

ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE



WYDAWNICTWO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

SZCZECIN

2010, 56, 1

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie ukazują się od 1951 roku. Są wydawnictwem naukowym, ciągłym, recenzowanym i cytowanym m.in. w Index Medicus (Medline), Biological Abstract, Chemical Abstract. Dostępne w ponad 150 bibliotekach krajowych i zagranicznych.

Do druku przyjmowane są prace oryginalne i pogładowe oraz prezentujące ważną kazuistykę z zakresu nauk podstawowych, klinicznych oraz humanistyki medycznej autorów z Pomorskiej Akademii Medycznej oraz z innych ośrodków w kraju i za granicą.

Zamieszczony materiał publikowany jest według przyjętego schematu wydawniczego, w języku polskim i/lub angielskim, z krótkimi streszczeniami odpowiednio dla języka polskiego – po angielsku, a dla języka angielskiego – po polsku. Każdy tom obejmuje części stałe: przemówienie rektora na inaugurację roku akademickiego, oryginalne prace naukowe o objętości 1–1,5 arkusza wydawniczego, w tym skondensowane rozprawy doktorskie, doniesienia naukowe itp. W suplemencie publikowana jest kronika PAM za poprzedni rok wraz ze spisem jednostek naukowo-dydaktycznych oraz bibliografią dorobku piśmienniczego uczelni.

REGULAMIN PUBLIKOWANIA PRAC*

w *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej*

Redakcja *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej* przyjmuje oryginalne prace naukowe, w trybie ciągłym. Można publikować materiały ze wszystkich dziedzin nauk medycznych, również te, które są zbyt obszerne na zamieszczenie w czasopiśmie specjalistycznych.

Materiał powinien mieć nie więcej niż 20–25 stron maszynopisu formatu A-4, łącznie z rycinami, tabelami, podpisami i piśmiennictwem tylko cytowanym w tym dziele (ograniczonymi do minimum) oraz streszczeniami.

Manuskrypt napisany w języku polskim i angielskim, na białym papierze, bez wyróżnień. Zadrukowana może być tylko pierwsza strona kartki, druga pozostaje niezadrukowana (czysta). Używać należy 12-punktowej czcionki, z zachowaniem podwójnego odstępu między wierszami. Strony numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Zachować kolejność układu: strona tytułowa, tekst podstawowy, materiał ilustracyjny, piśmiennictwo.

Strona tytułowa

Imię i nazwisko autora (autorów); tytuł pracy w dwóch językach; miejsce uzyskania stopnia naukowego (dotyczy doktoratów) lub pracy autora (nazwa i adres placówki naukowej, tytuł i stopień naukowy jej kierownika); słowa kluczowe w dwóch językach wymienianych w katalogu MeSH; miejsce i nazwa instytucji, gdzie wykonano pracę; szczegółowe dane dotyczące dysertacji (dotyczy prac doktorskich – promotor, liczba: stron, rycin, tabel i piśmiennictwa).

Tekst podstawowy

S u m m a r y: streszczenie pracy w języku angielskim i/lub innym. Powinno się w nim znaleźć: cel badania lub próby, podstawowe procedury (wybór badanych w doświadczeniu, metody obserwacji lub analizy), główne wyniki (istotne dane i ich statystyczne znaczenie) oraz wnioski. Należy podkreślić nowe i istotne aspekty pracy. **W s t ę p:** podać cel artykułu i podsumować uzasadnienie wykonanego badania lub obserwacji z możliwością przywołania piśmiennictwa. **M e t o d y:** opisać w sposób łatwo zrozumiały dobór materiału badawczego oraz zastosowanych metod i statystyki. **W y n i k i:** przedstawić w tekście w logicznej kolejności. Nie powtarzać danych z tabel i rycin, podkreślić i podsumować tylko ważne obserwacje. **D y s k u s j a:** podkreślić należy nowe oraz ważne aspekty badania i wynikające z nich wnioski, nie powtarzać szczegółowo danych przedstawionych w rozdziałach Wstęp i Wyniki. Porównać własne obserwacje z innymi autorami, którzy wykonali zbliżone badania. **W n i o s k i:** powiązać z celami badania i przedstawić w sposób zwięzły. **Streszczenie strukturalne** (wstęp, materiał i metody, wyniki, konkluzje): w języku podstawowym pracy, zawierające kwintesencję tego, co jest w tekście, od 200 do 250 słów. **Skróty** użyte w tekście po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu. **Liczbowe wartości i symbole** wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI. **Słowa kluczowe:** 3–6 terminów, nie powinny powtarzać słów zawartych w tytule pracy, wymienianych w katalogu MeSH.

Materiał ilustracyjny

Obejmuje ryciny (kreski – wykresy, diagramy oraz siatki – zdjęcia), tabele, tablice, opatrzone tytułami (pod rycinami, nad tabelami). Powinny być dostarczone na oddzielnych kartkach, z oznaczeniem góra–dół i kolejności numeracji wg cytowania w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele. Fotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery – wyraźnie uwidocznione na tle. Kolorów używać tylko wtedy, jeśli barwa czarno-biała nie odda istotny przekaz. Tytuły oraz inne informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach należy podać w języku polskim i angielskim. Na marginesie maszynopisu zaznaczyć numery tabel i rycin w miejscu, gdzie mają być wstawione.

Piśmiennictwo

Numerując, należy podawać w kolejności cytowania. Każdy numer piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Pozycji nie należy dublować. Cytowane w tekście piśmiennictwo podać w nawiasach kwadratowych, ze spacją między numerami. Podajemy nazwisko autora/-ów z pierwszymi literami imion. Przytaczamy wszystkich autorów, jeśli jest ich sześciu. Powyżej tej liczby – sześciu z dopiskiem *et al.* Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Redakcja wymaga przedłożenia pracy w dwóch egzemplarzach wraz z wersją elektroniczną (dyskietka lub CD-ROM) z zaznaczeniem programu zapisu. Tekst powinien być zapisany w programie Word.

* Opracowany na podstawie wytycznych Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych, opublikowanych w *Problemach Medycyny Nuklearnej* 1997, 11 (21), 67–87.

ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE



Redaktor naczelny
Editor-in-Chief
prof. dr hab. n. med. IRENEUSZ KOJDER

Międzynarodowa Rada Naukowa
International Scientific Council
Prof. Dr. *Raymond Ardaillou* (Paryż, F), prof. dr hab. n. med. *Andrzej Cretti*,
Prof. Dr. *Antonio J.G. Ferreira* (Lizbona, P), prof. dr hab. n. med. *Janusz Fydyk*,
Prof. Dr. *Alan Gewirtz* (Filadelfia, USA), Prof. Dr. *Yücel Kanpolat* (Ankara, TR),
prof. dr hab. n. med. *Irena Karłowska*, Prof. Dr. *Koichi Kono* (Osaka, J),
prof. dr hab. n. med. *Ireneusz Kojder*, prof. dr hab. n. med. *Tadeusz Marcinkowski*,
Prof. Dr. *Falk Oppel* (Bielefeld, D), Prof. Dr. *Mary Osborn* (Getynga, D),
prof. dr hab. n. med. *Andrzej Paradowski*, Prof. Dr. *Wolfgang Straube* (Rostok, D),
prof. dr hab. n. med. *Eugeniusz Szmatloch*

Komitety redakcyjny
Editorial committee
prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*, prof. dr hab. n. med. *Maria Jastrzębska*,
prof. dr hab. n. med. *Anhelli Syrenicz*, prof. dr hab. n. med. *Andrzej Żyłuk*,
dr hab. n. med., prof. PAM *Mariusz Lipski*, dr hab. n. med. *Anna Machoy-Mokrzyńska*,
dr hab. n. med. *Alicja Walczak*, dr hab. n. hum. *Aleksandra Żukrowska*,
mgr *Dagmara Budek*, mgr *Bożena Opiela*

Tłumacz redakcji
Editorial translator
dr n. med. *Tomasz Dutkiewicz*
Damian Czepita

Redakcja techniczna i korekta
Technical editor and proofreader
Hubert Czekala
Wojciech Markowski
Bożena Opiela
Ryszard Sędkiewicz

Skład i łamanie
Publishing layout
Waldemar Jachimczak

© Copyright by Pomorska Akademia Medyczna, 2010

Adres redakcji
Editorial office address
Pomorska Akademia Medyczna
70-204 Szczecin, ul. Rybacka 1
www.ams.edu.pl/uczelnia/wydawnictwo
wydawnictwo@pam.szczecin.pl

Wydanie publikacji dofinansowane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego
This publication was partly financed by the Ministry of Science and Higher Education

SPIS TREŚCI

1.	<i>Danuta Miklaszewska, Aleksandra Gawlikowska-Sroka, Florian Czerwiński</i> Ocena korelacji pomiędzy powierzchnią ujścia i kątem odejścia naczyń wieńcowych a typem unaczynienia, wymiarami serca i płcią	6
2.	<i>Danuta Miklaszewska, Aleksandra Gawlikowska-Sroka, Florian Czerwiński</i> Lewa tętnica wieńcowa – badania morfometryczne	12
3.	<i>Aleksandra Gawlikowska-Sroka</i> Ontogenetyczny i filogenetyczny rozwój czaszki	18
4.	<i>Grażyna Czaja-Bulsa, Barbara Garanty-Bogacka, Aneta Gębala, Małgorzata Syrenicz, Beata Krupa</i> Stężenie leptyny w surowicy krwi u dzieci z małym i średnim niedożywieniem	22
5.	<i>Mariusz Molenda, Joanna Bober</i> Stres oksydacyjny w nieswoistych zapaleniach jelit	28
6.	<i>Agnieszka Samochowiec</i> Wpływ cech osobowości rodziców ocenionych inwentarzem temperamentu i charakteru (TCI) Cloningera na przebieg uzależnienia od alkoholu, charakteryzowanego według typologii Cloningera i Cescha.	33
7.	<i>Paweł Kawalec, Elżbieta Włodarczyk</i> Ropień nadtwardówkowy kanału kręgowego lędźwiowo-krzyżowego jako powikłanie poiniekcyjnej ropowicy przedramienia – opis przypadku	40
8.	<i>Dominika Parafiniuk, Dariusz Jeżewski, Przemysław Nowacki</i> Wznowa gwiazdki II stopnia wg WHO w formie uzłośliwionej po 13 latach. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa	45
9.	<i>Magdalena Wilczyńska-Borawska, Joanna Bagińska, Jolanta Małyшко</i> Stomatologiczne problemy u chorego kwalifikowanego do przeszczepu nerki – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa	51
10.	<i>Maria Syryńska, Magdalena Durka-Zajęc, Joanna Janiszewska-Olszowska</i> Częstość występowania i lokalizacja zębiniaków na zdjęciach pantomograficznych	55
11.	<i>Betina Siudmak</i> Retrospektywna analiza efektywności lakowania bruzd pierwszych i drugich zębów trzonowych stałych u dzieci i młodzieży w latach 1998–2007 w ramach realizacji programu indywidualnej profilaktyki we własnej praktyce stomatologicznej w Dortmundzie.	58
12.	<i>Marta Mirska-Miętek</i> Diagnozowanie zmian próchnicowych na powierzchniach stycznych zębów stałych	70
13.	<i>Tomasz Gedrange, Tomasz Gredes, Alexander Spassow, Ronald Mai, Sergio Alegrini, Marzena Dominiak, Christiane Kunert-Keil, Friedhelm Heinemann</i> Ortodontyczne przemieszczanie zębów w obszar zębodołu leczonego wcześniej materiałem kośćcozastępczym	80
14.	<i>Liliana Szyszka-Sommerfeld, Jadwiga Buczkowska-Radlińska</i> Wpływ stłoczeń zębów na występowanie choroby próchnicowej na podstawie piśmiennictwa.	85
15.	<i>Andrzej Kierat, Maria Laszczyńska, Elżbieta Kowalska, Elżbieta Weyna</i> Porównanie wpływu preparatu Mineral Trioxide Aggregate i wodorotlenku wapnia na miazgę zębów stałych w leczeniu biologicznym i w hodowli komórkowej	89
16.	<i>Rafał Rudziński</i> Wpływ metabolitów nikotyny na przebieg i intensywność zapaleń przyzębia przewlekłych u osób palących tytoń	97
17.	<i>Andrzej Kierzek, Andrzej M. Fał, Jadwiga Kuciel-Lewandowska, Andrzej Pozowski, Małgorzata Paprocka-Borowicz</i> Osiągnięcia Ksawerego Wolfganga (–1864) w rozwoju Druskiennik	106
18.	<i>Ewa Kemicer-Chmielewska, Beata Karakiewicz</i> Kształtowanie wizerunku placówek ochrony zdrowia na rynku usług medycznych	114
19.	<i>Inga Krzywy, Edward Krzywy, Magdalena Pastuszak-Gabinowska, Andrzej Brodkiewicz</i> Ołów – czy jest się czego obawiać?	118
20.	<i>Dorota Ćwiek, Dorota Branecka-Woźniak, Dorota Fryc, Elżbieta Grochans, Witold Malinowski</i> Przyczyny zaniechania karmienia piersią oraz możliwości wsparcia podczas problemów z laktacją w północno-zachodniej części Polski	129

-
21. *Dorota Fryc, Jacek Rudnicki, Dorota Ćwiek*
Rola edukacyjna pielęgniarek i położnych wobec rodziców noworodków przebywających na intensywnej terapii 133
22. *Tadeusz Zajączkowski, Elżbieta M. Wojewska-Zajączkowska*
Początki urologii w Szczecinie. Felix Hagen (1880–1962) – pierwszy ordynator Oddziału Urologicznego w Szczecinie . . 137

CONTENTS

1.	<i>Danuta Miklaszewska, Aleksandra Gawlikowska-Sroka, Florian Czerwiński</i> Analysis of the correlation between the ostium surface area and divergence angles of coronary arteries and type of coronary circulation, heart dimensions and sex	6
2.	<i>Danuta Miklaszewska, Aleksandra Gawlikowska-Sroka, Florian Czerwiński</i> Morphometric study of the left coronary artery.	12
3.	<i>Aleksandra Gawlikowska-Sroka</i> Ontogeny and phylogeny of the skull	18
4.	<i>Grażyna Czaja-Bulsa, Barbara Garanty-Bogacka, Aneta Gębala, Małgorzata Syrenicz, Beata Krupa</i> Serum leptin concentrations in children with mild and moderate malnutrition	22
5.	<i>Mariusz Molenda, Joanna Bober</i> Oxidation stress in inflammatory bowel disease	28
6.	<i>Agnieszka Samochowiec</i> The influence of parents personality measured by temperamental and character inventory (TCI) on course of alcoholism characterized by Cloninger's and Lesch's typologies	33
7.	<i>Paweł Kawalec, Elżbieta Włodarczyk</i> Lumbosacral epidural abscess as a complication of post-injection phlegmon of the forearm. Case report	40
8.	<i>Dominika Parafiniuk, Dariusz Jeżewski, Przemysław Nowacki</i> Malignant astrocytoma as a recurrence of astrocytoma II WHO after 13 years. Case report and literature review	45
9.	<i>Magdalena Wilczyńska-Borawska, Joanna Bagińska, Jolanta Małyszko</i> Dental problems in a potential kidney transplant recipient: case report and literature review.	51
10.	<i>Maria Syryńska, Magdalena Durka-Zajac, Joanna Janiszewska-Olszowska</i> Prevalence and location of denticles on panoramic radiographs	55
11.	<i>Betina Siudmak</i> Retrospective analysis of the effectiveness of fissure sealing in first and second permanent molars of children and teenagers seen within an individual prevention program at the author's dental office in Dortmund between 1998 and 2007	58
12.	<i>Marta Mirska-Miętek</i> Diagnosis of caries on approximal surfaces of permanent teeth	70
13.	<i>Tomasz Gedrange, Tomasz Gredes, Alexander Spassow, Ronald Mai, Sergio Alegrini, Marzena Dominiak, Christiane Kunert-Keil, Friedhelm Heinemann</i> Orthodontic tooth movement into jaw regions treated with synthetic bone substitute	80
14.	<i>Liliana Szyszka-Sommerfeld, Jadwiga Buczkowska-Radlińska</i> Influence of tooth crowding on the prevalence of dental caries. A literature review.	85
15.	<i>Andrzej Kierat, Maria Laszczyńska, Elżbieta Kowalska, Elżbieta Weyna</i> Comparison of the influence of Mineral Trioxide Aggregate and calcium hydroxide on dental pulp of permanent teeth in biological treatment and cell cultures	89
16.	<i>Rafał Rudziński</i> Effect of tobacco smoking on the course and degree of advancement inflammation in periodontal tissue	97
17.	<i>Andrzej Kierzek, Andrzej M. Fal, Jadwiga Kuciel-Lewandowska, Andrzej Pozowski, Małgorzata Paprocka-Borowicz</i> Contribution by Ksawery Wolfgang (–1864) to the development of Druskininkai.	106
18.	<i>Ewa Kemicer-Chmielewska, Beata Karakiewicz</i> Health care units image development on at the market of medical services	114
19.	<i>Inga Krzywy, Edward Krzywy, Magdalena Pastuszak-Gabinowska, Andrzej Brodkiewicz</i> Lead – is there something to be afraid of?	118
20.	<i>Dorota Ćwiek, Dorota Branecka-Woźniak, Dorota Fryc, Elżbieta Grochans, Witold Malinowski</i> Reasons for giving up breastfeeding and support during problems with lactation in the north-western part of Poland	129
21.	<i>Dorota Fryc, Jacek Rudnicki, Dorota Ćwiek</i> Role of the nurse and midwife in educating parents of neonates treated at intensive care units	133
22.	<i>Tadeusz Zajączkowski, Elżbieta M. Wojewska-Zajączkowska</i> Beginning of urology in Szczecin. Felix Hagen (1880–1962) – the first head of the Department of Urology in Stettin	137

PRZEDMOWA

Każdorazowo, gdy doświadczamy jakiejś cezury chronologicznej i kazuistycznej, nasuwa nam się refleksja nad obu tymi zjawiskami. „Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie” powstały kilka lat po powołaniu do życia ich Wydawcy – Pomorskiej Akademii Medycznej, której 60-lecie istnienia obchodziliśmy w ubiegłym roku. Inauguracyjna forma czasopisma w 1953 roku zawierała głównie raport o trzech pierwszych latach istnienia uczelni. Pierwsze tomy miały bowiem charakter głównie archiwizacyjny i dotyczyły wydarzeń z życia akademickiego, aczkolwiek już wtedy publikowano skróty prac doktorskich. Opracowaniem zajmowali się redaktorzy w osobach prof. prof. Tadeusza Sokołowskiego, Artura Chwalibogowskiego i Kazimierza Stojałowskiego, a także Edwarda Dreschera.

Od 1962 roku, przez blisko 40 lat, za formę i treść „Annales AMS – Roczników PAM” odpowiadał prof. Eugeniusz Miętkiewski. To jemu oraz kierownikowi Działu Wydawnictw mgr Irenie Gałwie zawdzięczamy wysoki poziom edytorski i merytoryczny pisma redagowanego z ogromną atencją dla kultury oraz etyki wydawniczej. Trzeba pamiętać, że głównym źródłem publikacji były wtedy oryginalne prace doktorskie.

Kolejne lata to dynamiczne i częste zmiany wymogów stawianych procesom awansowym w rozwoju naukowym pracowników akademickich. Doprowadziło to do konieczności otwarcia łamów pisma dla prac oryginalnych, a nie

tylko doktorskich. Ponadto rozszerzenie zakresu dziedzin medycznych i okołomedycznych Uczelni–Wydawcy w procesie osiągania uniwersyteckiego minimum spowodowało, iż ostatnie dziesięciolecie życia „Annales AMS – Roczników PAM” charakteryzowała szeroka tematyka prac, a porównywalne z wieloma dobrymi czasopismami specjalistycznymi notowania w ocenach Komitetu Badan Naukowych spowodowały napływ artykułów z innych ośrodków w kraju i z zagranicy. W ostatnich też latach pismo zostało wprowadzone na Thompson Scientific Master Journal List (tzw. lista filadelfijska). Nie od rzeczy jest odnotować, że dotyczy to czasopisma o charakterze „Science” lub „Nature”, wszelako redagowanego siłami intelektualnymi niedużej przecie uczelni przez zespół redakcyjny również niezbyt liczny.

Co się zaś tyczy kazuistyki, to należy odnotować kres istnienia dotychczasowego Wydawcy, jakim była Pomorska Akademia Medyczna. W 2010 roku bowiem uległa ona przekształceniu w Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

Niniejszy tom „Annales AMS – Roczników PAM” jest więc ostatnim w tej formie i nazwie. Od następnego roku czasopismo zmieni się w owych względach. Wszelako będzie to pismo kontynuujące tradycję oraz trud piszących i redagujących, którym życzę wszelkiej pomyślności naukowej niezależnie od roli jaką przyjdzie mi czynić.

Redaktor

FOREWORD

Each time when we experience some chronologic or casuistic turning point we turn our mind to both phenomena. “*Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie*” appeared a few years after the establishment of their Publisher – the Pomeranian Academy of Medicine in Szczecin – celebrating its 60th year of existence in 2009. The inaugural edition of the journal in 1953 was chiefly limited to the report on the first 3 years of existence of the University. The first volumes were archival in character and dealt with academic life. Abstracts of doctoral theses were published as well. Editorial work was done by Prof. Tadeusz Sokołowski, Prof. Artur Chwalibogowski, Prof. Kazimierz Stojałowski, and Prof. Edward Drescher.

During almost 40 years starting from 1962, the form and content of “*Annales AMS – Roczniki PAM*” were in the hands of Prof. Eugeniusz Miętkiewski. Today, Prof. Eugeniusz Miętkiewski and Irena Gałwa MSc are acclaimed for the high editorial and substantial qualities of the journal and for the great attention attached by them to editorial culture and ethics. It should be remembered that original doctoral theses were the main sources of articles.

The following years witnessed dynamic and frequent changes in requirements for advancement in the scientific career of academic workers. This process opened the Journal

to original contributions not only by new doctors. The scope of publications grew together with new medical and paramedical disciplines needed at the University to maintain its academic status. In effect, the subject matter of publications in “*Annales AMS – Roczniki PAM*” became extensive. Ranked by the Committee for Scientific Research among leading specialist journals in Poland, the Annals became an attractive publication medium for other research centers in Poland and abroad. Recently, the Annals were added to the Thompson Scientific Master Journal List (the so-called Philadelphia list of journals). It is worth mentioning that this list contains such journals as “*Science*” and “*Nature*” but unlike these famous names the Annals are published by a relatively minor university engaging a small editorial team.

When it comes to casuistry, we note the end of existence of the Pomeranian Academy of Medicine which has been transformed in 2010 to the Pomeranian Medical University in Szczecin. Consequently, this is the last volume of “*Annales AMS – Roczniki PAM*” with its current form and name. Next year, the journal will change in these respects and will continue with the traditional values supported by the authors and editors. Awaiting a new role for myself, I wish them success in the service of science.

The Editor

PRZEMYSŁAW NOWACKI

**PRZEMÓWIENIE REKTORA POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ
W SZCZECINIE PODCZAS INAUGURACJI ROKU AKADEMICKIEGO 2009/2010**

**ADDRESS BY RECTOR OF THE POMERANIAN MEDICAL UNIVERSITY
IN SZCZECIN INAUGURATING THE ACADEMIC YEAR OF 2009/2010**

Panie Ministrze,
Panie Wojewodo,
Panie Prezydencie,
Panie Przewodniczący Rady Miasta,
Wielebny Księżę Rektorze,
Dostojni Goście,
Panie, Panowie,
Droga Młodzieży Akademicka!

Rozpoczynamy kolejny, po jubileuszowym, rok akademicki na naszej uczelni. Z wielu ważnych wydarzeń w roku akademickim 2008/2009 najważniejszym było utworzenie czwartego wydziału PAM. Dnia 17 grudnia 2008 r. uchwałą Senatu Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie został powołany Wydział Lekarsko-Biotechnologiczny i Medycyny Laboratoryjnej. Organizację Wydziału powierzono panu dr. hab. Jackowi Gronwaldowi i pani prof. dr hab. Marii Jastrzębskiej. W wyniku wyborów powierzono im następnie funkcje dziekana i prodziekana tego Wydziału. Studenci pobierają tu naukę na kierunkach: biotechnologia ze specjalnością biotechnologia medyczna oraz analityka medyczna.

W rozpoczynającym się roku, dzięki wzrostowi liczby godzin dydaktycznych realizowanych głównie na Wydziale Nauk o Zdrowiu, zatrudnienie znalazło kolejnych 40 nauczycieli akademickich. Jesteśmy jedną z nielicznych instytucji państwowych w naszym województwie, które nie tylko nie zmniejszyły zatrudnienia, ale wręcz je zwiększyły. W tym miejscu chcę jednak wyraźnie podkreślić, że kosztochłonność dydaktyki w ostatnim czasie niepokojąco rośnie. Podjęliśmy działania zmierzające do realnego, a więc zgodnego z aktualną dotacją ministerialną, oszacowania naszych możliwości finansowania dydaktyki na uczelni.

W ubiegłym roku akademickim w PAM studiowało łącznie prawie 3,5 tys. studentów na dziesięciu kierunkach. Po raz pierwszy na naszej uczelni, dzięki pełnej refundacji ze środków unijnych, na Wydziale Nauk o Zdrowiu i Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym ruszą studia podyplomowe na siedmiu kierunkach.

Na studiach anglojęzycznych naukę pobierało ponad 400 studentów: na kierunku lekarskim – 370, a na lekarsko-dentystycznym – 36. Podobnie jak rok wcześniej, naukę w języku angielskim powinno rozpocząć około 100 kolejnych koleżanek i kolegów. Dziękuję panu dziekanowi Tomaszowi Uraśińskiemu i paniom z dziekanatu anglojęzycznego za olbrzymi wysiłek włożony w rekrutację i obsługę bieżących spraw kolegów studiujących daleko poza swoimi krajami rodzinnymi. Jak zwykle, dziękuję wszystkim koleżankom i kolegom nauczycielom za zaangażowanie w realizację programu anglojęzycznego. Zostaliśmy uznani za najbardziej umiędzynarodowioną uczelnię w kraju.

W Pomorskiej Akademii Medycznej gościły komisje akredytacyjne. Uzyskaliśmy przedłużenie akredytacji na wszystkich ocenianych kierunkach: lekarsko-dentystycznym, położnictwie i pielęgniarstwie – na pięć lat.

Pracownicy PAM w ubiegłym roku akademickim opublikowali ogółem 1268 prac w czasopiśmie recenzowanych, w tym 128 artykułów w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej. Realizowaliśmy 58 projektów badawczych (grantów), w tym 21 nowych. Nie zmienia się czołówka najlepszych jednostek naukowych w PAM, wyłanianych na podstawie algorytmu.

Tytuł profesora otrzymały panie: Barbara Zdziarska, Edyta Płońska-Gościński, Anna Walecka, Maria Laszczyńska, oraz panowie: Rafał Kurzawa, Józef Kładny i Tomasz Konopka. Rada Wydziału Lekarskiego nadała stopień naukowy doktora habilitowanego dziewięciu osobom, paniom: Małgorzacie Peregud-Pogorzelskiej, Monice Białeckiej i Olimpii Sipak-Szmigiel, oraz panom: Jackowi Różańskiemu, Tadeuszowi Sulikowskiemu, Adamowi Stefańskiemu, Włodzimierzowi Majewskiemu, Wojciechowi Poncyliuszowi, Lucjanowi Wyrwiczowi; natomiast Rada Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego dwóm paniom: Katarzynie Grocholewicz i Elżbiecie Dembowskiej. Stopnie naukowe doktora nauk medycznych uzyskało 60 osób: na Wydziale Lekarskim – 32, na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym – 10 i na Wydziale Nauk o Zdrowiu – 18. Temu ostatniemu Wydziałowi należą się za to szczególne słowa uznania, bowiem uprawnienie do nadawania stopnia doktora nauk medycznych ma od niedawna.

Profesorowi Janowi Lubińskiemu przyznano Perłę Honorową w kategorii nauka. Został on też wybrany na bohatera ostatnich 20 lat w naszym regionie. Nagrodę Prezesa Rady Ministrów otrzymał dr hab. Cezary Cybulski z Zakładu Genetyki i Patomorfologii, a dwójgu innym kolegom z tego Zakładu przyznano prestiżowe stypendia. Pani dr hab. Monika Białecką z Katedry Farmakologii zdobyła Zachodniopomorskiego Nobla w dziedzinie nauk medycznych, a koleżankę Magdalenę Bańkiewicz-Masiuk, adiunkt Zakładu Patologii Ogólnej, wyróżniono medalem Szczecińskiego Towarzystwa Naukowego „Amicus Scientiae et Veritatis”. Doktor Barbara Dołęgowska z Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej i Medycyny Molekularnej otrzymała grant Fundacji na rzecz Wspierania i Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny. Wszystkim nagrodzonym serdecznie gratuluję i życzę wytrwałości w dalszej pracy.

Z końcem roku akademickiego na emeryturę odeszły panie profesor: Jadwiga Banach, Irena Latawiec-Mazurkiewicz, Elżbieta Ronin-Walknowska, Czesława Tarnowska, a ponadto doktorzy n. med.: Danuta Górniak, Teresa Adamczyk, Andrzej Szakowski oraz 11 osób niebędących nauczycielami akademickimi. Bardzo gorąco dziękuję paniom i panom za wieloletnie oddanie sprawom uczelni i za realizację swoich zawodowych pasji w jej murach. Wasze działanie wzmocniło dobre imię Pomorskiej Akademii Medycznej. Z wielkim żalem wspominamy także tych, którzy działali podobnie, ale odeszli od nas na zawsze. To panie: Danuta Grad, wieloletnia, zasłużona dyrektorka Biblioteki Głównej, Jadwiga Bajorek, adiunkt Kliniki Patologii Ciąży i Porodu, Maria Ceglecka, specjalista Zakładu Toksykologii. Uczcijmy Ich pamięć chwilą skupienia.

