siedmiu miesiącach po zabiegu pacjentka pozostaje bez objawów, a kontrolne badanie USG pęcherza moczowego nie wykazuje patologicznych zmian (ryc. 7).

## DYSKUSJA I WNIOSKI

Izolowana endometrioza układu moczowego, w tym pęcherza moczowego, nie jest częstą patologią [4–6, 10]. Znacznie częściej zajęciu pęcherza moczowego towarzyszy występowanie ognisk endometriozy głęboko naciekającej w innych lokalizacjach, najczęściej w obrębie więzadeł odbytniczo-maciczych, w przegrodzie odbytniczo-pochwowej, w obrębie przewodu pokarmowego czy moczowodu [4, 10–13]. W przypadku współwystępowania zmiany pęcherza moczowego i adenomiozy przedniej ściany macicy zakłada się, że zmiana pęcherza moczowego może być niejako bezpośrednim przedłużeniem rozrastającej się zmiany macicy [11]. Natomiast w przypadku izolowanych zmian pęcherza moczowego ich pochodzenie wydaje się odmienne – zmiana taka może rozwijać się z istniejącego uprzednio ogniska endometriozy otrzewnej pokrywającej pęcherz moczowy, bądź rozwijać się z pozostałości embrionalnych przewodów Müllera [10, 16].

Wobec stosunkowo powszechnego występowania endometriozy [1, 2], w przypadku dolegliwości sugerujących patologię układu moczowego, w szczególności pęcherza moczowego, w diagnostyce różnicowej tych dolegliwości należy zawsze uwzględnić głęboko naciekającą endometriozę. Jej podejrzenie warunkuje również sposób leczenia, którym z wyboru jest całkowite chirurgiczne usunięcie stwierdzonych zmian w laparoskopii [10], choć w grupie pacjentek opisywanych przez Kjer JJ i wsp. oraz Fedele L i wsp. wykonywano również zabiegi drogą laparotomii [9, 12]. Jak pokazuje doświadczenie autorów zajmujących się problematyką endometriozy, takie postępowanie nie tylko uwalnia pacjentki od kłopotliwych i upośledzających dolegliwości, ale najczęściej zapewnia im trwałe wyleczenie w tym zakresie. Według Nezhat i wsp., zastosowanie chirurgicznego wycięcia zmiany i ocena histopatologiczna pozwalają na ostateczne ustalenie rozpoznania, które niekiedy bywa zaskakujące – tak jak rozpoznanie endometriozy w badaniu doraźnym preparatu mrożonego (*frozen section*), ostatecznie zmienione na rozpoznanie gruczolakomięsaka pęcherza moczowego u jednej z chorych w opisywanej grupie [15]. Mimo powszechnego przekonania o słuszności leczenia operacyjnego, w ośrodkach opieki podstawowej często podejmowane są próby leczenia zachowawczego, z wykorzystaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, octanu medroksyprogesteronu, analogów Gn-RH, choć ostatecznie, zgodnie z doniesieniami Kjer JJ i wsp., skutecznym leczeniem okazuje się chirurgiczne usunięcie zmian [9], co potwierdzają Chapron C i wsp. w analizie dużej grupy liczącej 627 pacjentek z DIE, spośród których u 75 stwierdzono endometriozę pęcherza moczowego [10]. W opisywanym przypadku nie było powikłań, a w piśmiennictwie powikłania również występują rzadko (2,7% w grupie opisanej przez Chapron i wsp. [10]), przy właściwie całkowitym braku nawrotów, pod warunkiem radykalnego wycięcia zmiany. Procedura jest bezpieczna, a długoterminowe efekty bardzo zadowalające [5, 9, 10, 12, 14–18]. Należy przy

tym zaznaczyć, że radykalność wycięcia zmiany bezpośrednio koreluje z osiągniętym efektem i brakiem późniejszych nawrotów [5, 9, 10, 12, 14–18].

## PIŚMIENNICTWO

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th Ed., Philadelphia, Williams & Wilkins 1994, 547–559.
2. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2004;81:1513–1521.
3. Pikey M, Bricou A, Blumental Y et al. [Bladder endometriosis and barrenness: diagnostic and treatment strategy]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Sep;36(9):913–919
4. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):157–161.
5. Schneider A, Touloupidis S, Papatouris AG, et al. Endometriosis of the urinary tract in women of reproductive age. *Int J Urol* 2006;13:902–904.
6. Maccagnano C, Pellucchi F, Rocchini L, et al. Diagnosis and Treatment of Bladder Endometriosis: State of the Art. *Urol Int* 2012;89:249–258.
7. Koninckx PR, Meuleman C, Demyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759–765.
8. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, Vieira M, Hasan W, Bricou A. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod* 2006;21:1839–1845.
9. Kjer JJ, Kristensen J, Hartvel D et al. Full-thickness endometriosis of the bladder: report of 31 cases. *Eur J Obst Gynecol Rep Biol*. 2014;176:31–33.
10. Chapron C, Bourret A, Chopin N, et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum Reprod* 2010;25(4):884–889.
11. Donnez J, Spada F, Squifflet J, et al. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis. *Fertil Steril* 2000;74:1175–1181.
12. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Long-term follow-up after conservative surgery for bladder endometriosis. *Fertil Steril*. 2005;83:1729–1733
13. Somigliana E, Vercellini P, Gattei U, et al. Bladder endometriosis: getting closer and closer to the unifying metastatic hypothesis. *Fertil Steril*. 2007;87:1287–1290.
14. Antonelli A, Simeone C, Zani D, et al. Clinical aspects and surgical treatment of urinary tract endometriosis: our experience with 31 cases. *Eur Urol*. 2006;49:1093–1098.
15. Nezhat CH, Malik S, Osias J, Nezhat F, Nezhat C. Laparoscopic management of 15 patients with infiltrating endometriosis of the bladder and a case of primary intravesical endometrioid adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2002;78:872–875.
16. Granese R, Candiani M, Perino A, Venezia R, Cucinella G. Bladder endometriosis: laparoscopic treatment and follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140:114–117.
17. Pérez M, Bazán A, Dorrego J, et al. Urinary tract endometriosis: clinical diagnostic, and therapeutic aspects. *Urology* 2009;73:47–51.
18. Koovor E, Nassif J, Miranda-Mendoza I, Wattiez A. Endometriosis of the bladder: outcomes after laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17:600–604.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

**Maciej Pliszkiwicz**  
Centrum Medyczne „Żelazna”,  
ul. Żelazna 90, 01-004 Warszawa  
tel. +48 502 068 183  
e-mail: mpl@poczta.onet.pl

Nadesłano: 18.06.2015  
Zaakceptowano: 15.09.2015

## Osteoporoza wtórna u chłopca z zespołem Alagille'a. Opis przypadku

### Secondary osteoporosis in boys with Alagille syndrome. Case report

Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz<sup>1</sup>, Ewa Śmiechowicz<sup>2</sup>, Danuta Chlebna-Sokół<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, I Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>2</sup>Miejska Przychodnia „Batory”, Łódź

#### STRESZCZENIE

Zespół Alagille'a jest wielonarządowym zaburzeniem, które manifestuje się klinicznie przede wszystkim cholestazą, charakterystycznymi rysami twarzy oraz wadami układu krążenia, przedniego odcinka oka, a także zmianami dysplastycznymi kości, nerek i upośledzoną angiogenezą. U jego podłoża leży mutacja genu Jagged1 (JAG1, chromosom 20p12), który koduje ligand dla receptora Notch. Szlak sygnałowy JAG/Notch pełni istotną ewolucyjnie rolę w różnicowaniu się komórek na etapie organogenezy, a ekspresja genu JAG1 w licznych tkankach prowadzi do wielonarządowych zmian. Jest szczególnie istotna dla rozwoju układu kostnego i aktywności komórek kostnych, ponieważ może prowadzić do wad anatomicznych kręgosłupa i kości długich, zmian nowotworowych oraz osteoporozy. W pracy przedstawiono objawy kliniczne (złamania kości długich), biochemiczne i densytometryczne (obniżenie gęstości mineralnej kości) ze strony układu kostnego u 10-letniego chłopca z zespołem Alagille'a. Zwrócono uwagę na potencjalną rolę badania densytometrycznego we wczesnym wykrywaniu zaburzeń mineralizacji kości w przewlekłej cholestazie i konieczność monitorowania zmian w układzie kostnym.

**Słowa kluczowe:** zespół Alagille'a, osteoporoza, densytometria

#### ABSTRACT

Alagille syndrome is a multiorgan disorder, which especially manifests itself with cholestasis, characteristic facial features, circulatory systems defects, defects of the front segment of the eye, dysplastic changes in bones and kidneys and impaired angiogenesis. The disease is caused by Jagged 1 gene mutation (JAG, 20p12 chromosome) which encodes ligand for Notch receptor. JAG/Notch signaling pathway plays important evolutionary role in cell differentiation in organogenesis process. JAG1 expression in numerous tissues leads to multiorgan manifestation. Jagged 1 expression is substantially important for skeleton growth and bone cells activity. Its malfunction may lead to spine and long bones abnormalities, neoplastic changes and osteoporosis. In this case report authors present clinical (long bone fractures) and biochemical manifestations and densitometric abnormalities (decrease of bone mineral density) in 10 years old boy with Alagille syndrome. Densitometry is suggested to be a good method in early detection of mineralization disturbances in chronic cholestasis and permanent monitoring of changes in bone structure is also very important.

**Key words:** Alagille syndrome, osteoporosis, densitometric examination

Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 410-413

#### WSTĘP

Zespół Alagille'a (AGS – arteriohepatic dysplasia AHD) to genetycznie uwarunkowana choroba, która jest następstwem mutacji w genie Jagged1 (JAG1) dla białka będącego ligandem dla receptorów Notch2. Dziedziczony jest w sposób autosomalny dominujący. Jego częstość występowania wynosi 1:70 000–100 000 żywych urodzeń, co sprawia, że znajduje się wśród najczęściej opisywanych dziedzicznych chorób wątroby [1, 2]. W obrazie klinicznym dominuje przewlekła cholestaza wynikająca ze zmian anatomicznych dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych, nieprawidłowości sercowo-naczyniowe (u około 90% pacjentów, dotyczące głównie tętnic płucnych), *embryotoxon posterior* w przednim odcinku gałki ocznej. Charakterystyczny wygląd twarzy obejmujący

wypukłe szerokie czoło, szeroko rozstawione oczy, spłaszczony nos, duże uszy i szpiczastą brodę dotyczy ponad 90% pacjentów. W układzie kostnym opisywane są zmiany pod postacią motyli kręgów odcinka piersiowego kręgosłupa, półkręgów, rozszczepu kręgosłupa, braku XII żebra, błon łącznotkankowych pomiędzy żebrami czy zrośnięcie kości promieniowej i łokciowej oraz skrócenie paliczek dystalnych [2, 3, 4]. Rzadko u chorych z AGS występują złamania kości i osteoporoza, która przypisywana jest innemu zespołom wynikającym z mutacji szlaku sygnałowego JAG/Notch [5]. Celem pracy jest zwrócenie uwagi na możliwość występowania obniżonej masy kostnej i jej konsekwencji w postaci złamań kości u pacjentów z zespołem Alagille'a już w okresie dzieciństwa.

## OPIS PRZYPADKU

Do Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości został przyjęty 10-letni chłopiec z zespołem Alagille'a i zwiększeniem tętnic płucnych celem oceny wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej i mineralizacji kośćca.

## Dane z wywiadu

Dziecko urodziło się z CI PI w 39hbd z masą ciała 3750g i punktacją w sali wg Apgar 9. Od okresu noworodkowego obserwowano przedłużającą się żółtaczkę. W 2. miesiącu życia w ICZMP w Łodzi na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano u niemowlęcia hipoplazję dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych, zastosowano kortykosteroidoterapię przez 10 tygodni w warunkach ambulatoryjnych. W 6. miesiącu życia w Klinice Gastroenterologii Hepatologii i Żywienia CZD na podstawie wyników badań biochemicznych, konsultacji okulistyckiej (*embryotoxon posterior* obu oczu) oraz zażółcenia skóry i nasilonego świądu postawiono rozpoznanie zespołu Alagille'a. W badaniu echo serca stwierdzono ponadto zwiększenie tętnic płucnych, a w USG jamy brzusznej wzmożoną echogeniczność miąższu nerek. Pobrano materiał na badania genetyczne. Chłopiec był karmiony piersią do 9. miesiąca życia i dokarmiany humaną z MCT. Do chwili obecnej dziecko jest pod opieką Poradni Chorób i Transplantacji Wątroby IPCZD i oprócz diety otrzymuje następujące leki: kwas ursodezoksycholowy, rifampicynę, witaminy A, E, fitometadion (K1) oraz calcyfediol (1x3 krople) i węglan wapnia. Analiza wywiadu wskazała ponadto na przebyte złamania kości (wg rodziców „przypadkowe” lub po niewielkim urazie):

- w wieku 5 lat – złamanie trzech palców prawej ręki;
- w 9. roku życia – złamanie nadgarstka lewego, kości strzałkowej lewej, prawego śródstopia i prawej kości udowej, był także leczony z powodu zapalenia stawu biodrowego prawego;
- w 10. roku życia – kości piszczelowej lewej i strzałkowej prawej.

Łącznie do momentu badań w tutejszej Klinice chłopiec przeżył 9 złamań kości długich, w tym trzy ostatnie – w ciągu jednego roku. Okresowo zgłaszał także bóle podudzi.

## Badanie przedmiotowe i wyniki badań dodatkowych

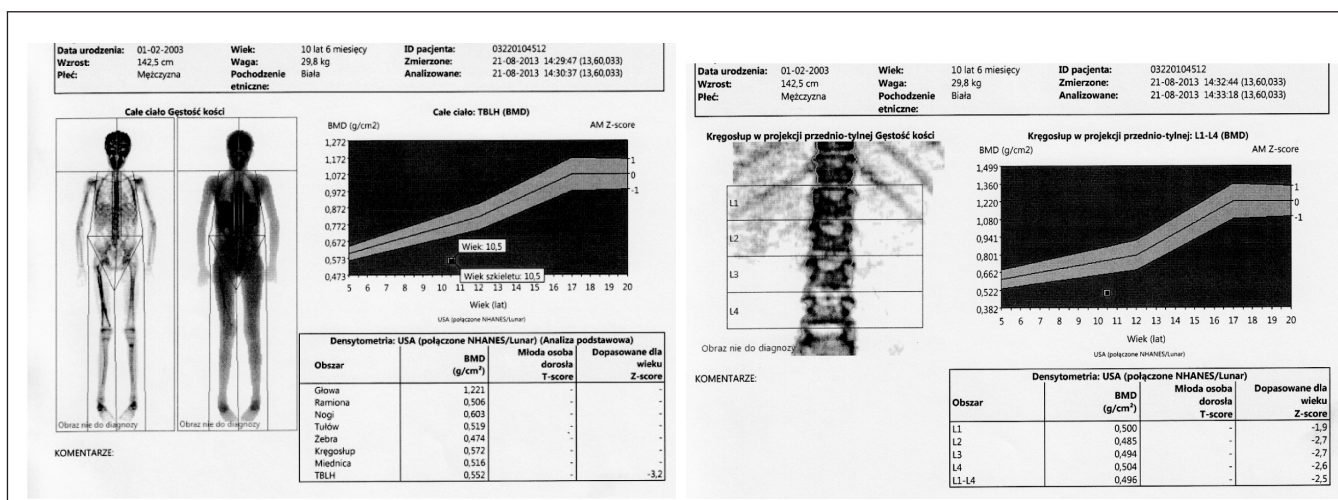
W czasie pobytu na oddziale stan ogólny chłopca był dobry, poza świądem skóry nie zgłaszał dolegliwości. W badaniu przedmiotowym stwierdzono suchą, zażółconą skórę, zażółcenie twardówek, dysmorfie twarzy, szmer skurczowy nad sercem. Masa ciała wynosiła 29 kg (10 centyl), wysokość 143 cm (25–50 centyl). W badaniach biochemicznych stwierdzono cechy typowe dla choroby podstawowej: stężenie bilirubiny całkowitej (mg/dl) – 6,0; bezpośredniej – 5,29, pośredniej – 0,71; GGTP (U/l) – 365, ALAT (U/l) – 113, AspAT (U/l) – 192, fosfatazy zasadowej (U/l) 430 (N:40–129). Kolagulogram był prawidłowy, a liczba płytek krwi – 215 tys/mikrol. W badaniu ogólnym moczu poza ciemnożółtą barwą i obecną bilirubiną nie stwierdzono nieprawidłowości. Poziom białka całkowitego wynosił 7,54 g/dl, czynność nerek była prawidłowa (mocznik 25,8 mg/dl, a kreatynina – 0,31 mg/dl). Stężenie wapnia w surowicy wynosiło 10,2 mg/dl,

fosforu 4,83 mg/dl, a magnezu 2,17 mg/dl. Wydalanie tych jonów w dobowej zbiorce moczu (mg/kg c.c.): 0,87 (N: 1–4), 25,3 (N:16–20) oraz 2,0 (N:2–2,5) odpowiednio. Stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D (25OHD), ng/ml – 67,6 (N:30–80), PTH (pg/ml) – 15,42 (N:15,0–65,0), a osteokalcyny (ng/ml) <2 (N:2–21). W zdjęciu rentgenowskim nadgarstka z odcinkiem dalszym przedramienia opisano osteoporotyczny kościec, szerokie, rurkowe kości śródreżca z ogniskami rozrzedzenia struktury kostnej – obraz „pustki” wewnętrznej oraz drobne kości nadgarstka o budowie pumeksowej. Wiek kostny wynosił 9,5 roku – 10 lat. W odcinku piersiowym kręgosłupa stwierdzono, poza osteoporozą, prawidłową wysokość trzonów kręgow, w niektórych zaś wklęsłe blaszki graniczne. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej opisano powiększoną śledzionę (dł. 133 mm), wątrobę – takiej samej wielkości – dł. 133 mm oraz podwyższoną echogeniczność kory nerek.

Wykonano badanie densytometryczne kośćca metodą dwuwiązkowej absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego (DXA – *dual X-ray absorptiometry*) w opcji pediatrycznej. Z-score w programie całego ciała (TBLH – *total body less head*) wynosiło – 3,2 ( BMD – *bone mass density*, gęstość mineralna kości: 0,552 g/cm<sup>2</sup>), a w programie *spine* Z-score – 2,7 (BMD – 0,495 g/cm<sup>2</sup>), co wskazuje na znaczne obniżenie gęstości mineralnej kości (ryc. 1). Parametry badania ultradźwiękowego (SOS – *speed of sound*, prędkość przechodzenia fali dźwiękowej, m/s) kości długich ocenione aparatem Sunlight Omniscence 7000 wynosiły: dla kości promieniowej lewej 3,602; Z-score – 1,9; dla kości promieniowej prawej 3,592; Z-score – 2,0; dla kości piszczelowej lewej 3,376; Z-score -2,4 oraz prawej 3,303, Z-score – 4,2. Konsultacja okulistycka wykazała hiperteloryzm, zażółcone twardówki, *embryotoxon posterior* oraz granice tarczy nerwu wzrokowego bez zaznaczonej wnęki naczyniowej, uniesione od strony nosa. Refleks w plamce był rozmyty, a siatkówka na obwodzie rozrzedzona. W badaniu USG gałek ocznych na tarczach nerwów wzrokowych obustronnie opisano echogenne pasma około 1–2 mm – druzy.

## OMÓWIENIE

Rozpoznanie AGS opiera się w pierwszym okresie choroby o kryteria kliniczne, które są następstwem mutacji w genie JAG1 [1–5]. W populacji polskiej opisano 35 pacjentów z zespołem Alagille'a, w/w mutację stwierdzono u 26 spośród nich [6]. Szlak sygnałowy JAG1/Notch wpływa nie tylko formowanie elementów układu kostnego, ale także na funkcje komórek kości [5]. Reguluje osteoklastogenezę oraz resorpcję kości poprzez ekspresję osteoprotegeryny w osteoblastach. Supresja formowania osteoklastów i resorpcji kości prowadzi do przewagi kościotworzenia i przyrostu masy kości beleczkowej [5]. Mutacje znoszą ten efekt i mogą być jedną z przyczyn osteoporozy. Podstawą jej rozpoznania w wieku rozwojowym jest wynik badania densytometrycznego oraz klinicznie istotne złamania kręgow lub/i kości długich. Badanie to powinno być wykonane u dzieci z pierwotnymi chorobami kości oraz u tych z chorobą przewlekłą, która może mieć wpływ na układ kostny [7]. Prezentowany chłopiec spełniał te kryteria – rodzice zgłosili 6 złamań kości długich w ciągu 2 lat, w tym złamanie kości udowej, a AGS może wpływać na



Ryc. 1. Wynik badania densytometrycznego (Z-score) w programie *total body* i *spine* u chłopca z zespołem Alagille'a

gospodarkę mineralną kości zarówno poprzez swoje genetyczne podłoże, jak i przewlekłą cholestazę. Densytometria jest polecana jako bezpieczna metoda oceny stanu kośćca u dzieci i młodzieży, bardziej niż badania biochemiczne [8]. Należy jednak pamiętać, że w tej grupie wiekowej w interpretacji wyniku badania densytometrycznego stosowany jest wskaźnik Z-score – odniesienie do dzieci w tym samym wieku i tej samej płci, a badanie obejmuje cały kościec bez głowy – projekcja TBLH lub odcinek lędźwiowy kręgosłupa – projekcja *spine* [8, 9]. W praktyce klinicznej, zamiast osteoporozy, zaleca się jednak stosowanie terminu mała masa lub gęstość kości dla wartości Z-score poniżej 2,0 [9]. Opisujący pacjent spełnia wg autorów kryteria rozpoznania osteoporozy wtórnej a nie małej masy kostnej w obu projekcjach badania. Parametry badania ultradźwiękowego kości piszczelowych chłopca znajdują się poniżej normy, ale kości promieniowej w granicach wartości referencyjnych [10], co wpisuje się w postawioną diagnozę. Wyniki badań biochemicznych gospodarki wapniowo-fosforanowej nie wskazują jednak na zaburzenia metabolizmu kostnego. Nie stwierdzono w nich istotnych nieprawidłowości – zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej może wynikać zarówno z choroby podstawowej, jak i przyspieszonych procesów kościotworzenia. Obniżone stężenie osteokalcyny sugeruje jednak, że procesy wzrastania (charakterystyczne dla dzieci) nie miały dominującego wpływu na poziom FZ. Mimo iż w AGS opisywana jest niskorosłość, to wysokość ciała u prezentowanego chłopca mieściła się pomiędzy 25–50 centylem [3, 11]. Podkreślenia wymaga także prawidłowe stężenie 25OHD, wynikające ze stosowanego leczenia. Za rozpoznaniem osteoporozy wtórnej przemawiają zatem przebyte, istotne klinicznie, złamania kości długich oraz obniżenie gęstości mineralnej kości w obu zalecanych dla dzieci i młodzieży projekcjach badania densytometrycznego. Złamania kości i mała masa kostna u dzieci są rzadko opisywane w przebiegu zespołu Alagille'a [12], a historia choroby opisywanego chłopca wskazuje na bardziej prawdopodobne

genetyczne uwarunkowanie zaburzeń mineralizacji kośćca prowadzące do klinicznie istotnych złamań kości.