Jak co roku, chcę wyraźnie podkreślić wzajemny związek uczelni z jej szpitalami klinicznymi. Są one integralnie powiązane z zadaniami statutowymi PAM. Bardzo cenimy sobie dobre stosunki z dyrektorami obu szpitali i ich załogami. Wspólnym wysiłkiem kreujemy wizerunek obu placówek jako wiodących w naszym regionie. Najlepiej świadczą o tym liczby: 1278 łóżek, około 80 tys. hospitalizacji rocznie, 240 tys. porad ambulatoryjnych, 2,5 tys. zatrudnionych osób. Wszystkim Państwu składam gorące podziękowania za wysiłek wkładany w realizację zadań medycznych, a z drugiej strony, za utrzymywanie dyscypliny finansowej. Powiązanie obu zadań często graniczy z cudem. Wysoko oceniamy dotychczasową działalność obu szpitali. Zarówno w interesie uczelni, jak i szpitali leży ich dobrostan. Stąd też dokładamy wszelkich starań, by pacjentom i załogom stworzyć jak najlepsze warunki lokalowo-socjalne. Kosztem wielomilionowych nakładów PAM kontynuuje budowę Centrum Diagnostyki i Leczenia Nowotworów Dziedzicznych przy ul. Unii Lubelskiej, kończy gruntowny remont Kliniki Medycyny Matczyno-Płodowej i Kliniki Neonatologii w Policach, a SPSK-1 wzięł na swoje barki finansowanie kapitalnego remontu Klinik: Reumatologii, Gastroenterologii i Neurologii. W SPSK-2 uczelnia jest zaangażowana w kilka kosztochłonnych remontów placówek dydaktycznych na kwotę około 4 mln zł, a szpital w znaczące inwestycje, z których najważniejsza to remont kolejnej kondygnacji Kliniki Okulistyki. Dyrektorzy obu szpitali to profesjonaliści. Dyrektor Maria Ilnicka-Mądry została Menedżerem Roku 2008 w Ochronie Zdrowia. Serdeczne gratulacje!

W ubiegłym roku poza wydatkami pozyskaliśmy również środki, w tym z funduszy Unii Europejskiej – te ostatnie w łącznej kwocie około 57 mln zł, do rozdysponowania w najbliższych latach. Oczywiście, w kilku projektach partycypujemy w dotacji znaczącym wkładem własnym – takie są realia pozyskiwania środków unijnych.

Drogie Koleżanki i Koledzy Studenci! Dzisiejsza uroczystość dedykowana jest także, a może przede wszystkim wam. Inauguracja roku akademickiego nie może odbyć się bez uroczystej immatrykulacji. Gratuluję wam dobrej decyzji w wyborze drogi zawodowej. Zapewne dotychczas najważniejszej decyzji, która ukierunkuje wasz sens życia. Dzisiaj życzymy wam radości ze studiów, wkrótce na absolutoriach będziemy życzyli szczęścia i radości w spełnianiu swoich zadań. A będzie to radość szczególna, bo stoi za nią świadomość ulgi, jaką będziecie nieść drugiemu człowiekowi. Nie zmarnujcie czasu studiów, by ta radość była tym większa. Jesteśmy z wami, także w chwilach niepowodzeń. Wspólnie sobie poradzimy. Biercie przykład z waszych starszych kolegów, nie tylko jako organizatorów świetnych zabaw i pikantnych wydarzeń w życiu zakowskim. Czynią oni wiele dobrego dla swojego środowiska i godnie reprezentują swoją szkołę. Biorą udział w wielu akcjach. Tu pragnę podziękować koleżankom i kolegom za akcję w ramach Finału Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy. Szczególne podziękowania składam członkom Szczecińskiego (to nasz) Oddziału Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny (IFMSA). Został on uznany za najbardziej dynamicznie rozwijający się w kraju. Koleżanka Monika Kamińska została laureatką konkursu na Najlepszego Studenta Stomatologii w Polsce. To samo możemy powiedzieć o studentach anglojęzycznych. W finale Ogólnopolskiego

Międzyuczelnianego Konkursu Wiedzy Anatomicznej „Scapula Aurea 2009” zajęli oni pierwsze miejsce drużynowo, a Roi Knudsen – drugie i Gaute Skjaerseth – trzecie w klasyfikacji indywidualnej. Dziękuję panu doktorowi Cezaremu Partyce i prof. Florianowi Czerwińskiemu za przygotowanie tak dobrej kadry – zresztą nie pierwszy raz. Mamy też wyjątkowe osiągnięcia sportowe: kolega Krzysztof Bernatowicz zajął trzecie miejsce indywidualnie w trójkombinacji i drugie miejsce zespołowo w Mistrzostwach Europy Seniorów w Narciarstwie Wodnym. Kolega ten był też stypendystą Ministerstwa Zdrowia za osiągnięcia sportowe. Dwa inne stypendia tego Ministerstwa, za osiągnięcia naukowe, otrzymywali w ubiegłym roku koledzy Wojciech Błogowski i Michał Post, a ponadto kolega Błogowski został laureatem konkursu „Studencki Nobel 2009”.

W minionym roku akademickim studenci, głównie Wydziału Nauk o Zdrowiu, uczestniczyli w kilkunastu przedsięwzięciach promujących naszą uczelnię. Zawsze dużym zainteresowaniem cieszą się pokazy ratowników medycznych, w tegorocznej akcji „Studenci medycyny mieszkańcom Szczecina” wyjątkowo brawurowe. Bardzo udana promocyjnie była też Noc Naukowców. Wydawać by się mogło, że nasza uczelnia nie musi się reklamować, a jednak nic bardziej mylnego. Dziś czujemy już oddech konkurencji, zarówno państwowej, jak i prywatnej. Stąd bardzo gorąco dziękuję pani redaktor Kindze Brandys, rzecznikowi PAM, i wszystkim studentom, którzy wymienione akcje przygotowali i w nich uczestniczyli.

And now a small address to our English speaking students! First of all, thank you very much for decision to study in Pomeranian Medical University. It is the most important, but also excellent step in your life to study medical sciences. You will stay in front of many problems concerning human health and life. Hence, the time of your study, apart from social meetings and parties must be very responsible, because you should always remember that the final aim of your learning is: to devote your life to people who need your help. In a moment, on behalf of you, these words will express your representatives.

Panie i Panowie, Koleżanki i Koledzy studenci. Wkraczamy w kolejny rok pracy. Niech będzie to rok dobry, czyli spokojny. Pozwalający na skupienie i realizację celów, tych osobistych i tych poświęconych uczelni, jednych i drugich przybliżających ją do grona medycznych uczelni uniwersyteckich. Jak wynika z nieoficjalnej wiadomości, 28 września Prezydium Centralnej Komisji do spraw Stopni i Tytułów przyznało nam szóste uprawnienie do nadawania stopnia naukowego doktora – w zakresie zdrowia publicznego, na Wydziale Nauk o Zdrowiu – ostatnie z wymaganych do ubiegania się o zmianę nazwy naszej uczelni na uniwersytet. Rok akademicki 2009/2010 ogłaszam za otwarty.

Quod felix, faustum fortunatumque sit!

DANUTA MIKULSKA

OBJAW RAYNAUDA – PATOGENEZA I WYSTĘPOWANIE RAYNAUD'S PHENOMENON: PATHOGENESIS AND PREVALENCE

Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Romuald Maleszka*

Summary

Raynaud's phenomenon is defined as occasional ischemia of the distal parts of the extremities. Ischemia may be idiopathic as in primary Raynaud's disease or instigated by a comorbidity as in Raynaud's syndrome. Opinions on the etiopathogenesis of Raynaud's phenomenon have changed during recent years. Research has shown that enhanced vascular reactivity is attributable more to local factors and less to abnormalities in the central nervous system. Local factors are classified as vascular, nervous, and intravascular. Changes in our understanding of the etiopathogenesis of Raynaud's phenomenon have resulted in modified therapeutic guidelines.

The present work reviews current opinions on the etiopathogenesis of Raynaud's phenomenon.

K e y w o r d s: Raynaud's phenomenon – pathogenesis – prevalence – blood vessels – nervous system.

Streszczenie

Objaw Raynauda polega na okresowym występowaniu niedokrwienia obwodowych części kończyn i występuje jako pierwotny (idiopatyczny) objaw Raynauda oraz we współistnieniu z różnymi schorzeniami jako zespół Raynauda. W ostatnich latach zmienił się pogląd na etiopatogenezę tego objawu. Jak wynika z badań, za występowanie wzmożonej reaktywności naczyń krwionośnych odpowiedzialne są w głównej mierze czynniki lokalne, natomiast w mniejszym stopniu zaburzenia w obrębie centralnego układu nerwowego. Czynniki działające miejscowo podzielono na naczyniowe, nerwowe i wewnątrznaczyniowe. Zmiana poglądu

na etiopatogenezę objawu Raynauda pozwoliła na modyfikację wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego.

W pracy przedstawione zostały aktualne poglądy na etiopatogenezę objawu Raynauda.

H a s ł a: objaw Raynauda – patogeneza – występowanie – naczynia krwionośne – układ nerwowy.

Wstęp

W 1862 r. Maurice Raynaud opisał objaw polegający na okresowym występowaniu niedokrwienia obwodowych części kończyn. Uważał, że jest ono spowodowane „nadwrażliwością środkowych części rdzenia kręgowego” wyrażającą się okresowym zmniejszonym oddziaływaniem układu nerwowego na naczynia krwionośne. Około 70 lat później Lewis zasugerował, że występowanie obwodowej nadreaktywności naczyń krwionośnych bywa wywoływane czynnikami miejscowymi. Obecnie uważa się, że jest ono spowodowane zarówno czynnikami miejscowymi, jak również, lecz w mniejszym stopniu, zaburzeniami w obrębie centralnego układu nerwowego [1, 2]. Typowe dla objawu Raynauda jest występowanie napadowego skurczu naczyń krwionośnych obwodowych przejawiającego się zblednięciem palców, bardzo często z pojawiającą się kolejno sinicą palców, a następnie zaczerwienieniem w wyniku mechanizmu kompensacyjnego. Nagłe niedokrwienie dotyczy jednego lub kilku palców, palucha, a niekiedy także nosa, uszu i języka. Jako zespół Raynauda określa się występowanie objawu Raynauda w przebiegu różnych schorzeń ogólnych. Natomiast postać idiopatyczna, w przypadku której nie stwierdza się chorób współistniejących, określana jest jako pierwotny objaw Raynauda lub choroba Raynauda. Bardzo często ataki powodowane są zimnem, czasami także czynnikami emocjonalnymi,

ale niekiedy nie udaje się określić jakiejkolwiek przyczyny. Dochodzi z czasem do utrwalonego obrzęku palców rąk i rądziej stóp, a następnie mogą wystąpić owrzodzenia, zanik obwodowych części palców oraz zmiany dystroficzne płytek paznokciowych [3]. Objaw Raynauda dotyczy również naczyń krwionośnych nosa oraz płatków usznych. Wykazano także, że pod wpływem zimna lub innych czynników w przebiegu objawu Raynauda dochodzi do skurczów naczyń wieńcowych serca oraz naczyń krwionośnych mózgu objawiających się bólami migrenowymi głowy [2, 4]. Obecnie kryteria diagnostyczne dla pierwotnego objawu Raynauda są następujące: występowanie zblednięcia i następnie zasinienia palców; niewystępowanie u pacjenta choroby obwodowych naczyń krwionośnych; brak cech martwicy skóry palców, prawidłowa struktura kapilar w obrębie wału paznokciowego, niewystępowanie w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych (miano < 100) oraz prawidłowy odczyn opadania krwinek czerwonych (OB). Dodatkowo choroba Raynauda występuje często u osób poniżej 30. r.ż. [1]. Dokładny mechanizm objawu Raynauda jest nieznan, prawdopodobnie współdziała tu wiele czynników. Uważa się, że istotą tego objawu jest zaburzenie regulacji zwrotnej procesu skurczu i rozkurczu naczyń krwionośnych, z przewagą tendencji do skurczu naczyń.

Występowanie objawu Raynauda

Dodatni objaw Raynauda towarzyszy wielu schorzeniom ogólnym w postaci zespołu Raynauda. Występuje w chorobach tkanki łącznej (twardzina układowa, toczeń rumieniowaty, zapalenie skórno-mięśniowe, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena), chorobach naczyniowych (zakrzepowe zapalenie naczyń, stwardnienie tętnic, guzowate zapalenie naczyń, przetoki tętniczo-żylnych, zatory i zakrzepy, zespół vibracyjny), chorobach neurologicznych (neuropatie obwodowe, jamistość rdzenia, stwardnienie rozsiane, dyskopatja), chorobach hematologicznych (zimne aglutyniny, zimne hemolizyny, krieglobulinemia, makroglobulinemia Waldenströma, napadowa hemoglobininuria, czerwienica prawdziwa), zmianach strukturalnych (zespół żebra szyjnego, zespół cieśni nadgarstka), urazach (następstwa urazów i zabiegów operacyjnych, operatorzy młotów pneumatycznych, pianiści, maszynistki), zatruciach (m.in. sporysz, metale ciężkie, toksyny niektórych grzybów, pochodne chlorku winylu, trójchloroetylen), a także po przyjmowaniu leków (m.in. bleomycyna, klonidyna, alkaloidy sporyszu, bromokryptyna, β -blokery). Do innych schorzeń, w których może występować objaw Raynauda, należą nowotwory oraz niedoczynność tarczycy [3].

Zaburzenia naczyniowe strukturalne

Szczególnie dobrze udokumentowano występowanie zmian strukturalnych naczyń krwionośnych w przebiegu twardziny układowej. Zmiany dotyczą w głównej mierze

komórek śródbłonna naczyniowego, które ulegają apoptozie [5]. Uważa się, że mediatorami uszkodzenia komórek endotelium mogą być produkty cytotoksycznych limfocytów T [6, 7]. Dodatkowo występują zaburzenia dotyczące cząstek adhezyjnych, cytokin oraz aktywacji pericytów. Zmiany naczyniowe w twardzinie układowej dotyczą kapilar i małych naczyń tętniczych. Charakteryzują się występowaniem zniekształconych i nieregularnych pętli naczyniowych oraz zanikiem naczyń mikrokążeń [8]. W diagnostyce kapilaroskopowej stwierdza się poszerzenie i przerost naczyń, wynaczynienie erytrocytów oraz obszary pozbawione naczyń włosowatych [9]. W badaniach histopatologicznych wykazano, że dochodzi do obrzęku błony wewnętrznej, wakuolizacji komórek i proliferacji komórek endotelium, a także do pogrubienia błony podstawnej. Występuje również przerost błony środkowej naczynia oraz włóknienie przydanki [6]. Podobne zmiany naczyniowe stwierdzano w przebiegu toczenia rumieniowatego, zapalenia skórno-mięśniowego oraz mieszanej choroby kolagenowej tkanki łącznej, natomiast nie wykazano dotychczas zaburzeń w obrazie morfologicznym naczyń w przebiegu pierwotnego objawu Raynauda [9, 10].

Zaburzenia naczyniowe czynnościowe

W patogenezie objawu Raynauda istotną rolę przypisuje się nieprawidłowej czynności wydzielniczej komórek śródbłonna naczyń krwionośnych. Dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy mechanizmem naczyniorozkurczowym, w związku z obniżoną produkcją prostacykliny (PGI_2), a szeregiem innych związków określanych terminem EDRF (*endothelium-derived relaxing factors*), spośród których największe znaczenie ma niedobór tlenu azotu (NO). Zarówno w chorobie, jak i w zespole Raynauda stwierdzono w surowicy krwi pacjentów podwyższony poziom asymetrycznej dimetyloargininy, która jest miejscowym inhibitorem NO. Dodatkową rolę pełni mechanizm naczynioskurczowy, ze względu na wzmożone uwalnianie EDCF (*endothelium-derived contracting factors*) reprezentowanych przez endotelinę 1 (ET-1). Występuje także zwiększona agregacja płytek krwi oraz nadreaktywność receptorów adrenergicznych [6, 11]. Komórki układu immunologicznego (limfocyty, monocyty) ulegają adhezji do komórek śródbłonna naczyń, uwalniają cytokiny (interleukinę 1, czynnik martwicy nowotworów), aktywują śródbłonek i migrują do przestrzeni pozanaczyniowej. Na powierzchni pobudzonych lub uszkodzonych komórek śródbłonna występuje zwiększona ekspresja cząstek adhezyjnych, m.in. cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (*intracellular adhesion molecule 1* – ICAM-1), cząsteczki adhezji komórkowej naczyń 1 (*vascular adhesion molecule 1* – VCAM-1), E-selektyny i czynnika von Willebranda. Odgrywają one rolę w adhezji komórek zapalnych do śródbłonna, ich migracji do przestrzeni pozanaczyniowej, agregacji płytek krwi [11, 12]. W wyniku tych procesów dochodzi do przysięśnych zakrzepów płytkowo-

-leukocytarnych i zaburzeń przepływu krwi w naczyniach obwodowych. Aktywacja komórek śródbłonna związana jest z utratą antykoagulacyjnych cząsteczek powierzchniowych, takich jak trombomodulina (TM), która odpowiedzialna jest za hamowanie prokoagulacyjnych właściwości trombiny. Zwiększony poziom trombiny indukuje proliferację i chemotaksję fibroblastów, stymuluje syntezę DNA w fibroblastach oraz aktywuje geny kodujące preproendotelinę, wspomagając w ten sposób produkcję endoteliny 1, która ma silne działanie vazokonstrykcyjne. Dodatkowo wykazuje ona aktywność pozapalną i mitogenną. Podwyższony poziom HET-1 wykazano u chorych z pierwotnym i wtórnym objawem Raynauda [13, 14]. W warunkach fizjologicznych antagonistą endoteliny jest tlenek azotu. W przebiegu choroby i zespołu Raynauda komórki śródbłonna naczyń krwionośnych produkują zmniejszoną w porównaniu do osób zdrowych ilość tlenu azotu. Za syntezę NO w komórkach śródbłonna odpowiedzialne są dwie izoformy syntazy tlenu azotu (NOS) – konstytutywna lub endotelialna (eNOS) oraz indukowana (iNOS). Komórki śródbłonna nieaktywne wykazują ekspresję eNOS, natomiast w pobudzonych przeważa iNOS. Tlenek azotu hamuje wydzielanie ET-1, co powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych. Natomiast ET-1 przez wiązanie receptorów typu B (*ET type B receptors*) na komórkach śródbłonna powoduje uwalnianie NO na zasadzie mechanizmu zwrotnego. Uważa się, że zaburzenie funkcjonowania pętli zwrotnej tego mechanizmu odgrywa istotną rolę w patomechanizmie zespołu Raynauda [11, 15].

Innym wazoaktywnym polipeptydem, który może uczestniczyć w etiopatogenezie objawu Raynauda, jest angiotensyna. Wykazano zwiększony poziom angiotensyny II w surowicy krwi chorych na sklerodermię rozlaną (*sklerodermia diffusa*) [16]. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) wpływają na funkcję komórek endotelium oraz mają zdolność hamowania ilości i nasilenia napadów objawu Raynauda [17].

Jedną z istotnych cech objawu Raynauda, zarówno w chorobie Raynauda, jak również w przebiegu zespołu Raynauda, jest jego występowanie pod wpływem oziębienia. *Furspan i wsp.* [18] wykazali, że istotną rolę w patomechanizmie pierwotnego objawu Raynauda odgrywa zaburzone przez oziębienie przewodzenie sygnałów przez receptory białkowej kinazy tyrozynowej. Odpowiedź na leki naczynioobkurczające, takie jak agoniści receptorów α_2 -adrenergicznych (serotonina, angiotensyna II), nasila się u pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda, ale tylko po oziębieniu, i wraca do normy po zastosowaniu inhibitorów u białkowej kinazy tyrozynowej [18].

Zaburzenia dotyczące układu nerwowego

Sympatyczny układ nerwowy zawiąduje procesem termoregulacji, dlatego uważa się, że ma on związek z patomechanizmem zarówno pierwotnego, jak i wtórnego objawu Raynauda na drodze mechanizmu obwodowego (lokalnego)

oraz centralnego [19]. Za neuromediatory istotne w etiopatogenezie objawu Raynauda o działaniu naczyniorozszerzającym uważa się białko związane z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide* – CGRP), substancję P, neorokinę A oraz wazoaktywny peptyd jelitowy [20]. Wykazano, że w biopsjach skóry palców chorych na twardzinę układową oraz z rozpoznanym pierwotnym objawem Raynauda występuje mniejsza ilość neuromediatora CGRP [21].

Stwierdzono także, że istotne znaczenie w patomechanizmie objawu Raynauda ma układ adrenergiczny [22, 23]. Skurcz naczyń krwionośnych pod wpływem noradrenaliny występuje za pośrednictwem receptorów α_1 -adrenergicznych i α_2 -adrenergicznych, ale za skurcz naczyń w obrębie palców główną rolę odgrywają receptory α_2 -adrenergiczne. W obrębie proksymalnych części kończyn przeważają natomiast receptory α_1 -adrenergiczne [24, 25]. Wykazano, że pod wpływem zimna receptory α_{2C} -adrenergiczne mięśni gładkich naczyń krwionośnych przemieszczają się z aparatu Golgiego na powierzchnię komórek [26]. Oziębienie powoduje aktywację Rho/Rho kinazy odpowiedzialnej za przemieszczanie receptorów α_{2C} -adrenergicznych na powierzchnię komórki. Do zapoczątkowania tego procesu dochodzi pod wpływem aktywnych cząstek tlenu powstających w mitochondriach komórek mięśniowych gładkich. Obecnie uważa się, że z tego powodu pod wpływem zimna dochodzi do nadmiernej kurczliwości naczyń krwionośnych w obrębie palców [26, 27, 28].

Rola centralnego układu nerwowego w patogenezie objawu Raynauda nie jest całkowicie poznana. Znany jest fakt, że pierwotny objaw Raynauda może wystąpić pod wpływem stresu, nie ma natomiast wystarczającej ilości badań mogących potwierdzić to naukowo [2].

Zaburzenia wewnątrznaczyniowe

W przebiegu twardziny układowej oraz choroby Raynauda występuje nadmierna aktywacja płytek krwi w porównaniu do osób zdrowych [26]. Na nadmierną aktywację płytek krwi wskazuje u tych chorych podwyższony poziom tromboksanu i serotoniny [29, 30]. W przebiegu objawu Raynauda stwierdzono występowanie nadmiernej lepkości krwi, zmniejszonej odkształcalności czerwonych krwinek oraz zwiększonej produkcji wolnych rodników [2].

Inne czynniki

Do czynników nasilających objaw Raynauda należy także palenie papierosów, prawdopodobnie przez uszkodzenie śródbłonna naczyń krwionośnych w wyniku oddziaływania składników dymu tytoniowego. Objaw Raynauda częściej występuje u kobiet, dlatego uważa się, że nie bez znaczenia jest wpływ żeńskich hormonów płciowych na jego przebieg. W ostatnich latach potwierdzono także związek uwarunkowań genetycznych z chorobą i zespołem Raynauda [2, 14].

Podsumowanie

W przypadku występowania objawu Raynauda u pacjentów zasadne jest poszukiwanie schorzenia, które go powoduje. Objaw może nie tylko towarzyszyć, ale także wyprzedzać na wiele lat wystąpienie chorób tkanki łącznej jak twardzina układowa czy toczeń rumieniowaty układowy.

Ze względu na zmianę poglądu na etiopatogenezę objawu Raynauda zapoczątkowaną przez Lewisa zmienił się obecnie także sposób postępowania terapeutycznego. Stosowana dotychczas w leczeniu objawu Raynauda sympatektomia chirurgiczna czy też farmakologiczna w świetle obecnego poglądu na etiopatogenezę oraz na podstawie wieloletnich obserwacji, okazuje się nie spełniać pokładanych w niej nadziei. Występowanie niekiedy powikłań i nawrotów choroby kilka lat po zabiegu przemawiają tym bardziej za metodą leczenia farmakologicznego. Polega ono na stosowaniu leków hamujących skurcz naczyń krwionośnych. Antagonista receptora endoteliny 1, bosentan, wykazuje działanie zapobiegające tworzeniu się owrzodzeń palców w przebiegu twardziny układowej. Wykazano także, że zapobiega on występowaniu objawu Raynauda. Korzystne działanie lecznicze, zarówno w pierwotnym, jak wtórnym objawie Raynauda, wykazuje lek flutexetine, selektywny inhibitor wchłaniania zwrotnego serotoniny oraz inhibitor 5-fosfodiesterazy (sildenafil). Trwają badania nad możliwością wprowadzenia do leczenia ACE oraz selektywnych blockerów α_2 -adrenoreceptorów oraz l-argininy, która nasila efekt działania NO przez hamowanie degradacji cyklicznego monofosforanu guanozyny [2, 17].

Nowe poglądy na etiopatogenezę objawu Raynauda powodują zmianę sposobu terapii. Trwają dalsze prace badawcze dotyczące etiopatogenezy, diagnostyki oraz terapii zarówno pierwotnego, jak i wtórnego objawu Raynauda.

Piśmiennictwo

- Block J.A., Sequeira W.: Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 2001, 357, 2042–2048.
- Herrick A.L.: Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2005, 44 (5), 587–596.
- Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.: *Dermatology*. Springer-Verlag, Berlin–Haidelberg–New York 1996, 63.
- Edwards C.M., Marshall J.M., Pugh M.: Cardiovascular responses evoked by mild cool stimuli in primary Raynaud's disease: the role of endothelin. *Clin Sci (London)*. 1999, 96 (6), 577–588.
- Flavahan N.A., Flavahan S., Mitra S., Chotani M.A.: The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003, 29 (2), 275–291.
- Kahaleh M.B.: Vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Clin Exp Rheumatol*. 2004, 22 (3, Suppl. 33), 19–23.
- Michalska-Jakubus L., Krasowska D.: Zaburzenia naczyniowe w twardzinie układowej. *Przegl Dermatol*. 2007, 94, 59–71.
- Prescott R.J., Freemont A.J., Jones C.J., Hoyland J., Fielding P.: Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol*. 1992, 166 (2), 255–263.
- Beltran E., Toll A., Pros A., Carbonell J., Pujol R.M.: Assessment of nailfold capillaroscopy by $\times 30$ digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. *Br J Dermatol*. 2007, 156 (5), 892–898.
- Nagy Z., Czirjak L.: Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004, 18 (1), 62–68.
- Matucci-Cerinic M., Kahaleh B.: Beauty and the beast. The nitric oxide paradox in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002, 41 (8), 843–847.
- Sakkas L.I.: New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 2005, 38 (2), 113–116.
- McHugh N.J., Distler O., Giacomelli R., Riemekasten G.: Non organ based laboratory markers in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003, 21, 32–38.
- Cooke J.P., Marshall J.M.: Mechanisms of Raynaud's disease. *Vasc Med*. 2005, 10, 293–307.
- Yamane K.: Endothelin and collagen vascular disease: a review with special reference to Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Intern Med*. 1994, 33 (10), 579–582.
- Kawaguchi Y., Takagi K., Hara M., Fukasawa C., Sugiera T., Nishimagi E. et al.: Angiotensin II in the lesional skin of systemic sclerosis patients contributes to tissue fibrosis via angiotensin II type 1 receptors. *Arthritis Rheum*. 2004, 50 (1), 216–226.
- Pope J.E.: The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Drugs*. 2007, 67 (4), 517–525.
- Furspan P.B., Chatterjee S., Freedman R.R.: Increased tyrosine phosphorylation mediates the cooling-induced contraction and increased vascular reactivity of Raynaud's disease. *Arthritis Rheum*. 2004, 50 (5), 1578–1585.
- Charkoudian N.: Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc*. 2003, 78 (5), 603–612.
- Bunker C.B., Terenghi G., Springall D.R., Polak J.M., Dowd P.M.: Deficiency of calcitonin gene related peptide in Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 1990, 336, 1530–1533.
- Bunker C.B., Reavley C., O'Shaughnessy D.J., Dowd P.M.: Calcitonin gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 1993, 342, 80–83.
- Freedman R.F., Girgis R., Mayes M.D.: Endothelial and adrenergic dysfunction in Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J Rheumatol*. 1999, 26, 2386–2388.
- Flavahan N.A., Flavahan S., Liu Q., Wu S., Tidmore W., Wiener C.M. et al.: Increased α -adrenergic constriction of isolated arterioles in diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000, 43 (8), 1886–1890.
- Coffman J.D., Cohen R.A.: Role of α -adrenoreceptor subtypes mediating sympathetic vasoconstriction in human digits. *Eur J Clin Invest*. 1988, 18 (3), 309–313.
- Flavahan N.A., Cooke J.P., Shepherd J.T., Vanhoutte P.M.: Human postjunctional α_1 and α_2 adrenoreceptors: differential distribution in arteries of the limbs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987, 241, 361–365.
- Jeyaraj S.C., Chotani M.A., Mitra S., Gregg H.E., Flavahan N.A., Morrison K.J.: Cooling evokes redistribution of α_2 -adrenoreceptors from Golgi to plasma membrane in transfected human embryonic kidney 293 cells. *Mol Pharmacol*. 2001, 60 (6), 1195–1200.
- Chotani M.A., Flavahan S., Mitra S., Daunt D., Flavahan N.A.: Silent α_2 -adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000, 278, H1075–H1083.
- Silveri F., DeAngelis R., Poggi A., Muti S., Bonapace G., Argentati F. et al.: Relative roles of endothelial cell damage and platelet activation in primary Raynaud's phenomenon (RP) and RP secondary to systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2001, 30 (5), 290–296.
- Young V., Ho M., Vosper H., Belch J.J.F., Palmer C.A.N.: Elevated expression of the genes encoding TNF- α and thromboxane synthase in leucocytes from patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002, 41 (8), 869–875.
- Klimiuk P.S., Grennan A., Weinkove C., Jayson M.I.V.: Platelet serotonin in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1989, 48 (7), 586–589.

PIOTR LESZCZYŃSKI, KATARZYNA PAWLAK-BUŚ

CZY PACJENTA Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW MOŻNA LECZYĆ DWOMA LEKAMI BIOLOGICZNYMI JEDNOCZEŚNIE?

CAN TWO BIOLOGICALS BE COMBINED TO TREAT RHEUMATOID ARTHRITIS?

Oddział Reumatologii i Osteoporozy Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu
ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań
Ordynator: dr hab. n. med. Piotr Leszczyński

Summary

Selective anticytokine therapy improves clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis but does not produce complete remission. The inflammatory network with multiple cell types and cytokines is a multi-factorial phenomenon involving the synovial membrane. Specific inhibition of one factor may result in activation of an alternative (*by-pass*) route. Thus, the search continues for novel, more aggressive combination therapies. It seems possible to administer a combination of anticytokine drugs or to combine one anticytokine with one B cell-depleting agent (different mechanisms of action). Initial reports on this combination therapy show that it is relatively effective and safe, especially as regards the second option. Results of ongoing clinical trials as well as information on the cost-effectiveness of these therapies are awaited.

Key words: rheumatoid arthritis – biological combination therapy – anticytokine therapy – B cell depletion.

Streszczenie

Selektywna terapia antycytokinowa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie powoduje całkowitej remisji choroby. Zapalna sieć różnych komórek i cytokin prowadząca do zajęcia błony maziowej jest zjawiskiem wieloczynnikowym, dlatego nawet specyficzna blokada

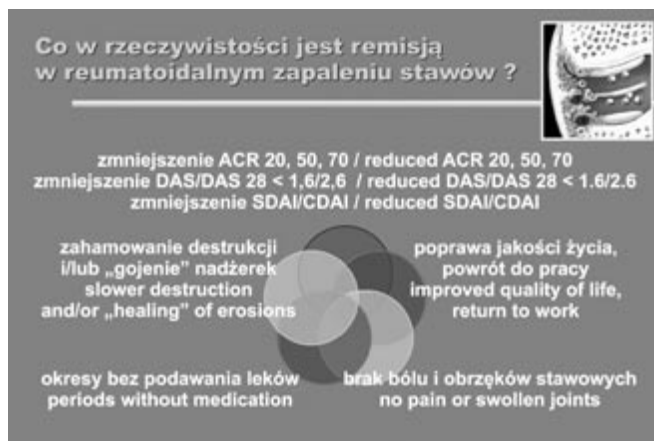
jednego czynnika może skutkować uaktywnieniem drogi alternatywnej (*by-pass*). Z tego powodu poszukuje się nowych możliwości terapii, bardziej agresywnych i polegających na leczeniu kombinowanym. Proponowanym leczeniem jest łączna, jednoczesna terapia lekami antycytokinowymi lub lekiem antycytokinowym i lekiem powodującym deplecję limfocytów B (różne mechanizmy działania). Pierwsze doniesienia potwierdzają, że taka terapia jest względnie skuteczna i bezpieczna, szczególnie dla drugiej propozycji. Dalsze rezultaty z badań klinicznych są oczekiwane, podobnie jak informacja o opłacalności takiego postępowania.

Hasła: reumatoidalne zapalenie stawów – łączona terapia biologiczna – leczenie antycytokinowe – deplecja limfocytów B.

W reumatologii ostatniej dekady uwaga badaczy skupiała się na nowych możliwościach związanych z terapią tzw. lekami biologicznymi, które zrewolucjonizowały leczenie chorób reumatycznych. Preparaty te mają za zadanie neutralizację cytokin, ich receptorów lub antygenów powierzchniowych, czyli cząsteczek uwikłanych w sieć zależności stymulujących proces zapalny. Poczawszy od całej gamy blokerów anty-TNF- α (*anti tumor necrosis factor*), poprzez inhibitory cząsteczek kostymulujących na limfocytach T i przeciwciała przeciw antygenom powierzchniowym limfocytów B, nadal pozostaje grupa pacjentów, u których odpowiedź na zastosowane leczenie jest niewystarczająca.

Przyjmuje się, że stosując najbardziej rygorystyczne kryteria remisji choroby – wskaźnik ACR 70 (American College of Rheumatology), który potwierdza 70% redukcję liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, nie udaje się uzyskać tak znaczącej poprawy u prawie 30–40% chorych. Ponadto znacząca grupa chorych nie uzyskuje jakiegokolwiek poprawy, część natomiast szybko traci początkowy efekt terapii i nie reaguje na stosowane leczenie w ciągu 2–3 lat przewlekłego leczenia, a u części pojawiają się działania niepożądane, które uniemożliwiają dalszą terapię. Jednocześnie trzeba pamiętać, że nie ma na obecnym etapie wiedzy dobrego i jednoznacznego wskaźnika określającego remisję choroby.

Remisja, czyli słowo klucz szczególnie w aspekcie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), posiada obecnie szereg definicji i znaczeń. Jednocześnie nie ma jednoznacznych odpowiedzi na wiele następujących pytań: Czy celem terapii jest brak tylko bólu stawów, czy brak bólu i obrzęków stawów, czyli remisja objawów? Czy to wystarczy w sensie klinicznym? Pragnieniem lekarzy jest przecież zahamowanie postępującej destrukcji tkanki kostnej i zapobieganie kalectwu chorych oraz wydłużanie im czasu życia. Czy powrót do codziennej aktywności i pracy, poprawa jakości życia, możliwość zaprzestania leczenia czy redukcji dawek leków to kryterium remisji choroby? Czy łatwiej ubrać cel w matematyczne wyliczenie wskaźnikiem DAS 28 (*disease activity index*), SDAI (*simplified disease activity index*), CDAI (*clinical disease activity index*) czy ocenę procentową wg ACR? Okazuje się, że nie ma jasnej definicji remisji, tak więc i dla każdego pacjenta klucz do osiągnięcia remisji będzie nieco inny oraz indywidualnie określony (ryc. 1).



Ryc. 1. Co w rzeczywistości jest remisją w reumatoidalnym zapaleniu stawów?

Fig. 1. What is a true remission in rheumatoid arthritis?

Doświadczenia ostatnich lat pozwoliły ośwoić się z nowymi metodami terapii, poznać jej często cudotwórczą moc, ale także zagrożenia i powikłania, z jakimi można się spotkać. Zdecydowanie więcej wiadomo o swoistości poszczególnych preparatów, stosowane są częściej, śmiej, sekwencyjnie, jeden po drugim w drodze do upragnionego przez lekarza i pacjenta celu, jakim jest osiągnięcie remisji. Znane są też z praktyki przypadki utraty dobrej

odpowiedzi na leczenie lub jej całkowity brak. Na część z tych problemów istnieje naukowe wytłumaczenie, tak jak pierwotna czy wtórna nieskuteczność leków z grupy anty-TNF- α , ale odpowiedź na większość z nich jest nie do końca poznana.

Czy neutralizacja pojedynczej cytokiny wystarczy, aby przerwać łańcuch powiązań, który prowadzi do ciągłej aktywacji zapalenia i destrukcji kości? Czy w całej pałecie znanych cząsteczek prozapalnych istnieje jedna kluczowa, której neutralizacja prowadzi do osiągnięcia celu? Czy monoterapia lekiem biologicznym to kres możliwości w próbie przerywania błędnego koła przetrwałego zapalenia? Trzeba pamiętać, że nawet pacjenci, którzy wyśmienicie reagują klinicznie na stosowane leczenie biologiczne w badaniach histopatologicznych i w badaniach obrazowych rezonansu magnetycznego czy ultrasonografii narządu ruchu z metodą Power Doppler, wykazują nadal znaczną aktywność choroby.

A może istnieje możliwość leczenia procesu o podłożu reumatycznym dwoma lekami biologicznymi jednocześnie? Oto pytania, na które nadal poszukiwane są odpowiedzi.

Pomimo ciągle wzbogacającej się wiedzy o patogenie przewlekłego procesu zapalnego, wydaje się, że nie istnieje jeden czynnik odpowiedzialny za przetrwałe zapalenie. Złożoność mechanizmów zapalnych i nadal istniejące problemy ze skutecznym ich hamowaniem skłaniają do poszukiwania nowych, lepszych oraz skuteczniejszych rozwiązań w terapii chorób reumatycznych.

Dotychczas poznano i opisano ok. 40 różnych interleukin tworzących szlaki sygnałowe i dostarczających informacji, które wpływają na odpowiedź immunologiczną modulowaną tą drogą w kierunku indukcji lub hamowania procesów zapalnych. To właśnie cząsteczki tych szlaków stały się potencjalnym celem terapeutycznym. Jednak nie sposób nadal określić jednoznacznie najistotniejszej molekuli odpowiedzialnej za stałą aktywację zapalną, a co więcej, wydaje się iż mechanizm ten podlega indywidualnej zmienności. Badania w kierunku polimorfizmu genetycznego receptorów czy cząsteczek przekazujących sygnały dowodzą, że mechanizmy genetyczne mogą być współodpowiedzialne za pozytywną reakcję na zastosowane leczenie lub też brak efektu terapeutycznego. Zjawisko to dotyczy w ogóle stosowania leczenia farmakologicznego, ale przede wszystkim indywidualnej wrażliwości pacjenta na terapię nie tylko w odniesieniu do chorób reumatycznych [1].

Pomysł jednoczesnej neutralizacji różnych cząsteczek na szlaku aktywacji przetrwałego zapalenia stanowi pewną alternatywę dla nieujarzmionego „błędnego koła” mechanizmów zapalnych. Łącząc dwa różne mechanizmy hamowania wpływu cytokin czy antygenów biorących udział w zapaleniu, spektrum naszego działania przeciwzapalnego znacznie się poszerza.

Czy połączenie dwóch leków biologicznych o różnym punkcie uchwytu w łańcuchu zdarzeń aktywujących zapalenie potęguje rzeczywisty efekt przeciwzapalny? Czy efekt ten znajduje odzwierciedlenie w obrazie klinicznym,

laboratoryjnym, czy opóźnia progresję zmian radiologicznych? Czy tym samym wcześniej, szybciej i skuteczniej indukuje się dłuższą i trwalszą remisję zapalenia o podłożu reumatycznym, a szczególnie w RZS? Czy zastosowana terapia nie wzmacnia działań ubocznych i czy jest bezpieczna? Na te i inne pytania próbuje się szukać odpowiedzi, prowadząc badania kliniczne z zastosowaniem kombinacji leków biologicznych.

Stosując łącznie inhibitor receptora dla TNF- α (etanercept) z anakinrą, czyli inhibitorem interleukiny 1 (IL-1), próbowano odkryć potencjalnie synergistyczne lub addycyjne działanie leków w odniesieniu do aktywnego procesu zapalnego [2]. Nie udowodniono jednak dodatkowych korzyści z zastosowanego leczenia, natomiast stwierdzono większą liczbę działań niepożądanych, co rzuciło istotny cień na tę koncepcję. Podobne efekty uzyskano w terapii skojarzonej abataceptu z lekiem z grupy anty-TNF- α lub anakinrą [3, 4]. Całkowita liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas stosowania tej terapii była istotnie większa niż w grupie pacjentów leczonych abataceptem i jednym ze standardowych niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Rezultaty przeprowadzonych badań nie zachęcały do dalszych prób.

Dopiero zastosowanie blokera cząsteczek CD20 na limfocycie B – rytuksymabu w terapii skojarzonej z blokerem białka fuzyjnego dla TNF- α rzuciło nowe światło na dalsze poszukiwania i dało nadzieję na większą skuteczność leczenia przy względnie małym ryzyku działań niepożądanych.

Istotą chorób reumatycznych jest obecność różnego rodzaju autoprzeciwciał świadczących o przełamaniu tolerancji organizmu na własne antygeny. Źródłem autoprzeciwciał są głównie autoreaktywne limfocyty B, które podlegają złożonym mechanizmom regulacyjnym zależnym od cytokin (IL-6, IL-10), a także czynników przezłonowych podtrzymujących ich przeżycie (BAFF – typ 2 przezłonowej glikoproteiny należącej do nadrodziny TNF, APRIL – ligand indukujący proliferację). Nadmierna liczba i nadreaktywność limfocytów B są odpowiedzialne za podtrzymywanie aktywności zapalenia.

Rytuksymab jest chimerycznym, ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym cząsteczkę antygenową CD20 i wywołującym efekt deplecji limfocytów B, która u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów jest szybka oraz długotrwała, co przekłada się na swoisty efekt terapeutyczny. Regeneracja szpiku i powrót limfocytów B do poziomu wyjściowego po pierwszej dawce rytuksymabu trwa średnio nawet do 12 miesięcy, a u niektórych pacjentów może sięgać nawet 2 lat [5]. Stąd też zastosowanie tego preparatu niesie za sobą długofalowe implikacje i to zarówno w zakresie skuteczności, jak i ewentualnych powikłań. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne zastosowania rytuksymabu i powtarzania cykli leczenia w zależności od aktywności reumatoidalnego procesu zapalnego dowodzą efektywności i bezpieczeństwa terapii nawet w perspektywie powyżej 5 lat leczenia [6]. Obecne rekomendacje

dotyczące leczenia biologicznego RZS proponują zastosowanie rytuksymabu po niepowodzeniu terapii preparatem bądź preparatami z grupy anty-TNF- α [7, 8], które określane są obecnie często lekami pierwszego rzutu.

Czynnik martwicy nowotworu α jest jedną z najsilniej prozapalnie działających cytokin i dlatego też jego unieczynnienie stało się celem terapeutycznym. Do nadrodziny czynnika martwicy nowotworów (TNF) należy ponad 20 różnych cząsteczek, z których istotny udział w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów odgrywają TNF- α , limfotoksyny, cytokiny podtrzymujące przeżycie limfocytów B (BAFF, APRIL) oraz cytokiny powodujące destrukcję kości, jak RANKL – ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B (*receptor activator of NF κ B ligand*) i receptor dla NF κ B – czynnika jądrowego κ B (RANK). Czynniki martwicy nowotworu α indukuje też produkcję innych cytokin o działaniu prozapalnym (IL-1, GM-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów/makrofagów, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17), co istotnie podtrzymuje łańcuch powiązań w tym mechanizmie. Przeciwciała blokujące działanie TNF- α hamują więc proliferację synowocytów, stymulację działania metaloproteinaz niszczących tkankę kostną, a także aktywację komórek śródbłonna (E-selektyna, prostaglandyna I2 – PGI2).

Skuteczne działanie w kierunku wygaszenia mechanizmów zapalnych wymaga szerokiego spojrzenia na cały szereg komórek biorących udział w tym procesie oraz szereg cytokin uwikłanych w sieć wzajemnych powiązań.

Połączenie działania unieczynnającego TNF- α z długotrwałą deplecją limfocytów B znalazło więc swoje odbicie w badaniach klinicznych i było w pewnym sensie istotnym przełomem w myśleniu nad uzyskaniem całkowitej remisji choroby.

Pierwszy raport o bezpiecznej i skutecznej terapii dwoma lekami biologicznymi, etanerceptem i rytuksymabem opublikowano w styczniu 2009 r. [9]. Przy zastosowaniu bazowej terapii standardowym lekiem modyfikującym przebieg choroby (*disease modifying antirheumatic drug* – DMARD) metotreksatem i niedostatecznym efekcie przeciwzapalnym leku z grupy anty-TNF- α , włączano rytuksymab, a następnie przy dalszym braku efektu klinicznego ponownie stosowano anty-TNF- α [9, 10]. Mając w pamięci długość deplecji limfocytów B [10, 11], oznaczało to skojarzenie w terapii dwóch leków biologicznych de facto podawanych jednocześnie.

W próbie tej grupa pacjentów, która wymagała podjęcia dodatkowej interwencji ze względu na stale utrzymującą się aktywność zapalną RZS (DAS 28 $6,5 \pm 0,7$), to chorzy z dość wczesnym początkiem procesu chorobowego (średnia wieku chorych to $30,0 \pm 16,5$ lat) i dłuższym okresem trwania choroby ($17,0 \pm 4,8$ lat). Pacjenci ci wymagali stosowania licznych leków z grupy DMARD, a następnie przez stosunkowo długi czas ($51,5 \pm 21,1$ miesięcy) leków z grupy anty-TNF- α . Ciekawe tutaj jest również to, iż u chorych wymagających powrotu do leczenia etanerceptem po zastosowaniu rytuksymabu obecność czynnika reumatoidalnego

lub przeciwciał anti-CCP (przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi) stwierdzono tylko w połowie przypadków. Po zastosowaniu etanerceptu w okresie deplecji limfocytów B pod wpływem rytuksymabu zaobserwowano wyraźną poprawę zarówno w zakresie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, jak i laboratoryjnych wykładników zapalenia, a tym samym aktywności RZS ocenianej wskaźnikiem DAS 28 i SDAI (tab. 1).

Tabela 1. Parametry oceny skuteczności leczenia skojarzonego dwóch leków biologicznych rytuksymabu i etanerceptu [9]

Table 1. Parameters assessing the efficacy of combination therapy with two biologicals: rituximab and etanercept [9]

Rytuksymab – I cykl leczenia Rituximab, 1 st course	Przed leczeniem Before treatment	Po leczeniu After treatment	p
DAS 28 (śr. ± SD)	6,5 ± 0,7	4,3 ± 1,0	0,002
SDAI (śr. ± SD)	35,7 ± 9,2	13,3 ± 7,1	0,001
Liczba stawów bolesnych (śr. ± SD) Number of painful joints	11,2 ± 8,4	4,3 ± 2,3	0,05
Liczba stawów obrzękniętych (śr. ± SD) Number of swollen joints	7,0 ± 2,1	2,0 ± 2,4	0,01
CRP (śr. ± SD; mg/L)	55,0 ± 26,3	9,6 ± 2,1	0,003
OB (śr. ± D; mm/h) / ESR	70,0 ± 17,7	33,0 ± 14,9	0,01

śr. – średnia / mean

Poprawa była najbardziej widoczna po ok. 4 miesiącach od podania pierwszego wlewu rytuksymabu, natomiast po ok. 8 miesiącach, ze względu na obecność wykładników przetrwałego zapalenia, chorzy otrzymywali kolejny cykl leczenia rytuksymabem. Dobre efekty terapii pozwoliły stopniowo redukować zarówno dawki glikokortykoidów, jak i standardowych leków modyfikujących proces zapalny. Na uwagę zasługuje to, iż w odróżnieniu od pierwszych prób kojarzenia dwóch leków biologicznych w tej terapii nie stwierdzono większego ryzyka wystąpienia infekcji ani innych działań niepożądanych. Świadczy to o wstępnych optymistycznych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leczenia rytuksymabem w skojarzeniu z etanerceptem przy zachowaniu standardowego leczenia DMARD (metotreksat lub leflunomid).

Bezpieczeństwo i skuteczność terapii, ale również stopień zahamowania progresji zmian radiologicznych, są celem oceny stosowania podobnej kombinacji leków biologicznych rytuksymabu i etanerceptu lub adalimumabu w badaniu TAME, którego wyniki zostały częściowo już opublikowane [10]. Tutaj pacjenci leczeni metotreksatem (10–25 mg tygodniowo) oraz stabilną dawką leku z grupy anti-TNF- α są randomizowani do dwóch grup. Pierwszej z rytuksymabem podawanym wg schematu leczenia w RZS oraz do drugiej grupy stosującej placebo. Wstępne dane mówią o tym, iż profil bezpieczeństwa tej terapii, czyli skojarzenia dwóch preparatów biologicznych i metotreksatu, nie

odbiega od profilu bezpieczeństwa zastosowania tylko dla rytuksymabu i metotreksatu ocenianego w dużych randomizowanych badaniach klinicznych [7, 12, 13, 14, 15]. Oznacza to, iż dołączenie do terapii metotreksatem leku anti-TNF α i rytuksymabu nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań ani zdarzeń niepożądanych, w tym również infekcji. Jest to więc terapia bezpieczna, natomiast co do jej skuteczności, trzeba poczekać na dalsze dane.

Do doświadczeń ostatnich 2 lat dołączają próby stosowania tocilizumabu z rytuksymabem. Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym receptor dla interleukiny 6, jednej z kluczowych obok TNF- α cytokin o pleiotropowym działaniu prozapalnym. W przetrwałej odpowiedzi zapalnej IL-6, akumulując się w tkankach, utrzymuje leukocyty w stanie aktywacji, odpowiada za tworzenie nacieku zapalnego, wytwarzanie RANKL i aktywację osteoklastów, a także wytwarzanie metaloproteinaz, a tym samym ukierunkowanie metabolizmu tkanki kostnej w kierunku procesów destrukcji. Profil działania immunologicznego tocilizumabu uzupełnia w pewnym sensie mechanizm działania przeciwciała przeciw cząsteczce CD20 i może okazać się mechanizmem działającym synergistycznie w stosunku do toczącego się aktywnego procesu zapalnego. W randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem tocilizumabu udowodniono jego wysoką skuteczność u chorych na RZS, którzy nie odpowiedzieli zadowalająco na klasyczne leczenie modyfikujące proces zapalny, a także w przypadku stwierdzenia nieskuteczności anti-TNF- α [16, 17]. Dobre efekty uzyskano zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z metotreksatem. W badaniach porównawczych wykazano większą skuteczność tocilizumabu w stosunku do metotreksatu, co jest cechą wyróżniającą ten lek biologiczny [18]. Obecnie trwa badanie kliniczne oceniające bezpieczeństwo i skuteczność leczenia skojarzonego tocilizumabu z rytuksymabem, a wstępne doświadczenia z zastosowania tej terapii są pozytywne.

We współczesnej reumatologii otwierają się coraz to nowe horyzonty i możliwości. To, co dotąd było odległą przyszłością, coraz bardziej wnika w świadomość terażniejszości i powoli staje się codziennością. Zawrotne tempo życia wymusza dotrzymanie kroku również w coraz szerszym i otwartym myśleniu o celu, jaki chce się osiągnąć w skutecznym leczeniu chorego na RZS.

Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przez stosowanie bardziej agresywnej terapii lekami modyfikującymi, jak i terapii biologicznej tak szybko, jak to jest tylko możliwe, znacznie zmienia przebieg i obraz choroby. Stosując coraz to nowe kombinacje leków, bezpośrednio ingeruje się w błędne koło procesu zapalnego i mechanizmy immunologiczne nim rządzące. Na ile to działanie jest efektywne? Prawdopodobnie blokowanie pojedynczego szlaku immunologicznego w procesie zapalnym może być nie do końca skuteczne w leczeniu bardzo heterogenicznej i dynamicznej choroby, jaką jest RZS. Od czego zależy sukces zastosowanej terapii? Wiadomo jednak, że stosowanie różnych

leków biologicznych daje niejednorodny efekt w badaniach histopatologicznych błony maziowej. Czym uwarunkować dobór leku biologicznego i jak przewidzieć reakcję pacjenta na lek? Obecnie nie ma możliwości przewidzenie reakcji na leczenie biologiczne, tego kto dobrze odpowie (*responder*), a kto nie (*non-responder*). Czy pomogą w tym badania genetyczne? Czy łączenie preparatów biologicznych wzmocni efekt przeciwpalny i łatwiej wyindukuje zadowalającą lekarzy i pacjentów remisję choroby przy minimalizacji ryzyka groźnych powikłań?

Na te i inne pytania dotyczące terapii biologicznej nadal podejmowane są próby znalezienia odpowiedzi poprzez prowadzenie wiarygodnych randomizowanych prób klinicznych. Stosowanie terapii skojarzonej dwóch leków biologicznych być może stanie się kolejną drogą i alternatywą postępowania, kluczem i szansą osiągnięcia remisji u chorych z agresywnym, aktywnym i niepoddającym się standardowej terapii reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Piśmiennictwo

1. De Paz B., Alperi-López M., Ballina-García F.J., Prado C., Mozo L., Gutiérrez C. et al.: Interleukin 10 and tumor necrosis factor- α genotypes in rheumatoid arthritis – association with clinical response to glucocorticoids. *J Rheumatol.* 2010, 37 (3), 503–511.
2. Genovese M.C., Cohen S., Moreland L., Liem D., Robbins S., Newmark R. et al.: Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004, 50 (5), 1412–1419.
3. Weinblatt M., Combe B., Covucci A., Aranda R., Becker J.C., Keystone E.: Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (9), 2807–2816.
4. Weinblatt M., Schiff M., Goldman A., Kremer J., Luggen M., Li T. et al.: Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2007, 66 (2), 228–234.
5. Pescovitz M.D.: Rituximab, an Anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. *Am J Transplant.* 2006, 6 (5), 859–866.
6. Caporali R., Caprioli M., Bobbio-Pallavicini F., Bugatti S., Montecucco C.: Long term treatment of rheumatoid arthritis with rituximab. *Autoimmun Rev.* 2009, 8 (7), 591–594.
7. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L., Kyburz D., Moller B., Revaz S. et al.: Physicians of the Swiss clinical quality management program for rheumatoid arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agent. *Arthritis Rheum.* 2007, 56 (5), 1417–1423.
8. Smolen J.S., Keystone E.C., Emery P., Breedveld F.C., Betteridge N., Burmester G.R. et al.: Working group on the rituximab consensus statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007, 66 (2), 143–150.
9. Blank N., Max R., Schiller M., Briem S., Lorenz H.M.: Safety of combination therapy with rituximab and etanercept for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009, 48 (4), 440–441.
10. Greenwald M., Shergy W., Kaine J.L.: Safety of rituximab in combination with TNF inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial (TAME). *ACR* 2009, Abstrakt #14931.
11. Leandro M.J., Cambridge G., Ehrenstein M.R., Edwards J.C.: Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (2), 613–620.
12. Roll P., Palanichamy A., Kneitz C., Dorner T., Tony H.P.: Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (8), 2377–2386.
13. Keystone E., Emery P., Teterfy C.G., Tak P.P., Cohen S., Genovese M.C. et al.: Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68 (2), 216–221.
14. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W., Dougados M., Furie R.A., Genovese M.C. et al.: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (9), 2793–2806.
15. Keystone E., Fleischman R., Emery P., Furst D.E., van Vollenhoven R., Bathon J. et al.: Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum.* 2007, 56 (12), 3896–3908.
16. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L., Mysler E.F., da Silva N.A., Alecock E. et al.: Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduced disease activity in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008, 58 (10), 2968–2980.
17. Emery P., Keystone E., Tony H.P., Cantagrel A., van Vollenhoven R., Sanchez A. et al.: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008, 67 (11), 1516–1523.
18. Jones G., Sebba A., Gu J., Lowenstein M.B., Calvo A., Gomez-Reino et al.: Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69 (1), 88–96.

Komentarz

Leki biologiczne, neutralizując cytokiny, ich receptory lub antygeny powierzchniowe, prowadzą do zahamowania procesu zapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS). Jednak selektywne terapia antycytokinowa nie prowadzi u tych chorych do uzyskania remisji. Wynika to z istoty procesu zapalnego w RZS, który jest wieloczynnikowy (występuje podwyższenie stężenie wielu cytokin).

W związku z tym wiele obecnie przeprowadzanych badań poszukuje nowych sposobów leczenia RZS, w tym polegających na leczeniu kombinowanym. Proponowanym leczeniem jest łączna – jednoczesna terapia lekami antycytokinowymi lub lekiem antycytokinowym i lekiem powodującym deplecję limfocytów B (różne mechanizmy działania).

Autorzy zadali w publikacji wiele pytań, na które próbowali znaleźć odpowiedź w opublikowanych dotychczas badaniach. Na wiele z nich nie ma jeszcze odpowiedzi, a na niektóre opublikowane badania odpowiadają tylko częściowo. Nie stwierdzono korzyści z połączenia etanerceptu z anakinrą (inhibitor interleukiny 1) oraz abataceptu z lekiem z grupy anty-TNF α lub anakinrą. Stwierdzono

natomiast większą liczbę działań niepożądanych. Pierwszy raport o bezpiecznej i skutecznej terapii dwoma lekami biologicznymi, etanerceptem, adalimumabem i rytuksymabem, opublikowano w styczniu 2009 r.

Obecne doświadczenia nie pozwalają na wprowadzenie do leczenia chorych na RZS dwóch leków biologicznych

równocześnie. Może się okazać, że ten sposób leczenia nie poprawi wyników leczenia, związany będzie z większą liczbą działań niepożądanych.

Ten sposób leczenia nie jest obecnie rekomendowany przez EULAR.

dr hab. n. med., prof. PAM *Marek Brzoso*

DOMINIKA JAMIOŁ-MILC, EWA STACHOWSKA¹, DARIUSZ CHLUBEK

SKUTKI SPOŻYWANIA *TRANS* NIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W OKRESIE CIĄŻY I LAKTACJI

EFFECTS OF DIETARY *TRANS* FATTY ACIDS IN PREGNANCY AND LACTATION

Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 71-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*

¹ Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Żołnierska 48, 71-210 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Ewa Stachowska*

Summary

Unsaturated fatty acids with the *trans* configuration (TFA) are recognized as the most harmful type of fatty acids. The main human source of TFA are foods containing hardened plant oils. Evidence is aplenty that TFA are responsible for increased risk of cardiovascular diseases, tumors, type 2 diabetes, and inflammatory conditions. Due to the harmful action of TFA it is of particular importance to determine the exact effects of TFA on pregnancy and fetal development which will in consequence affect the health of adults. It is believed that the inhibited synthesis of polyunsaturated fatty acids in the presence of TFA is among factors that determine birthweight, duration of pregnancy, and development of the nervous system during intrauterine life and after birth. Pregnant women consuming significant amounts of TFA are at risk of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and insulin resistance. Reports on the harmful action of TFA on humans persuasively reveal the need to limit their intake, particularly during pregnancy and lactation.

K e y w o r d s: *trans* unsaturated fatty acids – pregnancy – lactation – preeclampsia – pregnancy-induced hypertension.

spożywcze zawierające utwardzone tłuszcze roślinne, zostały uznane za najbardziej szkodliwy typ kwasów tłuszczowych. Wyniki licznych badań dowiodły, iż TFA są odpowiedzialne za wzrost ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób nowotworowych, cukrzycy typu 2 i schorzeń o podłożu zapalnym. Ze względu na to szkodliwe oddziaływanie, szczególnie istotne jest jednoznaczne określenie wpływu TFA na przebieg ciąży, wzrost i rozwój płodu, a w konsekwencji na stan zdrowia w życiu dorosłym. Przypuszcza się, że TFA poprzez hamujący wpływ na syntezę wielonienasyconych kwasów tłuszczowych mogą determinować masę urodzeniową, a także decydować o długości trwania ciąży i rozwoju układu nerwowego zarówno w okresie życia wewnątrzmacicznego, jak i po urodzeniu. Kobiety ciężarne spożywające znaczne ilości produktów zawierających TFA mogą być narażone na rozwój nadciśnienia indukowanego ciążą, stan przedrzucawkowy i wzrost oporności insulinowej. Doniesienia na temat niekorzystnego wpływu TFA na organizm człowieka skłaniają do ograniczania ich spożycia, zwłaszcza w okresie ciąży i laktacji.

H a s ł a: *trans* nienasycone kwasy tłuszczowe – ciąża – laktacja – stan przedrzucawkowy – nadciśnienie indukowane ciążą.

Streszczenie

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* (TFA), których głównym źródłem dla człowieka są środki

Wstęp

Ostatnie dekady przyniosły szczególne zainteresowanie nienasyconymi kwasami tłuszczowymi o konfiguracji

trans (TFA) ze względu na ich związek z występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) [1, 2, 3, 4]. Wyniki licznych badań dowiodły, iż TFA są najbardziej szkodliwym typem kwasów tłuszczowych odpowiedzialnych za wzrost ryzyka wystąpienia tych chorób. Oprócz działania polegającego na zwiększaniu w osoczu stężenia cholesterolu frakcji LDL, sprzyjają one jednocześnie obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji HDL i wpływają na wzrost stężenia lipoproteiny (a) [1, 5]. Duże spożycie TFA jest także związane z narastaniem stresu oksydacyjnego [6], co może skutkować zainicjowaniem lub przyspieszonym przebiegiem wielu schorzeń, a wśród nich: CVD [2, 5, 7], procesów zapalnych [8, 9, 10], cukrzycy typu 2 [11, 12], nowotworów piersi, okrężnicy i prostaty [13, 14, 15, 16]. Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* wywierają także niekorzystny wpływ na układ immunologiczny organizmu [8, 10]. Ponadto, poprzez inhibicję enzymu Δ^6 -desaturazy katalizującej reakcje desaturacji kwasów n-6 (kwas linolowy) oraz n-3 (kwas α -linolenowy) TFA zmniejszają stopień wykorzystania tych kwasów tłuszczowych w procesie syntezy prostaglandyn wykazujących właściwości przeciwzakrzepowe PG_1 i PG_3 [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Z uwagi na powyższe fakty wielu autorów próbuje badać oddziaływanie TFA na funkcje ustroju człowieka w okresie życia płodowego i określić jego ewentualne skutki dla dalszego rozwoju.