Postępowaniem z wyboru w osteoporozie wtórnej, niezależnie od wieku pacjenta, jest leczenie choroby podstawowej. W celu zmniejszenia ilości złamań kości oraz przyrostu masy kostnej u prezentowanego chłopca można natomiast rozważyć zastosowanie bisfosfonianów [13].

## WNIOSEK

Zespół Alagille'a może być czynnikiem ryzyka osteoporozy wtórnej i dlatego u pacjentów wskazana jest densytometryczna ocena układu kostnego celem wczesnego rozpoznania (i monitorowania) zaburzeń mineralizacji kośćca oraz zastosowania prewencji złamań kości.

## Komentarz

Po sugestii dr hab. Elżbiety Jakubowskiej-Pietkiewicz włączenia bisfosfonianów ośrodek referencyjny przeszczepił chłopcu wątrobę (przeszczep rodzinny). Wskazaniem do przeszczepu była zaawansowana osteoporoza.

## PIŚMIENNICTWO

- Penton AL, Leonard LD, Spinner NB. Notch signaling in human development and disease. *Semin Cell Dev Biol* 2012;23(4):450–457.
- vBerniczej-Royko A, Chałas R, Mitura I, Nagy K, Prussak E. Medical and dental management of Alagille syndrome: A review. *Med Sci Monit*. 2014;20:476–480.
- Gliwicz D, Jankowska I, Pawłowska J. Zespół Alagille'a. *Med. Sci Rev Hepatologia*. 2010;10:105–108.
- Vairo P, Ferrante L, Paoletta G. Alagille syndrome: an overview. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(3):275–277.
- Zanotti S, Canalis E. Mechanism in endocrinology: Notch signaling in skeletal health and disease. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:95–103.
- Jurkiewicz D, Gliwicz D, Ciara E, i wsp. Spectrum of JAG1 gene mutations in Polish patients with Alagille syndrome. *J Appl Genet*. 2014;55(3):329–336.
- Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive summary and reflections. *J Clin Densitom*. 2014;17:219–224, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.007>.

8. Golden NH, Abrams SA, Committee on nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014, 134 (4): e 1229–1243.
9. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17:225–242
10. Scherrer MJ, Rochat MK, Moeller A. Reference equations for ultrasound bone densitometry of the radius in Central European children and adolescents. *Osteoporos Int*. 2014;25:2617–2623.
11. Kułaga Z, Rózdzińska A, Palczewska I, i wsp. Siatki centylowe wysokości, masy ciała i wskaźnika masy ciała dzieci i młodzieży w Polsce – wyniki badania OLAF. *Standardy Medyczne* 2010;7:690–700.
12. Nozaka K, Shimada Y, Miyakoshi N, Yamada S, Kusukawa Y, Noguchi A. Pathological fracture of the femur in Alagille syndrome that treated with low-intensity pulsed ultrasound stimulation and an Ilizarov ring fixator: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;8:225.
13. Szalay EA. Bisphosphonate use in children with pediatric osteoporosis and other bone conditions. *J Pediatr Rehabil Med*. 2014;7:125-132.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

**Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz**

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

tel. 42 61 77 718

e-mail. elzbieta.jakubowska-pietkiewicz@umed.lodz.pl

Nadesłano: 15.02.2015

Zaakceptowano: 15.09.2015

## Zagadka diagnostyczna: kardiomiopatia z niescalenia czy systemowa prawa komora?

### Diagnostics enigma: left ventricular noncompaction or systemic right ventricle?

Danuta Łoboda<sup>1,2</sup>, Piotr Żurawski<sup>2</sup>, Jacek Wilczek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Elektrokardiologii i Niewydolności Serca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Katowice

<sup>2</sup>Oddział Elektrokardiologii SPSK nr 7, Katowice

#### STRESZCZENIE

Opis dotyczy przypadku rozpoznanej w wieku dojrzałym rzadkiej wady serca pod postacią wrodzonego skorygowanego przełożenia wielkich pni tętniczych oraz problemów diagnostycznych związanych z rozpoznawaniem i różnicowaniem wrodzonych wad serca u dorosłych. Kluczowym problemem jest właściwa interpretacja badania echokardiograficznego.

**Słowa kluczowe:** wrodzone skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych, kardiomiopatia z niescalenia, echokardiografia

#### ABSTRACT

A case of congenitally corrected transposition of great arteries, a rare congenital heart defect diagnosed in an adult is presented and difficulties in differential diagnosis of congenital heart defects in the adults are described. The crucial point is proper interpretation of the echocardiography examination.

**Keywords:** congenitally corrected transposition of the great arteries, left ventricular noncompaction, echocardiography

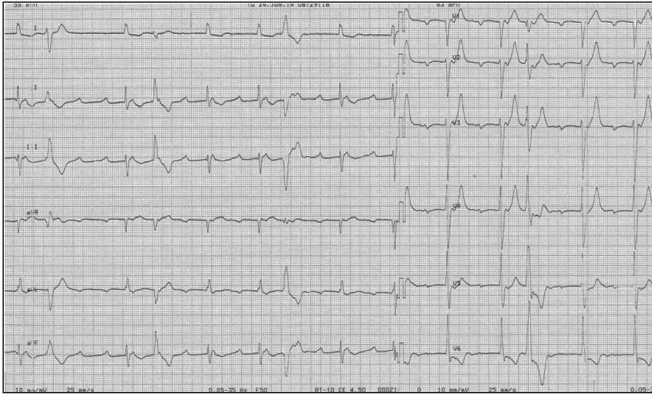
Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 414-416

Pacjent lat 58, z nadciśnieniem tętniczym I stopnia oraz cukrzycą typu 2, został skierowany na oddział celem implantacji stymulatora serca z powodu napadowego bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia z istotną klinicznie bradykardią. Chory, uprzednio bez subiektywnych objawów niewydolności serca, był dwukrotnie diagnozowany na oddziałach kardiologicznych, gdzie na podstawie cewnikowania serca (1984 r.) oraz badania echokardiograficznego (1984 r. i 2014 r.) rozpoznawano kolejno kardiomiopatię przerostową i kardiomiopatię z niescalenia (LVNC – *left ventricular noncompaction*).

W badaniu fizykalnym zwracał uwagę holosystoliczny szmer skurczowy o głośności 4/6 słyszalny wzdłuż lewego brzegu mostka i nad koniuszkiem. W wykonanych zapisach elektrokardiograficznych (EKG) rejestrowano tachykardię zatokową ze zmiennego stopnia zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia) i bradykardią 40–60/min oraz zastępcze pobudzenia węzłowe i komorowe. Ponadto stwierdzono amplitudowe kryteria EKG przerostu obu komór (ryc.1) [1]. W badaniu rentgenowskim klatki piersiowej (RTG) opisano prawidłową sylwetkę serca. Prawdziwym zaskoczeniem był obraz echokardiograficzny. W badaniu przekłatkowym w projekcji koniuszkowej czterojamowej uwidoczniło się po stronie lewej anatomicznie prawą komorę o pogrubiałych ścianach i obniżonej kurczliwości (FAC – *fractional area change* 32–35%, TAPSE – *tricuspidal annulus plane systolic excursion* 12–13mm), z typowym dla niej wyraźnym bełczkowaniem, bełczką przegrodowo-brzezną oraz zastawką przedsionkowo-komorową (trójdzielną) osadzoną bliżej

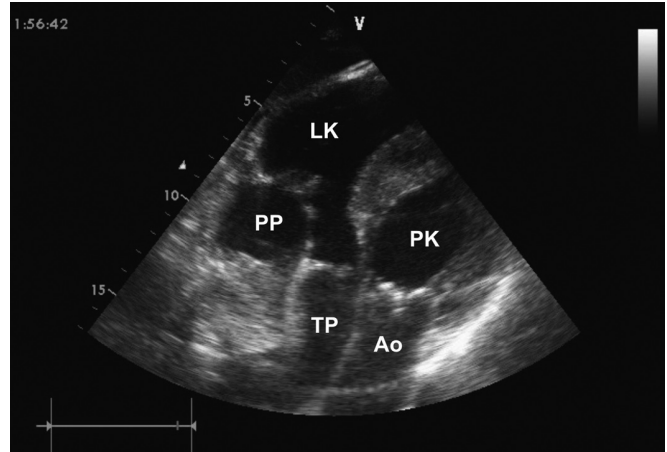
wierzchołka komory (ryc. 2). Z prawej komory systemowej, biegnąc równolegle do pnia płucnego, uchodziła aorta (ryc. 3). Po stronie prawej widoczna była gładkościenna, anatomicznie lewa komora podpłucna z zastawką dwudzielną. Położenie przedsionków oraz spływy żyłne (płucny i systemowy) były prawidłowe. Rozpoznano wrodzone skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych (ccTGA – *congenitally corrected transposition of the great arteries*). W wielorzędownym badaniu tomograficznym uwidoczniło się towarzyszący wadzie ubytek części błoniastej przegrody międzykomorowej o średnicy 4 mm (ryc. 4). Nie stwierdzono innych, częstych u chorych z ccTGA, nieprawidłowości, w szczególności zwężenia na poziomie drogi odpływu prawej komory oraz zastawki pnia płucnego [2, 3].

Do prawego przedsionka i lewej komory podpłucnej implantowano elektrody dwujamowego układu stymulującego serca (skręcenie koniuszka serca w prawo jest powodem nietypowego położenia elektrody komorowej widocznego na zdjęciu RTG) (ryc. 5). Zastosowanie elektrody komorowej o aktywnej fiksacji, ze spiralą mocującą jej końcówkę we wsierdziu, było w tym przypadku warunkiem stabilnego umocowania elektrody w gładkościenną lewą komorę. U chorego nie rejestrowano utrwalonych komorowych zaburzeń rytmu, które mogłyby stanowić przesłankę do implantacji kardiowertera-defibrylatora [4]. Ryzyko zatorowości tętniczej (skrzyżowanej) związane ze współistnieniem endokawitarnego układu stymulującego serca oraz niemego klinicznie niewielkiego (4 mm) ubytku przegrody międzykomorowej oszacowano jako małe. Wobec braku dodatkowych wskazań i jednolitego stanowiska ekspertów



Ryc. 1. Zapis elektrokardiograficzny.

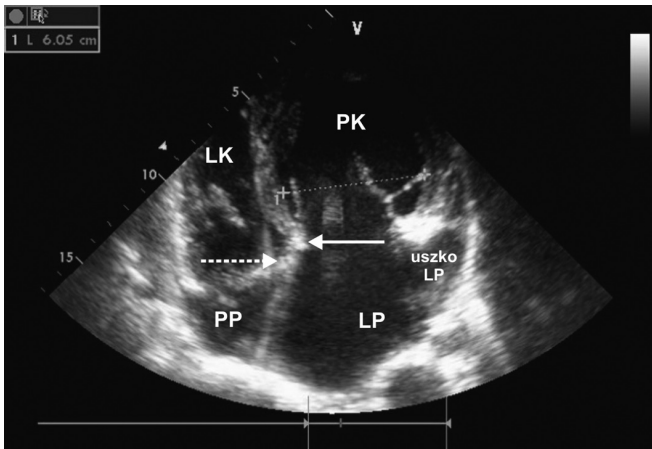
Tachykardia zatokowa 110/minutę. Normogram. Cechy przerostu lewego przedsionka (w V1 załamek P ujemny, z czasem trwania fazy ujemnej  $\geq 40$ ms i amplitudą  $\geq 0,1$ mV). Blok przedsionkowo-komorowy III stopnia. Zastępcze pobudzenia węzłowe. Cechy przerostu lewej (S w V3 + R w aVL  $> 2,8$ mV) i prawej (S w V5  $> 1$ mV, S w V6  $> 0,3$ mV, R w V1 + S w V5  $> 1,05$ mV) komory w pobudzeniach z łączy przedsionkowo-komorowego z wtórnymi zmianami odcinka ST. Przedwczesne pobudzenia komorowe.



Ryc. 3. Echokardiografia przezskłatkowa. Projekcja podmostkowa zmodyfikowana.

Typowy dla wady równoległy przebieg aorty wstępującej i pnia płucnego. Ściany systemowej (prawej) komory pogrubiałe. Ściany komory podpłucnej (lewej) gładkie, bez beleczkowania.

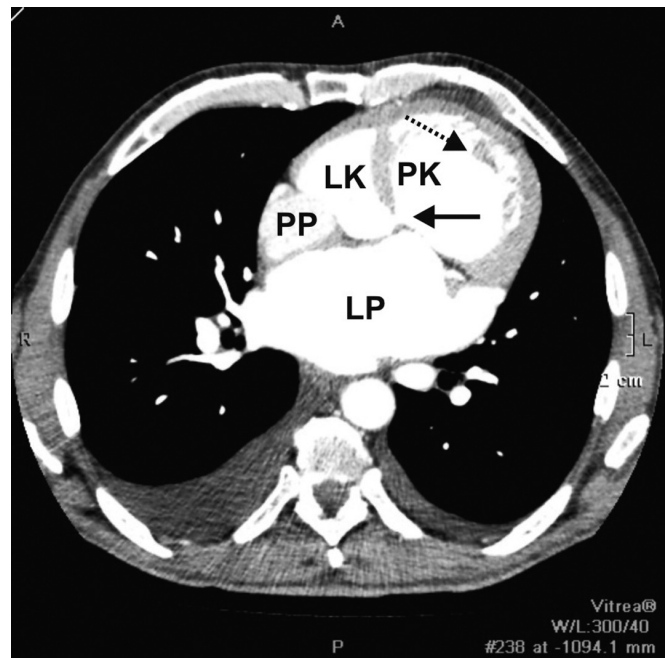
Ao - aorta wstępująca, TP - pień tętnicy płucnej, PK - prawa komora, LK - lewa komora, PP - prawy przedsionek



Ryc. 2. Echokardiografia przezskłatkowa. Projekcja koniuszkowa czterojamowa.

Po stronie lewej obecna powiększona prawa komora o pogrubiałych ścianach z widocznym fragmentem beleczkowania. Pierścień systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej trójdzielnej (strzałka) położony bliżej koniuszka serca niż pierścień zastawki mitralnej (strzałka przerywana). Lewy przedsionek z charakterystycznym uszkiem położony prawidłowo, po stronie lewej.

PK - prawa komora, LK - lewa komora, PP - prawy przedsionek, LP - lewy przedsionek, pomiar szerokości drogi napływu prawej komory - linia przerywana



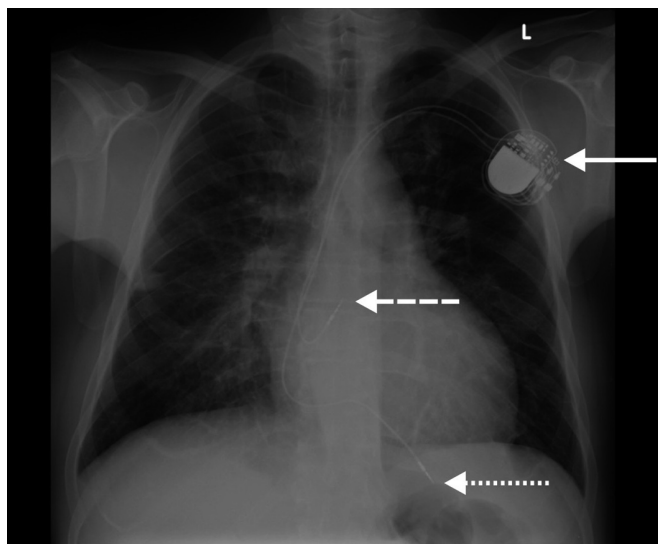
Ryc. 4. Wielorzędowa tomografia komputerowa. Przekrój poprzeczny klatki piersiowej. Widoczny ubytek przegrody międzykomorowej szerokości 4mm (strzałka) oraz beleczkowanie ściany prawej komory (strzałka przerywana).

PK - prawa komora, LK - lewa komora, PP - prawy przedsionek, LP - lewy przedsionek

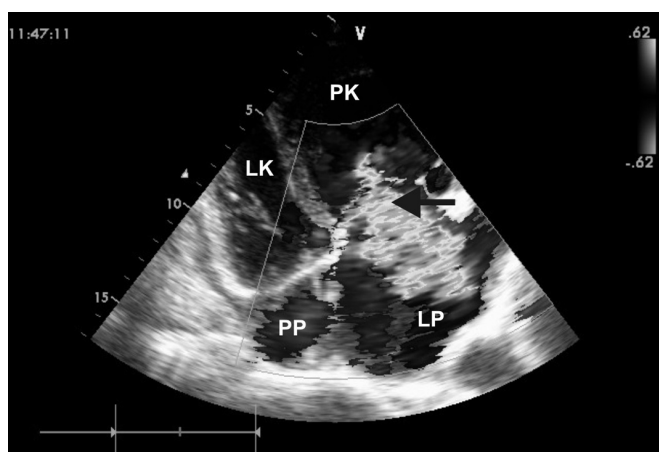
w tej sprawie nie wdrażano leczenia przeciwzakrzepowego [4, 5]. Pacjenta skierowano do ośrodka referencyjnego zajmującego się dorosłymi z wrodzoną wadą serca, gdzie został zakwalifikowany do leczenia zachowawczego istotnej niedomykalności systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej (ryc. 6).

Zarówno LVNC, jak i ccTGA należą do rzadko występujących, a najpewniej jeszcze rzadziej rozpoznawanych, wrodzonych schorzeń układu sercowo-naczyniowego ( $<0,5\%$  zdiagnozowanych klinicznie anomalii serca) [3, 6]. Chociaż ich przyczyną są zaburzenia rozwoju wewnątrzmacicznego cewy sercowo-naczyniowej, obie patologie mogą dawać objawy dopiero u pacjentów dorosłych [4].

Istotą ccTGA jest inwersja komór przewodząca do niezgodności połączeń przedsionkowo-komorowych i komorowo-tętnicznych. Krew z żył płucnych przepływa przez lewy przedsionek i zastawkę trójdzielną do umiejscowionej po stronie lewej anatomicznie prawej komory, a następnie poprzez aortę do krążenia systemowego. Usytuowana po stronie prawej anatomicznie lewa komora z zastawką dwudzielną pełni funkcję komory podpłucnej [3]. Wynikające z inwersji komór nieprawidłowe położenie węzła przedsionkowo-komorowego i odnog



Ryc. 5. Badanie RTG klatki piersiowej w projekcji p-a. Prawdółowa sylwetka serca. Widoczny implantowany stymulator serca (strzałka) oraz elektrody przedsionkowa i komorowa (strzałki przerywane)



Ryc. 6. Echokardiografia przezklatkowa. Projekcja koniuszkowa czterojamowa z użyciem doplera znakowanego kolorem (kolor zastąpiono odcieniami szarości). Duża fala zwrotna przez systemową zastawk trjdzienne do lewego przedsionka (strzałka). PK – prawa komora, LK – lewa komora, PP – prawy przedsionek, LP – lewy przedsionek

pczka Hisa jest przyczyn zmiany wektora aktywacji elektrycznej komór oraz postępujących zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Typowo w badaniu EKG można u tych chorych obserwowa wydłuzenie odcinka PQ, odwrócenie progresji załamka R w odprowadzeniach przedsercowych (zespoły QR w V1 i rS w V6) oraz głębokie załamki Q w odprowadzeniach II, III, aVF, V1–V3 budzące podejrzenie martwicy misnia sercowego [3, 4]. W RTG klatki piersiowej zauważalne jest spłaszczenie lewego zarysu serca wynikające ze zmienionego połozenia aorty wstępującej uchodzącej z prawej komory do przodu i na lewo od pnia płuicznego [4]. Najczęstszym powikłaniem wady jest niedomykalno systemowej zastawki trójdziennej, rozstrzeń i dysfunkcja skurczowa prawej komory serca oraz nadkomorowe zaburzenia rytmu [2, 3].

W przypadku LVNC zarówno połozenie lewej komory, jak i połączenia jam serca są prawdziwe. Widoczne w badaniu UKG wyraźne bełeczgowanie wsierdzia lewej komory wynika z niepełnego

zrastania si bełeczek miokardium (co jest istot wady) z pozostawieniem midzybełeczkowych jam komunikujących się bezpośrednio z jam serca. Jednym ze stosowanych kryteri rozpoznania LVNC jest potwierdzenie dwuwarstwowej struktury miokardium ze stosunkiem grubości niescalonego misnia do misnia scalonego >2 w czasie skurczu komory [6]. W badaniu EKG stwierdza się niespecyficzne zmiany odcinka ST [6]. Powiększenie sylwetki serca w badaniu RTG jest zależne od rozstrzenia lewej komory. W przebiegu naturalnym schorzenia dochodzi do postępującej dysfunkcji lewej komory, złozonych komorowych zaburzeń rytmu oraz powikłn zakrzepowo-zatorowych [6, 7].

W przedstawionym przypadku bezobjawowy przebieg schorzenia do wieku dojrzałego, prawdziwa sylwetka serca w badaniu RTG oraz niecharakterystyczne zmiany krzywej EKG nie sugerowały obecności wrodzonej wady serca. Mylny trop wskazywało również rozpoznanie kierujące LVNC. Problemem diagnostycznym, przed którym stanął kardiolog „dorosłych” wykonujący badanie UKG, było prawdziwe zakwalifikowanie usytuowanej po stronie lewej, powiększonej, hipokinetycznej i charakteryzującej się wyraźnym bełeczgowaniem komory serca, jako anatomicznie prawej. Pierwsze wątpliwości wzbudziło umiejscowienie pierścienia systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej bliżej koniuszka serca, co jest cechą charakterystyczną zastawki trójdziennej. Kluczem do włściwego rozpoznania było potwierdzenie niezgodnych połączeń przedsionkowo-komorowych i komorowo-tętniczych według zasad segmentowej analizy echokardiograficznej stosowanych w kardiologii dziecięcej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Baranowski R, Wojciechowski D, Maciejewska M, et al. Zalecenia dotyczące stosowania rozpozna elektrokardiograficznych. *Kardiologia Polska*. 2010;68 (Supl. IV):1–56.
2. Hornung TS, Calder L. Congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart* 2010;96:1154–1161.
3. Lubiszewska B. Wady wielkich pni tętniczych. Przełnienie wielkich pni tętniczych. Wrodzone skorygowane przełnienie wielkich pni tętniczych. W Hryniewiecki T, Gąsior Z, Ruzyłło W. Wady serca. *Medical Tribune Polska*, Warszawa 2013;601–615.
4. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915–2957.
5. Gatzoulis MA, Webb GD, Broberg CS, Uemura H. Przypadki kliniczne. Wady wrodzone serca u dorosłych. Wydanie polskie pod red. Piotra Hoffmana. Elsevier Urban & Partner, Wrocłw 2011.
6. Serwa-Stepień E, Rysz J, Drrdz J. Niescalenie misnia lewej komory. W: Pruszczyk P, Hryniewiecki T, Drrdz J. *Wielka Interna. Kardiologia częstą II*. *Medical Tribune Polska*, Warszawa 2009, 90–95.
7. Udeoji DU, Philip KJ, Morrissey RP, Phan A, Schwarz ER. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: updated review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7(5):260–273.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Danuta Łoboda**

Klinika Elektrokardiologii i Niewydolności Serca Wydziału Nauk o Zdrowiu SUM,  
SPSK nr 7 SUM  
ul. Ziolowa 45-47 40-635 Katowice  
tel. (32) 359 88 93  
e-mail: dana.loboda@gmail.com

Nadesłano: 14.07.2015

Zaakceptowano: 15.09.2015



## VARIA

## Medical terminology: Its size and typology

### Terminologia medyczna: jej rozmiar i klasyfikacja

**Eugeniusz Józef Kucharz**

Department of Internal Medicine and Rheumatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

#### ABSTRACT

Medical terminology is one of the largest specialized terminologies and is estimated to contain over 250,000 items. Classification of medical terminology into six categories is proposed. The categories are as the following: (A) medical terms that are a part of general basic lexicon of average native speaker (0.02-0.03 % of all terms), (B) specialized medical terms known by average physician (about 45 % of all terms), (C) highly-specialized terms of subspecialties (about 15 % of all terms) (D) medical terms that primarily belong to other terminologies (e.g. biological, chemical, physical, statistical) (about 20 % of all terms), (E) medical slang (0.04-0.05 % of all terms), and (F) pharmaceutical terminology (about 20 % of all terms).

**Key words:** medical terminology, classification

#### STRESZCZENIE

Terminologia medyczna jest jedną z największych terminologii specjalistycznych, a jej wielkość jest szacowana na ponad 250 000 słów. Zaproponowano klasyfikację terminologii medycznej na sześć następujących grup terminów: (A) terminy medyczne które są częścią ogólnego słownictwa przeciętnego użytkownika języka (stanowią one 0,02-0,03% wszystkich słów terminologii medycznej), (B) specjalistyczne terminy medyczne, znane przez przeciętnego lekarza (około 45% wszystkich terminów), (C) wyskospecjalistyczne terminy charakterystyczne dla podspecjalności medycznych (około 15% wszystkich terminów), (D) terminy medyczne, które pierwotnie należą do innych terminologii specjalistycznych (np. biologiczne, chemiczne, fizyczne, statystyczne) (około 20% wszystkich terminów), (E) slang lekarski (około 0,04-0,05% wszystkich terminów), (F) terminologia farmaceutyczna (około 20% wszystkich terminów).

**Słowa kluczowe:** terminologia medyczna, klasyfikacja

**Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 417-420**

#### INTRODUCTION

Medical terminology is considered as a structured set of concepts and their designations used in creation and processing of specialized information for a precise describing of a human body and health– or disease–related components as well as other aspects of diagnostics, therapy, prophylaxis and organization of medical and nursing services. The applicable meaning of “medical terminology” refers to the part of lexicon related to communication within medical sciences, clinical practice as well as in various institutions of health service [1]. Medical terminology is one of the most extensive specialized terminologies characterized by rapid, progressive development and a significant changes occurring especially in the last two centuries. The study was designed to propose a concept of typology of medical terms and their classification into six categories as well as estimate the size of medical terminology and its categories.

#### THE SIZE OF MEDICAL TERMINOLOGY

It is difficult to evaluate the size of medical terminology. The National Library of Medicine (Bethesda, MA, USA), the world's largest medical library is collecting and updating a lexical thesaurus

under the name Medical Subject Headings (MeSH). It is a set of terms naming descriptors in a hierarchical structure used for searching of medical literature at various level of specificity. The list of Medical Subject Headings currently contains over 250,000 entries i.e. 27,455 are the basic list of key words and remaining over 220,000 forms the Supplementary Concept Record [2]. Leading medical dictionaries of the English medical terminology contain 100,000-125,000 entries (Stedman's Medical Dictionary [3], Dorland's Illustrated Medical Dictionary [4]). Bilingual medical dictionaries commonly contain 50,000-100,000 items. For example, English-Russian medical dictionaries [5, 6] contain 100,000 and 70,000 terms, respectively. Spanish-Polish medical dictionary by Jakubowski [7] contains 60,000 of terms and published a few years earlier English-Polish medical dictionary contains 54,000 items [8].

The number of items included into the dictionary depends on several factors. Majority of dictionaries omit easy-to-coin words and medical eponyms (estimated to constitute 10-15 per cent of all terms). The number of terms covered by a dictionary also depends on listing or not as medical terms words that are on borderline of the medicine and other fields of science

(e.g. biochemistry, molecular biology, genetics, statistics or economy). Several of these terms can be discretionarily either included or excluded from medical terminology. To illustrate this phenomenon, it is necessary to mention that a recently published dictionary of biochemistry [9] composed of only medicine-oriented biochemical terms contains 5,400 terms. Estimation of medical terminology size depends upon unspecified criteria and fuzzy borders between medical and other terminologies. It is suggested that medical terminology is one of the largest specialized terminologies and accounted for over 250,000 items. This estimation is based on the Medical Subject Headings list. The list does not include some pharmaceutical terms, i.e. generic and trade names of drugs. The last edition of the Physician's Desk Reference contains about 1200 generic names of drugs. The book is a compilation of manufacturer's prescribing information (package insert) on prescription drugs registered in the United States. Available on-line "Drug A-Z list" (Rx list. The Internet Drug Index [10]) contains about 20,000 items, mostly trade names of medicines. It can be estimated that additional 5,000-10,000 of trade names of drugs describe medicines produced in other than Europe or the United State regions of the world. All these calculations justify the estimation of medical terminology as over 250,000 items.

### CLASSIFICATION OF MEDICAL TERMS

Medical terminology includes a great variety of terms related to different field of science or practical activity related to health and disease. The proposed classification of medical terminology into six main categories is presented in Table I.

The first class (A) contains terms, which refer to commonly used words describing some parts of the body, body fluids as well as physiological and pathological phenomena. The terms are classified as "medical" due to their meaning, but without doubt, they are commonly known terms, also to those who have not received any formal education. Class A includes such terms as body parts names (e.g. hand, finger, leg, head, heart), body fluids (e.g. blood, urine, saliva), physiological functions (e.g. breathing, sleeping) and pathological phenomena (e.g. vomiting, itching, diarrhea, bleeding). Group A of medical terms is an only medical terminology part that exists in all or almost all languages. Remaining classes of medical terms are developed only

in languages that are (or were) instruction languages on at least one medical university. An exception to that rule is the artificial language, Esperanto. Medical terminology is well developed in Esperanto as a result of long-lasting activity of the Internacia Medicina Esperanto Asocio (International Medical Esperanto Association). Annual conferences of physician-Esperantists are organized and medical journal has been published for several years (Internacia Esperanto Medicina Revuo = International Esperanto Medical Review) [11].

Class B contains terms that are created for medical science and practice. The terms constitute a basic medical lexicon and are the main body of medical dictionaries. Terms rated to class B can be divided into subclasses according to medical specialty to which the terms belong. Anatomical terminology is a significant part of the class B terms. Anatomical terminology has been a subject of several studies [e.g. 12]. Other parts of medical terminology related to the class B are physiological, pathological, pharmacological terminologies as well as a wide range of terminologies specific for medical clinical subspecialties (e.g. surgical, neurological, pediatric, psychiatric).

Class C contains medical terms, which are not used by an average physician and their usage is limited to the so-called narrow subspecialists. Most of them are words that refer to such fields as tropical, infectious and parasitic diseases as well as subspecialties, such as neurosurgery, cardioelectrophysiology and many others. In general terms of class C are not taught during graduate medical studies, however, in several cases of terms it is difficult to establish their classification to B or C groups.

Class D contains terms that are per se non-medical terms, but due to the relation between medicine and other fields of knowledge (mostly sciences) the terms are used in medical writings and clinical practices. For example, the term "oxygen" is primarily chemical one, but this term and related words are commonly used in medicine (e.g. oxygenated lipoproteins, oxygenation of blood). The most significant part of terminology included in class D is biochemical nomenclature, molecular biologic terms, psychological terms as well as chemical, physical, statistical and sociological terminology.

Medical slang (class E) is a group of words or expressions used by physicians or other medical personnel, but not considered standard speaker's language, however, acceptable in medical

**Table I.** Typology of medical terms

Class	Description
A	Medical terms, which are a part of general basic lexicon, known for average native speaker
B	Specialized medical terms, which are believed to be known by average physician
C	Highly specialized medical terms, which are known only by groups of physicians, usually representing so-called narrow subspecialties
D	Terms that belong to medical terminology (i.e. refers health- or disease-connected with problems) but primary belongs to other terminologies (e.g. chemical terms describing metabolism of the human body)
E	Medical slang
F	Pharmaceutical (not pharmacological) terminology is sometimes considered as a part of medical terminology, otherwise considered as a separate specialized terminology

circles. It is specific only for the colloquial style. There are various forms of medical slang terms. They include short forms (clippings) (e.g. *appy* 'patient with appendicitis'), new terms (e.g. *bagging* 'application of an Ambu bag for support of breathing', *donorcycle* 'motorcycle, many motorcycle accidents are fatal, and their victims are the donors of organs'), a new meaning of the old term (e.g. *vampires* 'technicians who are taking blood sample', *code brown* 'a fecal incontinence', *digging for worms* 'varicose vein surgery', *gas passer* 'anesthesiologist', *pumpkin positive* 'suggestion that a patient brain is so small that when a penlight shone into his/her mouth will make his/her empty head gleam like a Halloween pumpkin', *shotgunning* 'ordering a wide variety of laboratory tests'), new abbreviations (e.g. *CNS-QNS* 'central nervous system - quantity not sufficient', *FLK*, *funny looking kid* 'a newborn with defects requiring medical intervention').

It is a subject of controversy if pharmaceutical terminology (class F) is a part of medical terminology or is a separate specialized terminology. Pharmaceutical terms include a high number of medicinal plants names, drugs (including their so-called generic and trade names), technological processes of drug-production as well as terms related to pharmacoeconomy and marketing of medicine distribution.

## DISCUSSION

Medical terminology is not only one of the largest specialized terminologies but is the rapidly developing one. A number of new medical terms appearing annually is estimated to be 500-800. Most of them are new trade names of medicines and new discovered chemical substances, contributing to metabolic phenomena occurring in health and disease. Typology of medical terminology is based on the term's level of specialization and meaning. The first criterion is related to the grade of "narrowing" of subspecialty applying the term, and the second one reflects the primary meaning of the term i.e. its belonging either to medical or to other sciences. As mentioned earlier, the borders between classes are not clearly defined.

The size of the classes can be only roughly estimated. The smallest is group A accounting for about 0.02-0.03 per cent of all medical terms. On the other hand, the terms of the class A are relatively well investigated in linguistic studies. Majority of them has metaphoric meaning (e.g. *heart*, see: [13]). The Class B contains terms, which are believed to be known by average physician, it is the largest group and is estimated to be about 45 per cent of all medical terminology. Highly specialized terms are estimated to be about 15 per cent of all term while terms primarily belonging to other specialized terminologies constitute about 20 % of all terms. Medical slang is rather limited group of terms and its size is estimated to 0.04-0.05 per cent of whole items. The last group, pharmaceutical terminology is a significant part of all terms and is evaluated to account for about 20 per cent of all medical terms.

For further studies, it is important to elaborate method or methods to categorize medical terms to each terminological class. For the purpose of the study, the following method was applied. Class A contains medical terms that are included in short general dictionaries. An average small or pocket dictionary contains 5,000-8,000 of words and about 150-200 of them are medical terms. On the base of this calculation, preliminary

number of medical terms, which are part of general basic lexicon is estimated to be 150-200 items.

Medical terms that are a subject of graduate medical education are included in bilingual medical dictionaries of medium size. They contain usually 30,000-50,000 of items. To illustrate this finding, some medical dictionaries were analyzed. The number of included terms was as followings; 48,000 terms in English-Romanian dictionary [14], 38,000 of terms in English-Hungarian dictionary [15], 35,000 of terms in English-Turkish dictionary [16] and 34,000 terms in English-Bulgarian dictionary [17].

Comparing the content of comprehensive medical dictionaries and medium-size medical dictionaries, a number of highly specialized terms (class C) can be estimated. It is suggested that it constitutes about 15% of all terms. It is very difficult to estimate a number of terms used in medicine but primarily belonging to other branches of science. Preliminary analysis suggests that they account for 20 per cent of all terms. The relatively high amount of such terms is resulted from a variety of relationship of medicine with other fields, including those known to be medicine-related for centuries (e.g. physiological chemistry, medical biology, pharmaceutical botany) and those developed recently (e.g. pharmacoeconomy, medical statistics, pharmacopsychology, medical electronics, sociomedicine, ethnomedicine). Medical slang seems to be a very small group of terms. Its size is estimated as 200-400 words or phrases. The last category (class F, pharmaceutical terminology) is relative numerous due to a high and constantly growing number of trade names of medicines and, to lesser extent, pharmaceutical technology development.

The presented study addresses a few problems of different nature. The first class of medical terms according to proposed classification is related to the problem of the common language and specialized language. According to Coancă [18] the specialized languages are vectors of the specialized knowledge. The existence of the specialized languages implicates the opposition, existence of the common language. The common language and specialized languages constitute the general language. It is clear that the specialized languages overlap on the common language. Specialized languages are sub-assemblies of the common language as well as lexical units of the common language [18]. The specialized languages differ from the common language in usage and the information they convey. Cabré [19] suggested that difference between the common language and the specialized languages is a difference of degree than of other nature. They have inter alia two types of specific vocabulary: the first one consists of terms of wider usage and is a common platform of majority of individuals using the language; the vocabulary of the specialized language is a set of highly specialized terms. The class A of the proposed classification of the medical terms represents the lexicon that is an integral part of the common language but due to the health- and disease-related meaning in the same time is a part of medical terminology. Most of the medical terms that are belonging to the common language have more than one meaning (e.g. *heart*, *head*, *body*, *bone*). This is characteristic for the common language in opposition to the specialized language that it has a highly specific meaning of the majority of the terms. Moreover, commonly the non-specialist uses the medical terms of the class A with altered meaning as compared to the specialist. Meyer and Mackintosh [20] and Coancă [18] pointed out the

idea of “meaning stretch”, i.e. the terms used in the common language adopt a broader meaning and are less precise than the same terms used for specialized fields of knowledge. Rondeau [21] paid attention to the permeability of borders between the common language and specialized language. Transfer of the terms from one language to another is in almost all cases associated with the change of the meaning. Such transfer occurs also between specialized languages of the various fields of knowledge. It is important to highlight the different vocabularies of the common and specialized languages which form a very significant but not exclusive difference between the languages.

The proposed classes A, B, and C of the medical term typology are concomitant with the levels of specialized languages according to Cabré [19]: “The peak of the pyramid corresponds to the communication between specialists and its ground corresponds to the communication for the general public”. The class D is a good example of overlapping of the lexicon of two or more specialized languages, of course sometimes at different levels of specialization. The terms adapted to medicine from other fields of sciences in significant majority have the same, unaltered meaning. The precise meaning, even after transfer to other specialized language, is typical for specialized terminology. Class D, the medical slang is a separate part of medical terminology and represents rather small part of the medical vocabulary. Inclusion of the pharmaceutical terminology into medical nomenclature is a subject of controversy. A significant part of pharmaceutical terms is widely used in medicine. It applies mostly to the generic and trade names of medicines. Terms associated with pharmaceutical industrial production of medicines are rather less familiar to average physician.

One of the difficult problems of the presented study is the fussy border between the classes B and C (also between classes A and B). It is difficult to establish which term is so highly specialized that is only known to a medical specialist of so-called subspecialty (e.g. neurosurgery, rheumatology, electrophysiology of the heart) and which term can be considered as general medical term. According to Coancă [18] “Specialized language is an “encrypted” code. Only a specialist can decode it.”. Obviously, it is true in case of terms enlisted to the class C. Some terms of the class B can be understood by non-specialist, however they may use them improperly.

Evaluation of size of the medical terminology revealed that the terminology in English is relatively large. It may be related to the role of the English language in the contemporary world and its role in sciences, including medicine. It can be assumed that the English medical terminology is larger than the medical vocabulary of other languages. It is also well known that several modern medical terms are adapted to other languages in form of loans from British English or American English (so-called completely assimilated loans) or non-assimilated loans known as foreignisms. The problem of the impact of the English medical terminology on other languages is a separate research field different from the main aim of the presented study.

In conclusion, the study presents a proposal of a new classification of medical terms that may be applicable for some linguistic investigation although characteristics of the subgroups is only outlined, and further studies in this field are needed.

## REFERENCES

1. Temmerman R. Towards new ways of terminology description. The sociocognitive approach. John Benjamins Publishing Company, Amsterdam – Philadelphia 2000.
2. MeSH. Medical Subject Headings. 2013. [online], available at: [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh) [viewed 7.7.2015].
3. Stedman's Medical Dictionary. 28th edn. Philadelphia, Williams and Wilkins, Baltimore 2006.
4. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. Elsevier [online] 2013, available at: [www.dorlands.com](http://www.dorlands.com) [viewed 16.10.2013].
5. Akzhiguitov GN, Akzhiguitov RG. Comprehensive English-Russian medical dictionary, 2nd edn. Astra Zeneca, Moscow 2007.
6. Akzhiguitov GN, Beniumovich MS, Chikorin AK. English-Russian medical dictionary. Russky Yazik Publishers, Moscow 1988.
7. Jakubowski B. Dictionario médico español-polaco. Medipage, Warszawa 2010.
8. Słomski P, Słomski P. Podręczny słownik medyczny angielsko-polski i polsko-angielski. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
9. Bańkowski E. Słownik biochemiczny angielsko-polski i polsko-angielski. Elsevier, Urban and Partner, Wrocław 2012.
10. RxList. The Internet Drug Index. 2013. [online] Available at: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com) [viewed 7.7.2015].
11. Kucharz E. J.: Rilatoj inter fumado kaj sano. Internacia Medicinista Konferenco. Heroldo de Esperanto 1979; 55 (15/1656):2.
12. Gielecki J, Żurada A, Osman N. Terminologica anatomica in the past and the future from perspective of 110th anniversary of Polish Anatomical Terminology. Folia Morphol 2008;67(2):87–97.
13. Gutiérrez Pérez R.: A cross-cultural analysis of heart metaphors. Revista Alicantina de Estudios Ingleses 2008;21:25–56.
14. Năstase CI, Năstase IV, Năstase VV, Bejenari VT. Dicționar Englez-Român de medicină și biologie. Nastacor, Chișinău 2004.
15. Unseld DW. Angol-Magyar Orvosi Szótár. Medicina Könyvkiadó, Budapest 2006.
16. Tuğlaci P. İngilizce-Türkçe Tıp Sözlüğü. ABC Kitabevi, İstanbul-Ankara 1997.
17. Gueorguiev AS, Jankova LB, Gueorguieva VA. Gueorguieva N.A.: English-Bulgarian medical dictionary. Nalia, Sofia 1998.
18. Coancă M.: Common language versus specialized language. Romanian Economic Business Review 2011;5:195–199.
19. Cabré MT. La terminologie: théorie, méthode et application Traduit par Monique C. Cormier et John Humbley. Les Presses de l'Université d'Ottawa, Ottawa 1998.
20. Meyer I, Mackinrosh K. L'étirement du sens terminologique: aperçu du phénomène de la détermination. In: Béjoint H, Thoiron P. (eds) Le Sens en terminologie. Presses de l'Université Lumière, Lyon 2000.
21. Rondeau G. Introduction à terminologie. Gaëtan Morin Éditeur, Chicoutimi 1983.