Powstawanie nienasyconych kwasów tłuszczowych konfiguracji *trans*

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* posiadają w swojej strukturze co najmniej jedno wiązanie podwójne o konfiguracji *trans*. Powstają w procesie biohydrogenacji, przy udziale flory bakteryjnej saprofitycznej w żołądku przeżuwaczy lub w wyniku przemysłowego procesu utwardzania olejów roślinnych i rybich. W żołądku przeżuwaczy powstają głównie dwa izomery TFA: kwas C18:2 *cis*-9, *trans*-11 i C18:2 *trans*-10, *cis*-12. Ich prekursorem jest kwas linolowy (C18:2 *cis*-9, *cis*-12), dlatego ta grupa związków określana jest mianem sprzężonych dienów kwasu linolowego (CLA). Mogą one być dalej przekształcane przez drobnoustroje do kwasów jednonienasyconych: wakcenoowego (C18:1 *trans*-11) i kwasu *trans*-10 oktadekenowego (C18:1 *trans*-10). Na każdym z wymienionych etapów produkty reakcji mogą być metabolizowane przez komórki tkanki tłuszczowej i mięśniowej zwierzęcia [24].

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* powstają także podczas deodoracji, ostatniego etapu procesu rafinacji olejów roślinnych [24]. Na tym etapie temperatura oleju wzrasta do 180–270°C. W oleju słonecznikowym ilość izomerów *trans* C18:2 może wzrosnąć 14–58 razy w zależności od temperatury i czasu trwania tego procesu [25]. W olejach roślinnych tłoczonych na zimno również występują izomery *trans* kwasów C18:1, 18:2, 18:3, jednak ich udział ilościowy wynosi zaledwie 0,1–0,3% [26].

Reakcje izomeryzacji zachodzą podczas smażenia żywności, a natężenie tego procesu zależy od temperatury i krotkości użycia tego samego oleju [24]. Im większe stężenie TFA w oleju, tym większa ich zawartość w smażonej żywności [27, 28]. Reakcje izomeryzacji kwasów tłuszczowych zawartych w oleju słonecznikowym nasilają się od temperatury 150°C. Temperatura smażenia pomiędzy 200 a 300°C powoduje wzrost stężenia TFA od 357% do nawet 3026% w porównaniu z ich stężeniem początkowym, przed rozpoczęciem obróbki cieplnej, tj. ok. 0,22 mg/g [24].

Stosowanie napromieniania żywności w celu przedłużenia jej trwałości powoduje także zmiany w składzie kwasów tłuszczowych [29]. Jednak w Polsce „napromienianiu mogą być poddane wyłącznie suszone warzywa, ziemniaki, cebula, czosnek, pieczarki, przyprawy suche i pieczarki suszone” (DzU z 2003 r., nr 37, poz. 327), a więc produkty z bardzo niską zawartością tłuszczu.

Organizm ludzki jest niezdolny do syntezy izomerów *trans* kwasów tłuszczowych *de novo*, w związku z czym ich obecność w ustroju jest związana wyłącznie ze spożywaniem produktów zawierających TFA [6, 30].

Występowanie i spożycie nienasyconych kwasów tłuszczowych konfiguracji *trans*

Podstawowym źródłem TFA w diecie człowieka są produkty zawierające przemysłowo utwardzone oleje roślinne i oleje rybne, dostarczające ponad 60% TFA [27, 31]. W Europie mleko i przetwory mleczne oraz mięso dostarczają odpowiednio 30% i 10% TFA [27]. Najpowszechniej występującymi TFA są izomery kwasu oktadekenowego C18:1, w którym wiązanie *trans* może występować od 4. aż do 16. atomu węgla. Stanowią one średnio 80–90% wszystkich izomerów *trans* zawartych w żywności. Pozostałe to C16:1t, C18:2t, C18:3t i *trans* LC-PUFA (*trans* długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe) [32, 33, 34].

Różni autorzy podają, że zawartość TFA w mięsie i mleku przeżuwaczy waha się 1–5% [27] lub 3–8% [34], a w mięsie wołowym może nawet dochodzić do 11% całkowitej zawartości kwasów tłuszczowych [29]. W utwardzanych olejach roślinnych izomery *trans* stanowią 10–40% [34]. Zarówno w częściowo utwardzanych olejach roślinnych, jak i tłuszczach pochodzenia zwierzęcego (mleko, masło, śmietana, mięso wołowe) główną grupę stanowią izomery *trans* kwasu oktadekenowego (C18:1). Jednak, w zależności od źródła, różnią się one położeniem podwójnego wiązania *trans* w łańcuchu węglowodorowym. Kwas wakcenoowy (C18:1 *trans*-11) jest głównym izomerem tłuszczu zwierząt przeżuwających (40–80% wszystkich izomerów *trans* C18:1). Pozostałe to C18:1 *trans*-13, *trans*-14, *trans*-9, *trans*-10 i *trans*-12 [6, 33]. Natomiast kwas elaidynowy (C18:1 *trans*-9) ma największy udział w strukturze tłuszczów wytwarzanych przemysłowo. Podobnie C18:1 *trans*-10. Inne izomery C18:1 to *trans*-6, *trans*-7, *trans*-8, *trans*-11 i *trans*-12 [6, 34, 35]. Każdy TFA wykazuje inne działanie

na procesy zachodzące w organizmie. Uważa się, że TFA pochodzące z tłuszczów zwierząt przeżuujących (CLA) odgrywają korzystną rolę fizjologiczną [34].

Głównymi źródłami TFA w pożywieniu są: pieczywo, potrawy smażone, chipsy, żywność typu fast-food, tłuszcze piekarnicze, ciasteczka, krakersy, wyroby cukiernicze, lody i wyroby czekoladowe [27, 36, 37, 38]. Przeprowadzone w Polsce w latach 2004 i 2006 badania monitorujące przeciętną zawartość (mediana) TFA w produktach żywnościowych wykazały, iż największe ich ilości występują w zupach oraz sosach w proszku – 18,86% całkowitej zawartości kwasów tłuszczowych (zakres 5,32–28,66%), wyrobach cukierniczych (10,14%), produktach czekoladowych 7,86%, frytkach 6,40% (zakres od poniżej granicy wykrywalności do 37,58%), pizzy (1,32%), hamburgerach (0,46%), margarynach miękkich 0,00% (zakres 0,00–6,45%) i margarynach twardych 0,14% (zakres 0,00–20,51%). Największe rozbieżności odnotowano w przypadku wyrobów cukierniczych i produktów czekoladowych, co było uwarunkowane rodzajem margaryny twardej użytej w procesie produkcji. Margaryny pochodzące od tego samego producenta charakteryzowały się podobną zawartością TFA [39, 40, 41].

Produkty spożywcze w obrębie danej grupy, np. chleb, różnią się znacznie pod względem zawartości TFA. Badania 43 próbek chleba w USA wykazały zawartość TFA 0–32% [42]. Ilość spożywanych TFA jest zależna od indywidualnych preferencji żywieniowych oraz od receptury i jakości składników stosowanych przez producentów żywności, dlatego oszacowanie dokładnej wielkości spożycia TFA na podstawie analizy jadłospisów i dostępnych tablic ich zawartości w poszczególnych produktach nie jest możliwe [31].

Z różnych publikacji wynika, że w krajach europejskich spożycie TFA waha się 2–2,7 g/d (60% z tłuszczu przeżuwaczy i 40% z utwardzanych olejów roślinnych i rybich) [43], przy czym spożycie C18:1 *trans-11* wynosi 0,7–1,0 g/d [6], a kwasu *cis-9, trans-11* CLA 0,3–0,5 g/d [44]. W USA i Kanadzie spożycie TFA oszacowano na 5,8 g/d [6], a w Kanadzie przez kobiety ciężarne na 3,4–3,8 g/osobę [45]. W tych populacjach ok. 80% TFA jest dostarczane przez utwardzane oleje roślinne i rybie oraz produkty, których są składnikiem [6]. W Europie izomery *trans* stanowią 1,3% dziennej wartości kalorycznej posiłków, a w USA 2,5% [33].

Metabolizm nienasyconych kwasów tłuszczowych konfiguracji *trans* a ciąża

Stan odżywienia kobiety ciężarnej zależy w dużym stopniu od jakości diety i jest jednym z czynników decydujących o wzroście oraz rozwoju płodu. Istotna rola w regulacji tych procesów przypada insulinie płodowej i insulinowemu czynnikowi wzrostu (IGF) wydzielanym w następstwie zmian w odżywieniu płodu. Podczas ciąży metabolizm matki zmienia się w taki sposób, aby zapewnić płodowi wszystkie niezbędne do rozwoju składniki, m.in. lipidy [46, 47]. Wchłonięte w jelicie TFA kumulują się w tkance tłuszczowej,

podlegają przemianom metabolicznym (utlenianie, wydłużanie łańcucha węglowodorowego, zwiększanie liczby wiązań nienasyconych) lub są wbudowywane do struktur komórkowych (zwłaszcza fosfolipidowych), zmieniając płynność błon biologicznych, odbiór informacji przez receptory błonowe i aktywność enzymów [22, 30, 33, 48]. Jak donosi Koletzko, TFA są w większym stopniu absorbowane i wbudowywane w poszczególne struktury lipidowe aniżeli izomery *cis* [49].

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans*, w tym także CLA, przenikają przez barierę łożyskową, co wykazano w doświadczeniach przeprowadzonych u ludzi. Jedynym ich źródłem dla człowieka są spożywane produkty, stąd też obecność tych izomerów we krwi pępowinowej jest dowodem na zachodzenie transferu TFA z krążenia matczyngo do płodowego. Ponadto istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem TFA we krwi matki i we krwi pępowinowej [45, 49, 50, 51, 52]. Transfer łożyskowy TFA zachodzi także u zwierząt. Wstrzyknięte ciężarnym szczurzycom kwasy: elaidynowy (C18:1 *trans-9*) i linolelaidynowy (C18:2 *trans-9, trans-12*), oznakowane izotopem węgla C¹⁴, wykryto w krążeniu płodowym. Stwierdzono również, że kwas elaidynowy jest substratem w procesie β-oksydacji w tkankach płodu [53].

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* mogą mieć zatem znaczenie w powstawaniu zaburzeń rozwojowych, tak w życiu wewnątrzmacicznym, jak i w okresie niemowlęcym i późniejszym [47, 54]. Jak donoszą liczni autorzy, tzw. „programowanie metaboliczne” pojawia się w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego. Nieprawidłowe odżywianie i wpływ czynników środowiska mogą zmieniać metabolizm płodu, co w życiu dorosłym predysponuje do rozwoju chorób układu krążenia i chorób metabolicznych (nadciśnienie, otyłość, cukrzyca) [46, 55].

Wiele badań przeprowadzonych u ludzi wykazało istnienie istotnej ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem TFA i LC-PUFA. Zależności te wykazano m.in.: we krwi pępowinowej u donoszonych zdrowych noworodków [45, 56] i u donoszonych noworodków z cechami atopii [56], w obrębie struktur lipidowych ścian naczyń pępowinowych u zdrowych donoszonych noworodków [57], we frakcjach lipidów osocza u wcześniaków [45, 49, 56], a także we frakcjach lipidów osocza u dzieci w wieku 1–15 lat [58].

Stężenie kwasów *trans* C18:1 i C18:2tt jest odwrotnie skorelowane ze stężeniem PUFA z rodziny n-3 i n-6 w mleku kobiecym i w osoczu noworodków [45, 59]. W mleku taka korelacja istnieje między TFA a kwasem C18:2n-6 (kwas linolowy) i TFA a kwasem 18:3n-3 (kwas α-linolenowy), natomiast jej brak zaobserwowano w przypadku TFA i kwasu 20:4n-6 (kwas arachidonowy) oraz TFA i kwasu 22:6n-3 (kwas dokozaheksaenowy) [60, 61]. Szabo i wsp. również odnotowywali odwrotną korelację między izomerami *trans* jednonienasyconych kwasów tłuszczowych o 18 atomach węgla (C18:1t) i PUFA [59].

Decsi i wsp. po przebadaniu grupy 308 zdrowych donoszonych noworodków udowodnili, że wzrost stężenia TFA C18:1 w związkach lipidowych ścian naczyń pępowinowych jest związany z obniżeniem stężenia kwasu

dokozaheksaenowego (DHA) [57]. Obserwację tę potwierdziły wyniki badań przeprowadzonych przez *Elias i Innis*, w których oznaczano zawartość TFA, LA, AA (kwas arachidonowy) i DHA we frakcji triacylogliceroli i estrów cholesterolu osocza krwi pępowinowej [45]. Z kolei w badaniach *Mosley i wsp.* nie wykazano żadnego związku między stężeniem TFA i jakiegokolwiek kwasu tłuszczowego PUFA z rodziny n-3 i n-6 występujących w mleku kobiecym [62].

Ujemna korelacja pomiędzy stężeniami TFA i LC-PUFA jest wynikiem zaburzania przez TFA syntezy LC-PUFA, w której substratami są kwasy C18:2n-6 i C18:3n-3 [59]. Badania *in vivo* na szczurach oraz *in vitro* na tkankach gryzoni [22, 63, 64, 65] i hodowlach ludzkich fibroblastów [23] pokazują jasno, że różnorodne TFA hamują proces desaturacji i elongacji łańcucha C18:2n-6 i C18:3n-3, a tym samym powstawanie metabolitów o dłuższym łańcuchu węglowodorowym, tj. AA i DHA [18, 19, 20, 21, 22, 23]. Inni naukowcy sugerują jednak, iż efekt hamowania procesu desaturacji LA wymaga stosunkowo dużych stężeń TFA, niespotykanych w przeciętnej diecie człowieka [66].

Hamujące działanie TFA na metabolizm kwasów linowego i α -linolenowego ma niekorzystny wpływ na wzrost i rozwój płodu i w efekcie na masę urodzeniową noworodka [21, 42, 45, 49, 67]. Niezależnie od tego, LC-PUFA warunkują prawidłowy rozwój układu nerwowego zarówno w życiu płodowym, jak i postnatalnym [68, 69]. *Koletzko* wykazał, że stężenie kwasu elaidynowego w osoczu noworodków jest istotnie odwrotnie skorelowane z ich masą urodzeniową, ale nie z czasem trwania ciąży [49]. Korelacja ta nie istnieje w przypadku oznaczania stężenia TFA i kwasów n-3 i n-6 w osoczu kobiet ciężarnych. *Elias i Innis* uznali, że długość trwania ciąży jest ujemnie skorelowana z zawartością TFA w osoczu noworodków, ale stężenie TFA nie ma wpływu na masę urodzeniową i długość ciała noworodków. Wykazano także istnienie ujemnej zależności pomiędzy stężeniem CLA we frakcji triacylogliceroli osocza noworodków a czasem trwania ciąży, masą urodzeniową i długością ciała noworodków [45].

Zaburzenie syntezy LC-PUFA przez TFA w życiu płodowym wpływa także na stężenie AA i DHA u niemowląt karmionych zarówno mlekiem kobiecym, jak i sztucznym [70, 71], a stężenie tych dwóch kwasów jest dodatnio skorelowane ze wzrostem niemowlęcia oraz rozwojem narządu wzroku i układu nerwowego [72, 73, 74].

Do pewnego stopnia sposób odżywiania kobiety jeszcze w okresie przedkoncepcyjnym, a następnie podczas ciąży warunkuje zawartość TFA w jej mleku [59, 75]. Jest to związane z rolą tkanki tłuszczowej, odzwierciedlającej długoterminowe spożycie kwasów tłuszczowych (okres półtrwania 680 dni) [76] i będącej jednym z głównych źródeł TFA w okresie laktacji. Stąd też matczyne TFA mogą ograniczać dostępność LC-PUFA w mleku. Tym samym zmniejszenie zawartości TFA C18:1 w diecie matki może wzmocnić podaż LC-PUFA z mlekiem kobiecym.

Średnie stężenie TFA w mleku kobiecym jest zróżnicowane, przy czym wartości większe obserwuje się

w krajach wysoko rozwiniętych. W krajach europejskich wynoszą one: w Danii 2,5%, Finlandii 2,0%, Francji 2%, Niemiec 1,5%, Hiszpanii 1,3%. W Kanadzie i USA średnie stężenie TFA w mleku kobiecym wynoszą odpowiednio: 2,9–7,2% i 1,5–4,7%. Dla porównania, w krajach afrykańskich średnie te są niższe i wynoszą w Sudanie 0,6% i w Nigerii 1,2% [59].

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* i wrażliwość insulinowa

Tkanka tłuszczowa odgrywa ważną rolę w regulowaniu wrażliwości insulinowej komórek mięśni szkieletowych i wątroby poprzez uwalnianie kwasów tłuszczowych oraz adipocytokin. Obok predyspozycji genetycznej, jakość i ilość spożywanych tłuszczów decyduje o rozwoju oporności insulinowej [77, 78]. Dieta bogata w TFA i nasycone kwasy tłuszczowe (SFA) obniża wrażliwość insulinową, prowadząc do rozwoju cukrzycy typu 2 [11, 12, 79]. Efekt ten jest zdecydowanie silniejszy w przypadku TFA niż SFA [12]. Inne badanie przeprowadzone u ludzi wykazało, że TFA zmieniają metabolizm lipoprotein osocza, nie wpływając na zmiany wrażliwości insulinowej [78].

Zawarte w diecie kwasy tłuszczowe decydują o jakości lipidów magazynowanych i strukturalnych, co z kolei warunkuje właściwości błon komórkowych (płynność, zdolność wiązania hormonów, transdukcja sygnałów, produkcja eikozanoidów) [22, 77]. Badania *Saravanan i wsp.* wykazały, że podawanie szczurom karmy wzbogaconej w SFA i TFA zmniejsza wrażliwość insulinową adipocytów. Zarówno SFA, jak i TFA zmniejszają zawartość kwasów n-6 PUFA we frakcjach fosfolipidowych błon adipocytów, jednak w porównaniu z grupą kontrolną lub otrzymującą wyłącznie SFA stwierdzono spadek płynności błon pod wpływem diety zawierającej głównie TFA [77].

Karma zawierająca TFA, podawana ciężarnym samicom, powodowała także większy przyrost tkanki tłuszczowej, zwiększone stężenie adiponektyny oraz wyższy poziom insulinemii (w porównaniu z grupą kontrolną) we krwi pierwszego pokolenia szczurów, u których kontynuowano skarmianie TFA. Stężenie adiponektyny w surowicy krwi korelowało ujemnie ze stężeniem triacylogliceroli. Ponadto przyjmowanie karmy zawierającej TFA przez ciężarne i karmiące samice wpłynęło na zachowania żywieniowe potomstwa w okresie 21.–90. dnia życia. Zaobserwowano mniejsze spożycie karmy [80]. Naukowcy sugerują, że wczesna ekspozycja na TFA programuje podwzgórzowy ośrodek kontroli przyjmowania pokarmu. Jest również prawdopodobne, że spożywanie diety ubogiej w kwasy tłuszczowe n-3 i n-6, a zawierającej większe ilości TFA i SFA, prowadzi do zmniejszenia wydzielania neuropeptydu Y (NPY), regulującego łaknienie, co w konsekwencji prowadzi do hipofagii [54, 80].

Badania przeprowadzone na szczurach dowodzą, iż narażenie płodu na działanie TFA powoduje zaburzenia

obserwowane u osobników dorosłych, pomimo stosowania u nich prawidłowej diety, na skutek „programowania metabolicznego” w okresie życia wewnątrzmacicznego. Nie można jednak wykluczyć, że wpływ miały również inne czynniki, tj. różny udział SFA czy PUFA w diecie [80].

Stan przedrzucawkowy i nadciśnienie indukowane ciążą

Stan przedrzucawkowy jest zwykle poprzedzony następującymi zmianami patologicznymi: hiperlipidemią (zwłaszcza hipertriglicerydemią), nadmiernym tworzeniem nadtlenków lipidów, dysfunkcją komórek śródbłonkowych, zaburzeniami równowagi tromboksan – prostacyklina, zmniejszoną płynnością błon komórkowych i podwyższonym stężeniem homocysteiny w osoczu [81, 82]. Z uwagi na charakter tych zmian przypuszczano, że w patogenezie schorzenia mogą brać udział TFA. Badanie pilotażowe prowadzone przez *Williamsa i wsp.* wykazało silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem kwasu elaidynowego (C18:1 *trans*-9) w erytrocytach kobiet ciężarnych a ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego [83].

W kolejnym badaniu z udziałem kobiet ciężarnych z Zimbabwe *Mahomed i wsp.* odnotowali dodatnią korelację pomiędzy stężeniem TFA C18:1 w erytrocytach (szczególnie C18:1 *trans*-10) a stanem przedrzucawkowym. Zaobserwowano także silną dodatnią liniową korelację pomiędzy stężeniem dwunienasyconych kwasów tłuszczowych z wiązaniem podwójnym *trans*-9, *cis*-12 C18:2 i ryzykiem wystąpienia tej patologii. Jednak z uwagi na brak danych o tolerancji glukozy i poziomie spożycia soli autorzy omawianej publikacji nie mogli jednoznacznie potwierdzić tego związku. Ponadto materiał był pobierany od pacjentek ze zdiagnozowanym już stanem przedrzucawkowym, dlatego nie można było określić, czy obserwowane zmiany są przyczyną, czy też konsekwencją schorzenia [84].

Z drugiej strony analiza diet pacjentek w I trymestrze ciąży wykluczyła tezę, że mniejsze spożycie TFA obniża ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego lub nadciśnienia indukowanego ciążą. Wykazała natomiast istnienie ujemnej korelacji pomiędzy spożyciem kwasów tłuszczowych n-3 a ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego (większe spożycie kwasów tłuszczowych n-3 obniża to ryzyko) [85].

Nienasycone kwasy tłuszczowe konfiguracji *trans* wiążą się również ze wzrostem częstości przypadków alergii [86] i astmy u dzieci, których matki spożywały podczas ciąży paluszki rybne [87]. Jednak zależności te nie są jednoznaczne i wymagają dalszych badań.

Wnioski

Określenie wpływu TFA dostarczanych płodowi ze składem diety ich matek wymaga dalszych badań. Choć został

on częściowo opisany u ludzi i zwierząt doświadczalnych, to w dalszym ciągu nie jest jasne, jakie inne czynniki mogą być współodpowiedzialne za niską masę urodzeniową, rozwój stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia indukowanego ciążą, insulinooporność czy alergię. Prawdopodobnie zwiększenie ilości spożywanych kwasów omega-3 i omega-6 może zapobiegać wystąpieniu lub hamować patologiczne procesy indukowane przez TFA [5]. Jednak doniesienia na temat niekorzystnego wpływu TFA na organizm człowieka skłaniają do tego, by zdecydowanie ograniczyć ich spożycie, zwłaszcza w okresie ciąży i laktacji.

Piśmiennictwo

1. *Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D., Katan M.B.*: Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003, 77 (5), 1146–1155.
2. *Hu F.B., Stamper M.J., Manson J.E., Rimm E., Colditz G.A., Rosner B.A. et al.*: Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997, 337 (21), 1491–1499.
3. *Aro A., Kardinaal A.F., Salminen I., Kark J.D., Riemersma R.A., Delgado-Rodriguez M. et al.*: Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. *Lancet.* 1995, 345 (8945), 273–278.
4. *Roberts T.L., Wood D.A., Riemersma R.A., Gallagher P.J., Lampe F.C.*: Trans isomers of oleic and linoleic acids in adipose tissue and sudden cardiac death. *Lancet.* 1995, 345 (8945), 278–282.
5. *Katan M.B., Zock P.L.*: Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Annu Rev Nutr.* 1995, 15, 473–493.
6. *Kuhnt K., Wagner A., Kraft J., Basu S., Jahreis G.*: Dietary supplementation with 11 trans- and 12 trans-18:1 and oxidative stress in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006, 84 (5), 981–988.
7. *Troisi R., Willett W.C., Weiss S.T.*: Trans fatty acid intake in relation to serum lipid concentrations in adult men. *Am J Clin Nutr.* 1992, 56 (6), 1019–1024.
8. *Mozaffarian D., Rimm E.B., King I.B., Lawler R.L., McDonald G.B., Levy W.C.*: Trans fatty acids and systemic inflammation in heart failure. *Am J Clin Nutr.* 2004, 80 (6), 1521–1525.
9. *Mozaffarian D., Pischon T., Hankinson S.E., Rifai N., Joshipura K., Willett W.C. et al.*: Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr.* 2004, 79 (4), 606–612.
10. *Lopez-Garcia E., Schulze M.B., Meigs J.B., Manson J.E., Rifai N., Stampfer M.J. et al.*: Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr.* 2005, 135 (3), 562–566.
11. *Salmeron J., Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Rimm E.B. et al.*: Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr.* 2001, 73 (6), 1019–1026.
12. *Ibrahim A., Natrajan S., Ghaffoorunissa R.*: Dietary trans-fatty acids alter adipocyte plasma membrane fatty acid composition and insulin sensitivity in rats. *Metabolism.* 2005, 54 (2), 240–246.
13. *Rissanen H., Knekt P., Jarvinen R., Salminen I., Hakulinen T.*: Serum fatty acids and breast cancer incidence. *Nutr Cancer.* 2003, 45 (2), 168–175.
14. *King I.B., Kristal A.R., Schaffer S., Thornquist M., Goodman G.E.*: Serum trans fatty acids are associated with risk of prostate cancer in beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005, 14 (4), 988–992.
15. *Liu X., Schumacher F.R., Plummer S.J., Jorgenson E., Casey G., Witte J.S.*: Trans fatty acid intake and increased risk of advanced prostate cancer: modification by RNASEL R462Q variant. *Carcinogenesis.* 2007, 28 (6), 1232–1236.