*Author declares no conflict of interest.*

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Eugeniusz Józef Kucharz**

Department of Internal Medicine and Rheumatology, Medical University of Silesia  
45/47 Ziłowa st,  
40-635 Katowice, Poland  
e-mail: [ejkucharz@poczta.onet.pl](mailto:ejkucharz@poczta.onet.pl)

Received: 09.07.2015

Accepted: 15.09.2015

## II Konferencja „Choroby rzadkie nie tylko w programie nauczania”,

Szczecin – Wrocław, 26 i 30 maja 2015 roku

## The 2<sup>nd</sup> conference ‘Rare diseases not only in the curriculum’,

Szczecin – Wrocław, 26 and 30 May 2015

**Michał M. Skoczylas<sup>1</sup>, Jacek Rudnicki<sup>2</sup>, Ryszard Ślęzak<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

<sup>2</sup>Zakład Nauk Humanistycznych w Medycynie, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Genetyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

### STRESZCZENIE

II Konferencja „Choroby rzadkie nie tylko w programie nauczania” która odbyła się 26 maja 2015 roku w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie oraz 30 maja w Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zgodnie z konwencją przyjętą na pierwszej konferencji w 2014 roku w Szczecinie uczestnicy spotkania urzeczywistnili ideę wyrażoną w tytule konferencji poprzez przedstawienie problematyki powszechnie znanych chorób rzadkich oraz tych, które nie są omawiane w toku studiów medycznych. W spotkaniu aktywnie uczestniczyli pracownicy naukowcy uczelni medycznych: w Szczecinie, we Wrocławiu i w Białymstoku oraz studenci medycyny i doktoranci. Omówiono znaczenie badań przesiewowych noworodków, we wczesnej diagnostyce chorób rzadkich u dzieci, możliwości wspierania dzieci z rzadkimi chorobami uwarunkowanymi genetycznie i ich opiekunów, zastosowanie wytycznych evidence-based medicine w procesie diagnozowania nierutynowych pacjentów oraz metody fizjoterapii dzieci z rdzeniowym zanikiem mięśni. Przedstawiono również szczegółową problematykę diagnostyki i terapii wielu chorób rzadkich, m.in. choroby Wilsona, zespołu Alströma, Cohena, Rubinsteina i Taybi’ego, Cornelii de Lange, Polanda i Nethertona, aniridii wrodzonej oraz wrodzonego braku nosa – wady bardzo rzadkiej i wymagającej dalszych badań naukowych.

**Słowa kluczowe:** choroby rzadkie, program nauczania, medycyna spersonalizowana, evidence-based medicine, konferencja

### ABSTRACT

The 2<sup>nd</sup> conference ‘Rare diseases not only in the curriculum’ took place on 26th May, 2015 in Pomeranian Medical University in Szczecin and 30 May in Wrocław Medical University. In accordance with the convention adopted at the first conference in 2014 in Szczecin participants of the meeting realized the idea expressed in the title of the conference by presenting issues of commonly known rare diseases and those that are not discussed in the course of medical studies. The active participants of the meeting were scientific workers medical schools in Szczecin, Wrocław and Białystok, medical students and PhD students. The significance of newborn screening in the early diagnosis of rare diseases in children, possibilities of supporting children with genetically conditioned rare diseases and their caregivers, application of guidelines of evidence-based medicine in the process of diagnosing non-routine patients and methods of physiotherapy of children with spinal muscular atrophy were discussed. Detailed issues of diagnosing and treatment of many rare diseases were also presented, among others Wilson disease, Alström syndrome, Cohen syndrome, Rubinstein-Taybi syndrome, Cornelia de Lange syndrome, Poland syndrome, Netherton syndrome, inborn aniridia and congenital arhinia – very rare defect requiring further scientific studies.

**Key words:** rare diseases, medical curriculum, personalized medicine, evidence-based medicine, conference

**Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 421-422**

II Konferencja „Choroby rzadkie nie tylko w programie nauczania” odbyła się w dwu sesjach: 26 maja 2015 roku w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie oraz 30 maja w Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zgodnie z konwencją przyjętą na pierwszej konferencji w 2014 roku w Szczecinie uczestnicy spotkania urzeczywistnili ideę wyrażoną w tytule konferencji poprzez przedstawienie problematyki powszechnie znanych chorób rzadkich oraz tych, które nie są omawiane w toku studiów medycznych. Konferencja

została zorganizowana przez Studenckie Koło Naukowe Chorób Rzadkich Studenckiego Towarzystwa Naukowego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Studenckie Towarzystwo Naukowe Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Studenckie Koło Naukowe Genetyki Klinicznej STN Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Klinikę Patologii Noworodka PUM, Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej PUM, Katedrę i Zakład Genetyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Zakład Genetyki Klinicznej Uniwersytetu

Medycznego w Białymstoku, Zakład Nauk Humanistycznych w Medycynie PUM, Klinikę Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieków Rozwojowego PUM, Zakład Diagnostyki Funkcjonalnej i Medycyny Fizykalnej PUM, Międzynarodowe Stowarzyszenie Studentów Medycyny IFMSA – Poland Oddział Szczecin, Sekcję Nauk o Człowieku Polskiego Towarzystwa Przyrodniczych im. Kopernika i Koło Metodologii Nauk Przyrodniczych przy Oddziale Szczecińskim tegoż towarzystwa. Komitet Naukowy i Organizacyjny pod przewodnictwem prof. dra hab. n. med. Jacka Rudnickiego tworzyli: dr n. med. Ryszard Ślęzak, prof. dr hab. n. med. Anna Walecka, dr n. med. Marcin Sawicki, dr hab. med. Beata Łoniewska, dr hab. med. prof. PUM Maria Giżewska, dr hab. med. Elżbieta Petriczko, prof. dr hab. med. Alina Midro, dr hab. prof. PUM Anna Lubkowska, dr hab. n. med. Jolanta Wierzba, prof. dr hab. med. Anna Latos-Bieleńska, dr hab. n. zdr. Bożena Mroczek, prof. dr hab. n. med. Dariusz Chlubek, dr n. med. Elżbieta Kowalska, dr Paweł Pawłowski, stud. Paulina Kaźmierczak, stud. Michał Gębka, stud. Tomasz Machałowski, stud. Anna Godycka-Ćwirko i lek. Michał Skoczylas.

Sesję szczecińską otworzył prof. dr hab. n. med. Jacek Rudnicki (PUM). Wykład inauguracyjny pt. „Znaczenie badań przesiewowych noworodków we wczesnej diagnostyce chorób rzadkich u dzieci” wygłosiła dr hab. n. med. prof. PUM Maria Giżewska. Profesor dr hab. med. Alina Midro (Uniwersytet Medyczny w Białymstoku) przygotowała wykład „Istnieć, żyć i być kochanym – możliwości wspierania dzieci z rzadkimi chorobami uwarunkowanymi genetycznie”. Perspektywy w postępowaniu terapeutycznym z osobami chorującymi na rdzeniowy zanik mięśni zostały zaprezentowane przez dr hab. n. zdr. prof. PUM Anna Lubkowska. Doktorantka Vrije Universiteit w Brukseli mgr Stéphanie van Droogenbroeck w wykładzie „Balancing between EBM and a story that fits. The difference between routine and non-routine patients in medical diagnostics” przedstawiła wyniki swojej pracy badawczej nad prowadzeniem opieki lekarskiej nad pacjentami z nietypowym obrazem lub przebiegiem przykładowych chorób.

Drugą część sesji szczecińskiej stanowiły wystąpienia uczestników Studenckiego Koła Naukowego Chorób Rzadkich Studenckiego Towarzystwa Naukowego PUM (dla studentów polskojęzycznych) oraz jednoimiennego koła dla studentów anglojęzycznych. Część z nich została przygotowana wraz z opiekunami kół i pracownikami uczelni. Były to kolejno „Choroba Wilsona jako problem psychiatryczny” (stud. Paulina Kaźmierczak, prof. dr hab. med. Jacek Rudnicki), „Szybka diagnostyka wyspiaka trzustki i dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u pacjenta dorosłego i noworodka” (stud. Arletta Kozłowska, lek. Michał Skoczylas, dr hab. med. Elżbieta Petriczko), „Radiologiczne aspekty choroby Gauchera” (stud. Klaudia Bartoszewicz), „Genetyczne przyczyny hiperbilirubinemii” (stud. Ewa Mikołajczak, dr hab. med. prof. PUM Agnieszka Kordek), „Disorders of the heart, liver and eye in the picture of Alström syndrome detectable using diagnostic imaging methods – literature review” (lek. Michał M. Skoczylas, stud. Tomasz Machałowski, stud. Pål Ødegaard, dr n. med. Marcin Sawicki), „Cohen syndrome” (stud. Heidi E. Stai, lek. Michał M. Skoczylas) oraz „Przodomózgowie jednokomorowe, wrodzony brak nosa i ich współwystępowanie” (stud. Małgorzata Kulig, stud. Magda Zwolińska, stud. Agnieszka Wełnicka, stud. Magdalena Miller-Brzezińska). Spotkanie zakończono dyskusją prowadzoną przez opiekunów kół.

Sesję wrocławską zapoczątkował dr n. med. Ryszard Ślęzak, opiekun Studenckiego Koła Naukowego Genetyki Klinicznej STN Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Michał Skoczylas przygotował relację z sesji szczecińskiej. Lekarka Anna Doraczyńska-Kowalik zaprezentowała przypadki kliniczne zespołu Rubinsteina i Taybięgo a lek. Aleksandra Jakubiak przedstawiła obraz kliniczny zespołu mikrodelecji 1p36. Następnie rozpoczęto wystąpienia z prezentacją prac studentów uczelni wrocławskiej i szczecińskiej: „Zespół mikrodelecji 15q24” (stud. Michał Kozakiewicz, stud. Dorota Tkacz, dr n. med. Ryszard Ślęzak), „Krótka charakterystyka rzadkich chorób genetycznych przebiegających z niskorosłością – jak wpaść na trop właściwego rozpoznania?” (stud. Agnieszka Święcicka, stud. Łukasz Gojny), „Etiologia i patogenezę wrodzonego braku nosa” (stud. Małgorzata Kulig, stud. Magda Zwolińska, stud. Agnieszka Wełnicka, stud. Magdalena Miller-Brzezińska, lek. Michał M. Skoczylas, PUM), „Rodzinny przypadek zespołu Cornelia de Lange wywołany mutacją splicingową w genie NIPBL” (stud. Jacek Majewski, dr n. med. Ryszard Ślęzak), „Aniridia wrodzona – model postępowania diagnostycznego” (stud. Anna Pers, dr n. med. Ryszard Ślęzak), „Zespół Nethertona – diagnostyka i leczenie” (stud. Dorota Tkacz, stud. Michał Kozakiewicz, dr n. med. Ryszard Ślęzak) i „Zespół Polanda” (stud. Jacek Majewski, stud. Justyna Pająk, dr n. med. Ryszard Ślęzak). Dyskusję poprowadzili dr n. med. Ryszard Ślęzak i stud. Paweł Pawłowski.

Znaczne różnicowanie treści oraz sposób ich przedstawienia od ogółu do szczegółu sprawiły, że prelekcje były interesujące dla słuchaczy zajmujących się różnymi dziedzinami medycyny. Organizatorzy mają nadzieję, że zdanie to podzielą czytelnicy książki zawierającej streszczenia wystąpień w językach polskim i angielskim.

II Konferencja „Choroby rzadkie nie tylko w programie nauczania” była ostatnim spotkaniem Koła Metodologii Nauk Przyrodniczych, działającego od 2012 roku przy Oddziale Szczecińskim Polskiego Towarzystwa Przyrodniczych im. Kopernika, przed zatwierdzeniem nowej sekcji Polskiego Towarzystwa Lekarskiego – Sekcji Metodologii Nauk Medycznych – przez Zarząd Główny na zebraniu plenarnym w Uniejowie, 29 maja 2015 roku. Jednym z planowanych kierunków działań nowej sekcji jest zgłębianie niestandardowych problemów z pogranicza biologii i ekologii człowieka oraz opieki medycznej nad chorymi na choroby rzadkie. Autorzy zapraszają osoby zainteresowane uczestnictwem w przyszłorocznej konferencji „Choroby rzadkie nie tylko w programie nauczania” oraz w pracach ww. organizacji zajmujących się metodologią nauk przyrodniczych i medycznych.

#### Podziękowania

Dziękujemy członkom Komitetu Naukowego i Organizacyjnego oraz prelegentom i słuchaczom.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

**Michał M. Skoczylas,**

Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej,  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin,  
e-mail: sklm@wp.pl

## Bisphosphonates and osteoplastic medications in endodontic treatment of destructive forms of periodontitis

**Natalia I. Zhero**

Faculty of Dentistry, Department of Postgraduate Dentistry Education,  
Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

### ABSTRACT

It has been explored the outcomes of medicated processing of root canals with apical periodontitis on immediate and long-term (in 6 and 12 months) results of endodontic treatment of 60 teeth of the patient under the study and 32 - of the control group. It has been identified that inclusion of bisphosphonates with further root filling with osteoplastic calcium-containing sealer to the endodontic protocol accelerates renovation processes in bone structure in the zones of destruction and allows to renovate periodontium in 86.0% of cases against 63.3% in control group in 12 months. The said treatment tactics ensures complete renovation of periapical tissues and tooth function.

**Key words:** apical periodontitis, endodontic treatment, bisphosphonates

Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 423-425

### INTRODUCTION

The problem of destructive forms of periodontitis is highly topical. In conditions of lack of accessibility of free of charge qualified dental care for the population of Ukraine and delayed, untimely asking for medical assistance, the incidence of periodontitis arises and such periodontitis comprise up to 40% in the structure of requests for medical assistance and is characterized by recurrent course with substantial percent of complications. Due to defects of endodontic procedures requests of patients with treated teeth comprise large part in the total structure of requests. According to data [2] based on radiography only 18.7% of endodontic treated teeth of 705 patients evaluated retrospectively have corresponded to the criteria of high quality obturation of root canals.

The National Dental Assistance Protocol for Chronic Apical Periodontitis of Permanent Tooth (according to ICD-10: K 04.5) approved by the order of Ministry of Health of Ukraine No 566 as of November 23, 2004 [5] provides for antiseptic procession of root canals aimed at liquidation of etiological factor - pathogenic microflora which is a starter for pathological process. At the same time, in case of destructive periapical lesions the mechanism of bone resorption has already been launched, which is caused by recruiting, proliferation and activation of osteoclasts and inhibition of alveolar bone reparation process. The said mechanisms are of universal character and are considered as main factor of pathological changes (decrease of bone mass, density of alveolar bone and height of alveolar ridge) in cases of periodontitis [3, 9, 10]. Based on existing theoretical and

experimental data there is an appearance of publications about system and local application of bisphosphonates in cases of periodontitis for the control of resorption of alveolar ridge with positive clinical results [4, 6, 8].

### AIM OF THE RESEARCH

The evaluation of effectiveness of bisphosphonates in endodontic treatment of destructive forms of apical periodontitis.

### MATERIALS AND METHODS

Endodontic treatment of 60 teeth of 56 patients aged 22 – 50 years ( $35.6 \pm 8.7$ ) for the reason of destructive apical periodontitis (granulating one – 38 teeth, granulomatous – 22) has been carried out. Medicinal manipulations have been undertaken according to valid protocols and included preparation of carious cavity (removal of filling), opening dental cavity and root canals, instrumental and medicinal procession of full length of root canal(s), opening apical foramen, medicinal preparation of root canals by antiseptics (3% solution of sodium hypochloride). Turundae with Aredia (pamidronic acid) as 0.03 % solution of disodium pamidronate have been inserted to the root canal(s). Carious cavity has been closed by occlusive dressing. Removal of dressing, repeated antiseptic preparation of root canal(s) and their filling with osteoplastic calcium-containing sealer have been undertaken during the second visit. The treatment under the similar scheme without bisphosphonates has been undertaken for the control group of 32 patients aged 20 – 51 years ( $32.5 \pm 9.6$ ) with similar pathology. The control of long-

term outcomes has been made in 6 and 12 months based on clinical and radiography data. Differences between treatment results in the both groups of patients were assessed using a 2 x 2 Pearson's  $\chi^2$  test.

## RESULTS

In the researched group part of the teeth 14 (23.3%) had signs of endodontic manipulations which had been undertaken earlier (according to anamnesis, clinical and radiography data). There were 11 such teeth (34.4%) in the control group. Direct results of the endodontic treatment have been evaluated in between 1-st and 10-th days following filling of the root canals in the research and control group. We have evaluated the following signs as complications: pain complaints on painfulness, oedema of mucogingival tissue, collateral oedema, pain while biting, as well as objective signs: intensity of hyperemia and flatness of mucogingival tissue, pain from percussion. Clinical and radiography data of periodontium condition have been evaluated before and immediately after completion of treatment, as well as in remote terms - 6 and 12 months. The criterion for evaluation of immediate results according to radiography is the quality of root canal filling (Fig.1). The criterion for evaluation of long-term outcomes according to radiography data is the condition of tissues of periodontium (presence or absence of signs of restoration of the zone of destruction of bone tissue and preservation of filling material in root canal). Analysis of immediate results demonstrates decrease of cases of complications requiring repeated endodontic intrusions and other medicinal measures for 27% in comparison with control group.

Long-term outcomes for 53 patients (57 teeth) in the researched group and 30 - in the control one have been managed to be evaluated. Based on digital dental radiography, application of Aredia + calcium-containing paste for endodontic treatment accelerates restoring processes of bones structures in the zone of destruction and allows to renew periodontium in 86.0% cases in 12 months. Complete reparation in control group under the said

criteria has comprised only 63.3% ( $P = 0,01$ ). At the same time, radiography signs of increase of destruction zone or decrease of periapical tissues density have not been identified in either group after 12 months period.

## DISCUSSION

The above mentioned clinical results are to some extent predictable due to well-known mechanisms of pharmacological action of components of protocol [1]. High affinity of bisphosphonates to pyrophosphate of bone tissue, antiproliferative effect on osteoclasts which realize bone resorption, depression of pro-resorbitive and pro-inflammatory cytokines – prostaglandin E2, MMP, IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  [7] – blocked the bone resorption and inflammation during the first 24 hours following endodontic procession. Further application of osteoplastic calcium-containing sealer stimulates further reparation processes in apical periodontium which ensures complete renovation of tooth structure and function. At the same time, some controversial aspects of application of bisphosphonates should be taken into consideration. In particular, bisphosphonates were associated by dentists with the source of complication (aseptic osteonecrosis of the lower jawbone) in cases of treatment of cancer patients' bone metastasis and osteoporosis. According to the latest data such complications appear in case of long-term and systemic parenteral application of bisphosphonates with nitrogen-containing heterocycle (zoledronate) which irrevocably incorporate in the bone [11, 12]. While elaborating on this method we have taken into the account that a contact of remains of pamidronate with calcium-containing sealer causes inconvertible inactivation of bisphosphate.

## CONCLUSION

Based on the obtained results, inclusion of bisphosphonates to the protocol of endodontic treatment of destructive processes in apical periodontium improves long-term outcomes through active reparative processes radiography evidenced by increase of bone mineral density of periapical tissues.



Fig.1. Stages of endodontic treatment of 36-37 teeth.



## RESEARCH PERSPECTIVES

Based on separate literature data as to anti-proliferative effect of bisphosphonates the application of cultural model in vitro appears to be reasonable for the purpose of exploration of outcomes of the said group of medications on granulated tissue, uncontrolled growth of which is an essential element of pathogenesis of destructive processes in apical periodontium.

## REFERENCES

1. Бойцянук С.І. Застосування остеотропних препаратів у профілактиці та лікування захворювань пародонта. Фармацевтичний часопис, 2013. № 3, с. 85-89.
2. Дідик Н.М., Я.В.Заблоцький. Ендодонтичне лікування та поширеність верхівкового періодонтиту в дорослого населення м. Львова / Н.М.Дідик, Заблоцький Я.В. // Новини стоматології. – 2006. - Т.46, №1. - С. 14 – 20.
3. Застосування фармакологічного супроводу та магніто-лазерної терапії в пацієнтів з генералізованим пародонтитом і дентальною імплантацією / О.В. Павленко, І.П. Мазур, П.В.Леоненко // Современная стоматология. – 2013. - №2. - С. 40 – 46.
4. Мазур І.П., Леоненко П.В.: Применение ибандроновой кислоты в комплексном лечении при генерализованном пародонтите в стадии обострения / І.П.Мазур., П.В.Леоненко // Український медичний часопис (електронна публікація). – 2013.- № 1 (93) – I/II.
5. Протоколи надання медичної допомоги. Стоматологія. К.: МВЦ «Медінформ», 2007. - С. 74-76.
6. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study / [N. Lane, G.C. Armitage, P. Loomer et al.] // J. Periodontology – 2005. – Vol. 76 - № 7. - P. 1113-1122.
7. Effects of low-dose doxycycline and bisphosphonate clodronate on alveolar bone loss and gingival levels of matrix metalloproteinase-9 and interleukin-1 $\beta$  in rats with diabetes: a histomorphometric and immunohistochemical study / [Ozdemir SP, Kurtiş B, Tüter G, et al.] // J. Periodontology – 2012. – Vol. 83. - № 9. - P.1172-1182.
8. Local drug delivery of alendronate gel for the treatment of patients with chronic periodontitis with diabetes mellitus: a double-masked controlled clinical trial / [Pradeep A. R., Sharma Anuj, Rao Nishanth S. et al.] // J. Periodontology. – 2012. - Vol. 83. - № 10. - P. 1322-1328.
9. Mazur I. P. Features of bone tissue metabolic processes in patients with generalized periodontitis in the period of disease exacerbation // Gerontologija. - 2006. –Vol.7. - № 4. - P. 173–179.
10. Mazur I. P. Relationships between periodontal status, periodontitis and structural and functional condition of bone system // Gerontologija. – 2007. – Vol. 8. - № 2. - P. 85–91.
11. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with oral and intravenous bisphosphonates: experience in Sweden / [Hallmer F, Bjørnland T, Nicklasson A. et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. - 2014. – V. 118. - № 2. – P. 202-208.
12. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. / [Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, et al.] // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2015. - V. 44. - № 5. – P. 586-591.

---

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Natalia I. Zhero**

Faculty of Dentistry,  
Department of Postgraduate Dentistry Education,  
Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

e-mail: natzhero@gmail.com

УДК 618.3-06: 616. 631. 11: 616. 441

## Functional state of the thyroid gland in case of gestational diabetes mellitus

Natalia Yuriyivna Lemish<sup>1</sup>, Yuri Yuriyovich Bobik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty State Higher Educational Institution, Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

<sup>2</sup>Department of Mother and Child Health Care, Faculty of Postgraduate Study and Preuniversity Preparation, Ukraine

### ABSTRACT

We have investigated the functional state of the thyroid gland of 50 pregnant women with gestational diabetes and 50 healthy pregnant primigravida (control group) in the third trimester. The normal level of thyroid-stimulating hormone was accepted in the range of 0, 3–3, 0 mIU/L.

In 21 (42.0%) of the investigated pregnant with gestational diabetes the volume of the thyroid gland was increased,  $p=0.0088$ . At the same time, in 34 (68.0%) of the pregnant, dysfunctional disorders of the thyroid gland were absent,  $p=0.0027$ . The frequency of subclinical hypothyroidism was 22.0%,  $p=0.0074$ . Clinical hypothyroidism was diagnosed in 4 (8.0%) of the patients,  $p=0.0412$ . In 11 (22.0%) of the investigated the thyroperoxidase antibodies were found,  $p=0.0074$ . Only among the women with gestational diabetes 1 (2.0%) state of subclinical hyperthyroidism was diagnosed. The received data indicate the need of screening the state of the thyroid gland among women of reproductive age with the risk factors of gestational diabetes development.

**Key words:** pregnancy, gestational diabetes, dysfunction of the thyroid gland

### РЕЗЮМЕ

Досліджено функціональний стан щитоподібної залози у третьому триместрі 50 вагітних із гестаційним діабетом та 50 здорових першовагітних жінок (контрольна група). Нормальним рівнем тиреотропного гормону приймали його значення у межах 0,3–3,0 мМОд/л.

У 21 (42,0%) обстежених вагітних із гестаційним діабетом об'єм щитоподібної залози був збільшений,  $p=0,0088$ . При цьому у 34 (68,0%) вагітних дисфункціональні розлади щитоподібної залози були відсутні,  $p=0,0027$ . Частота субклінічного гіпотиреозу складала 22,0%,  $p=0,0074$ . Клінічний гіпотиреоз діагностовано у 4 (8,0%) пацієнток,  $p=0,0412$ . У 11 (22,0%) обстежених було виявлено антитіла до тиреопероксидази,  $p=0,0074$ . Тільки серед жінок із гестаційним діабетом було діагностовано 1 (2,0%) випадок субклінічного гіпертиреозу. Отримані дані вказують на необхідність скринінгу стану щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку із факторами ризику розвитку гестаційного діабету.

**Ключові слова:** вагітність, гестаційний діабет, дисфункція щитоподібної залози

Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 426-428

### INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GD) and diseases of the thyroid gland (TG) are the most widespread endocrine disorders during pregnancy, that are closely connected with one another [10, 14, 15], as the hormones of the thyroid gland influence the secretion of the insulin and sensitivity of the organism to it [9].

Both of them lead to serious complications of the gestational process, negatively influence the health of the newborns and their adaptation possibilities [2, 3, 18] and cause a whole range of diseases among women after labor [14, 7, 17].

The data about the frequency and structure of the thyroid gland diseases in case of gestational diabetes mellitus in the literature significantly differ, probably because of the fact, that different criteria of the thyroid stimulating hormone (TSH) estimation are accepted, prevalently its content in the population level.

At the same time, taking into account the dynamics of the TSH increase during pregnancy (the decrease in the first trimester

with further increase), the American Thyroid Association (ATA, 2011) [13] and Endocrine society (ES, 2012) [9] recommend to use trimester-specific referent ranges for this hormone, that are for the first trimester 0.1–2.5 mIU/L, for the second trimester — 0.2–3.0 mIU/L, for the third — 0.3–3.0 mIU/L.

### THE AIM OF THE STUDY

The analyses of the incidence and structure of the dysfunctional disorders of the thyroid gland in pregnant with gestational diabetes mellitus.

### MATERIALS AND METHODS

We have conducted a complex clinical-paraclinical investigation of 100 pregnant women that were under the dispensary observation and gave birth in the maternity hospitals of the Transcarpathian region of Ukraine during 2011–the beginning of the 2015 years. 50 pregnant were with gestational diabetes mellitus (1 group) and 50 healthy pregnant primigravida (control group).

On the basis of the conducted oral glucose tolerance test (OGTT) at 24-28 weeks of gestation [8, 4], a group of pregnant with gestational diabetes was formed. The test was considered positive, if fasting plasma glucose and the level of two hour OGTT were more than normal (respectively  $> 5.5$  mmol/L and  $\geq 7.8$  mmol/L).

The measurement of the venous plasma glucose was conducted by hexokinase method using the test systems Roche Diagnostics (Switzerland).

For the estimation of the state of the thyroid gland the ultrasonography was conducted using the apparatus Sono AC 8000 SE (South Korea) with the frequency of sensor 7.5 MHz.

The level of the serum TSH and free thyroxin (FT4) were measured in the third trimester by the immun-chemiluminescent method using the test-systems «Roche» (Germany). The levels of thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO) were also investigated.

Normal level of TSH for the third trimester was considered the range 0.3–3.0 mIU/L [13, 9].

Subclinical hypothyroidism was diagnosed if the level of TSH was elevated and FT4 was normal, clinical hypothyroidism – in case of decreased level of FT4 and elevated level of TSH, subclinical hypothyroidism – in case of low level of TSH and normal level of FT4, autoimmunity – in case the level of thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO)  $> 30$  IU/ml and the presence of hypoechoic, heterogenic or other compaction of the thyroid gland tissue diagnosed by palpation.

The statistical analyses of the data was conducted by the program Statistica 6.1 for Windows taking into account the calculation methods used in biology and medicine. The critical level of significance when testing statistical hypotheses in this study was accepted equal 0.05. The numerous quantitative features are  $M \pm \sigma$ , where  $M$  – the average value,  $\sigma$  – standard deviation.

Women with diabetes 1 and 2 types, smoking, and those who used the pills, that may influence the metabolism of glucose or the ones who refused take part in the study were not included into the study.

## RESEARCH RESULTS AND DISCUSSION

The average age of the women of the 1 group was significantly higher and was  $27.32 \pm 4.98$ , in the control group –  $22.60 \pm 3.79$ ,  $p < 0.0001$ . The fraction of the primigravida among the women with gestational diabetes mellitus was 28.0%.

In 27 (54.0%) of the pregnant gestational diabetes was compensated only by diet, in 23 (46.0%) the insulin therapy was prescribed because of non effective diet therapy during 1-2 weeks to achieve target levels of blood glucose.

The analyses of the incidence and structure of the thyroid gland diseases in women with gestational diabetes (table 1) shows, that the increased volume of the thyroid gland was diagnosed in 21 (42.0%),  $p = 0.0088$  of the investigated patients, that is a little higher than in the study conducted by Nazarova, where the rate was 32.1% [5]. Herewith, in 34 (68.0%) of the pregnant of the 1 group no disturbances of the thyroid function were found,  $p = 0.0027$ . In 14 (28.0%) of the pregnant of the 1 group the diseases of the thyroid gland in relatives of the first line were marked, in the control group this factor was absent,  $p = 0.0001$ .

The incidence of subclinical hypothyroidism was 22.0% in the first group and 4.0% – in the control group,  $p = 0.0074$ . The average levels of FT4 and TTT in these groups were, respectively  $11.61 \pm 0.36$  ng/L and  $13.56 \pm 0.51$  ng/L,  $3.65 \pm 0.098$  mIU/L and  $3.17 \pm 0.03$  mIU/L. In 7 (14.0%) of the patients of the 1 group with subclinical hypothyroidism anti-TPO were elevated:  $48.56 \pm 3.66$  IU/ml. In 2 (4.0%) of the women from control group anti-TPO were elevated in case of normal levels of FT4 and TSH, average meaning –  $41.26 \pm 7.05$  IU/ml.

Clinical hypothyroidism was diagnosed in 4 (8.0%) of the patients of the 1 group,  $p = 0.0412$ . Average meaning of FT4 was  $8.66 \pm 0.20$  ng/L, TSH –  $4.08 \pm 0.11$  mIU/L. In 4 (8.0%) of the pregnant with hypothyroidism anti-TPO were found with the average meaning  $42.25 \pm 6.42$  IU/ml. Herewith, the level of FT4 was significantly lower, than in the subclinical hypothyroidism ( $8.66 \pm 0.20$  ng/L,  $p < 0.05$ ).

Only among women with gestational diabetes 1 (2.0%) state of subclinical hypothyroidism was diagnosed with the levels of TSH  $< 0.005$  mIU/L, FT4 –  $14.07$  ng/L, anti-TPO –  $12.25$  IU/ml.

The most attention in the literature is paid to the incidence of detection of anti-TPO in case of gestational diabetes. According to different authors it is from 13.9% [1] to 27% [12].

The collected data in our study indicate that in 11 (22.0%) of the women with gestational diabetes mellitus anti-TPO were diagnosed,  $p = 0.0074$ , that is close to the findings of Timokhina et al. [6]. Among women, positive for thyroid peroxidase presence, the level of TSH was higher ( $3.94 \pm 0.06$  and  $3.35 \pm 0.07$ ,  $p = 0.0048$ ), that corresponds to the data, collected by Nakova et al. [16].

## CONCLUSIONS

The findings indicate the need for thyroid state screening among the women of reproductive age with risk factors for gestational diabetes mellitus development.

## PROSPECTS FOR FURTHER DEVELOPMENT

To investigate the state of feto-placental complex in women with gestational diabetes mellitus and diseases of the thyroid gland.

**Table 1.** Structure and incidence of dysfunctional disturbances of the thyroid gland in case of gestational diabetes mellitus, abs. (%)

State of the thyroid gland	1 group	Control group	p
Increase volume of the thyroid gland	21 (42.0%)	9 (18.0%)	0.0088
Dysfunctional disturbances of the thyroid gland	16 (32.0%)	4 (8.0%)	0.0027
Hypothyroidism	4 (8.0%)	0	0.0412
Subclinical hypothyroidism	11 (22.0%)	2 (4.0%)	0.0074
Hyperthyroidism	1 (2.0%)	0	0.3152
Thyroid peroxidase antibodies	11 (22.0%)	2 (4.0%)	0.0074

## REFERENCES

1. Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом / О. Н. Аржанова, И. М. Кветной, В. О. Полянова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, вып. 3. – С. 44-48.
2. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете / Ф. Ф. Бурумулкова, В. А. Петрухин, Р. С. Тишенина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, вып. 3. – С. 69-73.
3. Килина А. В. Антенатальное развитие и течение адаптационного периода новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом / А. В. Килина, М. Б. Колесникова // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 111-113.
4. Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги. Наказ МОЗ України від 15.07.2011р. №417 // Здоров'я України. – 2011. – № 8(49). – С. 34-43.
5. Назарова С. И. Акушерские и перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете / С. И. Назарова // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». – 2012. – № 1. – С. 72-78.
6. Тимохина Е. С. Частота носительства аутоантител к островковым клеткам и роль аутоиммунитета в развитии гестационного сахарного диабета / Е. С. Тимохина, Т. В. Саприна, Т. С. Прохоренко, И. Н. Ворожцова // Проблемы репродукции. – 2012. – № 5. – С. 107-110.
7. Bellami L. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis / L. Bellami, J-P. Casas, A.D. Williams // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1773-1779.
8. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of WHO Consultation. – Geneva: WHO, 1999. – P. 20.
9. De Groot L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / L. De Groot // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, No 8. – P. 2543-2565.
10. Duntas L.H. The interface between thyroid and diabetes mellitus / L.H. Duntas, J. Orgiazzi, G. Brabant // Clin. Endocrinol. – 2011. – Vol. 75. – P. 1-9.
11. Izzo T. Pregnancy, gestational diabetes, thyroid function: our experience / T. Izzo, G. Lo Dico, P. Richiusa // Gion. It. Ost. Gin. – 2013. – Vol. XXXV, No. 3. – P. 466-470.
12. Evaluation of thyroid dysfunction in pregnant women with gestational and pre-gestational diabetes / H. Shahbazian, N. Shahbazian, M.R. Baniani, L. [et al.] // Pak. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 29(2). – P. 638-641.
13. Guidelines of the American Thyroid Association for diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum / A. Stagnaro-Green, M. Abalovich, E. Alexander [et al.] – Thyroid. – 2011. – Vol. 21, No 10. – P. 1081-1125.
14. Stagnaro-Green A. Thyroid disorders in pregnancy / A. Stagnaro-Green, E. Pearce // Nat. Rev. Endocrinol. – 2012. – Vol. 8(11). – P. 650-658.
15. Tudela C.M. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes / C.M. Tudela, B.M. Casey, D.D. McIntire, F.G. Cunningham // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 119, No 5. – P. 983-988.
16. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with gestational and diabetes type 1 / V. Nakova, V. Krstevska, B. Dimitrovski [et al.] // Contributions, Sec. Biol. Med. Sci. MASA. – 2010. – Vol. XXXI, No 2. – P. 51-59.
17. Gestational Diabetes and Thyroid Autoimmunity [internet] / E. Vitacolonna, A. Lapolla, B. Di Nenno [et al.] // Int. J. Endocrin. – 2012 (2012). Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/867415>
18. Zimmermann M.B. Iodine deficiency / M.B. Zimmermann // Endocr. Rev. – 2009. – Vol. 30. – P. 376-408.

---

## ADDRESSES FOR CORRESPONDENCE

### Natalia Yuriyivna Lemish

State Higher Educational Institution  
Uzhgorod National University  
88000, Uzhgorod, Gryboyedova street, 20b,  
tel.: (0312)64-22-13

### Yuri Yuriyovich Bobik,

Mother and Child Care Department,  
Faculty of Postgraduate Study and Preuniversity Preparation,  
State Higher Educational Institution  
Uzhgorod National University  
88000, Uzhgorod, Sobranetska street, No. 150,  
tel. (0312) 64-38-34  
fax: (031) 642229  
Cell phone: 505 103 747

## Main regularities of epidemic varicella process in the southern region of Ukraine

Svetlana Iwaniwa Doan<sup>1</sup>, A.I. Savchuk<sup>2</sup>, N.V. Movlyanova<sup>2</sup>, V.R. Haydey<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Military Medical Academy, Military Preventive Medicine Department, Kyiv

<sup>2</sup>Odessa National Medical University, Children Infectious Diseases Department, Odessa

### ABSTRACT

The paper presents the main tendencies in the epidemic process of measles and rubella in one of the regions of Ukraine from 1980 to 2014 and the process in the conditions of prevention by vaccination. The main changes in epidemiology and clinical manifestations of varicella were described and the expediency of planned preventive measures was presented.

**Key words:** varicella, epidemiology, clinical manifestation

### РЕЗЮМЕ

В статті наведені основні тенденції розвитку епідемічного процесу кору та краснухи в одному з регіонів півдня України у 1980-2014 рр та його еволюція під впливом вакцинопрофілактики. Наведені основні зміни епідеміології та клініки вітряної віспи, обґрунтована доцільність її планової вакцинопрофілактики.

**Ключові слова:** вітряна віспа, клініка, епідеміологія.

**Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 429-431**

### INTRODUCTION

Droplet infections prevail in the structure of children's morbidity. Varicella is the 3<sup>rd</sup> most common virus spreading among children, following influenza and acute respiratory viral infections. In Ukraine, varicella is an uncontrolled infection with a high level of morbidity. Varicella is responsible for half of all morbidity cases resulting from droplet transmission [3]. Recent research literature presents information on changes in the epidemiology and clinical manifestations of varicella [4, 5]. The USA has registered about 100 cases of varicella with lethal outcome [6]. Varicella infections are particularly dangerous in neonatal, neoplastic, hematological and HIV-infected patients due to the high risk of hemorrhagic and generalized varicella form with severe complications [7].

The infections caused by the varicella-zoster virus and by the viruses of measles and rubella are comparable in terms of the epidemic process and the biological properties of pathogens. They are similar with respect to high contagiousness, instability of the agent in the environment and relative genetic viral stability. The morbidity in their nosoforms is characterized by cyclic recurrence, the prevalence of child patients of younger age and the formation of stable lifelong immunity. However, measles and rubella are controlled infections and planned preventive vaccination has led over the years to the evolution of the epidemic

process [1] which could have influenced the epidemic process of varicella.

The **aim** of the research is to study the regularity of the epidemic process and the evolution of epidemic peculiarities of varicella as well as the factors which brought about such changes.

### MATERIALS AND METHODS

Specific epidemiological peculiarities of varicella, rubella and measles were analyzed based on the results of "Report on Infectious and Parasitic Morbidity" (form № 2, annual report) prepared by the Odessa Region Sanitary Epidemiological Station for 1980-2012 and the Main Administration of the State Sanitary Epidemiological Service in the Odessa Region for 2013-2014. For the retrospective studies in epidemiological analysis the intensity factors of morbidity average increase and decrease in morbidity were studied.

Clinical specific traits for varicella were studied based on the retrospective analysis of medical case histories of in-patient departments (form № 003/y) for those patients who had been treated in the Odessa City Clinical Infectious Disease Hospital (from 1980 till 2014). Varicella had been diagnosed only based on the epidemiological anamnesis and clinical symptoms. The results were statistically analyzed with the parametric method using the Statistica5.0 software.

## RESULTS AND DISCUSSION

The measles morbidity in the period before the introduction of vaccines was characterized by high intensity of the epidemic process and by rises in morbidity every 1-2 years. The morbidity factor in the periods between the epidemics was  $581.40 \pm 87.92\text{‰}$  while during an epidemic morbidity rise it reached  $1143.00 \pm 139.60\text{‰}$ . Lethal outcomes followed morbidity ( $0.12 \pm 0.02\%$ ) and morbidity in the epidemic process concerned particularly children aged 1-4 years ( $3101.80 \pm 759.00\text{‰}$ ). Only separate cases of measles were registered among the adults.

After the mass immunization in 1969, the measles morbidity decreased 10 times, there were no lethal outcomes and periods between the epidemic rises became longer and lasted 3-4 years. The highest intensity of the epidemic process was still found in children aged 1-4 years ( $487.02 \pm 76.90\text{‰}$ ). Revaccination for measles was introduced in 1986 for 6 year-old children, which led to a further decrease in morbidity, as to the serum monitoring results. The epidemic process spread to the children aged 10-14 years ( $262.70 \pm 82.10\text{‰}$ ) as well as those aged 15-17 years ( $385.90 \pm 91.40\text{‰}$ ) (Fig. 1).

Children revaccination at the age of 6, which was done without the serum monitoring, according to the National Vaccination Calendar from 1999 up to the present time allowed for decreasing the measles morbidity by 2007 to sporadic cases ( $1.08 \pm 0.09\text{‰}$ ) of adults ( $0.67 \pm 0.09\text{‰}$ ) and unvaccinated children ( $0.50 \pm 0.10\text{‰}$ ). However, starting from 2010, the considerable decrease in children vaccination levels led to difficulties in the measles epidemic process, outbursts in morbidity and increases in morbidity among children. The measles infection began to acquire the traits of an epidemic process of the pre-vaccination period. Outbursts of measles and sporadic morbidity have been registered in all regions of Ukraine, but the highest morbidity was observed in the western regions. The measles morbidity was at its maximum rate in 2012 and reached  $27.9\text{‰}$  among children and  $99.1\text{‰}$  among adults [2].

The changes in the rubella epidemic process under preventive vaccination conditions were similar to those found in the case of measles. In the pre-vaccine period, the disease was characterized by a high morbidity level which in 1991-2000 was  $112.03 \pm 31.55\text{‰}$ .