16. Kohlmeier L., Simonsen N., van't Veer P., Strain J.J., Martin-Moreno J.M., Margolin B. et al.: Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on antioxidants, myocardial infarction and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997, 6 (9), 705–710.
17. Stachowska E., Dołęgowska B., Chlubek D., Wesołowska T., Ciechanowski K., Gutowski P. et al.: Dietary trans fatty acids composition of human atheromatous plaques. *Eur J Nutr.* 2004, 43 (5), 313–318.
18. Cook H.W., Emken E.A.: Geometric and positional fatty acid isomers interact differently with desaturation and elongation of linoleic and linolenic acids in cultured glioma cells. *Biochem Cell Biol.* 1990, 68 (3), 653–660.
19. De Schrijver R., Privett O.S.: Interrelationship between dietary trans fatty acids and the 6- and 9-desaturases in the rat. *Lipids.* 1982, 17 (1), 27–34.
20. Kurata N., Privett O.S.: Effects of dietary trans acids on the biosynthesis of arachidonic acid in rat liver microsomes. *Lipids.* 1980, 15 (12), 1029–1036.
21. Larque E., Perez-Llamas F., Puerta V., Giron M.D., Suarez M.D., Zamora S. et al.: Dietary trans fatty acids affect docosahexaenoic acid concentrations in plasma and liver but not brain of pregnant and fetal rats. *Pediatr Res.* 2000, 47 (2), 278–283.
22. Larque E., Garcia-Ruiz P.A., Perez-Llamas F., Zamora S., Gil A.: Dietary trans fatty acids alter the compositions of microsomes and mitochondria and the activities of microsome delta 6 fatty acids desaturase and glucose-6-phosphatase in livers of pregnant rats. *J Nutr.* 2003, 133 (8), 2526–2531.
23. Rosenthal M.D., Doloresco M.A.: The effects of trans fatty acids on fatty acyl delta 5 desaturation by human skin fibroblasts. *Lipids.* 1984, 19 (11), 869–874.
24. Martin C.A., Milinsk M.C., Visentainer J.V., Matsushita M., de-Souza N.E.: Trans fatty acid-forming processes in foods: a review. *An Acad Bras Cienc.* 2007, 79 (2), 343–350.
25. Tasan M., Demirci M.: Trans FA in sunflower oil at different steps of refining. *J Am Oil Chem Soc.* 2003, 80 (8), 825–828.
26. Brühl L.: Determination of trans fatty acids in cold pressed oils and dried seeds. *Fett/Lipid.* 1996, 98 (11), 380–383.
27. Aro A., Amaral E., Kesteloot H., Rimestad A., Thamm M., van Poppel G.: Trans fatty acids in french fries, soups, and snacks from 14 European countries: The TRANSFAIR study. *J Food Comp Anal.* 1998, 11 (2), 170–177.
28. Romero A., Cuesta C., Sánchez-Muniz F.J.: Trans fatty acid production in deep fat frying of frozen foods with different oils and frying modalities. *Nutr Res.* 2000, 20 (4), 599–608.
29. Brito M.S., Villavicencio A.L.C.H., Mancini-Filho J.: Effects of irradiation on trans fatty acids formation in ground beef. *Radiat Phys Chem.* 2002, 63 (3–6), 337–340.
30. Holman R.T., Pusch F., Svingen B., Dutton H.J.: Unusual isomeric polyunsaturated fatty acids in liver phospholipids of rats fed hydrogenated oil. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991, 88 (11), 4830–4834.
31. Innis S.M., Green T.J., Halsey T.K.: Variability in the trans fatty acid content of foods within a food category: implications for estimation of dietary trans fatty acid intakes. *J Am Coll Nutr.* 1999, 18 (3), 255–260.
32. Wolff R.L., Precht D.: Reassessment of the contribution of bovine milk fats to the trans-18:1 isomeric acid consumption by European populations. Additional data for rumenic (cis-9, trans-11 18:2) acid. *Lipids.* 2002, 37 (12), 1149–1150.
33. Kraft J., Hanske L., Mockel P., Zimmermann S., Hartl A., Kramer J.K. et al.: The conversion efficiency of trans-11 and trans-12 18:1 by delta 9-desaturation differs in rats. *J Nutr.* 2006, 136 (5), 1209–1214.
34. Gebauer S.K., Psota T.L., Kris-Etherton P.M.: The diversity of health effects of individual trans fatty acids isomers. *Lipids.* 2007, 42 (9), 787–799.
35. Precht D., Molkentin J.: C18:1, C18:2 and C18:3 trans and cis fatty acid isomers including conjugated cis delta 9, trans delta 11 linoleic acid (CLA) as well as total fat composition of German human milk lipids. *Nahrung.* 1999, 43 (4), 233–244.
36. Enig M.G., Atal S., Keeney M., Sampugna J.: Isomeric trans fatty acids in the U.S. diet. *J Am Coll Nutr.* 1990, 9 (5), 471–486.
37. Hunter J.E., Applewhite T.H.: Reassessment of trans fatty acid availability in the US diet. *Am J Clin Nutr.* 1991, 54 (2), 363–369.
38. Ratnayake W.M., Hollywood R., O'Grady E., Pelletier G.: Fatty acids in some common food items in Canada. *J Am Coll Nutr.* 1993, 12 (6), 651–660.
39. Mojska H., Gielecińska I., Szponar L., Marecka D., Pawlicka M.: Izoмеры trans kwasów tłuszczowych w produktach typu fast food. *Żyw Człow.* 2007, 34 (3/4), 915–920.
40. Mojska H., Balas J., Gielecińska I., Pawlicka M., Świdarska K., Szponar L.: Czy margaryny są źródłem izomerów trans kwasów tłuszczowych w diecie Polaków? *Żyw Człow.* 2006, 33 (1), 24–29.
41. Mojska H., Gielecińska I., Balas J., Pawlicka M., Szponar L.: Trans fatty acids in foods in Poland: monitoring study. *Żyw Człow.* 2006, 33 (3), 107–122.
42. Carlson S.E., Clandinin M.T., Cook H.W., Emken E.A., Filer J.L. Jr.: Trans Fatty acids: infant and fetal development. *Am J Clin Nutr.* 1997, 66 (3), 715S–736S.
43. van de Vijver L.P., Kardinaal A.F., Couet C., Aro A., Kafatos A., Steingrimsdottir L. et al.: Association between trans fatty acid intake and cardiovascular risk factors in Europe: the TRANSFAIR study. *Eur J Clin Nutr.* 2000, 54 (2), 126–135.
44. Jahreis G., Kraft J.: Sources of conjugated linoleic acid in the human diet. *Lipid Technol.* 2002, 14, 29–32.
45. Elias S.L., Innis S.M.: Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. *Am J Clin Nutr.* 2001, 73 (4), 807–814.
46. Barker D.J.P.: In utero programming of chronic disease. *Clin Sci.* 1998, 95 (2), 115–128.
47. Herrera E.: Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development – a review. *Placenta.* 2002, 23, Suppl. A, S9–S19.
48. McCloy U., Ryan M.A., Pencharz P.B., Ross R.J., Cunnane S.C.: A comparison of the metabolism of eighteen-carbon 13C-unsaturated fatty acids in healthy women. *J Lipid Res.* 2004, 45 (3), 474–485.
49. Koletzko B.: Trans fatty acids may impair biosynthesis of long-chain polyunsaturates and growth in man. *Acta Paediatr.* 1992, 81 (4), 302–306.
50. Koletzko B., Muller J.: Cis- and trans-isomeric fatty acids in plasma lipids of newborn infants and their mothers. *Biol Neonate.* 1990, 57 (3–4), 172–178.
51. Jakobik V., Burus I., Decsi T.: Fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in healthy subjects from birth to young adulthood. *Eur J Pediatr.* 2009, 168 (2), 141–147.
52. Berghaus T.M., Demmelmair H., Koletzko B.: Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth. *Eur J Pediatr.* 1998, 157 (9), 763–768.
53. Moore C.E., Dhopeswarkar G.A.: Placental transport of trans fatty acids in the rat. *Lipids.* 1980, 15 (12), 1023–1028.
54. Albuquerque K.T., Sardinha F.L., Telles M.M., Watanabe R.L., Nascimento C.M., Tavares do Carmo M.G. et al.: Intake of trans fatty acid-rich hydrogenated fat during pregnancy and lactation inhibits the hypophagic effect of central insulin in the adult offspring. *Nutrition.* 2006, 22 (7–8), 820–829.
55. Godfrey K.M., Barker D.J.: Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 2001, 4, 611–624.
56. Decsi T., Burus I., Molnar S., Minda H., Veitl V.: Inverse association between trans isomeric and long chain polyunsaturated fatty acids in cord blood lipids of full term infants. *Am J Clin Nutr.* 2001, 74 (3), 364–368.
57. Decsi T., Boehm G., Tjoonk H.M., Molnar S., Dijck-Brouwer D.A., Hadders-Algra M. et al.: Trans isomeric octadecenoic acids are related inversely to arachidonic acid and DHA and positively related to mead acid in umbilical vessel wall lipids. *Lipids.* 2002, 37 (10), 959–965.
58. Decsi T., Koletzko B.: Do trans fatty acids impair linoleic acid metabolism in children? *Ann Nutr Metab.* 1995, 39 (1), 36–41.

59. Szabo E., Boehm G., Beermann C., Weyermann M., Brenner H., Rothenbacher D. et al.: Trans octadecenoic acid and trans octadecadienoic acid are inversely related to long-chain polyunsaturates in human milk: results of a large birth cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2007, 85 (5), 1320–1326.
60. Ratnayake W.M., Chen Z.Y.: Trans, n-3, and n-6 fatty acids in Canadian human milk. *Lipids.* 1996, 31, Suppl., S279–282.
61. Innis S.M., King D.J.: Trans fatty acids in human milk are inversely associated with concentrations of essential all cis n-6 and n-3 fatty acids and determine trans, but not n-6 and n-3 fatty acids in plasma lipids of breast-fed infants. *Am J Clin Nutr.* 1999, 70 (3), 383–390.
62. Mosley E.E., Wright A.L., McGuire M.K., McGuire M.A.: Trans fatty acids in milk produced by women in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2005, 82 (6), 1292–1297.
63. Mahfouz M.M., Smith T.L., Kummerow F.A.: Effect of dietary fats on desaturase activities and the biosynthesis of fatty acids in rat-liver microsomes. *Lipids.* 1984, 19 (3), 214–222.
64. Hill E.G., Johnson S.B., Lawson L.D., Mahfouz M.M., Holman R.T.: Perturbation of the metabolism of essential fatty acids by dietary partially hydrogenated vegetable oils. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982, 79 (4), 953–957.
65. Lawson L.D., Hill E.G., Holman R.T.: Suppression of arachidonic acid in lipids of rat tissues by dietary mixed isomeric cis and trans octadecenoates. *J Nutr.* 1983, 113 (9), 1827–1835.
66. Zevenbergen J.L., Houtsmuller U.M., Gottenbos J.J.: Linoleic acid requirement of rats fed trans fatty acids. *Lipids.* 1988, 23 (3), 178–186.
67. von Houwelingen A.C., Hornstra G.: Trans fatty acids in early human development. *World Rev Nutr Diet.* 1994, 75, 175–178.
68. Bouwstra H., Dijck-Brouwer J., Decsi T., Boehm G., Boersma E.R., Muskiet F.A. et al.: Neurologic condition of healthy term infants at 18 months: positive association with venous umbilical DHA status and negative association with umbilical trans-fatty acids. *Pediatr Res.* 2006, 60 (3), 334–339.
69. Decsi T., Koletzko B.: Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in early human neurodevelopment. *Nutr Neurosci.* 2000, 3, 293–306.
70. Foreman-van Drongelen M.M., van Houwelingen A.C., Kester A.D., Hasaart T.H., Blanco C.E., Hornstra G.: Long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants: status at birth and its influence on post-natal levels. *J Pediatr.* 1995, 126 (4), 611–618.
71. Guesnet P., Pugo-Gunsam P., Maurage C., Pinault M., Giraudeau B., Alessandri J.M. et al.: Blood lipid concentrations of docosahexaenoic and arachidonic acids at birth determine their relative postnatal changes in term infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr.* 1999, 70 (2), 292–298.
72. Carlson S.E., Werkman S.H., Peeples J.M., Cooke R.J., Tolley E.A.: Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993, 90 (3), 1073–1077.
73. Koletzko B., Braun M.: Arachidonic acid and early human growth: is there a relation? *Ann Nutr Metab.* 1991, 35 (3), 128–131.
74. Birch E.E., Hoffman D.R., Uauy R., Birch D.G., Prestidge C.: Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res.* 1998, 44 (2), 201–209.
75. Mojska H., Socha P., Socha J., Soplińska E., Jaroszevska-Balicka W., Szponar L.: Trans fatty acids in human milk in Poland and their association with breastfeeding mothers' diets. *Acta Paediatr.* 2003, 92 (12), 1381–1387.
76. Sun Q., Ma J., Campos H., Hankinson S.E., Hu F.B.: Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr.* 2007, 86 (1), 74–81.
77. Saravanan N., Haseeb A., Ehtesham N.Z., Ghafoorunissa: Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. *Eur J Endocrinol.* 2005, 153 (1), 159–165.
78. Louheranta A.M., Turpeinen A.K., Vidgren H.M., Schwab U.S., Uusitupa M.I.: A high-trans fatty acid diet and insulin sensitivity in young healthy women. *Metabolism.* 1999, 48 (7), 870–875.
79. Christiansen E., Schnider S., Palmvig B., Tauber-Lassen E., Pedersen O.: Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids. Effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1997, 20 (5), 881–887.
80. Pisani L.P., Oller do Nascimento C.M., Bueno A.A., Biz C., Albuquerque K.T., Ribeiro E.B. et al.: Hydrogenated fat diet intake during pregnancy and lactation modifies the PAI-1 gene expression in white adipose tissue of offspring in adult life. *Lipids Health Dis.* 2008, 7, 13.
81. Roberts J.M., Pearson G., Cutler J., Lindheimer M.: Summary of the NHLBI Working Group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 2003, 41 (3), 437–445.
82. Qiu C., Phung T.T., Vadachkoria S., Muy-Rivera M., Sanchez S.E., Williams M.A.: Oxidized low-density lipoprotein (Oxidized LDL) and the risk of preeclampsia. *Physiol Res.* 2006, 55 (5), 491–500.
83. Williams M.A., King I.B., Sorensen T.K., Zingheim R.W., Troyer B.L., Zebelman A.M. et al.: Risk of preeclampsia in relation to elaidic acid (trans fatty acid) in maternal erythrocytes. *Gynecol Obstet Invest.* 1998, 46 (2), 84–87.
84. Mahomed K., Williams M.A., King I.B., Mudzamiri S., Woelk G.B.: Erythrocyte omega-3, omega-6 and trans fatty acids in relation to risk of preeclampsia among women delivering at Harare Maternity Hospital, Zimbabwe. *Physiol Res.* 2007, 56 (1), 37–50.
85. Oken E., Ning Y., Rifas-Shiman S.L., Rich-Edwards J.W., Olsen S.F., Gillman M.W.: Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol.* 2007, 17 (9), 663–668.
86. Weiland S.K., von Mutius E., Hüsing A., Asher M.I.: Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. *Lancet.* 1999, 353 (9169), 2040–2041.
87. Salam M.T., Li Y.F., Langholz B., Gilliland F.D.: Maternal fish consumption during pregnancy and risk of early childhood asthma. *J Asthma.* 2005, 42 (6), 513–518.

BŁAŻEJ RICHTER, ANNA WALECKA, EWA GABRYSZ-TRYBEK,
WOJCIECH MARLICZ¹, TERESA STARZYŃSKA¹, MICHAŁ RAĆ

MOŻLIWOŚCI 64-WARSTWOWEJ TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ W DIAGNOSTYCE JELITA CIENKIEGO – ENTEROKLIZA TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ

64-SLICE COMPUTER TOMOGRAPHY FOR DIAGNOSTICS OF THE SMALL BOWEL: COMPUTER TOMOGRAPHY ENTEROCLYSIS

Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Anna Walecka*

¹ Katedra i Klinika Gastroenterologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Teresa Starzyńska*

Summary

Introduction: Radiologic imaging of the small bowel is the method of choice because other methods are of limited availability. Computer tomography (CT) enteroclysis is the leading modern method for diagnostic imaging of the small intestine. It combines the advantages of conventional small bowel infusion with those of abdominal CT and can serve to disclose a wide range of small bowel pathologies.

Material and methods: 101 patients underwent CT enteroclysis at the Department of Diagnostic Imaging and Interventional Radiology, Pomeranian Medical University in Szczecin. The procedure of CT enteroclysis is described starting from patient preparation and infusion technique to the scanning protocols.

Results: The results served to characterize the patients, establish indications and contraindications to CT enteroclysis, and reveal common errors of the method.

Conclusions: Preliminary findings bring to light the considerable usefulness of CT enteroclysis. Other methods like ultrasound, MRI, conventional enteroclysis, or capsule endoscopy can be complementary in special cases.

Key words: enteroclysis – computed tomography – small bowel – technique.

Streszczenie

Wstęp: Radiologiczne obrazowanie jelita cienkiego, z powodu utrudnionej dostępności innych metod, jest postępowaniem z wyboru. Wśród nowoczesnych metod diagnostyki obrazowej jelita cienkiego na pierwszym miejscu należy wymienić enteroklizę tomografii komputerowej (TK). Jest to badanie łączące zalety konwencjonalnego wlewu do jelita cienkiego i TK jamy brzusznej, co pozwala na wykrywanie szerokiego spektrum zmian morfologicznych jelita cienkiego.

Materiał i metoda: Zbadano 101 pacjentów w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie metodą enterokliza TK. Opracowano metodykę badania, począwszy od przygotowania pacjenta, technikę podawania środków farmakologicznych oraz protokoły badania TK.

Wyniki: Na podstawie przeprowadzonych badań dokonano charakterystyki pacjentów, określono wskazania i przeciwwskazania, a także opisano najczęstsze błędy badania.

Wnioski: Wstępne doświadczenia wskazują na bardzo dużą przydatność enterokliza TK, która w wybranych przypadkach może być uzupełniana innymi metodami, takimi jak USG, MR, konwencjonalna enterokliza czy kapsułka bezprzewodowa.

H a s ł a: enterokliza – tomografia komputerowa – jelito cienkie – metodyka.

Wstęp

Jelito cienkie jest narządem trudnym do diagnostyki endoskopowej. Centralne położenie w przebiegu przewodu pokarmowego sprawia, iż gastro- czy kolonoskopia pozwalają jedynie na fragmentaryczną jego ocenę. Metoda endoskopu dwubalonowego przeznaczona do badania oraz leczenia zmian jelita cienkiego jest praco- i czasochłonna, często też kończy się uwidocznieniem tylko części jelita. Gastrologzy dysponują także kapsułką bezprzewodową, która doskonale obrazuje zmiany śluzówkowe, ale charakteryzuje się niską czułością w wykrywaniu zmian poza światłem jelita, a także zagrożeniem retencją kapsułki w przypadku zwężeń jelita [1, 2, 3, 4]. Endoskop dwubalonowy oraz kapsułka bezprzewodowa należą do metod trudno dostępnych. W związku z powyższymi trudnościami w endoskopowym badaniu jelita cienkiego metody radiologiczne stają się niezwykle istotne, a wśród nich enterokliza tomografii komputerowej (TK). Jest to nowoczesna, hybrydowa metoda łącząca technikę konwencjonalnego wlewu do jelita cienkiego z badaniem TK jamy brzusznej. Z fuzji dwóch metod wynikają jej zalety: obrazowanie nie tylko światła jelita, ale także jego ściany, krezki, sieci, przestrzeni zaotrzewnowej oraz narządów miękkich; uwidocznienie unaczynienia ściany jelita i zmian patologicznych z możliwością protokołu angio-TK; bardzo dobra rozdzielczość obrazów; duża czułość i specyficzność w obrazowaniu wszelkich zmian morfologicznych. Jak każda metoda obrazowa ma też swoje wady. W pierwszej kolejności trzeba wymienić narażenie radiacyjne pacjenta związane z fluoroskopią i skanowaniem tomograficznym. Istnieje także potrzeba zastosowania dożylnego środka kontrastowego. Ponadto ujemną cechą jest wymagająca, czasochłonna technika, a także statyczna forma badania – brak możliwości płynnej oceny motoryki jelita.

Po raz pierwszy enteroklizę TK wykonano w 1992 r. (Kloppel i wsp.). Od tego czasu pojawiło się wiele publikacji opisujących różne techniki i możliwości diagnostyczne [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Celem pracy jest pokazanie możliwości obrazowania jelita cienkiego w 64-warstwowej TK, opis uproszczonej techniki z uwzględnieniem indywidualizacji protokołu enterokliza TK w zależności od wskazań, a także opis ciekawych przypadków wykrytych badanej grupie pacjentów.

Materiał i metody

Do grupy badanej włączono 101 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i w I Klinice Chorób Dzieci na Oddziale Gastroenterologii Dziecięcej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM). Badania wykonano w okresie od czerwca 2007 r. do maja 2008 r.

w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej PAM w Szczecinie.

Przygotowanie pacjenta i technika rutynowego badania

Każdy pacjent badany był na czczo. Dzień wcześniej zamiast posiłku wieczornego wypijał 1 litr niegazowanej wody. W przypadku chorych z przewlekłymi zaparciami, przygotowywano pacjentów tak jak do badania kolonoskopowego. Zapewniony był dostęp do żyły pacjenta w dole łokciowym (wenflon Ø 18G).

Z uwagi na skomplikowany charakter enterokliza TK w badaniach własnych dążono do uproszczenia techniki, zachowując jednocześnie podobną jak w piśmiennictwie jakość obrazów. Niezbędny sprzęt do badania stanowią: dojelitowa sonda Flocare Ø 3,3 mm (Nutricia Healthcare S.A.), aparat do wlewu kroplowego oraz 2 litry roztworu fizjologicznego soli w workach o pojemności 1 litra każdy. Stosowano podgrzany do 30°C roztwór fizjologiczny soli, który ma na celu wypełnienie pętli jelitowych, przy jednoczesnej eliminacji skurczów utrudniających ocenę. W porównaniu z wodą roztwór fizjologiczny soli, w związku z wyższą osmolalnością, dłużej utrzymuje się w świetle jelita, co ma znaczenia dla jakości obrazów.

Badanie rozpoczynało się od wprowadzenia sondy pod kontrolą fluoroskopii, po wcześniejszym znieczuleniu gardła lokalnym środkiem znieczulającym (lignokaina w sprayu i żelu). Koniec sondy osiągał pierwszą pętlę jelita czczego. Następnie do sondy podłączano aparat do wlewu kroplowego, a worek z pierwszym litrem roztworu fizjologicznego soli zawieszano na stojaku ok. 1 m ponad głową pacjenta (pozycja siedząca). Wysokość ta zapewniała wymaganą prędkość przepływu roztworu fizjologicznego soli, tj. 80–120 mL/min. Pierwszy worek roztworu fizjologicznego soli opróżniał się po ok. 10 min, wówczas podawano dożylnie Buscopan (20 mg). Środek rozkurczający ma na celu poprawę tolerancji przyjmowanego płynu i zwiększenie rozdęcia jelit. W międzyczasie podłączano drugi worek roztworu fizjologicznego soli. Około 5 min przed końcem podaży roztworu fizjologicznego soli pacjent przechodził do pracowni TK i układano go do badania. Następnie podłączano pompę podającą dożylny środek kontrastowy. Wlew roztworu fizjologicznego soli kontynuowano podczas skanowania. Całkowity czas wlewu wynosił ok. 20–25 min.

Parametry skanowania, pompy podającej środek cieniujący oraz rekonstrukcji podano w tabeli 1. Podczas pierwszej, natywnej fazy skanowania, zwracano uwagę na stopień wypełnienia kątnicy i ostatniej pętli jelita cienkiego. W przypadku niedostatecznego zakontrastowania stosowano kilkuminutową przerwę mającą na celu przemieszczenie roztworu fizjologicznego soli do opisanych odcinków jelita, następnie podawano środek kontrastowy i wykonywano drugie skanowanie. W ten sposób kontrolowano wypełnienie najważniejszych w badaniu części przewodu pokarmowego i pośrednio oceniano ich motorykę. Po skończonym skanowaniu usuwano sondę. Ciągły wlew pozwala na doskonałe wypełnienie dwunastnicy i pierwszych pętli jelita czczego.

Tabela 1. Parametry skanowania i rekonstrukcji, a także pompy podającej dożylny środek kontrastowy

Table 1. Parameters of scanning, reconstruction, and automatic intravenous contrast injector

mAs	160
kV	120
Kolimacja / Collimation	64 × 0,6 mm
Pitch	1,4
Objętość środka kontrastowego Contrast volume	100 mL
Szybkość przepływu środka kontrastowego Contrast flow rate	4 mL/s
Opóźnienie skanowania / Scan delay	60 s
Grubość warstwy rekonstrukcji Reconstructed slice thickness	5 mm, 1 mm – MPR
Przedział rekonstrukcji Reconstruction increment	5 mm, 1 mm
Kernel	medium smooth
Okno obrazowania / Window/level preset	Abdomen

Badania wykonano 64-warstwowym tomografem komputerowym Somatom Cardiac Sensation (Siemens AG). W badaniach wykorzystywano środek kontrastowy (Iomeron 400), który podawany był dożylnie za pomocą pompy do wstrzyknięć Stellant SOM 700 PO.

Indywidualizacja protokołu badania

Niezwykle ważne dla sukcesu diagnostycznego było dobranie protokołu do podejrzewanych patologii.

1. W większości badań (tj. przy podejrzeniu zmian zapalnych, wrodzonych) stosowano rutynową technikę.

2. W przypadku podejrzenia guza jelita cienkiego, przetok, uchyłków lub zrostów dodawano 20 mL Iomeronu do każdego litra roztworu fizjologicznego soli. W sytuacji niejasnego wskazania stosowano rutynowy protokół (z uwagi na różne opinie spotykane w piśmiennictwie autorzy skłaniają się do odrzucenia tej modyfikacji w przypadku podejrzenia guzów jelita na rzecz uproszczenia schematu badania).

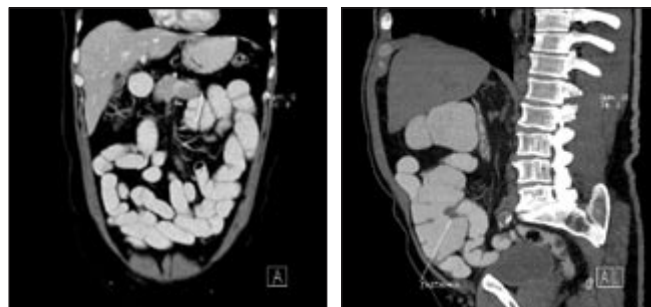
3. Przy podejrzeniu ukrytego krwawienia z jelita cienkiego wypełniano jelito neutralnym środkiem (roztwór fizjologiczny soli) i wykonywano dodatkowo fazę angio-TK przy przepływie dożylnego środka cieniującego 5 mL/s.

4. Zbadano 6 dzieci, u których stosownie do wieku (11–17 lat) ustalono ilość (1–1,5 L) i prędkość dojelitowej podawania roztworu fizjologicznego soli (50–80 mL/min), a także rozważono konieczność dwóch faz skanowania. Dwoje dzieci nie zgodziło się na założenie sondy dojelitowej, w związku z tym wykonano u nich enterografię TK.

Prawidłowo wykonane badanie i błędy techniczne

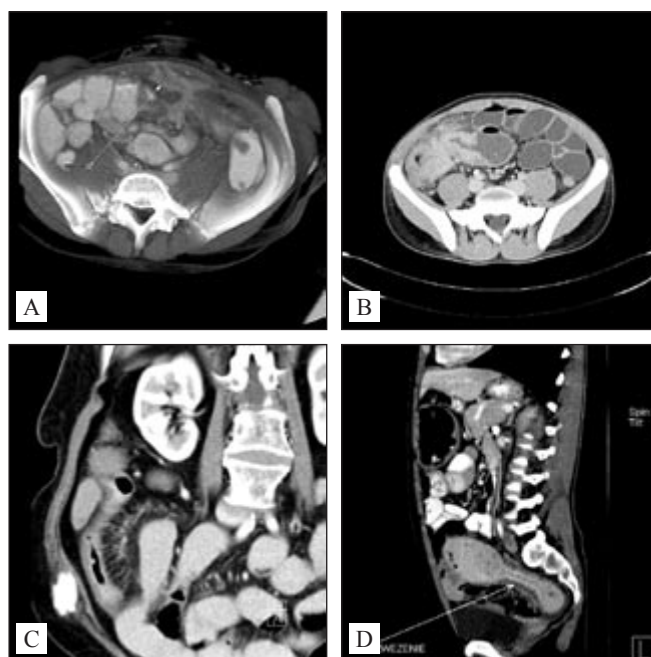
Prawidłowo wykonane badanie charakteryzuje się doskonałym wypełnieniem jelita cienkiego i kątnicy, z dobrze widoczną ostatnią pętlą jelita krętego i zastawką krętniczokątniczą (ryc. 1). W żołądku nie powinno zalegać wiele roztworu fizjologicznego soli. Pomimo rygoru organizacyjnego,

nie zawsze uda się osiągnąć zamierzony cel. Do niewątpliwych błędów technicznych należą: niepowodzenie założenia sondy dojelitowej (wśród 95 dorosłych pacjentów nie doszło do takiego niepowodzenia), zbyt późne skanowanie – bolus roztworu fizjologicznego soli przemieszczony do jelita grubego (4 pacjentów), zbyt mały wenflon ograniczający prędkość podaży środka kontrastowego (3 pacjentów). Trudności może sprawiać także zarzucanie płynu do żołądka, co może skutkować wymiotami po podaniu środka cieniującego (3 pacjentów) lub dolegliwościami bólowymi w czasie podawania płynu (6 pacjentów). Względny błąd jest



Ryc. 1. Prawidłowe wypełnienie jelit z uwidocznieniem zastawki krętniczokątniczej (strzałka). Enterokliza tomografii komputerowej z zastosowaniem pozytywnego środka kontrastowego

Fig. 1. Bowel loops filled with contrast medium, ileocecal valve visible (arrow). Positive contrast computer tomography enteroclysis



Ryc. 2. Tomograficzne objawy choroby Leśniowskiego–Crohna: (A) rozległa, kilkunastogłowa przetoka wychodząca z ostatnich pętli jelita krętego, kończąca się w skórze okolicy pępka; (B) zwężenie znacznego stopnia jednej z pętli jelita krętego ze zwłóknieniem ściany; (C) przekrwienie krezki zmienionej zapalnie ostatniej pętli jelita krętego (objaw grzebienia); (D) zwężenie znacznego stopnia z poszerzeniem prestenotycznym; widoczny jest obrzęk błony mięśniowej – ostry stan zapalny

Fig. 2. Computer tomography signs of Crohn's disease: (A) large ramified fistula in the terminal ileal loops extending to the skin near the navel; (B) tight stenosis of one ileal loop with wall fibrosis; (C) mesenteric hyperemia of the inflamed last ileal loop (comb sign); (D) tight stenosis with prestenotic dilatation; swelling of the muscle layer associated with acute inflammation

Tabela 2. Wskazania do badania i profil wykrytych patologii

Table 2. Indications for computer tomography enteroclysis and detected pathologies

Wskazania / Indications	Wykryte patologie / Pathology
Podejrzenie lub rozpoznanie choroby zapalnej Suspected or confirmed inflammatory disease (n = 50)	Choroba Crohna / Crohn's disease (n = 18) Niespecyficzne zmiany zapalne jelita / Unspecific ileitis (n = 7) Izolowane powiększenie węzłów chłonnych / Solitary node enlargement (n = 5) <i>Colitis ulcerosa</i> / Ulcerative colitis (n = 3) Brak zmian morfologicznych / No lesions (n = 17)
Podejrzenie guza jelita cienkiego Suspected small bowel tumor (n = 12)	Rakowiak / Carcinoid (n = 2) / Adenocarcinoma caecum (n = 1) Trzustka pierścieniowata / Annular pancreas (n = 1) Uchylek Meckela / Meckel's diverticulum (n = 1) Brak zmian morfologicznych / No lesions (n = 7)
Podejrzenie ukrytego krwawienia z jelita cienkiego Suspected occult small bowel bleeding (n = 6)	Malformacje naczyniowe / Vascular malformations (n = 3) Brak zmian morfologicznych / No lesions (n = 3)
Stany niedrożności po operacjach i radioterapii Ileus following surgery or radiotherapy (n = 5)	Zrosty otrzewnowe / Peritoneal adhesions (n = 3) Zmiany popromienne / Post-radiotherapy lesions (n = 2)
Objawy niespecyficzne (np. przewlekłe biegunki, bóle brzucha) Unspecific symptoms (e.g. long-standing diarrhea, abdominal pain) (n = 26)	Brak zmian morfologicznych / No lesions (n = 17) Izolowane powiększenie węzłów chłonnych / Solitary node enlargement (n = 4) Kamień w wyrostku robaczkowym / Stone in appendix (n = 1) Uchylki dwunastnicy / Duodenal diverticulum (n = 2) Niepełny zwrot krezki / Mesenteric malrotation (n = 1) <i>Dolichocolon</i> (n = 1)

zbyt wczesne skanowanie, należy wówczas wstrzymać się kilka minut z drugą fazą badania. Niekorzystna jest również obecność gazu w jelicie cienkim podczas skanowania.

Wskazania do enteroklizy tomografii komputerowej oraz profil patologii

Istnieje kilka grup wskazań do badania jelita cienkiego w MSCT. W związku z różną konstelacją objawów pacjenci badani w ośrodku szczecińskim (n = 101) zostali podzieleni na kilka grup (tab. 2).

Niewątpliwie największą grupę (n = 50) stanowili pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby zapalnej. Dominowały u nich takie objawy, jak: biegunka, obecność śluzu lub krwi w stolcu, gorączka, ból brzucha. Głównym rozpoznaniem ustalonym podczas badania była choroba Leśniowskiego–Crohna (n = 18) wraz z jej powikłaniami: zwężenia światła, ropnie, przetoki (ryc. 2). Charakterystyczne w obrazach TK objawy choroby Leśniowskiego–Crohna, takie jak objaw tarczy (*halo sign*), objaw grzebienia (*comb sign*), zmiany skokowe (*skip lesions*), *creeping fat* czy zmiany polipowate, widoczne są na odpowiednich rycinach. W pozostałych przypadkach wykazywano niespecyficzne zgrubienie ściany jelita krętego (n = 7), izolowane powiększenie kręzkowych i zaotrzewnowych węzłów chłonnych (n = 5). W trzech przypadkach objawy choroby związane były ze zmianami w jelicie grubym o typie *colitis ulcerosa* (ryc. 3).