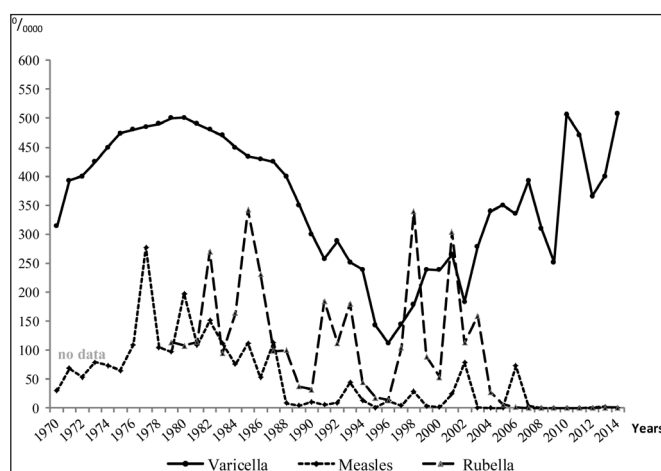


Fig. 1. Measles, rubella and varicella morbidity in the Odessa region (1970 – 2014)

It also demonstrated periodic epidemic increases and intervals every 2-3 years; the children affected by the epidemic process were mostly 3 to 6 years of age ( $831.41 \pm 233.04\text{‰}$ ). Vaccination of children for rubella in their first year of life combined with revaccination at the age of 6 was introduced in the Odessa region in 2002. However, a stable decrease in morbidity to sporadic cases was achieved only by 2007 when 95-99% of children underwent vaccination. In recent years (2007-2014), the rubella morbidity was on the sporadic level ( $0.56 \pm 0.19\text{‰}$ ). Rubella was found in teenagers aged 15-17 years and in adults ( $1.30 \pm 0.09\text{‰}$ ) as well as in unvaccinated children ( $0.50 \pm 0.14\text{‰}$ ). The decrease in measles and rubella morbidity was also caused by the improvement in laboratory diagnostic procedures in 2003 as statistic reports recorded only those cases which were confirmed by laboratory tests.

Varicella occupied a dominant position in the droplet infection structure and its specific share in the Odessa region was on average  $83.50 \pm 5.94\%$ . The morbidity dynamics of varicella was characterized by cyclic increases and decreases every 2-4 years, characteristic for non-controlled infections. Both sporadic cases as well as familial and group cases in preschool centers and at school were found. The levels of varicella morbidity in the Odessa region between 1977 and 2014 had a tendency to increase gradually at the rate of  $+20.71\%$ . The lowest morbidity level in 25 years was documented in 1996 ( $112.0\text{‰}$ ); it might have been caused by negative population growth and a lower number of children born. There is a reverse correlation link between the morbidity level of measles and that of varicella ( $r = -0.96$ ;  $P < 0.001$ ) as well as levels of rubella and varicella ( $r = -0.62$ ;  $P < 0.05$ ). There was no significant correlation between the measles and rubella morbidity.

The children aged 3-6 years are a high-risk group in which the average epidemic process intensity is  $2582.64 \pm 269.99\text{‰}$ , followed by children aged 7-14 years  $2032.43 \pm 166.74\text{‰}$  and children aged 0-2 years  $633.64 \pm 70.65\text{‰}$ . The morbidity increase was noted in all age groups, but the most considerable one is that in adults. In 1999-2000, the epidemic process intensity among children younger than 14 years of age was  $986.55 \pm 107.63\text{‰}$ , while in 2001-2014 it reached  $1848.73 \pm 160.31\text{‰}$  ( $P < 0.001$ ). The respective values in adults were  $37.66 \pm 1.29\text{‰}$  and  $49.03 \pm 1.86\text{‰}$  ( $P < 0.001$ ).

The patients were admitted to hospital for treatment as in-patients according to the clinical indications: prolonged febrile condition, expressive intoxication symptoms, complications, generalized or hemorrhagic form, i.e. the disease course becoming severe or averagely severe. In the mild course of the disease has been noted in such in-patients who were hospitalized from closed groups as to the epidemic indications. There was no specific difference with respect to gender of the in-patients admitted for varicella treatment during the analyzed period.

Studying the clinical picture of the in-patients at the Odessa City Clinical Infectious Disease Hospital (from 1980 to 2014), one can notice that the adult patient group increased from  $21.91 \pm 1.36\%$  in 1980-1989 to  $43.50 \pm 4.50\%$  in 2010-2014 ( $P < 0.001$ ) (Fig. 2) and that the severe case group also increased from  $12.26 \pm 1.09\%$  (1980-1989) to  $26.60 \pm 2.80\%$  (2010-2014) (Fig. 3). The complications among the hospitalized patients also changed: purulent-septic complications decreased from  $4.88 \pm 1.00\%$  (1980-1989) to  $0.93 \pm 0.06\%$  (2010-2014) ( $P < 0.001$ ) due to the early introduction of antibacterial therapy (clavulanic acid with penicillins and cephalosporins of

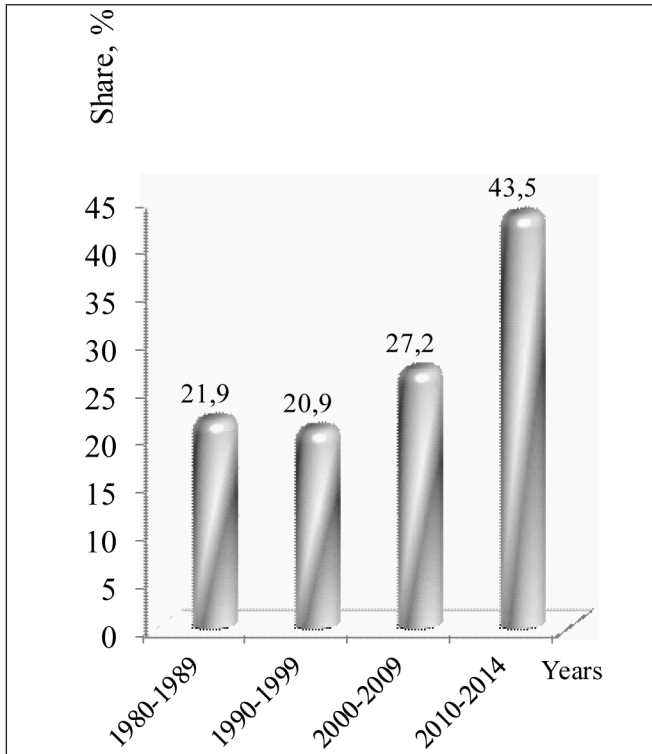


Fig. 2. Average data on adult specific share varicella patients (1980-2014)

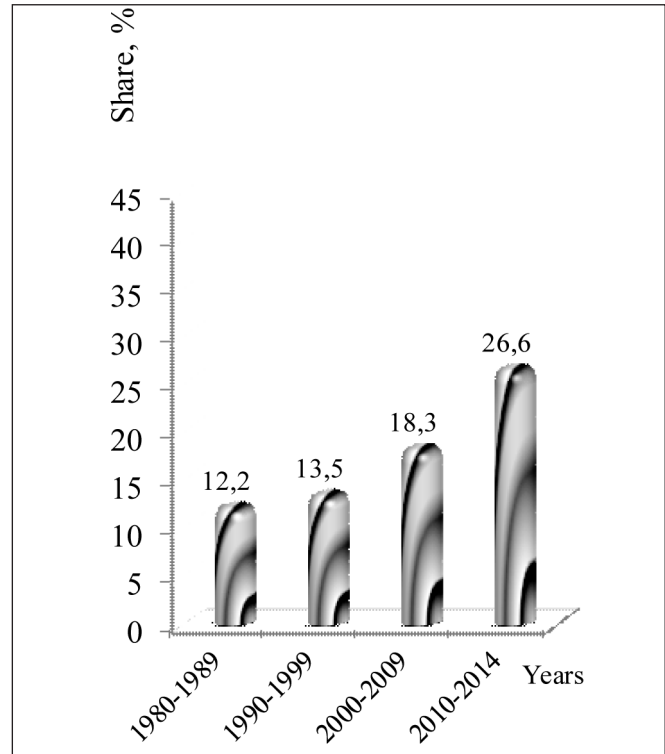


Fig. 3. Average data on severe disease course in varicella cases (1980-2014)

the 3<sup>rd</sup> generation). At the same time, the number of encephalitis and meningoencephalitis cases connected with infectious and allergic etiology increased (from  $0.56 \pm 0.20\%$  to  $2.13 \pm 0.66\%$ ;  $P < 0.05$ ). Early administration of antiviral therapy helped to avoid complications and lethal outcomes in immunocompromized patients. The level of lethal outcomes among in-patients with varicella before treatment with acyclovir was  $1.26 \pm 0.07\%$ .

The changes in the epidemic process and in the clinical course of varicella are probably connected with the viral properties changing to higher virulence due to an empty 'ecological niche' associated with the control of morbidity of measles and rubella. On the other hand, the severity of the disease course is the result of allergization and the development of immunodeficiency conditions in the host population.

## CONCLUSIONS

1. The evolution of the epidemic process in measles and rubella in the conditions of preventive vaccination was characterized by a lower level of morbidity, decreased epidemic periods and longer inter-epidemic periods as well as increased epidemic process intensity in adolescents and adults. A decrease in the morbidity of controlled infections is accompanied by an increase in varicella morbidity and growth of epidemic process intensiveness both in children and adults.

2. Among the in-patients with varicella, some adults had severe disease course. They had complications which required antibacterial and antiviral therapy.

3. Changes in the varicella epidemic process require the introduction of obligatory special vaccination for varicella into the National Vaccination Calendar.

## REFERECES

1. Еволюція епідеміологічних особливостей кору / А. І. Савчук [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 3. – С. 17-20.
2. Емець М. А. Епідемічна ситуація щодо кору та краснухи в Україні / М. А. Емець // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 3. – С. 95-97.
3. Зубленко О. В. Вітряна віспа в Україні та сучасний підхід до її профілактики / О. В. Зубленко // Сімейна медицина. – 2006. – № 2. – С. 90-92
4. Клинический анализ госпитальных случаев ветряной оспы / Л. Р. Шостакович-Корецкая [и др.] / Профілактична медицина. – 2010. – № 1. – С. 26-31
5. Прокопів О. В. Епідеміологічні та клінічні особливості сучасної вітряної віспи у дітей / О. В. Прокопів, А. І. Мостюк, Н. М. Прикуда // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 2. – С. 39-45
6. Schmader K. The epidemiological, clinical and pathological rationale for the herpes zoster vaccine / K. Schmader, J. W. Gnann, C. P. Watson // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 1, № 197, Suppl. 2. – P. 207-215
7. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease and latency / N. H. Mueller [et al.] // Neurol. Clin. – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 675-697

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

**Svetlana Doan**

Brovarsky Ave., 67 b, Kiev, 02089.

Tel: (+38 044)544 97 56 (office), (+38 093) 0027752 (mobile)

e-mail: Doan\_c@ukr.net

Доан Світлана Іванівна

## Działalność Koła Lekarskiego przy Towarzystwie Kultury Polskiej Zakarpacia im. Gniewy Wołosiewicz

### Activity Polish Physicians of Transcarpathian

**Aleksander Pułyk**

Państwowy Uniwersytet w Użgorodzie

#### ABSTRACT

The article presents the history of founding of the Organisation of Polish Physicians of Transcarpathian and their participation in presentation of the achievements of Polish Medical Sciences in Ukraine.

**Key words:** co-operation, Polish Physicians of Transcarpathian, Polish Medical Sciences

**Wiad Lek 2015, 68 (3 cz. II), 419-420**

Odrodzenie polskości na terenie Zakarpacia rozpoczęło się po upadku Związku Radzieckiego. Zakarpacie jest regionem wielonarodowościowym, graniczy z Rumunią, Węgrami, Słowacją i z Polską. Chociaż nigdy teren ten nie znajdował się w granicach Polski, to Polacy mieszkają tu od dawna. Losy każdej polskiej rodziny są wyjątkowe: ktoś dostał się tu przed I Wojną Światową, kiedy Zakarpacie, jak i południe Polski było częścią Austro-Węgier, inny w okresie międzywojennym, ale większość osób polskiego pochodzenia trafiła tu w czasie II Wojny Światowej, poszukując bezpiecznego miejsca do życia, inni bezpośrednio po niej, uciekając przed prześladowaniem władz sowieckich bądź poprzez skierowanie do pracy. Pomysł powstania organizacji, która gromadziłaby osoby polskiego pochodzenia powstał w 1991 roku. Grupa lekarzy polskiego pochodzenia postanowiła spotykać się raz lub dwa razy na miesiąc, by podzielić się informacjami, posłuchać co nowego w Kraju. Grupa była nieliczna – około 12 osób, ale chęci do odrodzenia polskości im nie brakowało. Były wśród nich osoby pamiętające Polskę międzywojenną, które znalazły się na terenie radzieckim po zmianie granic pomiędzy Polską i Związkiem Radzieckim, byli i ci, którzy już urodzili się w państwie Radzieckim po II Wojnie Światowej. Łączyło ich przywiązanie do kultury polskiej. Jedni opowiadali, jak to było w Polsce, inni słuchali i opowiadali to, co udało się znaleźć w mediach. O tej grupie inicjatywnej dowiedział się konsul Generalny RP we Lwowie pan Henryk Litwin. Przyjechał z wizytą na Zakarpacie na zaproszenie władz miejskich w roku 1995 i zainicjował posiedzenie z grupą lekarzy polskiego pochodzenia w Użgorodzie. To posiedzenie odbyło się w jednym z gabinetów przychodni Szpitala Wojewódzkiego w Użgorodzie. Wśród obecnych byli – Halina Wakarowa, Roman Pułyk (starszy), Helena Karaczewcewa-Śniegórska, Aleksander Pułyk. Przy herbacie rozmawiali o Polsce, o nowych możliwościach dla ludności niepodległego ukraińskiego państwa,

o wielkim zainteresowaniu w Polsce działalnością podobnych towarzystw, o pomocy dla wszystkich osób polskiego pochodzenia, o której w imieniu Polski zapewniał Konsul Generalny RP we Lwowie. W miejscowej gazecie o wizycie gościa wysokiego szczebla ukazał się artykuł. Po raz pierwszy grupa polskich lekarzy wyraźnie odczuła związek z Krajem i od tej chwili swoją działalność rozpoczęło Towarzystwo Kultury Polskiej na Zakarpaciu, założono Koło Lekarzy Polskich na Zakarpaciu, następnie z myślą o młodzieży założono szkołę polską. Po raz pierwszy delegacja Koła Lekarzy Polskich Zakarpacia wzięła czynny udział w III Kongresie Polonii Medycznej Świata, który odbywał się w Częstochowej i w Krakowie w 1997 roku. Wygłoszono referat pt. „Wpływ pogody na częstość zachorowań na udar mózgowy” [1]. Na tym światowym zjeździe lekarzy polskich udało się nam zaprzyjaźnić z kolegami z Polski, a także ze Stanów Zjednoczonych, Niemiec, Anglii, Francji, Szwecji, Australii, Czech, Słowacji, Litwy, Białorusi, Mołdawii. Delegacja z Ukraińskiego Zakarpacia złożyła podanie o przystąpienie do Federacji Połonijskich Organizacji Medycznych (FPOM) na ręce nowo wybranego prezesa Krisa Murawskiego. Na kolejnym zebraniu Rady FPOM Koło Lekarskie z Użgorodu zostało przyjęte do grona Połonijskich Organizacji Medycznych.

Od tej pory delegacja lekarzy polskich z Użgorodu brała czynny udział we wszystkich kolejnych Kongresach już jako członek Federacji. Na IV Światowym Kongresie Polonii Medycznej, który odbył się 1–4 czerwca 2000 roku w Warszawie, przedstawiciele z Użgorodu wygłosili referat na temat „Profilaktyka niekorzystnego wpływu pogody na chorych z patologicznym krążeniem mózgowym” [2]. Przedstawiciele Zakarpacia uczestniczyli w przygotowaniu V Kongresu, który odbył się w Katowicach w dniach 29–31 maja 2003 roku, i VI Kongresu, który odbył się w dniach 21–24 czerwca 2006 roku w Częstochowej. Na VII Kongresie w 2010 w Toruniu przedstawiciele Koła Lekarskiego z Zakarpacia



wyłosili referat „Zaburzenie poznawcze u chorych po udarze mózgu”, a na VIII Kongresie, 23–26 maja 2013 w Krakowie, „Czynniki ryzyka otepienia poudarowego” [ 3,4].

W 2011 roku liczna delegacja Koła Lekarskiego z Użgorodu wzięła czynny udział w III Kongresie Polskich Towarzystw Naukowych. Jedną z sesji kongresu była poświęcona medycynie, a jej temat był skierowany bezpośrednio do lekarzy polskiego pochodzenia na Ukrainie: *Sytuacja i potrzeby edukacyjne lekarzy polskiego pochodzenia na obczyźnie*. Wśród delegatów znaleźli się zarówno lekarze ze stażem, jak i młodzi lekarze: Tatiana Czczerska - lekarz dermatolog, Anatol Karaczewcew - lekarz rodzinny, Olga Ternuszczak - lekarz chirurg.

Oprócz Kongresów Światowej Federacji Medycznej delegacja lekarzy polskich z Użgorodu brała udział w Zjazdach Lekarzy Polskich, w konferencjach naukowych w Polsce i innych państwach. Delegacja Koła Lekarskiego Zakarpacia brała udział w Naukowych Konferencjach w Lwowie w latach 2001 – 2011, zorganizowanych z okazji uroczystości X i XX lecia Stowarzyszenia Lekarzy Polskich we Lwowie. W 2002 roku w Kijowie przedstawiciele Koła Lekarskiego Zakarpacia brali udział w międzynarodowej konferencji *Wiek XXI i zawód lekarski – doświadczenie w państwach Unii Europejskiej*, którą zorganizowało Polskie Stowarzyszenie Medyczne na Ukrainie. 1–6 czerwca 2004 roku delegacja lekarzy polskich z Użgorodu brała udział w ogólnym zebraniu Polskiego Związku Medycznego w Szwecji (oddział Sztokholm) z okazji X rocznicy jej powstania i czynny udział w minisympozjum *Środowisko a zdrowie*. Na sympozjum wygłoszono referat na temat „Wpływ przyrodniczych okręgów Zakarpacia na przebieg chorób krążenia mózgu”. W latach 2006 i 2011 delegacja Koła Lekarskiego z Użgorodu brała udział w uroczystościach z okazji V i X rocznic założenia Polskiego Towarzystwa Medycznego w Moldawii w Kiszyniowie.

Polska jest krajem sąsiednim, mimo to wciąż brakuje na Ukrainie informacji na temat postępów medycyny w Polsce. Głównym celem Koła Lekarskiego przy Towarzystwie Kultury Polskiej Zakarpacia była promocja polskiej nauki medycznej. Wykorzystano kilka możliwości, podążając w tym kierunku. Przedstawiciele Koła Lekarskiego Zakarpacia po powrocie z Polski dzielili się zdobytą wiedzą z kolegami po fachu na Ukrainie. Członkowie Koła Lekarskiego wystąpili inicjatorami podpisania umowy o współpracy pomiędzy Państwowym Uniwersytetem

w Użgorodzie i Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz Śląską Akademią Medyczną. Dzięki nawiązanej współpracy sporo lekarzy z Zakarpacia odbyło staż medyczny w Warszawie, Krakowie i w Zabrze. Współpraca z Wydziałem Lekarskim ŚAM w Zabrzu odegrała istotną rolę dla rozwoju medycyny Zakarpacka, ułatwiając zdobywanie doświadczenia przede wszystkim w dziedzinie medycyny rodzinnej. Kilkakrotnie delegacja naukowa WL ŚAM na czele z prorektorem ŚAM prof. Aleksandrem Sieroniem brała udział w konferencjach i warsztatach organizowanych dla lekarzy ukraińskich. Za duży wkład w kształcenie lekarzy Zakarpacia, podwyższenie ich kompetencji i wiedzy, a także za osobisty wkład w rozwój współpracy pomiędzy uczelniami w Zabrzu i w Użgorodzie Rada Naukowa Uniwersytetu Narodowego w Użgorodzie postanowiła nadać Profesorowi Aleksandrowi Sieronowi tytuł *doctora honoris causa*.

Praca, której inicjatorami byli lekarze, objęła również inne dziedziny. W 1999 roku założono Szkołę Polską Sobotnio-Niedzielną, dyrektorem szkoły od momentu jej założenia pozostaje Tatiana Pułyk. Na patrona szkoły wybrano wybitnego polskiego uczonego, ks. prof. Józefa Tischnera. Zainteresowanie nauką języka polskiego wielokrotnie przerosło początkowe oczekiwania i założenia, liczba absolwentów szkoły zbliża się do tysiąca, aktualnie w Polsce studiuje kilkaset osób, które do studiów w Polsce przygotowywali się w Szkole Polskiej Sobotnio-Niedzielnego imienia ks. prof. J. Tischnera w Użgorodzie.

Koło Lekarzy Polskich cieszy się dobrą opinią wśród lekarzy Zakarpacia i przyczyniła się szerzeniu wiedzy o Polsce i kultury polskiej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Buleca B. Wpływ pogody na częstość zachorowań na udar mózgowy. In: Buleca B, Nikberg I, Pułyk A. Streszczenia III Światowego Kongresu Polonii Medycznej Częstochowa – Kraków, 24–28 czerwca. – Częstochowa 1997, 148.
2. Pułyk A. Profitaktyka niekorzystnego wpływu pogody na chorych z patologicznym krążeniem mózgowym. In: Pułyk A, Pułyk T. Streszczenia IV Światowego Kongresu Polonii Medycznej Warszawa, 1–4 czerwca 2000. – Warszawa 2000, 156.
3. Pułyk A. Zaburzenie poznawcze u chorych po udarze mózgu. *Wiad Lek.* 2010;43(2):140–141.
4. Pułyk AR. Czynniki ryzyka otepienia poudarowego. *Wiad Lek.* 2013;64(2 cz.1):121–122.

## Streszczenia doniesień na Międzynarodową Naukową Konferencję „Interdyscyplinarne oblicza medycyny”

z okazji 20-lecia Towarzystwa Kultury Polskiej Zakarpacia imienia Gniewy Wołosiewicz  
i 70-lecia Narodowego Uniwersytetu w Użgorodzie  
pod patronatem Konsula Generalnego RP we Lwowie  
i Rektora Narodowego Uniwersytetu w Użgorodzie

15 października 2015 roku, Użgorod

(w wersji przysłanej przez autorów)

### Operacja metodą laparoskopową przepukliny pachwinowej

Fatula J.M., Varga L.L., Mashura V.V.

Narodowy Uniwersytet w Użgorodzie, Ukraina.

**Słowa kluczowe:** przepuklina pachwinowa, laparoskopowa alohernioplastyka, długoterminowe wyniki

**Cel:** Bezpośrednie i odległe wyniki operacyjnego leczenia przepukliny pachwinowej z użyciem technik laparoskopowych.

**Materiały i metoda:** W Klinice Chirurgii Centralnego Miejskiego Szpitala w Użgorodzie od 2011 roku wykonano 51 zabiegów laparoskopowych u 48 chorych z przepukliną pachwinową (u trzech pacjentów występowały przepukliny obustronne). Wśród nich było 41 mężczyzn (85,4%) i 7 kobiet (14,6%) w wieku od 22 do 74 lat. Wykonano 45 przezbrzuszných przedotrzewnowych alohernioplastyk metodą własną (patent na wzór użytkowy UA 71837 U 25.07.2012r., patent na wzór użytkowy UA 80875 U z 06.10.2013.), które wspomagają na etapie fiksacji i przedotrzewnowania siatka-implant. Pobyt w szpitalu po operacji wynosił od 2 do 6 dni w średniej  $3,0 \pm 0,8$  dnia.

**Wyniki:** U jednego chorego (1,96%) miało miejsce powikłanie śródoperacyjne: uszkodzenie dolnych żył w nadbrzuszu, które zostały zszyte laparoskopowo. Wśród powikłań pooperacyjnych u 4 chorych (7,8%) obserwowano krwaki i infiltracje rany pooperacyjnej. Wyniki długoterminowe (w czasie od 1 miesiąca do 3,5 roku) zaobserwowano u 31 chorego (64,6%). U 2 pacjentów (6,5%) wystąpił przewlekły ból pachwinowy. Nawrót przepukliny obserwowano u jednego (3%) chorego.

**Wnioski:** Laparoskopowa pachwinowa alohernioplastyka przy odpowiednim zaopatrzeniu technicznym i specjalnym dokształceniu chirurgów może być alternatywą klasycznej alohernioplastyki, pozwala osiągnąć lepsze bezpośrednie i długoterminowe wyniki.

### Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie menopauzy

Gumeniuk A., Dnistriańska A.

Narodowy Medyczny Uniwersytet w Winnicy im. M. Pirogowa, Ukraina

**Wstęp:** Menopauza to stan charakteryzujący się wyraźnymi oznakami starzenia. Syndrom przekwitania, choroby układu krążenia, zaburzenia układu moczowo-płciowego, osteopenia i osteoporoza – to tylko niektóre patologie związane z menopauzą wynikające z procesu starzenia się i zaniku funkcji jajników. Wiele czynników przyczyniają do patologicznego przebiegu menopauzy, wśród nich - otyłość. Otyłość jest procesem, który przyczynia się do rozwoju zespołu metabolicznego, zaburzenia poziomu cholesterolu.

**Cel:** Ocena skuteczności leczenia nadciśnienia II stopnia u kobiet z patologiczną menopauzą i otyłością.

**Materiał i metoda:** Do rozpoznania i badania nadciśnienia posłużono się codziennym monitorowaniem ciśnienia krwi i badaniem echokardiograficznym. Zespół metaboliczny zdefiniowano oceniając poziom lipidów krwi. Wyznaczono poziom hormonu (FSH) i frakcji estrogenów (test immunoenzymatyczny).

**Wyniki badań:** W badaniu wzięło udział 35 kobiet w wieku 50–55 lat w okresie menopauzy trwającej 1-3 lata z istotnymi zaburzeniami – otyłości i nadciśnieniem drugiego stopnia bez objawów niewydolności serca. Zastosowano terapię skojarzoną: ARB (losartan 50 mg na dobę), atorwastatynę (10 mg) w celu zmniejszenia zespołu metabolicznego i fitoestrogeny (pluskwica groniasta - Cimicifuga racemosa, dziki porzryzn) dla poprawy równowagi hormonalnej. Terapia trwała 3 miesiące. Leczenie skojarzone spowodowało znaczne zmniejszenie nasilenia patologicznych objawów menopauzy, normalizację ciśnienia krwi, zrównoważenie poziomu lipidów.

**Wnioski:** Kompleksowe leczenie u kobiet z otyłością i nadciśnieniem, dyslipidemią w okresie patologicznego przebiegu menopauzy powinno zawierać fitoestrogeny, co zmniejsza patologiczne objawy menopauzy, zaburzenia zespołu metabolicznego i normalizuje ciśnienie krwi.

## Poprawa funkcji motorcznych u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu z zaburzeniem funkcji poznawczych

**Hyriawec M.W., Pułyk A.R.**

Narodowy Uniwersytet w Użgorodzie, Ukraina

**Słowa kluczowe:** udar mózgu, aktywność ruchowa, zaburzenie poznawcze, magnetoterapia

**Cel:** Poprawa aktywności ruchowej u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu z zaburzeniem funkcji poznawczych.

**Materiał i metoda:** Badanie przeprowadzono na oddziale udarowym Centralnego Szpitala Miejskiego w Użgorodzie. Do badania zostali zaakceptowani pacjenci w wieku od 40 do 74 lat z uwiarygodnionym rozpoznaniem udaru niedokrwiennego w półkulach mózgu klinicznie i neurowizualizacyjnie, bez zaburzeń mowy i piśma. W badaniu wzięło udział 44 pacjentów, którzy losowo zostali przydzieleni do dwóch grup po 22 osoby w każdej. Wszyscy pacjenci byli leczeni według protokołu dla pacjentów z udarem niedokrwiennym. Pacjentom z grupy głównej do leczenia włączono przez 20 dni zabiegi magnetoterapii, po 10 minut każdy. Do magnetoterapii wykorzystano urządzenie zmiennego pola magnetycznego Viofor JPS. Badania fizykalne i neuropsychologiczne przy pomocy skali skandynawskiej (SSS) i MMSE przeprowadzono dwukrotnie – przed rozpoczęciem leczenia i po upływie jednego miesiąca.

**Wyniki:** Porażenie prawej półkuli mózgu obserwowano u 67,7% chorych, a lewej – u 32,3% pacjentów. Deficyt neurologiczny zgodnie z SSS przed leczeniem w grupie głównej wynosił  $42,1 \pm 2,4$  punktu, a w grupie kontrolnej –  $47,4 \pm 1,4$  punktu. Średnia deficytu poznawczego zgodnie z MMSE w grupie głównej przed leczeniem sięgała  $20,3 \pm 0,7$  punktu, a w grupie kontrolnej –  $21,9 \pm 0,8$  punktu. Po leczeniu w grupie głównej deficyt neurologiczny zmniejszył się wiarygodnie –  $46,1 \pm 2,1$  punktu ( $p < 0,05$ ), a w grupie kontrolnej była tendencja do polepszenia –  $49,4 \pm 1,2$  punktu ( $p > 0,05$ ). Wiarygodnym było polepszenie w głównej grupie i funkcji poznawczych –  $23,2 \pm 0,5$  punktu ( $p < 0,05$ ), w kontrolnej grupie –  $22,7 \pm 0,4$  punktu ( $p > 0,05$ ).

**Wnioski:** Stosowanie pól magnetycznych u chorych z niedowładem ruchowym i zaburzeniem poznawczym po udarze niedokrwiennym mózgu wiarygodnie sprzyja poprawie funkcji ruchowej i zmniejszeniu deficytu poznawczego.

## Zdolność adaptacyjna do uregulowania ciśnienia krwi i tętna pacjentów z otyłością po dozowanym wysiłku fizycznym

**Iwacewska W.W., Hriadil T.I., Copej I.W.**

Narodowy Uniwersytet w Użgorodzie, Ukraina

**Słowa kluczowe:** ciśnienie krwi, tętno, wskaźnik masy ciała, obwód pasa, dozowany wysiłek fizyczny

**Wstęp:** Otyłość, według WHO, ma formę pandemii. Jest ona dokładnie związana z rozwojem nadciśnienie, cukrzycy, dyslipidemii, niealkoholowym stłuszczeniem wątroby i inne. Każde dodatkowe podwyżki o kilogram powoduje podwyższenie ciśnienia krwi na kilka jednostek. Podwyższenie ciśnienie krwi powoduje atak nadciśnieniowy, udar i inne dolegliwości.

**Cel:** Analiza tendencji do uregulowania ciśnienie krwi i tętna u pacjentów z nadwagą i porównanie wyników z prawie zdrowymi osobami.

**Materiał i metoda:** Zbadano 32 pacjentów: do pierwszej grupy zaliczono 22 osoby z otyłością, do drugiej grupy – 10 zdrowych osób, nietreningowanych specjalnie z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (WMC) i obwodem pasa (OP). Ciśnienie krwi i tętno mierzono przed badaniem, w czasie dozowanej aktywności fizycznej i 10 minut po niej.

**Wyniki:** Wskaźniki ciśnienie krwi i tętna pacjentów grupy kontrolnej były niższe w porównaniu z pacjentami z grupy głównej. W czasie ćwiczeń u pacjentów z pierwszej grupy obserwowano wzrost ciśnienia krwi o 14% i tętna o 43%, natomiast w grupie II u pacjentów ciśnienie krwi wzrosło o 11% od wartości początkowej, a tętno o 13%. Po 10 minutach dozowanego obciążenia fizycznego ciśnienie tętnicze u pacjentów w głównej grupie było 7% powyżej wartości referencyjnej ciśnienia krwi i tętno o 13%. W tym samym czasie pacjenci grupy kontrolnej mieli ciśnienie krwi o 7% wyżej standardowego, a tętno spadło poniżej wartości referencyjnej o 2%.

**Wnioski:** U pacjentów z otyłością obserwuje się gorszą zdolność do uregulowania ciśnienia krwi i tętna w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała.

## Zespół metaboliczny: aktualność, podstawy profilaktyki i wczesnej diagnostyki

**Karaczewcew A., Rishko O., Karaczewcewa-Pavluk A.**

Narodowy Uniwersytet w Użgorodzie, Ukraina

**Słowa kluczowe:** zespół metaboliczny, styl życia, otyłość, nadciśnienie tętnicze.

**Wstęp:** Zespół metaboliczny (zespoł X) – choroba cywilizacyjna, która występuje u osób predysponowanych genetycznie, przy niezdrowym stylu życia i żywienia, objawia się połączeniem wzajemnie powiązanych czynników – otyłości brzusznej, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń metabolicznych (węglowodanów, lipidów, puryn, hemostazy), które oparte są na insulinooporności i spowodowaną przez nią hiperinsulinemii wyrównawczej, która prowadzi do postępującej miażdżycy naczyń i miażdżycy układu krążenia i dalszego wzrostu śmiertelności od chorób sercowo-naczyniowych.

**Materiał i metoda:** W niniejszym raporcie teoretycznie podkreślono kluczowe czynniki leżące u podstaw zespołu metabolicznego. Został określony nierozdzielny związek między insulinoopornością, główną przyczyną naruszenia procesów metabolicznych i rozwojem „przedwczesnego starzenia naczyń” - miażdżycy i miażdżycy tętnic, co z kolei prowadzi do wzrostu śmiertelności sercowo-naczyniowej, w tym nagłych zgonów wieńcowych. Osobne badanie zespołu metabolicznego i wyjaśnienie wzajemnych połączeń między jego elementami ma ogromne znaczenie kliniczne, ponieważ z jednej strony, przy odpowiednim leczeniu, ten problem jest odwracalnym, z innej — zespół X jest podstawową przyczyną takich chorób, jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II, miażdżycy. Uwaga autorów skupia się na podstawowych metodach wczesnego diagnozowania i podkreślenia głównych obszarów zapobiegania tej „choroby”.

**Wyniki:** Zespół metaboliczny — połączenie metabolicznych, hormonalnych i klinicznych zaburzeń, które prowadzą do powstawania miażdżycy, która z kolei jest głównym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i zwiększenia śmiertelności. Dlatego zadaniem kardiologii prewencyjnej jest zapobieganie miażdżycy naczyń poprzez zapobieganie, wczesne wykrywanie i odpowiednie leczenie nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii aterogennej, otyłości brzusznej, insulinooporności i cukrzycy.

## Konieczność kompleksowego współczesnego podejścia do leczenia amblyopii (niedowidzenia)

**Makowska O.M.**

Winnicki Obwodowy Szpital Dziecięcy, Winnica, Ukraina

**Słowa kluczowe:** amblyopia, ostrość wzroku, badanie kompleksowe

**Cel:** Przeprowadzić analizę wyników wieloletniej obserwacji dzieci z amblyopią i wykryć „słabe” miejsca znanych zasad leczenia.

**Materiały i metoda:** Według sprawozdań statystycznych z lat 2010–2011 w Winnicy i obwodzie winnickim około 1570 dzieci w różnym wieku figuruje w ewidencji z powodu amblyopii. Zbadano karty medyczne 99 dzieci (37 dziewczyn i 62 chłopców): w wieku od 5 do 18 lat ze wszystkich rejonów obwodu winnickiego: w wieku od 5 do 7 lat – 6 osób (6,05%), w grupie dzieci od 8 do 10 lat – 20 osób (20%); dziewczynek i chłopców w wieku 11–18 lat – 73 (73,95%).

**Wyniki:** 18,2% badanych dzieci oprócz rozpoznania oftalmologicznego (amblyopia) mieli w karcie medycznej rozpoznania neurologiczne. Najczęściej spotykane wśród nich to: oczopląs, zahamowanie rozwoju, perinatalne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, zespół nadwrażliwości, dysfunkcje mózgu, uszkodzenie obwodowego układu nerwowego. Zez zbieżny jako rozpoznanie towarzyszące miało 56,6% dzieci z amblyopią. Pozostałe badane dzieci (25,3%) oprócz amblyopii miały zaburzenie refrakcyjne. Najczęściej amblyopii towarzyszy hipermetropia różnego stopnia i astygmatyzm hipermetryczny, co wyniosło około 43% ogólnej liczby badanych osób. Gdy będziemy oceniać średnie ogólnostatystyczne wskaźniki ostrości wzroku prawego i lewego oka z maksymalną korekcją, to otrzymane wyniki nie świadczą o istotnym obniżeniu sprawności funkcji wzrokowych u dzieci. Tak więc, średni wskaźnik ostrości wzroku „gorszego” oka przed leczeniem wynosił  $0,31 \pm 0,2$  punktu, po leczeniu –  $0,46 \pm 0,2$  punktu ( $p < 0,05$ ). Podczas stacjonarnego leczenia szpitalnego dzieci otrzymywały leczenie pleoptyczne, które obejmowało stymulację laserową, fotostymulację, stymulację częstotliwościowo-kolorową i elektrostymulację analizatora wzrokowego oraz seansy biologicznego sprzężenia zwrotnego. Średnia długość leczenia wynosiła 14 dni. Jednak mniej niż 15% dzieci jednocześnie otrzymywało leczenie skierowane na choroby centralnego układu nerwowego, a oftalmolodzy w leczeniu pozostałych dzieci nie brali pod uwagę możliwych przeciwwskazań z powodu dolegliwości neurologicznych. Podczas statystycznej obróbki i ustalenia korelacji odnotowano wiarygodną zależność pomiędzy późnym wiekiem zwrócenia się do lekarza a długością trwania leczenia ( $p(t) < 0,001$ ) oraz pomiędzy wskaźnikami pozytywnej dynamiki ostrości wzroku a liczbą stosowania leczenia pleoptycznego w warunkach szpitala obwodowego.

**Wnioski:** Dla wcześniejszego wykrycia problemów z funkcjonowaniem analizatora wzrokowego u dzieci konieczne jest stosowanie w praktyce kompleksowe badania okulisty i neurologa, szczególnie dla dzieci z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego w okresie perinatalnym i postnatalnym.

## Ocena jakości życia u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby w połączeniu z nadciśnieniem i nadmiernym spożyciem chlorku sodu

**Mashura H.Y, Hanycz T.N.**

Katedra Terapii Wydziałowej, Narodowy Uniwersytet w Użgorodzie, Ukraina

**Cel:** Ocena jakości życia pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym i nadmiernym spożywaniem chlorku sodu (NaCl).

**Materiały i metody:** W badaniu wzięło udział 59 pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NASChW). Wszystkich pacjentów podzielono na trzy grupy. Pierwsza grupa (17 osób) – pacjenci z NASChW w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym i nadmiernym spożywaniem NaCl, druga grupa (19 osób) – pacjenci z NASChW w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym, trzecia grupa (23 osoby) – pacjenci z NASChW. Rozpoznanie NASChW i nadciśnienia tętniczego ustalano na podstawie wyników badań klinikalaboratoryjnych, zgodnie z protokołem badań i leczenia pacjentów zatwierdzonego przez Ministerstwo Zdrowia Ukrainy. Ustalano wrażliwość pacjentów na NaCl, dobową diurezę i natriurezę, stężenie we krwi żyłnej sodu i potasu. Ocena jakości życia była badana na podstawie kwestionariusza MOS SF-36.

**Wyniki badań:** Nadmiar wpływu NaCl do organizmu u pacjentów z NASChW w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym znacząco pogarsza stan fizyczny i psychoemocjonalny pacjentów (przy porównywaniu grup,  $p < 0,05$ ): wiarygodnie powoduje spadek funkcjonowania fizycznego i rolę funkcjonalną, intensywność bólu somatycznego, ogólny stan zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, problemy emocjonalne ograniczające pełnienie dotychczasowych funkcji społecznych (rola emocjonalna) i zdrowie psychiczne. Znaczące obniżenie aktywności fizycznej u chorych z NASChW w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym

i nadmiernym spożyciem NaCl powoduje niezdolność pacjenta do zwykłego codziennego wysiłku fizycznego. To z kolei powoduje problemy w sferze emocjonalnej, co negatywnie wpływa na leczenie i rehabilitację chorych.

**Wnioski:** 1. Połączenie niealkoholowego stłuszczenia wątroby z nadciśnieniem tętniczym znacząco wpływa na jakość życia chorych, wymagające zróżnicowanego podejścia do leczenia pacjentów. 2. Nadmierne spożycie chlorku sodu u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem chorobą wątroby może być niezależnym czynnikiem pogorszenia jakości życia.

## Cechy niealkoholowego stłuszczenia wątroby w połączeniu z nadciśnieniem tętniczymi

**Mashura H.Y.**

Katedra Terapii Wydziałowej, Narodowy Uniwersytet w Użgorodzie, Ukraina

**Cel:** Badanie zmian parametrów biochemicznych krwi i wskaźników echokardioskopicznych serca u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NASChW) w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym (NT).

**Materiały i metody:** Zbadano 78 pacjentów z NASChW w połączeniu z NT. Wśród badanych było 22 pacjentów chorych na NASChW, chorych na NASChW w połączeniu z GC - 18 pacjentów, chorych z NT II stopnia - 21, zdrowych - 17 osób. Wiek pacjentów wahał się od 42 do 65 lat. Wszyscy pacjenci byli zbadani zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez Ministerstwo Zdrowia Ukrainy.

**Wyniki badań:** Ustalono, że u pacjentów z NASChW w połączeniu z NT przebieg choroby jest cięższy, z wyższymi wskaźnikami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi ( $180 \pm 10 / 115 \pm 7$  mmHg) niż u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez NASChW ( $162 \pm 8 / 98 \pm 5$  mmHg. Art.,  $p < 0,001$ ). Ciśnienie krwi u pacjentów z NASChW w połączeniu z NT było bardziej odporne na leki obniżające ciśnienie. W grupie pacjentów z NASChW w połączeniu z NT wskaźniki stanu funkcjonalnego wątroby są 1,5–2 razy wyższe niż normalne, wskazując na zapalenie i zwłóknieniowe zmiany w wątrobie. Według USG ustalono, iż u pacjentów z NASChW w połączeniu z NT wyraźniejsze są oznaki stłuszczenia wątroby. Według badania echokardiograficznego u pacjentów z NASChW w połączeniu z NT ustalono zwężenie aorty ( $2,3 \pm 0,5$  vs.  $3,55 \pm 0,2$  cm) znacznie częściej. Również zauważono duże późnorozkurczowe i późnoskurczowe wymiary lewej komory ( $5,7 \pm 0,6$  do  $4,5 \pm 0,4$  i  $5,0 \pm 0,4$  do  $4,2 \pm 0,4$  cm), a także powiększenie prawej komory ( $2,2 \pm 0,2$  vs.  $1,8 \pm 0,2$  cm), lewego przedsionka ( $3,9 \pm 0,3$  do  $3,1 \pm 0,2$  cm) i grubości przegrody międzykomorowej ( $1,4 \pm 1,1 \pm 0,09$  do  $0,06$  cm). Frakcja wyrzutowa u pacjentów z NASChW w połączeniu z NT –  $50 \pm 3\%$ , u pacjentów z NT –  $55 \pm 3\%$  dla wszystkich pomiarów różnica między grupami na poziomie ufności  $p < 0,05$ .