Drugą co do liczebności grupę stanowili pacjenci z podejrzeniem guza jelita cienkiego (n = 12), a więc chorzy z bólami brzucha, objawami podniedrożności, spadkiem masy ciała. Wśród tych chorych wykazano dwa rakowiaki (ryc. 4 i 5), w jednym badaniu znaleziono duży uchylek Meckela (ryc. 6), w innym trzustkę pierścieniowatą (ryc. 7). Wykryto również pojedynczy przypadek guza kątnicy.



Ryc. 3. Zmieniona zapalnie odbytnica w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Fig. 3. Ulcerative colitis with inflammation of the rectum

Istotną grupę stanowią pacjenci z niewyjaśnionym krwawieniem z przewodu pokarmowego (n = 6), u których w obrazie klinicznym dominują niedokrwistość i smolisty stolec. W badaniach endoskopowych jelita grubego i żołądka nie dostrzegano zmian. U tych pacjentów należałoby spodziewać się pierwotnych malformacji jelita cienkiego, krwawiących guzów czy zmian zapalnych, bądź wrzodziejących zmian w uchylku Meckela. W rzeczywistości wykazano 3 przypadki malformacji naczyniowych (ryc. 8–10).

Należy wspomnieć o pacjentach po przebytych operacjach i radioterapii (n = 5), u których podejrzewano zrosty, zmiany popromienne, przepukliny czy wznówę procesu nowotworowego. Wszystkie przypadki wykazały łagodne przyczyny stanów niedrożności, tj. zrosty (n = 3) oraz zmiany popromienne (n = 2).

Ostatnią grupę stanowili pacjenci z niecharakterystycznymi bólami brzucha i okresowymi biegunkami (n = 26). Wśród pacjentów tej grupy najczęściej nie wykrywano zmian morfologicznych jelita cienkiego, ale zdarzały się przypadki kamienia w wyrostku robaczkowym (ryc. 11), niepełnego



Ryc. 4. Silnie wzmacniająca się zmiana ściany jelita krętego powodująca zagięcie pętli i zwężenie światła bez objawów niedrożności – rakowiak. Przypadkowe znalezisko w badaniu z neutralnym środkiem kontrastowym

Fig. 4. Strongly contrasting lesion (carcinoid) in the ileal wall causing loop kinking and stenosis without ileus, accidentally discovered during examination with neutral contrast agent



Ryc. 5. Rakowiak okolicy zastawki krętniczno-kątniczej z naciekiem tkanki tłuszczowej, bez objawów niedrożności. Enterokliza tomografii komputerowej z pozytywnym środkiem kontrastowym

Fig. 5. Carcinoid near the ileocecal valve with infiltration of the adipose tissue, without ileus. Positive contrast computer tomography enteroclysis



Ryc. 6. Uchylek Meckela (strzałka). Enterokliza tomografii komputerowej z pozytywnym środkiem kontrastowym

Fig. 6. Meckel's diverticulum (arrow). Positive contrast computer tomography enteroclysis

zwrotu krezki (ryc. 12 i 13), ubytków wypełnienia światła jelita sugerujących pasożyty czy innych znalezisk dodatkowych stanowiących przyczynę dolegliwości brzusznych (np. chłoniak węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej, dysplazja włóknista kości biodrowej i udowej).

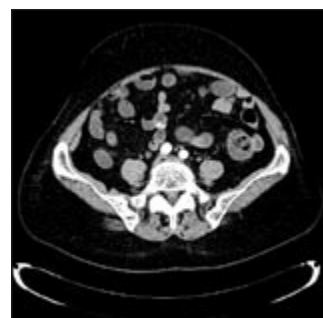
Przeciwwskazania

1. Przeciwwskazania bezwzględne: niedrożność przewodu pokarmowego, wysoka podniedrożność, stan po operacji żołądka lub dwunastnicy, niewydolność nerek, cięża.



Ryc. 7. Pacjent w wieku 37 lat z bólami nadbrzusza, wymiotami po błędach dietetycznych, spożyciu alkoholu z towarzyszącą następnie biegunką. Trzustka obrączkowata zwężająca światło dwunastnicy. W dwunastnicy widoczna sonda dojelitowa

Fig. 7. 37-year-old male with epigastric pain and vomiting after dietary mistakes or alcohol intake, followed by diarrhea. Annular pancreas compressing the duodenum (catheter inside the duodenum)



Ryc. 8. Pacjentka w wieku 67 lat wielokrotnie hospitalizowana z powodu smolistych stolców i znacznej niedokrwistości. W badaniach endoskopowych bez istotnych odchyleń. Widoczna tętnicza malformacja naczyniowa w pętli jelita krętego, która unaczyniona jest od jednej z tętnic arkadowych

Fig. 8. 67-year-old female hospitalized several times due to melaena and grave anemia. No endoscopic abnormalities. Arterial malformation: one ileal loop is supplied by an arcade artery



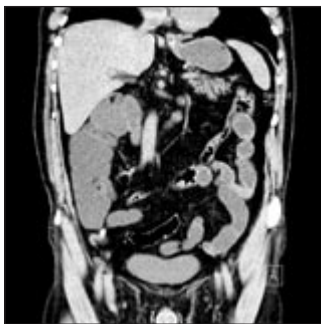
Ryc. 9. Liczne śluzówkowe malformacje naczyniowe

Fig. 9. Multiple vascular malformations of the mucosa



Ryc. 10. Tętnicza malformacja w świetle pętli jelita krętego

Fig. 10. Arterial malformation inside the ileal loop



Ryc. 11. Kamień w szyi wyrostka robaczkowego

Fig. 11. Stone in the neck of the appendix



Ryc. 12. Niepełny zwrot krezki w postaci prawostronnego położenia jelita grubego

Fig. 12. Mesenteric malrotation with right-sided location of the colon



Ryc. 13. Powierzchniowe, prawostronne położenie żyły krezkowej dolnej

Fig. 13. Superficial right-sided location of inferior mesenteric vein

2. Przeciwwskazania względne: wyłonięcie jelita cienkiego, niewydolność serca, pacjent niewspółpracujący, alergia na środek kontrastowy.

Dyskusja

Dynamiczny rozwój tomografii komputerowej wprowadził nowe standardy obrazowania [1, 2]. Skrócenie czasu obrotu łamy do 0,3 s oraz rosnąca liczba warstw osiągniętych przy jej pojedynczym obrocie znacząco przyspieszyły badanie. W przypadku aparatów 64-warstwowych przy kolimacji $64 \times 0,6$ mm czas skanowania jamy brzusznej z miednicą trwa niespełna 10 s. Dodatkowo istnienie izotropowych wokseli i przylegających do siebie warstw, a także możliwość rekonstrukcji wielu setek warstw w krótkim

czasie sprawiły, że obrazowanie jelita cienkiego w każdej możliwej płaszczyźnie stało się łatwiejsze. W dalszym ciągu dla uzyskania dobrej jakości badania TK jelita cienkiego niezbędna jest czasochłonna i pracochłonna technika, co stanowi duże wyzwanie dla radiologa [1, 2, 3, 4, 5, 6]. W badaniach własnych zastosowano uproszczenie techniki, które nie upośledza jakości obrazów. Przede wszystkim nie stosowano sedacji lub znieczulenia ogólnego pacjentów [1, 2, 3, 4, 6]. *Maglinte i wsp.* wykorzystywali cewniki z balonem uszczelniającym dwunastnicę, co skutecznie zapobiega zarzucaniu środka wypełniającego jelito do żołądka [1, 4]. Ta modyfikacja jest przydatna, szczególnie biorąc pod uwagę powikłania w postaci wymiotów. W badaniach własnych stosowano zwykle (tańsze) sondy dojelitowe, zakładane nieco dalej (do pierwszej pętli jelita czczego), a wymioty wystąpiły jedynie u 3,96% pacjentów. Podobne sondy stosowali *Parrish* oraz *Jain i wsp.* [2, 6]. Zamiast drogiej pompy podającej środek wypełniający jelito [2, 5] zastosowano prosty wlew kroplowy, a regulacja szybkości podawania roztworu fizjologicznego soli odbywała się poprzez zmianę wysokości zawieszenia worków. U 6 pacjentów (5,94%) obserwowano dolegliwości bólowe brzucha podczas wlewu dojelitowego; zmniejszano wówczas podawanie roztworu fizjologicznego soli do 60–80 mL/min lub stosowano krótkie przerwy [1]. Warto wspomnieć o nieobciążającym przygotowaniu pacjentów, co ma znaczenie przy ocenie tolerancji badania. W większości przypadków nie wymagano środków przeciwszczepających. Do wypełnienia jelita cienkiego stosowano roztwór fizjologiczny soli, który dzięki wyższej osmolalności niż woda dłużej utrzymywał się w świetle jelita, co poprawiało jakość obrazów.

Enterokliza TK dostarcza niezwykle dużo informacji, jest jedynym badaniem umożliwiającym jednoczesne wykrycie zmian patologicznych jelita cienkiego, określenie w pełni ich zaawansowania i ocenę pozostałych narządów jamy brzusznej. Pozwala często trafnie ustalić rozpoznanie i wybrać najlepszą terapię. Przykładem może być przypadek 65-letniej kobiety z nawracającym krwawieniem z przewodu pokarmowego, niedokrwistością i smolistym stolcem. Widoczna w badaniu malformacja naczyniowa (ryc. 8 i 9) i doprowadzające naczynie tętnicze wskazują embolizację jako leczniczą metodę z wyboru. Należy jednak pamiętać o indywidualizacji protokołu badania. Opisaną patologię wykryto dzięki zastosowaniu fazy angio-TK, którą w przypadku ukrytych krwawień z przewodu pokarmowego zalecają też inni autorzy [6]. W wielu publikacjach autorzy wskazują na konieczność zastosowania pozytywnego środka wypełniającego jelito w przypadku podejrzenia obecności guza, uchyłków, zrostów czy przetok [1, 2, 3]. *Pilleul i wsp.* wykorzystywali jednak wodę (środek neutralny) do badania jelita u pacjentów z podejrzeniem guza [5]. W badaniach własnych przy podejrzeniu choroby rozrostowej stosowano pozytywny środek wypełniający, ale należy wówczas pogodzić się z gorszym obrazowaniem wzmocnienia kontrastowego ścian jelita i zmian patologicznych. W takich przypadkach wielu

autorów nie wykonuje fazy ze wzmocnieniem kontrastowym [4]. Z uwagi na niską liczbę chorych z podejrzeniem procesu rozrostowego ($n = 12$) oraz tylko 2 przypadki potwierdzające podejrzenia (ryc. 4 i 5) nie ustalono ostatecznego schematu postępowania. Warto jednak zwrócić uwagę na zasadność podania dożylnego środka kontrastowego, który pozwala na określenie unaczynienia zmiany i ocenę narządów miękkich. W dalszych badaniach prawdopodobnie autorzy skłaniać się będą ku rezygnacji z pozytywnego środka wypełniającego jelito w przypadku podejrzenia obecności guza jelita cienkiego na korzyść lepszego uwidocznienia wzmocnienia kontrastowego ściany jelita i uproszczenia schematu badania. Nie bez znaczenia pozostaje fakt mniejszej dawki promieniowania pochłoniętej przez pacjenta przy wypełnieniu jelita neutralnym środkiem [1]. Dylematy przy wyborze środka wypełniającego jelito przedstawili również *Maglinte i wsp.*, prezentując pojedynczy przypadek *adenocarcinoma* jelita czczego, który nie został wykazany przy zastosowaniu CTE z neutralnym środkiem cieniującym ani kapsułką bezprzewodową, a dopiero po zastosowaniu CTE z pozytywnym środkiem cieniującym [1].

Pomimo statycznego charakteru badania, można w sposób pośredni wypowiadać się na temat motoryki pętli jelitowych, porównując różne fazy skanowania. W związku z tym warto zastosować kilkuminutową przerwę po pierwszej fazie skanowania, a przed podaniem dożylnego środka kontrastowego. W przypadku uwidocznienia zmian o charakterze zapalnym i podejrzeniu o brak ruchomości pętli cennym uzupełnieniem okazuje się ultrasonografia. Wykorzystując doskonale wypełnienie jelita cienkiego roztworem fizjologicznym soli, można tuż po badaniu tomograficznym wykonać badanie USG celowane na zmiany patologiczne widoczne w TK. Enteroklizza USG znana jest od dawna [8] i jest niezwykle cenną, pozbawioną promieniowania metodą diagnostyczną, która w niektórych przypadkach (choroba Leśniowskiego–Crohna) może dostarczyć istotnych informacji służących do klasyfikacji stopnia patologii.

Wykazane w badaniach własnych spektrum patologii jelita cienkiego uwidoczniono w tabeli 2. Profil wykrytych zmian chorobowych jest szeroki i dotyczy chorób z zakresu gastroenterologii (np. zmiany zapalne), chirurgii (przyczyny niedrożności) czy radiologii interwencyjnej (malformacje naczyniowe) itp. Różnorodność wykrywanych zmian jelita cienkiego i towarzyszących zmian w innych narządach jamy brzusznej, a także coraz większa dostępność sprawiają, iż enteroklizza TK staje się metodą z wyboru w diagnostyce jelita cienkiego. Kapsułka bezprzewodowa, mimo wyższej czułości w wykrywaniu zmian śluzówkowych, a w szczególności źródeł krwawienia z przewodu pokarmowego, jest bezużyteczna w wykrywaniu zmian poza światłem jelita [2]. Niedogodnością tego badania jest brak precyzji w lokalizacji zmian, a także ryzyko retencji kapsułki w zwężonym jelicie [4]. Poza tym limitowany dostęp i wysoka cena badania ograniczają stosowanie tej metody [2].

Daleko bardziej wyrafinowaną metodą jest endoskop dwubalonowy, który bardziej służy jako narzędzie terapeutyczne zmian wykrytych wcześniej stosowanymi metodami [6]. Wśród badań obrazowych, oprócz pasażu jelitowego czy konwencjonalnej enteroklizy, które należą do badań coraz rzadziej wykonywanych w planowej diagnostyce, należy zwrócić uwagę na USG i MR. Wspomniane wyżej wykorzystanie ultrasonografii pokazuje użyteczność tej metody w ocenie motoryki jelit, niemniej jednak ocena całego jelita cienkiego pozostaje dużym wyzwaniem nawet dla doświadczonego ultrasonografisty, a wykrycie takich zmian, jak uchyłki, zrosty, malformacje naczyniowe, jest niemal niemożliwe. Diagnostyka RM wydaje się obiecująca, ale jak podają *Maglinte i wsp.*, czułość w wykrywaniu zgrubienia ściany jelita (60%), patologicznego wzmocnienia kontrastowego (56%) czy powiększonych węzłów chłonnych (14%) pozostaje gorsza niż w enteroklizie TK i wynosi odpowiednio: 89%, 79% i 64% [1, 4]. Kilku autorów podkreśla w dalszym ciągu fakt, iż najbardziej czułą metodą w obrazowaniu wczesnych zmian w przebiegu choroby Leśniowskiego–Crohna (drobne owrzodzenia w błonie śluzowej) jest dobrze wykonana enteroklizza konwencjonalna [1, 2, 4].

Zaproponowane modyfikacje techniczne, które mają na celu uproszczenie metody, powinny przyczynić się do rozpowszechnienia badania jelita cienkiego w wielowarstwowej TK. Dobra tolerancja techniki znalazła odzwierciedlenie w badaniach własnych (3,96% powikłań w postaci pojedynczych przypadków wymiotów, 5,94% pacjentów odczuwało przemijający ból w trakcie wlewu dojelitowego, 4,95% przypadków biegunki – tabela 3). W pracy *Pilleula i wsp.* zastosowano cewnik bez balona uszczelniającego i bardzo

Tabela 3. Powikłania enteroklizy tomografii komputerowej

Table 3. Complications of computer tomography enteroclysis

Objawy / Symptoms	%
Wymioty / Vomiting	3,96
Bóle brzucha / Abdominal pain	5,94
Biegunka / Diarrhea	4,95

szybki wlew dojelitowy (180–200 mL/min) przy równie niewielkim odsetku wymiotów (8/211) [5]. Na bezpieczeństwo metody wskazuje również ostatnia publikacja *Browna i wsp.*, którzy w ten sposób badają dzieci [9]. Niemniej jednak enteroklizza TK u dzieci, z uwagi na promieniowanie jonizujące, powinna być rozważana jako ostateczność, po wykonaniu badań USG i MR. Wśród 6 dzieci w badaniach własnych wykryto 2 przypadki choroby Leśniowskiego–Crohna i 1 przypadek niepełnego zwrotu krezki (ryc. 12 i 13).

Powyższe zalety w porównaniu do innych metod diagnostycznych dają prawo proponować enteroklizę TK jako technikę z wyboru do diagnostyki jelita cienkiego. Obrazowanie jelita cienkiego pozostaje nadal domeną radiologii w przeciwieństwie do badania pozostałych części przewodu pokarmowego.

Piśmiennictwo

1. *Maglinte D.T., Sandrasegaran K., Lappas J.C.*: CT enteroclysis: techniques and applications. *Radiol Clin North Am.* 2007, 45, 289–301.
2. *Parrish F.J.*: Small bowel CT-enteroclysis: technique, pitfalls and pictorial review. *Aust Radiol.* 2006, 50, 289–297.
3. *Rajesh A., Maglinte D.T.*: Multislice CT enteroclysis: technique and clinical applications. *Clin Radiol.* 2006, 61, 31–39.
4. *Maglinte D.T., Sandrasegaran K., Lappas J.C., Chiorean M.*: CT enteroclysis. *Radiology.* 2007, 245, 661–671.
5. *Pilleul F., Penigaud M., Milot L., Saurin J.-Ch.*: Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology.* 2006, 241, 796–801.
6. *Jain T.P., Gulati M.S., Makharia G.K., Bandhu S., Garg P.K.*: CT enteroclysis in the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding: initial results. *Clin Radiol.* 2007, 62, 660–667.
7. *Schindera S.T., Nelson R.C., DeLong D.M., Jaffe T.A., Merkle E.M., Paulson E.K.*: Multi-detector row CT of the small bowel: peak enhancement temporal window – initial experience. *Radiology.* 2007, 243, 438–444.
8. *Valek V., Kysela P., Vavrikova M.*: Crohn's disease at the small bowel imaging by the ultrasound-enteroclysis. *Eur J Radiol.* 2007, 62, 153–159.
9. *Brown S., Applegate K.E., Sandrasegaran K., Jennings S.G., Garrett J., Skantharajah A. et al.*: Fluoroscopic and CT enteroclysis in children: initial experience, technical feasibility, and utility. *Pediatr Radiol.* 2008, 38 (5), 497–510.

MARTA MASZTALEWICZ, PRZEMYSŁAW NOWACKI, JOLANTA TUROWSKA-KOWALSKA, KRZYSZTOF SAFRANOW¹

WYKŁADNIKI REAKCJI ZAPALNEJ WE KRWI OBWODOWEJ U CHORYCH W PIERWSZEJ DOBIE NIEDOKRWIENNEGO UDARU MÓZGU

PERIPHERAL BLOOD INDICATORS OF INFLAMMATORY RESPONSE DURING THE FIRST TWENTY-FOUR HOURS OF ISCHEMIC STROKE

Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin

Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Przemysław Nowacki*

¹ Katedra Biochemii i Chemii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chłubek*

Summary

Introduction: Reports point to the significant role of inflammatory mechanisms in stroke. These mechanisms are activated in peripheral blood in response to acute ischemic injury of cerebral tissues.

The aim of this study was to determine whether peripheral inflammatory response to acute ischemia of the nervous tissue develops during the first twenty-four hours of ischemic stroke.

Material and methods: We studied 53 persons divided into three groups: 25 patients with ischemic stroke, arterial hypertension, and/or type 2 diabetes mellitus, and/or dyslipidemia (group I); 17 patients with arterial hypertension, and/or type 2 diabetes mellitus, and/or dyslipidemia but without stroke (group II); 11 young, healthy individuals (group III). TNF- α concentrations in peripheral blood were measured in each group using a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Other markers of inflammation in peripheral blood – C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count – were assayed as well. The results were analyzed in relation to age, gender, co-morbidities, and blood-brain barrier injury.

Results: TNF- α concentrations in peripheral blood of stroke patients were similar as in the other two groups. No associations between TNF- α and other inflammatory parameters were found. Injury of the blood-brain barrier

was not accompanied by a significant change in the concentration of TNF- α .

Conclusion: No significant peripheral inflammatory response to brain ischemia develops during the first twenty-four hours of ischemic stroke. This finding suggests that early anti-inflammatory prevention protocols can be devised to limit further injury of ischemic nervous tissue caused by activation of inflammatory processes.

Key words: TNF- α – peripheral inflammatory response – acute focal cerebral ischemia.

Streszczenie

Wstęp: Wyniki badań wskazują na istotną rolę w rozwoju ogniska udarowego mechanizmów zapalnych uruchamianych we krwi obwodowej w odpowiedzi na ostre niedokrwienne uszkodzenie tkanek mózgu.

Celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie, czy do rozwoju obwodowej reakcji zapalnej w odpowiedzi na ostre niedokrwienie tkanki nerwowej dochodzi w pierwszej dobie niedokrwiennego udaru mózgu.

Materiał i metody: Analizie poddano łącznie 53 osoby, dzieląc je na 3 grupy: 25 chorych z udarem niedokrwinnym mózgu, obciążonych nadciśnieniem tętniczym i/lub cukrzycą typu 2 i/lub dyslipidemią (grupa I), 17 chorych

obciążonych nadciśnieniem tętniczym i/lub cukrzycą typu 2 i/lub dyslipidemią, bez udaru (grupa II) oraz 11 młodych osób uznanych za zdrowe (grupa III). U każdej z badanych oznaczono stężenie TNF- α we krwi obwodowej metodą *sandwich* ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Pod uwagę wzięto także inne, uznane parametry stanu zapalnego we krwi obwodowej: stężenie białka C-reaktywnego (CRP), fibrynogenu i liczbę leukocytów. Wyniki analizowano w odniesieniu do wieku, płci, schorzeń współistniejących, uszkodzenia bariery krew–mózg.

Wyniki: Stężenie TNF- α we krwi obwodowej w grupie chorych z udarem było porównywalne do obu pozostałych grup. Nie stwierdzono zależności między stężeniem TNF- α a większością branych pod uwagę parametrów zapalnych. Uszkodzenie bariery krew–mózg nie wiązało się z istotnymi zmianami w stężeniu analizowanej cytokiny.

Wniosek: W pierwszej dobie udaru niedokrwiennego nie dochodzi do istotnej obwodowej reakcji zapalnej na uszkodzenie tkanek mózgu. Zjawisko to pozwala na podjęcie prób opracowania metod wczesnej prewencji przeciwzapalnej mającej na celu ograniczenie dodatkowego uszkodzenia niedokrwiłnej tkanki nerwowej przez aktywację procesów zapalnych.

H a s ł a: TNF- α – obwodowa reakcja zapalna – ostre ogniiskowe niedokrwienie mózgu.

Wstęp

Rozwój ogniska udarowego jest ściśle związany z rozwojem reakcji zapalnej w obszarze ostrego niedokrwienia tkanek mózgu. Niemalą rolę przypisuje się mechanizmom zapalnym uruchamianym we krwi obwodowej w odpowiedzi na zjawiska zachodzące w obrębie mózgowia. Stanowią one ważny punkt uchwytu w poszukiwaniu skutecznych metod neuroprotekcji [1, 2, 3, 4, 5]. Nie jest do końca jasne, czy do rozwoju obwodowej reakcji zapalnej dochodzi w pierwszych godzinach po udarze, czy też jest to proces wymagający dłuższego czasu [6, 7, 8, 9].

Z punktu widzenia patofizjologicznego, TNF- α jest jedną z kluczowych cytokin w rozwoju reakcji zapalnej. Pojawia się jako jedna z pierwszych od momentu zadziałania czynnika uszkadzającego i wpływa na uruchomienie kolejnych elementów składających się na odpowiedź zapalną [10]. Jej stężenie we krwi u chorych z udarem mózgu wydaje się być czułym parametrem określającym zapoczątkowanie obwodowej reakcji zapalnej na ostre niedokrwiłne uszkodzenie tkanek mózgu. Niektóre prace sugerują wzrost stężenia opisywanej cytokiny we krwi w krótkim czasie od wystąpienia udaru [4, 11], inne doniesienia świadczą przeciwnie takiemu stwierdzeniu [12, 13, 14]. Problem pozostaje więc otwarty.

Celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie, czy do rozwoju obwodowej reakcji zapalnej w odpowiedzi na ostre niedokrwienie tkanki nerwowej dochodzi w pierwszej dobie niedokrwiennego udaru mózgu.

Material i metody

Badaniom poddano łącznie 53 osoby. W celu porównania wartości TNF- α do grupy I zakwalifikowano 25 chorych (11 kobiet i 14 mężczyzn, mediana wieku 72 lata) z pierwszym w życiu lub kolejnym udarem niedokrwiennym mózgu, w pierwszej dobie udaru, z objawami z przedniego obszaru unaczynienia mózgu. Chorzy byli obciążeni czynnikami ryzyka udaru, takimi jak: nadciśnienie tętnicze i/lub cukrzyca typu 2 i/lub choroba wieńcowa i/lub dyslipidemia. Nie odnotowano u nich danych dla ostrej infekcji przy przyjęciu ani w okresie miesiąca przed kwalifikacją do badania, ostrego epizodu wieńcowego przy przyjęciu, ani w okresie roku przed kwalifikacją do badania. Nie stwierdzono też udaru mózgu przebytego w odstępie krótszym niż rok od obecnego epizodu, przewlekłych chorób o charakterze zapalnym, immunologicznym, choroby nowotworowej, danych dla ciężkiego uszkodzenia wątroby, nerek, serca, inwazyjnych procedur wykonywanych w ciągu roku poprzedzającego kwalifikację do badania.

Grupę II stanowiło 17 chorych (8 kobiet i 9 mężczyzn; mediana wieku 62 lata). Grupa ta była porównywalna pod względem wieku, rozkładu płci, czynników ryzyka do grupy I i objęta podobnymi kryteriami wykluczającymi.

Grupa III liczyła 11 osób (mediana wieku 32 lata) bez udaru mózgu, czynników ryzyka udaru, z kryteriami wykluczającymi, jak chorzy z grupy I i II. Była porównywalna pod względem rozkładu płci do obu poprzednich grup.

Na podstawie wywiadu, dokumentacji medycznej i/lub przyjmowanych leków przyjmowano, że pacjent choruje na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2 lub dyslipidemię. W szpitalu pomiary ciśnienia tętniczego krwi wykonywano 2-krotnie, na początku i na końcu wizyty – u chorych chodzących po co najmniej 10-minutowym odpoczynku w pozycji siedzącej. Świeżo wykryte nadciśnienie rozpoznawano wówczas, gdy 2-krotnie ciśnienie skurczowe wynosiło ≥ 140 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mmHg [15].

Świeżo wykrytą cukrzycę rozpoznawano wówczas, gdy poziom glikemii na czczo 2-krotnie wynosił ≥ 126 mg/dL lub 2-krotnie, o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku ≥ 200 mg/dL. Alternatywnym kryterium rozpoznania cukrzycy był poziom glikemii ≥ 200 mg/dL w 2 godziny po doustnym podaniu 75 g glukozy (test obciążenia glukozą) [16].

Za zaburzenia lipidowe uznawano podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i/lub LDL-cholesterolu, i/lub triglicerydów, i/lub obniżone stężenie HDL-cholesterolu w surowicy krwi [17]. Oceny parametrów gospodarki lipidowej dokonano w oparciu o normy laboratoryjne, wyznaczone przez Laboratorium Centralne SPSK nr 1 w Szczecinie.

Przy przyjęciu, w celu wykluczenia zawału mięśnia sercowego u każdego chorego z udarem wykonano EKG, oznaczono CK-MB, troponinę T w surowicy krwi.

U każdego pacjenta wykonano także morfologię, OB, CRP, układ krzepnięcia, aminotransferazy, mocznik, kreatyninę, jonogram, białko s-100 oraz badanie ogólne moczu. Rozpoznanie udaru niedokrwiennego mózgu stawiano

na podstawie wyniku tomografii komputerowej wykonanej przy przyjęciu oraz oceny stanu neurologicznego dokonywanej za pomocą skali NIHSS (*National Institutes of Health Stroke*): w pierwszej – NIHSS I, w drugiej – NIHSS II oraz dziesiątej dobie (NIHSS III) od wystąpienia pierwszych objawów udaru.

Ocena ekspresji TNF- α oraz powiązanych z nim uznanych parametrów zapalnych we krwi obwodowej

Ponieważ nie ma ustalonej normy dla stężenia TNF- α we krwi obwodowej, oceny tego parametru u wspomnianych 25 chorych z udarem (grupa I) dokonano w odniesieniu do wartości stwierdzonych u chorych z grupy II oraz osób z grupy III.

Oznaczenie ekspresji TNF- α we krwi

Celem oznaczenia stężenia TNF- α we krwi od każdej z osób zakwalifikowanych do badań (od chorych z udarem w pierwszej dobie od zachorowania) po uzyskaniu pisemnej zgody pobrano 4,7 mL krwi obwodowej na skrzep. Po odwirowaniu uzyskaną surowicę odlano do osobnej próbki i zamrożono w temperaturze -20°C do czasu wykonywania oznaczeń, których dokonano w oparciu o metodę *sandwich* ELISA z wykorzystaniem odczynników o wysokiej czułości, zgodnie z protokołem podanym przez producenta (Quantikine HS TNF- α). Stężenie TNF- α w uzyskanym materiale oceniano na podstawie zmierzonej jego gęstości optycznej przy długości fali 490 nm. Analizy dokonano na współpracującym z czytnikiem komputerze, wykorzystując oprogramowanie KCJunior (licencja nr 202676).

Inne parametry zapalne powiązane z TNF- α

Stężenie CRP, fibrynogenu oraz liczba leukocytów we krwi obwodowej należą do uznanych parametrów zapalnych stosowanych w codziennej praktyce. W przedstawianej pracy wzięto je pod uwagę jako pozostające w związku z wyżej wymienioną cytokiną [10]. W ocenie każdego z tych parametrów uwzględniono normy wyznaczone przez miejscowe laboratorium szpitalne, gdzie były one oznaczane: CRP $< 5\text{ mg/L}$; fibrynogen $150\text{--}480\text{ mg/dL}$; liczba leukocytów $4\text{--}10 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Analiza statystyczna

Analizy statystycznej dokonano w oparciu o program Statistica 6.0. Na podstawie testu Shapiro–Wilka wykazano, że rozkład stężenia TNF- α oraz białka s-100 istotnie odbiegał od rozkładu normalnego. Dlatego zastosowano testy nieparametryczne. Przedstawiono mediany stężenia TNF- α i białka s-100 oraz wartości minimalne i maksymalne. Do oceny różnic między grupami i wyodrębnionymi podgrupami, wykorzystano test U Manna–Whitneya. Do oceny zależności stężenia TNF- α i białka s-100 od wartości zmiennych ciągłych i porządkowych obliczano wartość współczynnika korelacji rang Spearmana (r). Istotność

różnic wartości zmiennych nominalnych pomiędzy porównywanymi grupami dla tabel 2×2 analizowano dokładnym dwustronnym testem Fishera. Wartości $p < 0,05$ przyjęto jako istotne statystycznie.