**Wyniki:** U pacjentów z NASChW w połączeniu z NT, NT występuje jako dodatkowy czynnik ryzyka wzmocnienia zmian w metabolizmie lipidów, węglowodanów i stanu czynnościowego wątroby.

## Leczenie operacyjne przepukliny bliznowatych

**Patskan B.M., Fatula Yu.M.**

Narodowy Uniwersytet w Użgorodzie, Ukraina

**Słowa kluczowe:** przepuklina brzuszna pooperacyjna, płytyka materiałem syntetycznym, długoterminowe wyniki.

**Cel:** Zbadanie bezpośrednich i odległych wyników płytyki materiałem syntetycznym przepuklin brzusznych pooperacyjnych.

**Materiały i metoda:** W Klinice Chirurgii Centralnego Miejskiego Szpitala w Użgorodzie przeprowadzono 341 interwencja chirurgiczna przepuklin brzusznych pooperacyjnych z wykorzystaniem materiałów syntetycznych. Wśród operowanych chorych przeważały kobiety (79,5%) oraz pacjenci ze starszych grup wiekowych (50 lat i więcej) – 80,8%. U większości pacjentów wielkość worka przepukliny była duża, a nawet gigantyczna (67,2%). Stosowano następujące techniki chirurgiczne: „sublay” (70,4%), „onlay” (13,2%), złożone – sposób „Bilokonyeva” (6,4%), „inlay” (6,2%), „podkład” (3,8%).

**Wyniki:** Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 53 chorych (15,5%): krwiak (2,1%), seroma (7,3%), rany ropiejące (2,9%), podwiązanie przetoki (2,6%), odrzucenie przeszczepu (0,6%). Długoterminowe wyniki spostrzegano u 167 chorych (48,9%). Przewlekły ból pooperacyjny obserwowano u 10 pacjentów (6%), nawracające przepukliny stwierdzono u 6 chorych (3,6%). Najlepsze wyniki uzyskano przy wykorzystaniu technik: „subway” i „podkład”, a najgorsze – przy „olany” (sposobu, który w ostatnich latach w klinice się nie stosuje).

**Wnioski:** Przy wyborze metod chirurgicznego leczenia przepuklin brzusznych pooperacyjnych w tkankach bliznowatych lepszą jest metoda „subway”. Obiecująca, zwłaszcza dla dużych i olbrzymich, kilkakrotnie nawracających i nawracających po plastykach z stosowaniem materiałów syntetycznych, jest najnowsza technika plastyki w jamie brzusznej «podkład».

## Гіперурикемія як фактор погіршення перебігу артеріальної гіпертензії у жінок

**Росул М.М., Бугір І.В., Корабельщикова М.О., Іванько Н.В.**

ДВНЗ УжНУ, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, м. Ужгород

**Ключові слова:** гіперурикемія, артеріальна гіпертензія

**Вступ:** За останні роки все більшої актуальності набуває вивчення ролі безсимптомної гіперурикемії у розвитку і прогресуванні серцево-судинної патології. Важливим та недостатньо вивченим є питання впливу безсимптомної гіперурикемії на перебіг артеріальної гіпертензії.

**Мета:** вивчити вплив безсимптомної гіперурикемії (ГУ) на клініко-метаболічні показники та структурно-функціональні параметри міокарда у жінок з артеріальною гіпертензією (АГ).

**Матеріали і методи:** обстежено 40 жінок з АГ, середній вік  $65,02 \pm 11,09$  роки, які були розподілені на 2 групи залежно від рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові: основна група – хворі на АГ з ГУ та група співставлення – хворі на АГ з нормоурикемією (НУ). Критерієм ГУ вважали рівень сечової кислоти у сироватці крові  $\geq 360$  мкмоль/л за рекомендаціями Європейської ліги боротьби з ревматизмом (EULAR). Всім хворим проводились загальноприйнятні клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження.

**Результати:** У жінок, хворих на АГ, за наявності супутньої ГУ частіше спостерігались абдомінальний тип ожиріння (у 73,91 проти 58,82% осіб), гіпертригліцеридемія (у 52,17% проти 11,76%) та мали місце достовірно більш вищі значення середнього рівня тригліцеридів в сироватці крові ( $2,05 \pm 0,09$  проти  $1,53 \pm 0,12$  ммоль/л).

Середні значення кінцево-діастолічного розміру (КДР) та кінцево-систолічного розміру (КСП) лівого шлуночка переважали в групі хворих на АГ з супутньою ГУ ( $5,08 \pm 0,93$  і  $3,35 \pm 1,09$  см проти  $4,49 \pm 0,41$  і  $2,27 \pm 0,29$  см у групі співставлення). В групі хворих на АГ з ГУ також відмічено достовірне підвищення значення показника маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) –  $265,02 \pm 91,99$  г та  $208,03 \pm 51,01$  г відповідно.

**Висновки:** У хворих на артеріальну гіпертензію гіперурикемія асоціюється з наявністю і вираженістю таких компонентів метаболічного синдрому як абдомінальне ожиріння та гіпертригліцеридемія, що вказує на тісний патогенетичний взаємозв'язок між розвитком і прогресуванням метаболічного синдрому та порушеннями пуринового обміну у вигляді гіперурикемії. За наявності супутньої гіперурикемії відмічається погіршення структурно-функціональних параметрів серця – достовірне збільшення показників кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного розмірів лівого шлуночка та маси міокарда лівого шлуночка. Сімейний лікар повинен враховувати наявність безсимптомної гіперурикемії як фактор, що обтяжує перебіг артеріальної гіпертензії. Важливим є раннє виявлення порушень пуринового обміну з можливою адекватною корекцією.

## Спосіб профілактики акушерської кровотечі шляхом перев'язки внутрішніх клубових артерій при HELLP- синдромі (клінічний випадок)

Савка Р.В.<sup>1</sup>, Хаща І.І.<sup>2</sup>, Савка Т.Р.<sup>3</sup>, Дорчинець О.І.<sup>3</sup>, Гряділь Т.І.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Волинська обласна державна адміністрація, управління охорони здоров'я, головний спеціаліст з акушерству та гінекології.

<sup>2</sup>ДВНЗ УжНУ, медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології, професор, д. м.н., категорія вища.

<sup>3</sup>КЗ Луцький клінічний пологовий будинок, лікарі-інтерни.

<sup>4</sup>ДВНЗ УжНУ, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, клінічний ординатор, магістр медицини.

**Ключові слова:** HELLP- синдром, профілактика акушерської кровотечі, перев'язка внутрішніх клубових артерій.

**Вступ:** HELLP- синдром є типовою формою пізнього гестозу, що характеризується гемолізом, збільшенням печінкових ферментів, тромбоцитопенією, та спричиняє високий ризик материнської, пренатальної захворюваності і смертності. Найбільш вірогідною причиною є мікроангіопатія, яка призводить до подальшої ендотеліальної дисфункції, з активацією внутрішньосудинного згортання крові. Як наслідок, створюється порушення коагуляції, що знижує здатність організму до захисних механізмів проти кровотечі. Тому і є актуальним питанням профілактики акушерської кровотечі при розродженні жінок з HELLP- синдромом.

**Мета:** Представити спосіб профілактики акушерської кровотечі при HELLP- синдромі з різко зниженими показниками крові.

**Матеріали і методи:** Проведено ретроспективний аналіз історії пологів та карти розвитку новонародженого клінічного випадку з нашої практики, що мав місце в Ратнівській центральній районній лікарні Волинської області. Першовагітна Т. 1990 р. поступила в терміні 37 тижнів у першому періоді пологів з скаргами на переймоподібні болі внизу живота, біль в правому підребер'ї, слабкість, нудоту. Встановлено діагноз HELLP- синдром із значно порушеними лабораторними показниками: Hb -40 г/л, Eг-  $1,75/10^{12}$ , КП-0,72, Тг-  $30/10^9$ .

**Результати:** Вагітна оглянута консилиумом лікарів, було вирішено пологи розпочати вести консервативно з інфузійно-трансфузійною корекцією показників гемодинаміки. При динамічному спостереженні за станом родділі та плода з'явилися ознаки дистресу та первинної слабості пологової діяльності, роди були завершені оперативним шляхом в ургентному порядку. При оперативному розродженні було вирішено провести профілактику акушерської кровотечі шляхом білатерального перев'язування внутрішніх клубових артерій для збереження репродуктивної функції першородячої жінки. Критеріями ефективності профілактики були відсутність акушерської кровотечі. Післяопераційному періоді проводилось симптоматичне лікування. На 7 добу післяопераційного періоду породілля переведена для подальшого лікування в гематологічне відділення у Волинську обласну клінічну лікарню.

**Висновки:** HELLP- синдром є високим ризиком розвитку ускладнень під час вагітності та родів, в тому числі і виникнення акушерських кровотеч. Метод родорозродження повинен обиратися індивідуально в залежності від клінічного перебігу та даних акушерського статусу. При оперативному розродженні ми рекомендуємо, як один із методів профілактики акушерських кровотеч, білатеральне перев'язування внутрішніх клубових артерій.

## Можливість корекції функції натуральних кілерів сухим аерозолем NaCl у курців тютюну та хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Товт-Коршинська М.І., Ростока-Резнікова М.В.,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

**Ключові слова:** курці тютюну, хронічне обструктивне захворювання легень, сольова аерозольотерапія, натуральні кілери крові та бронхо-альвеолярного лаважу.

Мета дослідження – вивчення впливу солевої аерозольотерапії на функцію натуральних кілерів (НК) у курців тютюну та у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Обстежено 13 практично здорових курців тютюну, що часто хворіли на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), 11 хворих на ХОЗЛ легкого та 15 помірного ступеня тяжкості (GOLD 1,2 групи В) у фазі ремісії до та після курсу сольової аерозольотерапії (сухий дрібнодисперсний аерозоль NaCl). Тестування НК-активності мононуклеарів периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) проводилося в цитотоксичній реакції з клітинами культури K-562, міченими <sup>3</sup>H-уридіном. У курців тютюну і у хворих на ХОЗЛ виявлене зниження НК-активності периферичної крові, НК-активність клітин БАЛ виявлялася у 75% курців тютюну, у 67% хворих на легкий ХОЗЛ і практично не виявлялася при помірному ХОЗЛ. Після сольової аерозольотерапії у курців тютюну та при легкому ХОЗЛ виявлене підвищення НК активності крові, чого при помірному ХОЗЛ не спостерігалось. НК-активність клітин БАЛ після лікування відмічена вже у всіх курців та хворих на легкий ХОЗЛ, однак при помірному ХОЗЛ як і до лікування практично не відмічалася. Таким чином, відновлення функції НК з допомогою сольової аерозольотерапії як місцевих дихальних шляхів, так і периферичної крові спостерігалось у курців тютюну, що часто хворіли ГРВІ і у хворих на ХОЗЛ легкого перебігу. При помірного ступеня тяжкості ХОЗЛ активації цих клітин після курсу лікування ми не спостерігали.

## Powikłania po terapii trombolitycznej w postaci obrzęku angioneurotycznego języka

Wysoczanska T.G., Krywenko G.O., Sinicka L.W., Kostenko T.W., Kapitanczuk I.W., Korobczuk N.W., Matijuk S.I.,  
Szczerbaniuk J.A., Smotrycka T.W., Czyrka J.W., Wysoczanski A.W., Karpenko N.W.

Oddział Udarowy Nr 22, Winnicki Obwodowy Szpital Psychoneurologiczny im. Akad. Juszczeki O. I., Winnica, Ukraina

W przypadku zastosowania preparatu Actilyse do terapii trombolitycznej ostrego niedokrwiennego udaru mózgu wśród z niepożądanych i pobocznych efektów może wystąpić obrzęk angioneurotyczny języka (1,3-1,5% pacjentów). Powikłania częściej występują u pacjentów, którzy przyjmują w celu kontroli ciśnienia tętniczego inhibitory konwertazy angiotensyny, ACEI; występuje podczas wykonania procedury trombolizy, dlatego koniecznym jest kontrolowanie stanu języka pacjenta co 15 minut. Z reguły obrzęk angioneurotyczny języka nie występuje po zakończeniu infuzji alteplase.

**Przypadek kliniczny:** Pacjent G., 44 lata, mężczyzna, przywieziony do obwodowego oddziału udarowego Winnickiego Obwodowego Szpitala Psychoneurologicznego im. Akad. Juszczeki O. I. w dniu 13.03.15 r. jako kandydat do wykonania procedury. Dwie godziny po występowaniu epizodu naczyniowego wykonano neuroobrazowanie (spiralną tomografię komputerową), danych potwierdzających krwotok mózgowy nie otrzymano. Siedem minut po zakończeniu procedury pacjent nagle poskarżył się na utrudnienie oddychania i utrudnienie mówienia. Obiektywnie: język koloru bladoróżowego, śluzówka wilgotna. Lewa połowa języka zwiększona, obrzękła, koniec języka jest skierowany w prawą stronę, język przed zębami. Ujawnione zmiany w stanie pacjenta oceniono jako ostry obrzęk angioneurotyczny – efekt poboczny zastosowania preparatu Actilyse. Celem usunięcia występujących symptomów pacjentowi podano: suprastin 1,0 domięśniowo (dwa razy) i prednizolon 60 mg dożylnie przez kroplówkę. Po 50 minutach stan pacjenta poprawił się: skarg na utrudnienie oddychania nie ma, zdolność mówienia powróciła. Obiektywnie: znacząco zmniejszył się obrzęk lewej połowy języka, połykanie płynu bez problemów. Dalszy przebieg leczenia stacjonarnego na obwodowym oddziale udarowym odbywał się bez komplikacji.

**Omówienie:** Na obwodowym oddziale udarowym wykonano już 137 procedur. Obrzęk języka obserwuje się po raz pierwszy, i częstość występowania wynosi 0,72%, co w porównaniu do posiadanych danych statystycznych jest prawie 2 razy mniejsze. Najprawdopodobniej może mieć znaczenie stan alergizacji danej osoby, jak i populacji miejscowości, którą obsługuje dane centrum udarowe.

## Działalność Koła Lekarzy przy PKOT „Odrodzenie” w Berdiańsku wobec konfliktu wojennego na Ukrainie Wschodniej

Bondarewa O.

**Słowa kluczowe:** Koło Lekarzy w Berdiańsku, współpraca, własny potencjał

Polonijne Koło Lekarzy w Berdiańsku – Oddział Towarzystwa „Odrodzenie” – powstało w roku 1996 i jest jednym z pierwszych polonijnych organizacji środowiskowych funkcjonujących na Ukrainie. Celem organizacji jest koordynacja działań o charakterze medycznym, prowadzonych na rzecz społeczności całego miasta, zrzesza 15 osób – lekarzy. Podstawowym celem Koła jest działanie na rzecz Polonii; udzielenie pomocy medycznej osobom potrzebującym, które w warunkach kryzysu gospodarczego na Ukrainie, jak również w systemie ochrony zdrowia nie potrafią korzystać z świadczeń państwowych i prywatnych zakładów medycznych; nawiązywanie kontaktów i stałej współpracy z Polonią medyczną na Ukrainie i w świecie w celu wymiany doświadczeń i doskonalenie

nia zawodowego; popularyzacja leczniczych właściwości wybrzeża Morza Azowskiego; organizacja letnich pobytów i leczenia w Berdiańsku polskich dzieci z Ukrainy; podejmowanie innych działań służących rozwojowi organizacji i ruchu polonijnego w regionie. Do organizacji należą specjaliści różnych dziedzin medycyny: terapeuci, kardiolog, ginekolog, pulmonolog, chirurg, pediatra i inni. Pierwszym etapem działalności było udzielenie pomocy o charakterze konsultacyjnym. Koło Lekarzy prowadzi współpracę z wyspecjalizowanymi instytucjami zagranicznymi w tym w Polsce. Te międzynarodowe kontakty dały możliwość uzyskiwania pomocy w postaci leków. Przesyłane leki były wykorzystywane nie tylko przez lekarzy z organizacji w gabinecie lekarskim, także były przekazywane szpitalom w Berdiańsku.

W związku z nieogłoszoną wojną i niebezpieczeństwem, które zapanowało w Donbasie, Koło Lekarzy PKOT „Odrodzenie” zaczęło prowadzić aktywniejsze działania, wykorzystując własne międzynarodowe więzi partnerskie, ubiegając się o środki medyczne z różnych źródeł. Prowadzi działalność charytatywną polegającą na zbieraniu środków medycznych, leków przeznaczonych dla żołnierzy, które w trudnych warunkach systemu ochrony zdrowia na Ukrainie nie zawsze są dostępne. Często pytania dotyczące braku leków (antybiotyki) i innych środków medycznych (opaski, gąbki homeostatyczne) – to kwestia życia. Patriotyzm i sytuacja wojny nieogłoszonej wymaga czynnych działań od każdego obywatela Ukrainy. Działalność Polonijnego Koła Lekarzy w Berdiańsku jest dowodem, że nawet w warunkach kryzysu gospodarczego, zagrożenia wojny, można nie walczyć wprost na froncie, lecz walczyć innymi metodami, skoncentrować swą działalność, wspierając ojczyznę i jej obrońców, dać z siebie wszystko, na co nas stać, wykorzystać maksymalnie własny potencjał zahartowany przez wszystkie lata istnienia organizacji.

## Niedobór witaminy D u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz jego wpływ na przejawy kliniczne choroby

Małyk S.L., Kostiuchenko A.W.

Winnicki Obwodowy Szpital Psychoneurologiczny im. Akad. Juszczenki O.I., Winnica, Ukraina

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, poziom witaminy D, zawartość 25(OH)D we krwi.

**Cel:** Ocena poziomu witaminy D u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w kohorcie populacyjnej obwodu winnickiego, przeanalizowanie związku między poziomem surowicowym 25-hydroksycholekalcyferolu – 25(OH)D oraz objawami klinicznymi SM, w tym z depresją, zmęczeniem i nadmierną sennością.

**Materiał i metody:** Zbadano 77 (51 kobieta, 26 mężczyzn) pacjentów z wiarygodnym rozpoznaniem SM według kryteriów McDonald (2010) w okresie remisji klinicznej. Średni wiek pacjentów wynosił  $36,3 \pm 8,4$  roku (18–57 lat), czas trwania schorzenia wynosił  $8,44 \pm 5,35$  roku (1–27 lat), poziom niedoboru neurologicznego według skali EDSS –  $3,78 \pm 8,5$  (1,5–5,5) punktu. Grupa kontrolna składała się z 18 zdrowych osób, porównywalnych pod względem płci i wieku z grupą badaną. Analiza statystyczna została wykonana w pakiecie statystycznym SPSS 20 (©SPSS Inc.).

**Wyniki:** Wskaźnik średniego poziomu surowicy 25(OH)D wyniósł  $54,98 \pm 15,38$  nmol/l, co było wiarygodnie ( $p < 0,001$ ) niższe niż w grupie kontrolnej. Obecność niedoboru witaminy D ( $< 50$  nmol/l) została stwierdzona u 27 (35,1%) pacjentów. Według naszych danych, zawartość 25(OH)D u krwi chorych na SM nie ma wpływu na obecną ocenę stadium schorzenia (która została oszacowana według skali EDSS), lecz kiedy oszacowaliśmy względną agresywność przebiegu SM – zgodnie ze wskaźnikiem indeksu postępowości (EDSS/czas trwania SM w latach), okazało się, że związek został ustalony na poziomie współczynnika korelacji liniowej - 0,287 ( $p = 0,010$ ). Zatem u pacjentów bez niedoboru witaminy D indeks postępowości przeciętnie był o 37,6% niższy niż w grupie chorych z niedoborem witaminy D ( $1,41 \pm 0,76$  vs.  $0,88 \pm 0,98$  nmol/l odpowiednio;  $p = 0,032$ ). Porównanie stopnia zaburzeń każdego układu czynnościowego, które należą do skali EDSS, ujawniło wyższe przeciętne znaczenie ocen objawów piramidowych ( $p = 0,027$ ) oraz zaburzeń wzrokowych ( $p = 0,017$ ) niż w grupie chorych z niedoborem witaminy D, którzy, odpowiednio, w największym stopniu korelowali z surowicowym i poziomami 25(OH)D ( $R = -0,331$ ;  $p = 0,003$  oraz  $R = -0,31$ ;  $p = 0,005$ ). Wskaźniki depresji, zmęczenia oraz poziomu senności dziennej wiarygodnie różniły się u pacjentów z niedoborem witaminy D i bez niedoboru. Analiza korelacyjna potwierdziła ustalone prawidłowości. Wskaźnik zabezpieczenia organizmu przez witaminę D odwrotnie był korelowany z wyrażonymi zaburzeniami fizycznymi i psychosocjalnymi ( $R = -0,383$  ta  $R = -0,268$ ), związanymi z astenią, wskaźnikiem senności dziennej ( $R = -0,389$ ), zaburzeniami depresyjnymi ( $R = -0,438$ ), zarówno w całości w grupie chorych na SR, jak wśród pacjentów z niedoborem witaminy D ( $p < 0,05$ ).

**Wniosek:** Przeprowadzone badanie potwierdziło ścisły związek między niedoborem witaminy D oraz objawami klinicznymi SM. W/w dane świadczą o tym, że wysiłki skierowane na normalizację poziomu witaminy D, mogą mieć istotny potencjał terapeutyczny dla poprawy przebiegu schorzenia u pacjentów danej kategorii.