Badania przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (uchwała nr BN-001/139/05).

Wyniki

Stężenie TNF- α we krwi chorych w pierwszej dobie udaru niedokrwinnego mózgu (grupa I) oraz chorych z grupy II i III

W grupie I mediana stężenia TNF- α we krwi wynosiła $2,096$ (min. $0,88$ – maks. $13,829$) pg/dL , w grupie II i III odpowiednio: $2,609$ (min. $0,22$ – maks. $9,297$) i $2,671$ (min. $1,779$ – maks. $13,013$) pg/dL . Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w odniesieniu do stężenia opisywanej cytokiny we krwi (grupa I vs II $p = 0,2852$; grupa I vs III $p = 0,1151$; grupa II vs III $p = 0,6106$).

Czas od wystąpienia udaru a stężenie TNF- α we krwi obwodowej

Stężenie badanej cytokiny we krwi obwodowej u chorych z udarem pozostawało bez związku z czasem jaki upłynął od zachorowania do momentu pobrania krwi ($r = 0,01462$; $p = 0,9472$).

Stężenie TNF- α a stężenie CRP, fibrynogenu i liczba leukocytów we krwi chorych z grupy I

Nie stwierdzono zależności między stężeniem TNF- α we krwi a liczbą leukocytów (min. $5,2$ – maks. $13,9 \times 10^3/\mu\text{L}$, mediana = $8,8 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p = 0,9839$), stężeniem CRP (min. 0 – maks. $13,7\text{ mg/L}$, mediana = $1,9\text{ mg/L}$; $p = 0,1773$). Zależność taka występowała natomiast w odniesieniu do stężenia fibrynogenu ($p = 0,0108$), przy czym stężenie to nie przekraczało wartości prawidłowych (min. 250 – maks. 467 mg/dL , mediana 355 mg/dL).

Stężenie białka s-100 a stężenie CRP, fibrynogenu i liczba leukocytów we krwi chorych z grupy I

Żaden z wymienionych parametrów stanu zapalnego nie korelował ze stężeniem białka s-100. Zależność między stężeniem białka s-100 a liczbą leukocytów ($r = 0,2384$, $p = 0,2511$), stężeniem CRP ($r = 0,2154$; $p = 0,3355$), stężeniem fibrynogenu ($r = 0,0633$; $p = 0,7742$).

Stężenie białka s-100 a stężenie TNF- α we krwi chorych z grupy I

Mediana stężenia białka s-100 w badanej grupie chorych z udarem wynosiła $0,11$ (min. $0,034$ – maks. $0,448$) $\mu\text{g/L}$. Nie stwierdzono zależności między stężeniem TNF- α a poziomem białka s-100 w tej grupie chorych ($p = 0,3879$). Podobnie, grupy wyodrębnione na podstawie prawidłowych (podgrupa IA, $s\text{-}100 \leq 0,11\mu\text{g/L}$) i podwyższonych (podgrupa

IB, s-100 > 0,11 µg/L) stężeń białka s-100 nie różniły się od siebie istotnie pod względem stężenia TNF-α (podgrupa IA i IB odpowiednio 2,066 (min. 1,216 – maks. 8,92) i 2,2765 (min. 0,88 – maks. 13,829) pg/dL; $p = 0,3760$).

Wiek a stężenie TNF-α we krwi chorych z grupy I

Nie stwierdzono zależności poziomu TNF-α od wieku chorych ($r = 0,1427$; $p = 0,4960$). Takiej zależności również nie znaleziono, analizując chorych w podgrupach IA ($r = -0,0648$; $p = 0,8333$) i IB ($r = 0,1549$; $p = 0,6307$).

Wiek a stężenie białka s-100 we krwi chorych z grupy I

Wykazano istotną zależność między wiekiem analizowanych chorych z udarem a stwierdzanym u nich stężeniem białka s-100 we krwi ($r = 0,5287$; $p = 0,0066$).

Płeć a stężenie TNF-α we krwi chorych z grupy I

Wśród kobiet mediana stężenia TNF-α we krwi wynosiła 2,253 (min. 1,216 – maks. 13,829), a u mężczyzn 2,0525 (min. 0,88 – maks. 8,92) pg/dL. Nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu cytokiny u kobiet i mężczyzn ($p = 0,2021$).

Płeć a stężenie białka s-100 we krwi chorych z grupy I

Kobiety wyróżniały się istotnie większym, w porównaniu do mężczyzn, stężeniem białka s-100 we krwi – K i M odpowiednio 0,154 (min. 0,083 – maks. 0,448) i 0,066 (min. 0,034 – maks. 0,228) µg/L; $p = 0,0018$.

Nadciśnienie tętnicze a stężenie TNF-α we krwi chorych z grupy I

U chorych z nadciśnieniem tętniczym poziom TNF-α wynosił 2,253 (min. 0,88 – maks. 9,791) pg/dL, a u pacjentów bez nadciśnienia tętniczego 2,052 (min. 1,216 – maks. 13,829) pg/dL ($p = 0,1493$).

Cukrzyca typu 2 a stężenie TNF-α we krwi chorych z grupy I

U chorych z cukrzycą typu 2 poziom TNF-α wynosił 2,408 (min. 0,88 – maks. 9,791) pg/dL, a u pacjentów bez cukrzycy 2,066 (min. 1,216 – maks. 13,829) pg/dL ($p = 0,3744$).

Dyslipidemia a stężenie TNF-α we krwi chorych z grupy I

U chorych z dyslipidemią poziom TNF-α wynosił 2,1985 (min. 0,88 – maks. 13,829) pg/dL, a u pacjentów bez zaburzeń lipidowych 2,092 (min. 1,216 – maks. 3,023) pg/dL ($p = 0,4249$).

Dyskusja

Reakcja zapalna, rozwijająca się we krwi obwodowej w odpowiedzi na zjawiska zachodzące w obszarze ostrego niedokrwienia mózgu, wpływa na rozwój ogniska udarowego i przebieg udaru [6, 13, 18].

W niniejszej pracy nie stwierdzono, aby stężenie TNF-α we krwi obwodowej chorych w pierwszej dobie udaru niedokrwiennego różniło się istotnie od stwierdzanego u chorych bez udaru. Podobne obserwacje poczynili inni badacze [12, 13, 14], jakkolwiek część autorów sugeruje wzrost stężenia opisywanej cytokiny we krwi w krótkim czasie od wystąpienia udaru [4, 11]. U chorych analizowanych w badaniach własnych stężenie TNF-α pozostawało przez całą pierwszą dobę bez związku z czasem, jaki upłynął między wystąpieniem epizodu a wykonanym badaniem.

Jedną z kluczowych cytokin regulujących syntezę białek ostrej fazy, takich jak fibrynogen, CRP jest TNF-α. Pośrednio indukuje aktywność krwinek białych [10]. W badaniach własnych, u chorych w badanym okresie, nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem TNF-α a większością pozostałych analizowanych parametrów stanu zapalnego. Znaleziona zależność pomiędzy poziomem TNF-α a poziomami fibrynogenu, mieszczącymi się w normie, nie świadczy w przekonaniu autorów pracy o aktywacji procesów zapalnych i być może jest zjawiskiem przypadkowym. Ponadto stężenie białka s-100, jednego z markerów uszkodzenia bariery krew-mózg (*blood-brain barrier* – BBB) i tkanki nerwowej, także nie korelowało z parametrami stanu zapalnego w pierwszej dobie udaru. W świetle tych danych można wnioskować, że zaistnienie obwodowej reakcji zapalnej w odpowiedzi na ostre niedokrwienne uszkodzenie tkanek mózgu, nie jest kwestią pierwszych godzin od wystąpienia nagłej nieomagi krążenia mózgowego.

W przedstawionej pracy wzrost stężenia białka s-100 w pierwszej dobie udaru wiązał się z wyższym wiekiem chorych na udar oraz z wystąpieniem udaru u kobiet. Nie wykazano jednak, aby wzrost ten znalazł jednocześnie odbicie w stężeniu TNF-α w tych grupach chorych. Można to uznać za kolejny dowód na brak wczesnej (ocenianej w wymiarze godzin) obwodowej odpowiedzi zapalnej na uszkodzenie tkanek mózgu w przebiegu ostrego niedokrwienia.

W niniejszej pracy stężenie TNF-α nie różniło się istotnie w grupie chorych z udarem i nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 czy dyslipidemią, głównymi czynnikami ryzyka niedokrwienia mózgu, wiążącymi się jednocześnie z reakcją zapalną w ścianie naczyniowej, i grupie pacjentów z tymi czynnikami, ale bez udaru. Brak różnicy w stężeniu TNF-α między tymi grupami świadczy o tym, że nie doszło do wzrostu stężenia tej cytokiny na skutek udaru w pierwszych godzinach od jego wystąpienia. Nie stwierdzono także istotnej różnicy w stężeniu TNF-α między grupą I i II a grupą młodych zdrowych osób pozbawionych wyżej wymienionych czynników ryzyka udaru mózgu. Pozwala to przypuszczać, że czynniki te nie powodują wzrostu stężenia TNF-α, bądź też nasilenie reakcji zapalnej u chorych z tymi czynnikami jest zbyt małe, by znalazło to odzwierciedlenie w markerach reakcji zapalnej we krwi obwodowej [18, 19, 20]. Przesłanką do takiego stwierdzenia może być także fakt, że w grupie chorych z udarem stężenie wyżej wymienionej cytokiny było porównywalne wśród chorych obciążonych i pozbawionych uwzględnionych przez

autorów niniejszej publikacji czynników ryzyka. Czynniki te być może, nie powodują wzrostu stężenia TNF- α , bądź też nasilenie reakcji zapalnej jest zbyt małe, by znalazło to odzwierciedlenie w markerach reakcji zapalnej we krwi obwodowej [18, 19, 20].-

Na podstawie wyników badań własnych można sugerować, że w pierwszej dobie niedokrwiennej udaru mózgu obwodowe mechanizmy zapalne nie ulegają istotnej aktywacji, a także przypuszczać, że dotyczy to także obszaru niedokrwienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub dotyczy w niewielkim stopniu, jednak nie na tyle, aby uruchomić wspomniane mechanizmy obwodowe [21]. Opóźnienie to pozwala na podjęcie prób opracowania strategii prewencyjnej w odniesieniu do reakcji zapalnych w odpowiedzi na udar mózgu. Powinny być one zastosowane jednak w jak najwcześniejszej fazie ostrego incydentu niedokrwiennej w OUN.

Wniosek

W pierwszej dobie udaru niedokrwiennej nie dochodzi do istotnej obwodowej reakcji zapalnej na uszkodzenie tkanek mózgu. Zjawisko to pozwala na podjęcie prób opracowania metod wczesnej prewencji przeciwzapalnej, mającej na celu ograniczenie dodatkowego uszkodzenia niedokrwionej tkanki nerwowej przez aktywację procesów zapalnych.

Piśmiennictwo

- Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J.: Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg Neurol.* 2006, 66 (3), 232–245.
- Danton G.H., Dietrich W.D.: Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003, 62 (2), 127–136.
- Spencer S.J., Mouihate A., Pittman Q.J.: Peripheral inflammation exacerbates damage after global ischemia independently of temperature and acute brain inflammation. *Stroke.* 2007, 38 (5), 1570–1577.
- Sotgiu S., Zanda B., Marchetti B., Fois M.L., Arru G., Pes G.M. et al.: Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia. *Eur J Neurol.* 2006, 13 (5), 505–513.
- Hughes P.M., Allegrini P.R., Rudin M., Perry V.H., Mir A.K., Wissner C.: Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency is protective in a murine stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002, 22 (3), 308–317.
- Anuk T., Assayag E.B., Rostein R., Fusman R., Zeltser D., Berliner S. et al.: Prognostic implications of admission inflammatory profile in acute ischemic neurological events. *Acta Neurol Scand.* 2002, 106 (4), 196–199.
- Emsley H.C.A., Smith C.J., Gavin C.M., Georgiou R.F., Vail A., Barberan E.M. et al.: An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. *J Neuroimmunol.* 2003, 139 (1–2), 93–101.
- Szikszai Z., Fekete I., Imre S.G.: A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack and acute ischemic stroke patients: possible predictive value. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003, 28 (1), 51–57.
- Zaremba J., Skrobański P., Losy J.: Acute ischaemic stroke increases the erythrocyte sedimentation rate, which correlates with early brain damage. *Folia Morphol (Warsz).* 2004, 63 (4), 373–376.
- Coico R., Sunshine G.: Cytokines. In: *Immunology. A short course.* Ed. R. Coico, G. Sunshine. Wiley–Blackwell, New Jersey 2009, 165–181.
- Zaremba J., Losy J.: Early TNF- α levels correlate with ischaemic stroke severity. *Acta Neurol Scand.* 2001, 104 (5), 288–295.
- Farrease C., Mascarucci P., Zoia Ch., Cavarretta R., Frigo M., Begni B. et al.: Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999, 19 (9), 1004–1009.
- Intiso D., Zarrelli M.M., Lagioia G., Di Rienzo F., Checchia De Ambrosio C., Simone P. et al.: Tumor necrosis factor alpha serum level and inflammatory response in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci.* 2003, 24 (6), 390–396.
- Akyol A., Ozkul A., Yenisey C., Kiyiluglu N.: The relationship between protein C, protein S and cytokines in acute ischemic stroke. *Neuroimmunomodulation.* 2006, 13 (4), 187–193.
- 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003, 21 (6), 1011–1053.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2007. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt.* 2007, 8 (A), 1–49.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., Boysen G., Burell G., Cifkova R. et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis.* 2007, 194 (1), 1–45.
- Bautista L.E., Vera L.M., Arenas I.A., Gamarrá G.: Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2005, 19 (2), 149–154.
- Yamagishi S., Adachi H., Matsui T., Nakamura K., Enomoto M., Fukami A. et al.: Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an independent correlate of circulating tumor necrosis factor – α in a general population. *Clin Cardiol.* 2009, 32 (9), E29–E32.
- Hu F.B., Meigs J.B., Li T.Y., Rifai N., Manson J.E.: Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes.* 2004, 53 (3), 693–700.
- Emsley H.C.A., Smith C.J., Tyrrell P.J., Hopkins S.J.: Inflammation in acute ischemic stroke and its relevance to stroke critical care. *Neurocrit Care.* 2008, 9 (1), 125–138.

AGNIESZKA MATUSZEWSKA¹, MARIA MISTERSKA-SKÓRA¹, PIOTR WILAND^{1, 2}

ZIARNINIAK WEGENERA – WCZEŚNIE ROZPOZNANA POSTAĆ Z ZAJĘCIEM NEREK. JAK POPRAWIĆ WCZESNĄ WYKRYWALNOŚĆ CHOROBY?

A CASE OF EARLY RECOGNIZED WEGENER'S GRANULOMATOSIS WITH RENAL INVOLVEMENT. INSIGHTS FOR EARLY DIAGNOSIS

¹ Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademickiego Szpitala Klinicznego im. Mikulicza-Radeckiego
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Kierownik: dr hab. n. med., prof. AM *Piotr Wiland*

² Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Kierownik: dr hab. n. med., prof. AM *Piotr Wiland*

Summary

Systemic necrotic and granulomatous vasculitis presents with vascular involvement in almost every organ, manifesting with stenosis, ischemia, infarction, or hemorrhage [1]. The clinical picture depends on the kind and size of the involved vessels and on the activity of the inflammatory process. Wegener's granulomatosis is a necrotic, granulomatous inflammation of small vessels of the upper and lower airways and kidneys. We present the case of a 25-year-old male in whom the definitive diagnosis of Wegener's granulomatosis was achieved within five weeks from onset. Among the first symptoms were microinfarcts localized in the fingertips and the nail matrix; their nature was investigated with capillaroscopy.

Key words: capillaroscopy – Wegener's granulomatosis – early diagnosis.

Streszczenie

Grupa układowych, martwiczych i ziarniniakowych zapaleń naczyń zajmuje naczynia w każdym praktycznie narządzie wewnętrznym. Następstwem tego jest zwężenie, niedokrwienie, zawał lub krwotok do narządów ważnych dla życia [1]. Obraz kliniczny zależy od rodzaju i rozmiaru zajętych naczyń oraz aktywności procesu zapalnego. Ziarniniak Wegenera to martwicze, ziarniniakowe zapalenie

małych naczyń dotyczące górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Przedstawiono przypadek 25-letniego mężczyzny, u którego rozpoznanie ziarniniaka Wegenera ustalono w ciągu 5 tygodni od początku choroby. Do pierwszych objawów choroby należały objawy mikrozawałów w zakresie skóry opuszek palców rąk i macierzy podpałnokiowej, co było powodem wykonania badania kapilaroskopowego.

Hasła: badanie kapilaroskopowe – ziarniniak Wegenera – wczesne rozpoznawanie.

Wstęp

Kryteria diagnostyczne ziarniniaka Wegenera zostały stworzone w 1990 r. przez American College of Rheumatology. Należą do nich: obecność zmian zapalnych w obrębie nosa lub jamy ustnej, zmiany w obrazie radiologicznym płuc, patologiczny obraz osadu moczu oraz typowy obraz histopatologiczny tętnic [2]. Spełnienie co najmniej 2 z wymienionych kryteriów pozwala na postawienie rozpoznania z pewnością 88,2% i specyficznością 92% [3]. Na uwagę zasługuje stosunkowo długi czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania ziarniniaka Wegenera, wynoszący przeciętnie 8–12 miesięcy [4]. Biorąc pod uwagę ciężkość schorzenia oraz zależność pomiędzy rokowaniem a momentem rozpoznania i włączenia odpowiedniego leczenia [5], istotne wydaje się wczesne wykrywanie ziarniniaka Wegenera.

Opis przypadku

25-letni mężczyzna, dotychczas nie chorujący poważnie, został skierowany do reumatologa celem wykonania badania kapilaroskopowego w warunkach ambulatoryjnych z powodu pojawienia się zmian naczyniowych o charakterze mikrozawałów w obrębie opuszek palców rąk i pod płytką paznokciową. W wywiadzie od kilku tygodni występowały gorączki do 39°C z towarzyszącymi zlewnymi potami. Pacjent zgłaszał kaszel, występowała ropna i krwista wydzielina z nosa. W nocy pojawiały się bóle stawowo-mięśniowe, a nad ranem objawy zapalne ze strony stawów drobnych rąk z kilkugodzinną sztywnością poranną. Z powodu objawów z górnych dróg oddechowych pacjent leczony był ambulatoryjnie antybiotykami (cefuroksymem, azytromycyną, ciprofloksacyną) i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, bez uzyskania poprawy klinicznej. W badaniu kapilaroskopowym obserwowano jedynie wczesne zmiany (dylatacje ramienia żylnego pętli) mogące wskazywać na mikroangiopatię, co razem z obrazem makroskopowym mikrozawałów i zaczynających się pojawiać nadżerek w zakresie skóry opuszek palców nakazywało pilną diagnostykę w kierunku układowej choroby z zajęciem naczyń.

Pacjent w stanie średnio ciężkim został przyjęty w trybie pilnym do Kliniki Reumatologii. W badaniu fizykalnym układu ruchu stwierdzono bolesność i ograniczenie ruchomości stawów barkowych, bóle mięśniowe obręczy barkowej i biodrowej, bolesność i obrzęk stawów drobnych rąk oraz obecność mikrozawałów w zakresie opuszek pojedynczych palców i pod płytkami paznokciowymi. Badaniem internistycznym poza upośledzoną drożnością górnych dróg oddechowych i tkliwością palpacyjną w nadbrzuszu nie obserwowano istotnych odchyśleń od stanu prawidłowego.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono bardzo duże parametry stanu zapalnego, takie jak OB (73 mm/h), CRP (119 mg/L) i leukocytozę (23,4 tys./uL) oraz niedokrwistość (Hgb 12,3 g/dL). Miano przeciwciał cANCA metodą ELISA znacznie przekraczało normę i wynosiło 842,95 RU/mL (norma < 2 RU/mL). Nie wykryto pANCA, przeciwciał przeciwjądrowych ani czynnika reumatoidalnego. Aktywność kinazy kreatyny była prawidłowa. W badaniu ogólnym moczu zwracał uwagę krwinkomocz oraz białkomocz (0,46 g/dobę). Ponadto stwierdzono obecność krwi utajonej w kale.

Badanie radiologiczne zatok wykazało masywne polipowate zgrubienia błony śluzowej lewej zatoki szczękowej. Wykonano endoskopię laryngologiczną, w której stwierdzono owrzodzenie w zakresie lewego przewodu nosowego (pobrano materiał do badania). Audiometria wykazała lewostronny ubytek słuchu.

Tomografia komputerowa klatki piersiowej, USG serca i jamy brzusznej nie uwidoczniły istotnych patologii. Badanie kolonoskopowe wykazało obecność zmiany zapalnej dolnego odcinka jelita grubego o charakterze nadżerkowego zapalenia jelita, które było powodem pojawiania się okresowo świeżej krwi w stolcu.

Całość obrazu klinicznego, dodatni wynik przeciwciał cANCA oraz badanie histopatologiczne pobranego materiału z jamy nosowej pozwoliły ustalić ostateczne rozpoznanie ziarniniaka Wegenera. Diagnoza została również potwierdzona poprzez biopsję nerki, w której stwierdzono *glomerulonephritis mesangio-capillaris proliferativa diffusa* z obecnością aktywnych zmian martwiczych oraz formowaniem się półksiężyców o umiarkowanej aktywności i nasileniu.

W leczeniu zastosowano dożylnie wlewy metyloprednizolonu (500 mg przez 3 dni), a następnie cyklofosfamid (800 mg i.v.), uzyskując poprawę stanu ogólnego wyrażoną normalizacją temperatury, zmniejszeniem objawów zapalnych stawów rąk, złagodzeniem bólów mięśni, a w badaniach laboratoryjnych obniżenie OB i CRP do 23 mg/dL. Zalecono kontynuację sterydoterapii doustnie (metyloprednizolon 32 mg/dobę). Po okresie miesiąca podczas kontrolnej hospitalizacji w klinice stwierdzono ustąpienie zmian naczyniowych na opuszkach i normalizację laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego, zmniejszenie erytrocyturii. Podano drugi wlew cyklofosfamidu (1000 mg i.v.), nie obserwując wczesnych działań niepożądanych. Pacjent nadal ambulatoryjnie otrzymuje metyloprednizolon 28 mg/dobę. Planuje się kolejne wlewy cyklofosfamidu w odstępach 4-tygodniowych.

Omówienie

Trudności diagnostyczne w początkowym okresie ziarniniaka Wegenera wynikają często ze skrytego i niecharakterystycznego przebiegu. Choroba zwykle rozpoczyna się ogólnym osłabieniem, uczuciem zmęczenia, brakiem apetytu, utratą masy ciała. Występują gorączki, poty nocne, bóle mięśni i stawów. Bardzo rzadko występują obrzęki stawów. U ponad 70% chorych wśród pierwszych objawów stwierdzono zajęcie górnych dróg oddechowych [6]. Pojawiają się owrzodzenia przewodów nosowych, jamy nosowo-gardłowej z ropną i/lub krwistą wydzieliną. Na początku choroby w 50% przypadków ziarniniaka Wegenera stwierdza się przewlekłe zapalenie zatok [6], niereagujące na standardowe leczenie. Nierzadko towarzyszy mu surowicze lub ropne zapalenie ucha środkowego, co może prowadzić do upośledzenia słuchu. U 5% chorych pierwszym objawem jest utrata słuchu [7]. Zmiany płucne w przebiegu ziarniniaka Wegenera obserwuje się w początkowym okresie u połowy chorych [6]. Mogą objawiać się kaszlem (34%), krwiopluciem (18%), dusznością (7%), uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej (8%) [8]. Obraz radiologiczny wykazuje obecność guzkowatych zagęszczeń lub nacieków o średnicy 1–9 cm [3]. Są one zwykle obustronne i często mają charakter jamiasty. Rzadko obserwuje się wysięk w jamie opłucnowej czy powiększenie węzłów chłonnych w śródpiersiu i wnękach płuc. Zmiany w nerkach w początkowym stadium choroby występują tylko w 15% przypadków [6] i najczęściej przebiegają bezobjawowo. Stopniowo od postaci łagodnych

(mikroskopowy krwinkomocz, ogniskowe zmiany w biopsji) może dojść do szybko postępującego martwiczego zapalenia kłębuszków nerkowych z niewydolnością nerek. Objawy skórne obserwowane są w 50% przypadków ziarniniaka Wegenera [6] i mogą mieć obraz plamicy uniesionej (wynik wynaczynienia erytrocytów), rzadziej grudek, guzków podskórnych, owrzodzeń. U 40% chorych występują zmiany oczne: zapalenie nadtwardówki, twardówki, spojówek, błony naczyniowej czy przewodu łzowego, rzadziej objaw pseudo-guza w oczodole z wytrzeszczem. W 10% występują objawy zajęcia przewodu pokarmowego (ból brzucha, biegunki, krwawienia z owrzodzeń). Owrzodzenie okołoodbytnicze może wyprzedzać na 6 miesięcy zmiany w płucach.

U chorych na ziarniniaka Wegenera stwierdza się przyspieszone OB i białka CRP, leukocytozę, trombocytozę i niedokrwistość w krwi obwodowej. Charakterystyczna jest obecność przeciwciał cANCA, których czułość i specyficzność sięga 90–95%, szczególnie w okresie dużej aktywności choroby [3]. W połowie przypadków stwierdza się dodatni czynnik reumatoidalny.

Ziarniniak Wegenera występuje z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Przebieg choroby może być różny: od postaci łagodnej i ograniczonej do postaci uogólnionej o ostrym przebiegu z zagrożeniem życia. Chorzy w postaci uogólnionej nieleczeni umierają średnio po 5 miesiącach od momentu rozpoznania [9]. Rokowanie determinują wczesne rozpoznanie, zajęte narządy i włączenie odpowiedniego leczenia. Remisję uzyskuje się w 30–93% przypadków w zależności od zastosowanej terapii [10]. Czynnikiem złej prognozy są podeszły wiek, zajęcie procesem chorobowym wielu narządów. Szczególnie istotne jest uszkodzenie nerek. U pacjentów z zajęciem nerek 5-letnie przeżycie wynosi 70%, natomiast bez tych zmian wynosi 100% [11].

Ze względu na różnorodność objawów, chorzy we wczesnym stadium ziarniniaka Wegenera trafiają do wielu specjalistów. Zwykle najpierw jest to lekarz rodzinny, a następnie otolaryngolog, pulmonolog, reumatolog lub nefrolog, bardzo rzadko gastroenterolog czy okulista. Czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania ulega wydłużeniu z powodu niespecyficzności obrazu klinicznego. W piśmiennictwie nie znaleziono prac oceniających przydatność wczesnego wykrycia ziarniniaka Wegenera na dużych grupach pacjentów.

Park i wsp. [12], badając przypadki ziarniniaka Wegenera, stwierdzili, że średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania choroby wynosił 4 miesiące. U 4 pacjentów z 10 diagnozę postawiono po upływie miesiąca, u 3 po 3–4 miesiącach, u 2 po 6–7 miesiącach, a u 1 po 66 miesiącach od wystąpienia pierwszych symptomów choroby. Na późne wykrycie choroby u ostatniej osoby wpłynął łagodny przebieg, a tym samym skąpa liczba objawów. Najczęściej w początkowym stadium schorzenia występowały ropne zapalenie błony śluzowej nosa, zatok, uszu, które wiązane były z alergią lub infekcją. Brak poprawy po lekach objawowych oraz obecność powikłań w postaci

nawracających krwawień z nosa, owrzodzeń na błonach śluzowych lub perforacji przegrody nosa skłaniały lekarzy do pogłębienia diagnostyki. Krwinkomocz, guzkowate zagęszczenia lub nacieki w tkance płucnej, podwyższone wartości OB, niedokrwistość o niewyjaśnionej etiologii czy obecność przeciwciał ANCA decydowały o wykonaniu biopsji objętego procesem chorobowym narządu i rozpoznaniu na podstawie badania histopatologicznego ziarniniaka Wegenera.

Cassidy i wsp. [13], analizując 24 przypadki szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek na podstawie biopsji nerki, rozpoznał ziarniniak Wegenera u 11 z badanych. Średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia diagnozy wynosił 11 miesięcy. U większości pacjentów objawy wczesne były niecharakterystyczne: osłabienie, bóle stawów, objawy ze strony gardła, nosa, uszu sugerujące infekcję wirusową. Badaniem wskazującym na rozpoznanie ziarniniaka Wegenera było badanie ogólne moczu (krwinkomocz, białkomocz).

Podsumowując, należy uznać, że ziarniniak Wegenera jest chorobą rozpoczynającą się bardzo podstępnie. Zwykle są to objawy nawracającego ropnego nieżyty górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenia uszu, które są powszechne. Zastanawiający powinien być fakt nieskuteczności dotychczasowego leczenia, obecność krwawień lub owrzodzeń górnych dróg oddechowych. Należy pamiętać o konieczności wykonania podstawowych badań, takich jak RTG klatki piersiowej i badanie ogólne moczu, które mogą naprowadzić na właściwe rozpoznanie. Pomocne są również: OB, morfologia, stężenie kreatyniny i poziom przeciwciał cANCA w surowicy krwi. W świetle przedstawionego przypadku, zupełnie nieoczekiwanie znalazła swoje miejsce nieinwazyjna metoda oceny naczyń – kapi-laroscopia. Zajęcie drobnych naczyń przez proces chorobowy spowodował rzadki objaw mikrozawałów w zakresie opuszek palców i wałów paznokciowych (ryc. 1), co było powodem skierowania chorego na to mikroskopowe badanie.



Ryc. 1. Zmiany naczyniowe o charakterze mikrozawałów pod płytką paznokciową – ziarniniak Wegenera

Fig. 1. Wegener's granulomatosis: vascular lesions in the form of microinfarcts under the nail plate

Obraz kapilaroskopowy i makroskopowa ocena skóry palców wskazywały na proces chorobowy drobnych naczyń, co skłoniło badaczy do dalszej diagnostyki z podejrzeniem układowego zapalenia naczyń [14].

Piśmiennictwo

1. Kowal-Gierczak B.: Podziały kliniczne zapalnych chorób naczyń i ich implikacje terapeutyczne. *Post Med Klin.* 1995, 4 (1), 73.
2. Brzosko I., Przepiera-Będzak H., Brzosko M.: Układowe zapalenia naczyń. In: *Reumatologia kliniczna*. Ed. M. Brzosko. Wyd. PAM, Szczecin 2007, 134–137.
3. *Reumatologia kliniczna*. Ed. I. Zimmermann-Górska. PZWL, Warszawa 2009, 663–665.
4. Kucharz E.J., Kotulska A.: Układowe zapalenie naczyń – problemy diagnostyczne i terapeutyczne. *Twój Mag Med.* 2000, 27, 23–31.
5. Papadopoulos P.J., O'Brian R.J.: Wegener Granulomatosis. *emedicine*. medscape.com (2009).
6. *Choroby wewnętrzne*. Ed. A. Szczeklik. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, 1687–1690.
7. Kotulska A., Kucharz E.J.: Leczenie chorych na ziarniniakowość Wegenera. *Terapia.* 2007, 12 (203), 12–14.
8. Fauci A.S., Haynes B.S., Katz P., Wolff S.M.: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983, 98 (1), 76–85.
9. Molloy E.S., Langford C.A.: Advances in the treatment of small vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006, 32 (1), 157–172.
10. Mukhtyar C., Flossman O., Hellmich B., Bacon P., Cid M., Cohen-Terraert J.W. et al.: Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* 2008, 67, 1004–1010.
11. Phillip R., Luqmani R.: Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2008, (5 Suppl 51), 26, 94–104.
12. Park Y.B., Kim J.Y., Linton J.A., Jung H.J., Lee S.K., Shin D.H.: Clinicopathologic study of Wegener's granulomatosis with special emphasis on early lesions in 10 Korean patients. *Yonsei Med. J.* 2001, 42 (1), 46–54.
13. Cassidy M., Gaskin G., Savill J., Pusey C.D., Rees A.J.: Towards a more rapid diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Br Med J.* 1990, 301, 329–331.
14. Hunder G.G.: Vasculitis: diagnosis and therapy. *Am J Med.* 1996, 100 (Suppl. 2A), 37–45.

Komentarz

Ziarniniak Wegenera jest jednostką kliniczną charakteryzującą się ziarniniakowym zapaleniem naczyń górnych i dolnych dróg oddechowych oraz kłębuszkowym zapaleniem nerek. Zmiany skórne pod postacią grudek, pęcherzyków, wyczuwalnej palpacyjnie plamicy, owrzodzeń lub guzków podskórnych występują u około połowy pacjentów.

W pracy opisano nietypowy przebieg kliniczny ziarniniaka Wegenera (ZW) u młodego mężczyzny, u którego jednym z pierwszych objawów były zmiany mikrozawałowe na skórze opuszek palców i macierzy pod paznokciowej.

Niezbyt często udaje się ustalić rozpoznanie tej choroby w tak krótkim czasie od wystąpienia objawów. Przedstawiona jest standardowa diagnostyka chorego oraz typowe leczenie proponowane obecnie u chorych na ZW. Należy podkreślić, że ZW był dawniej chorobą śmiertelną, która prowadziła do zgonu w ciągu paru miesięcy od rozpoznania. Obecnie przyjmuje się, że leczenie glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem pozwala uzyskać remisję u około 75% chorych. Jednak u około 50% przypadków dochodzi do jednego lub wielu nawrotów. Zwykle udaje się uzyskać ponowną remisję.

dr hab. n. med., prof. PAM Marek Brzosko

MARCIN MILCHERT

**ZWIĄZEK POLIMORFIZMU *BsmI* GENU RECEPTORA DLA
WITAMINY D ORAZ STĘŻENIA WITAMINY D W SUROWICY
Z PRZEBIEGIEM REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW***

**ASSOCIATION BETWEEN *BsmI* VITAMIN D RECEPTOR GENE
POLYMORPHISM AND SERUM CONCENTRATION OF VITAMIN D
WITH PROGRESSION OF RHEUMATOID ARTHRITIS***

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM Marek Brzosko

Summary

Introduction: Vitamin D is an important modulator of the autoimmune process exerting its effects through the nuclear vitamin D receptor (VDR) with transcription factor properties. Mutations in the *VDR* gene may be important for vitamin D action on immunocompetent cells. Studies on the influence of serum levels of vitamin D and of vitamin D supplementation on rheumatoid arthritis (RA) activity, progression, and prognosis are sparse, limited to a few parameters, and often conflicting.

The aim of this study was (a) to assess the relationship between the presence of *BsmI VDR* gene polymorphism and RA susceptibility, activity, and progression; (b) to compare vitamin D serum concentration in RA patients and in the control group; (c) to correlate vitamin D concentration in serum, vitamin D substitution in patients, demographic data, disease duration, RA functional and radiologic grade, RA activity, and presence of some antibodies.

Material and methods: The study was performed in 102 RA patients treated at the Department of Rheumatology and Internal Diseases, Pomeranian Medical University in Szczecin (PAM), and at the Rheumatology Outpatient Clinic of the First Public Clinical Hospital. The control group consisted of 57 volunteers with no connective tissue

disease. 100 persons formed a control group for genetic tests. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the PAM.

Results: Low concentrations of vitamin D were found in RA patients and in the control group. Significantly lower serum concentrations of vitamin D were found in elderly patients. Elevated serum levels of 25(OH)D were associated with high functional status radiologic grades and with high RF levels. No significant correlation was found between *BsmI VDR* gene polymorphism and RA susceptibility or activity. *BsmI* polymorphism correlated only with RA functional status.

Conclusions: Vitamin D serum concentration and *BsmI VDR* gene polymorphism may show some correlation with RA activity and progression.

Key words: *BsmI VDR* gene polymorphism – vitamin D – rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Wstęp: Witamina D jest istotnym modulatorem procesów immunologicznych, działającym poprzez receptor jądrowy (VDR), o funkcjach czynnika transkrypcyjnego.

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Lekarskiego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: dr hab. n. med., prof. PAM Marek Brzosko. Oryginalny maszynopis obejmuje: 144 strony, 78 tabel, 5 rycin, 132 pozycje wykorzystanego piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Associate Prof. Marek Brzosko M.D., D.M. Sc. Habil. Original typescript comprises: 144 pages, 78 tables, 5 figures, 132 references.

Mutacje genu *VDR* mogą być istotne dla działania witaminy D na komórki immunokompetentne. Dostępne badania na temat wpływu stężenia i przyjmowania witaminy D na aktywność, progresję i prognozę w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) są nieliczne, obejmują niewiele zmiennych i często są sprzeczne.

Celem pracy było określenie związku występowania polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* z podatnością, aktywnością i przebiegiem RZS, ocena stężenia witaminy D w surowicy chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną oraz określenie związku między stężeniem w surowicy witaminy D i przyjmowaniem przez chorych witaminy D a danymi demograficznymi, czasem trwania choroby, stopniem zaawansowania czynnościowego i radiologicznego, aktywnością RZS i obecnością niektórych przeciwciał.

Material i metody: Badanie przeprowadzono u 102 chorych na RZS leczonych w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) i Przyklinicznej Poradni Reumatologicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 PAM. Grupę kontrolną stanowiło 57 ochotników bez rozpoznanych chorób układowych tkanki łącznej oraz 100 osób stanowiących grupę kontrolną dla badania genetycznego. Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej PAM.

Wyniki: Wykazano występowanie niskiego stężenia witaminy D zarówno u chorych na RZS, jak i w grupie kontrolnej oraz istotnie niższe stężenie witaminy D u chorych w starszym wieku. Wykazano istotnie częstsze występowanie wyższego stężenia 25(OH)D u chorych z wysokim stężeniem czynnika reumatoidalnego, wysokim stopniem zaawansowania radiologicznego i czynnościowego RZS. Nie stwierdzono istotnego związku występowania polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* z podatnością i aktywnością RZS, a jedynie niewielki związek z zaawansowaniem czynnościowym RZS.

Wnioski: Stężenie witaminy D w surowicy i występowanie polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* może wykazywać pewien związek z aktywnością i przebiegiem RZS.

H a s ł a: polimorfizm *BsmI* genu *VDR* – witamina D – reumatoidalne zapalenie stawów.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą autoimmunologiczną o nieznannej etiologii, która manifestuje się zapaleniem stawów z ich następowym uszkodzeniem, a także uszkodzeniem innych narządów [1].

Istotnymi czynnikami mającymi związek z aktywnością, progresją i rokowaniem w RZS są m.in.: stopień zaawansowania czynnościowego, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (HAQ), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), obecność i stężenie przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP), obecność i stężenie czynnika reumatoidalnego

(RF), stopień zaawansowania radiologicznego, obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) [2, 3].

Witamina D stanowi grupę rozpuszczalnych w tłuszczach steroidowych organicznych związków chemicznych o różnorodnych funkcjach. U ludzi aktywną postacią witaminy D jest 1 α ,25-dihydroksywitamina D (1,25(OH) $_2$ D). Aktywna postać witaminy D produkowana w nerkach ma działanie ogólnoustrojowe. Ta sama witamina produkowana pozanerkowo (np. w komórkach układu immunologicznego) działa wewnątrz produkującej ją komórki (autokrynnie) lub lokalnie (parakrynnie). Działania te nazywane są nieklasycznymi funkcjami witaminy D, takimi jak wpływ na proliferację, różnicowanie lub apoptozę komórek [4, 5]. Zarówno funkcje klasyczne (wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową), jak i nieklasyczne wywierane są poprzez receptor jądrowy (VDR), regulując bezpośrednio ekspresję genów [6].

Obecnie prowadzone badania koncentrują się głównie na znaczeniu stosowania witaminy D w profilaktyce pierwotnej wystąpienia chorób nowotworowych, autoimmunologicznych, sercowo-naczyniowych oraz na jej wpływie na przebieg tych chorób [7, 8, 9]. U wielu chorych na RZS wykazano niskie stężenie witaminy D w surowicy [10, 11]. W badaniach na dużych grupach osób nie potwierdzono wpływu stężenia witaminy D w surowicy na ryzyko wystąpienia RZS, pomimo pierwszych entuzjastycznych doniesień na ten temat [12]. Związek witamin D z aktywnością RZS potwierdzono w badaniach *in vitro* [13] i w badaniach na zwierzęcych modelach zapalenia stawów [14]. Badany jest wpływ stężenia [15, 16] i przyjmowania witamin D [17] u chorych na RZS.

Znaczenie polimorfizmów genu *VDR* w chorobach autoimmunologicznych jest intensywnie badane. Dotychczasowe doniesienia na temat związku polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* z aktywnością i przebiegiem RZS są nieliczne, otrzymano jednak zachęcające wyniki [18, 19].

Celem pracy było: 1. Określenie związku występowania polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* z podatnością, aktywnością i przebiegiem RZS. 2. Ocena stężenia witaminy D w surowicy chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną. 3. Określenie związku między stężeniem w surowicy witaminy D i przyjmowaniem przez chorych witaminy D a danymi demograficznymi, czasem trwania choroby, stopniem zaawansowania czynnościowego i radiologicznego, aktywnością RZS i obecnością niektórych przeciwciał.

Material i metody

W badaniu udział wzięli chorzy na RZS pozostający pod opieką Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) i Przyklinicznej Poradni Reumatologicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Szczecinie. Chorzy spełniali kryteria rozpoznania RZS wg American College of Rheumatology z 1987 r. [20]. Badanie przeprowadzono

Tabela 1. Ogólna charakterystyka chorych

Table 1. General characteristics of patients

Badana zmienna / Variable		n (%)	Średnia Mean	SD
Szybkość opadania krwinek czerwonych (mm/h) Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	< 28	51 (51,00%)	32,03	25,99
	≥ 28	49 (49,00%)		
Stężenie białka C-reaktywnego (mg/dL) C-reactive protein concentration (mg/dL)	< 10	49 (48,04%)	19,28	23,32
	≥ 10	53 (51,96%)		
Stopień zaawansowania czynnościowego wg ACR Functional status according to ACR	I	16 (16,16%)	–	–
	II	72 (72,73%)		
	III	11 (11,11%)		
	IV	0 (0,00%)		
Stopień zaawansowania radiologicznego wg Steinbrockera Radiologic grade according to Steinbrocker	I	16 (16,49%)	–	–
	II	20 (20,62%)		
	III	54 (55,67%)		
	IV	7 (7,22%)		
Stężenie czynnika reumatoidalnego (RU/mL) Rheumatoid factor concentration (RU/mL)	< 20 (nieobecny / absent)	25 (24,51%)	–	–
	20–200	45 (44,12%)		
	> 200	32 (31,37%)		
Stężenie przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (RU/mL) Anti-cyclic citrullinated peptide antibody concentration (RU/mL)	< 5 (nieobecne / absent)	32 (31,37%)	–	–
	5–200	41 (40,20%)		
	> 200	29 (28,43%)		
Obecność przeciwciał przeciwjądrowych Presence of anti-nuclear antibodies	obecne / present	23 (23,00%)	–	–
	nieobecne / absent	77 (77,00%)		
Przyjmowanie alfacalcydolu (lata) Alphacalcidol supplementation (years)		–	1,87	2,73
Dawka skumulowana alfacalcydolu (µg) Alphacalcidol cumulative dose (µg)		–	165	247
Przyjmowanie innych niż alfacalcydol witamin D (lata) Supplementation with vitamin D other than alphacalcidol (years)		–	0,58	1,60
Przyjmowanie wszystkich witamin D (lata) Supplementation with vitamin D of all kinds (years)		–	2,47	3,03
Przyjmowanie witamin D w czasie tygodnia przed oznaczeniem stężenia witaminy D / Supplementation with vitamin D in the week preceeding vitamin D concentration measurement	tak / yes	45 (56,56%)	–	–
	nie / no	36 (44,44%)		
Przyjmowanie alfacalcydolu w czasie tygodnia przed oznaczeniem stężenia witaminy D / Supplementation with alphacalcidol in the week preceeding vitamin D concentration measurement	tak / yes	31 (38,27%)	–	–
	nie / no	50 (61,73%)		
Przyjmowanie witamin D Supplementation with vitamin D	tak / yes	53 (65,43%)	–	–
	nie / no	28 (34,57%)		
Przyjmowanie alfacalcydolu Supplementation with alphacalcidol	tak / yes	43 (53,09%)	–	–
	nie / no	38 (46,91%)		

Tabela 2. Charakterystyka grupy kontrolnej dla oznaczenia stężenia witaminy D

Table 2. Characteristics of the control group for vitamin D concentration measurement

Badana zmienna/Parametr Variable/Parameter		n (%)
Płeć Gender	kobiety / females	47 (82,46%)
	mężczyźni / males	10 (17,54%)
Wiek kobiet (lata) Female age (years)	≤ 52	22 (46,81%)
	> 52	25 (53,19%)
Wiek mężczyzn (lata) Male age (years)	≤ 52	5 (50,00%)
	> 52	5 (50,00%)

u 102 chorych rasy kaukaskiej, 78 kobiet i 24 mężczyzn w wieku 23–79 lat (średnia 53,8 lat, SD 11,4). Czas trwania choroby wynosił od 1 roku do 35 lat (średnia 10,5 lat, SD 7,4). Ogólną charakterystykę chorych na RZS i grup kontrolnych przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Grupę kontrolną dla oznaczenia stężenia witaminy D stanowiło 57 zdrowych ochotników (47 kobiet i 10 mężczyzn) w wieku 21–79 lat (średnia 54,2 lat, SD 10,2). Grupa kontrolna nie różniła się od chorych na RZS pod względem płci ($p = 0,377$) i wieku ($p = 0,918$). Grupę kontrolną dla oznaczenia polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* stanowiła grupa populacyjna: materiał genetyczny pochodził z krwi pępowinowej 100 noworodków (41 płci żeńskiej i 59 płci męskiej).

Na wykonanie wymienionych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej PAM.

Stosowanymi przez chorych preparatami alfa-kalcydolu były Alfadiol i Alfa-kalcydol. Przyjmowanymi przez chorych innymi, nieaktywnymi witaminami D, były preparaty Calcium 500 D, Vitrum Calcium + Vitaminum D₃, Vicalvit D 400, Centrum, rzadziej pacjenci stosowali inne preparaty lub spożywali tłuste ryby.

W badaniu wykorzystano kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ. Wartość współczynnika rzetelności alfa Cronbacha dla pytań kwestionariusza HAQ u chorych na RZS w populacji województwa zachodniopomorskiego wynosi 0,93 [21]. Na potrzeby badania stworzono dodatkowo kwestionariusz, za pomocą którego przeprowadzono wywiad dotyczący przyjmowania preparatów witaminy D oraz przyjmowania tranu, spożywaniu tłustych ryb i opalania się na słońcu lub na solarium. Dane dotyczące stosowania preparatów witaminy D pochodziły z dokumentacji medycznej, jednak korygowano je, pytając pacjentów o rzeczywiste przyjmowanie zalecanych preparatów.

Okres zaawansowania czynnościowego oceniano wg klasyfikacji ACR z 1991 r. [20], a okres zaawansowania radiologicznego choroby ustalono wg klasyfikacji Steinbrockera [22, 23].

U chorych oznaczono stężenie CRP i szybkość opadania krwinek czerwonych. Oceniono obecność ANA w klasie IgG, stężenie RF w klasie IgM, stężenie anty-CCP w klasie IgG metodą ELISA. U osób z grupy badanej i grupy kontrolnej oznaczono stężenie witaminy D w postaci 25(OH)D i 1,25(OH)₂D metodą ELISA. Stężenie 1,25(OH)₂D w grupie pomniejszonej o osoby ze stężeniem 25(OH)D poniżej normy nazwano skorygowanym stężeniem 1,25(OH)₂D. Wprowadzono je, ponieważ przy niedoborze 25(OH)D wzrasta stężenie PTH, który kompensacyjnie powoduje wzrost stężenia 1,25(OH)₂D [24]. Surowicę na oznaczenie stężenia witaminy D, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, pobierano od pacjentów w okresie od początku października do końca kwietnia.

U pojedynczych chorych nie oznaczono stężenia 25(OH)D i 1,25(OH)₂D (3), przyspieszenia OB (2), obecności ANA (2), wartości wskaźnika HAQ (4), stopnia zaawansowania czynnościowego (3), radiologicznego (5) lub nie zebrano danych dotyczących przyjmowania witamin D (21), a u 4 osób z grupy kontrolnej nie oznaczono stężenia 1,25(OH)₂D, co jest przyczyną różnic w liczebności.

U chorych oraz w grupie kontrolnej określono polimorfizm *BsmI* genu *VDR* metodą PCR-RFLP (*polymerase chain reaction – restriction fragment length polymorphism*).

W obliczeniach statystycznych do porównań zmienności między poszczególnymi grupami zastosowano testy U Manna–Whitneya lub Kruskala–Wallisa. Zmienne ciągle sprawdzano na normalność rozkładów testem Kołmogorowa–Smirnowa. Do badania statystycznych zależności między zmiennymi nieciągłymi zastosowano test χ^2 Pearsona z poprawką Yatesa. W celu wyznaczenia zakresów wartości referencyjnych dla stężenia witamin D zastosowano test Kołmogorowa–Smirnowa dla dystrybuant rozkładów witamin D w grupie kontrolnej. W celu określenia związku między stężeniem witamin D i występowania polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* a zmiennymi związanymi z RZS (skorygowanymi pod względem wieku i płci) zastosowano model logistycznej regresji. W wynikach podano prawdopodobieństwo (*p*) i iloraz szans (*odd ratio – OR*) obliczony z 95% przedziałem ufności. Za różnice istotne przyjęto te, przy których *p* < 0,05. Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu STATA [24, 25].

Wyniki

Witamina D

Z uwagi na zachowaną normalność rozkładów w teście Kołmogorowa–Smirnowa, za referencyjne stężenia 25(OH)D i 1,25(OH)₂D uznano wyznaczone w grupie kontrolnej wartości średnie ± 1 SD. Wyniosły one odpowiednio 35,06–66,08 nmol/L i 49,58–129,39 pmol/L.

Stwierdzono istotną dodatnią korelację między stężeniem 1,25(OH)₂D a stężeniem 25(OH)D zarówno u chorych na RZS (*p* = 0,018), jak i w grupie kontrolnej (*p* = 0,018). U chorych przyjmujących alfa-kalcydol występowało istotnie wyższe stężenie 1,25(OH)₂D (*p* = 0,032). Stężenie 1,25(OH)₂D mniejsze niż wyznaczona wartość referencyjna występowało istotnie rzadziej u osób przyjmujących alfa-kalcydol w czasie tygodnia przed pobraniem krwi (*p* = 0,047). Nie wykazano istotnie częstszego występowania wysokich stężeń 1,25(OH)₂D u osób przyjmujących alfa-kalcydol. Stwierdzono istotnie wyższe stężenie 25(OH)D u osób przyjmujących inne niż alfa-kalcydol witaminy D w czasie tygodnia przed pobraniem krwi (*p* = 0,043).

U mężczyzn chorych na RZS stwierdzono istotnie wyższe średnie stężenie 25(OH)D w porównaniu z kobietami (*p* < 0,025). Nie stwierdzono tej różnicy w grupie kontrolnej.

Tabela 3. Porównanie stężenia 1,25(OH)₂D w zależności od wieku chorych

Table 3. 1,25(OH)₂D concentration depending on the age of patient

Parametry Parameters	Wiek (lata) Age (years)	n	Stężenie 1,25(OH) ₂ D / 1,25(OH) ₂ D concentration (pmol/L)				p*
			średnia / mean	SD	min.	max.	
Chorzy / Patients	≤ 52	39	95,22	41,62	32,10	176,50	< 0,005
	> 52	60	76,70	33,38	20,40	178,90	

* skorygowano pod względem płci / adjusted for gender

Tabela 4. Związek między występowaniem podwyższonych ponad wyznaczony zakres wartości referencyjnych wartości 25(OH)D a wysokim stężeniem RF u chorych

Table 4. Association between 25(OH)D concentration exceeding the reference range and high RF concentration in patients

Czynnik reumatoidalny Rheumatoid factor (RU/mL)	Stężenie 25(OH)D (nmol/L) 25(OH)D concentration (nmol/L)		OR*	CI 95%	p
	≤ 66,08	> 66,08			
	n (%)	n (%)			
≤ 200	55 (74,32%)	14 (66,00%)	1,00	1,34–12,85	0,014
> 200	19 (25,68%)	11 (44,00%)	4,14		

* skorygowane pod względem płci i wieku / adjusted for gender and age

Tabela 5. Związek między występowaniem podwyższonych ponad wyznaczony zakres wartości referencyjnych wartości 25(OH)D a stopniem zaawansowania czynnościowego reumatoidalnego zapalenia stawów

Table 5. Association between 25(OH)D concentration exceeding the reference range and rheumatoid arthritis functional status

Stopień zaawansowania czynnościowego Functional status	Stężenie 25(OH)D (nmol/L) 25(OH)D concentration (nmol/L)		OR*	CI 95%	p
	≤ 66,08	> 66,08			
	n (%)	n (%)			
I + II	66 (92,96%)	19 (76,00%)	1,00	1,03–4,01	0,039
III	5 (7,04%)	6 (24,00%)	2,04		

* skorygowane pod względem płci i wieku / adjusted for gender and age

Tabela 6. Związek między występowaniem podwyższonych ponad wyznaczony zakres wartości referencyjnych wartości stężenia 25(OH)D a stopniem zaawansowania radiologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów

Table 6. Association between 25(OH)D concentration exceeding the reference range and rheumatoid arthritis radiologic grade

Stopień zaawansowania radiologicznego Radiologic grade	Stężenie 25(OH)D (nmol/L) 25(OH)D concentration (nmol/L)		OR*	CI 95%	p
	≤ 66,08	> 66,08			
	n (%)	n (%)			
I + II	30 (43,48%)	5 (20,00%)	1,00	1,09–3,49	0,024
III	39 (56,52%)	20 (80,00%)	1,95		

* skorygowane pod względem płci i wieku / adjusted for gender and age

Brak było istotnych różnic w stężeniu 1,25(OH)₂D u chorych na RZS i w grupie kontrolnej w zależności od płci.

Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu 25(OH)D u chorych na RZS ani w grupie kontrolnej w zależności od wieku. U chorych ≤ 52. r.ż. występowało istotnie wyższe stężenie 1,25(OH)₂D w porównaniu do chorych > 52. r.ż. (tab. 3). Tej różnicy nie było w grupie kontrolnej.

Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu 25(OH)D i 1,25(OH)₂D u chorych na RZS w porównaniu do grupy kontrolnej. U mężczyzn chorych na RZS wykazano występowanie istotnie wyższych stężeń 25(OH)D w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,025$). U kobiet chorych na RZS nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu 25(OH)D w porównaniu do grupy kontrolnej. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn chorych na RZS brak było istotnych różnic w stężeniu 1,25(OH)₂D w porównaniu do grupy kontrolnej.

Stwierdzono istotną korelację między występowaniem mniejszego niż wyznaczony zakres wartości referencyjnych stężenia 25(OH)D ($< 35,06$ nmol/L) a wysokim stężeniem

CRP (współczynnik korelacji rang Spearmana = 0,21; $p = 0,044$). Nie stwierdzono istotnej korelacji między występowaniem większego niż wyznaczony zakres wartości referencyjnych stężenia 25(OH)D a stężeniem CRP.

Wykazano istotnie częstsze występowanie większego niż wyznaczony zakres wartości referencyjnych stężenia 25(OH)D u chorych z wysokim stężeniem RF, III stopniem zaawansowania czynnościowego i III stopniem zaawansowania radiologicznego (tab. 4–6).

U chorych mężczyzn stwierdzono istotną ujemną korelację między stężeniem 1,25(OH)₂D a stopniem zaawansowania czynnościowego (występowaniem I w porównaniu do II i III stopnia zaawansowania czynnościowego RZS) – tabela 7. U kobiet ($p = 0,525$) i w całej grupie ($p = 0,514$) nie stwierdzono tego związku.

Wykazano istotną ujemną korelację między skorygowanym stężeniem 1,25(OH)₂D a stopniem zaawansowania radiologicznego RZS: w wyższych stopniach zaawansowania radiologicznego występowało niższe skorygowane stężenie 1,25(OH)₂D (tab. 8).

Tabela 7. Związek między stężeniem 1,25(OH)₂D a stopniem zaawansowania czynnościowego reumatoidalnego zapalenia stawów u mężczyznTable 7. Association between 1,25(OH)₂D concentration and rheumatoid arthritis functional status in males

Stopień zaawansowania czynnościowego Functional status	Stężenie 1,25(OH) ₂ D (pmol/L) 1,25(OH) ₂ D concentration (pmol/L)			Współczynnik korelacji rang Spearmana Spearman's rank correlation coefficient	p
	n	średnia / mean	SD		
I	4	134,85	31,63	-0,53	0,008
II	17	78,42	30,34		
III	3	67,00	18,82		

Tabela 8. Związek między skorygowanym stężeniem 1,25(OH)₂D a stopniem zaawansowania radiologicznego reumatoidalnego zapalenia stawówTable 8. Association between adjusted 1,25(OH)₂D concentration and rheumatoid arthritis radiologic grade

Stopień zaawansowania radiologicznego Radiologic grade	Skorygowane stężenie 1,25(OH) ₂ D (pmol/L) Adjusted 1,25(OH) ₂ D concentration (pmol/L)			Współczynnik korelacji rang Spearmana Spearman's rank correlation coefficient	p
	n	średnia / mean	SD		
I	9	113,10	46,53	-0,25	0,046
II	11	89,77	37,74		
III	39	87,84	36,09		
IV	3	42,17	12,27		

Tabela 9. Średni czas trwania choroby w zależności od przyjmowania alfacalcydolu i przy kontroli stopnia zaawansowania radiologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów

Table 9. Alfacalcidol supplementation, rheumatoid arthritis radiologic grade, and mean disease duration

Przyjmowanie alfacalcydolu* Alfacalcidol supplementation*	Stopień zaawansowania radiologicznego** Radiologic grade**	n	Czas choroby / Disease duration	
			średnia / mean	SD
Nie / No	I	6	2,67	1,37
Tak / Yes		7	6,43	3,74
Nie / No	II	4	5,25	2,36
Tak / Yes		11	8,00	7,09
Nie / No	III	22	11,05	6,91
Tak / Yes		20	10,70	5,38
Nie / No	IV	3	12,00	8,19
Tak / Yes		3	24,33	9,71

* p dla czasu choroby w zależności od przyjmowania alfacalcydolu = 0,014 / p for disease duration according to alfacalcidol supplementation = 0,014

** p dla czasu choroby w zależności od stopnia zaawansowania radiologicznego = 0,0001 / p for disease duration according to radiologic grade = 0,0001

Tabela 10. Związek między częstością wystąpienia I i II w porównaniu do III stopnia zaawansowania czynnościowego reumatoidalnego zapalenia stawów a polimorfizmem BsmI genu VDR

Table 10. Association between the frequency of functional grade I + II and III and BsmI VDR gene polymorphism

Genotyp Genotype	Stopień zaawansowania czynnościowego Functional grade		OR	CI 95%	p
	I + II	III			
	n (%)	n (%)			
Bb + BB	40 (45,45%)	1 (9,09%)	1,00		
bB	48 (54,55%)	10 (90,91%)	2,92	1,01–8,44	0,048

Tabela 11. Związek między występowaniem podwyższonego ponad wyznaczony jako referencyjny zakres stężenia 25(OH)D a polimorfizmem BsmI genu VDR u chorych

Table 11. Association between 25(OH)D concentration exceeding the reference range and BsmI VDR gene polymorphism in patients

Genotyp Genotype	Stężenie 25(OH)D (nmol/L) 25(OH)D concentration (nmol/L)		OR	CI 95%	p
	≤ 66,08	> 66,08			
	n (%)	n (%)			
Bb	32 (43,24%)	4 (16,00%)	0,30	0,09–0,98	0,046
bB	38 (51,35%)	19 (76,00%)	2,50	0,87–7,19	0,090
BB	4 (5,41%)	2 (8,00%)	1,69	0,28–10,28	0,572

Nie stwierdzono istotnego związku między przyjmowaniem i dawką skumulowaną alfafalkacydolu, przyjmowaniem i czasem przyjmowania innych witamin D a szybkością OB, stężeniem CRP, wartością wskaźnika HAQ, stężeniem RF i anty-CCP, stopniem zaawansowania czynnościowego i radiologicznego, zarówno u kobiet, mężczyzn, jak i w całej badanej grupie.

Wykazano, że średni czas trwania choroby na poszczególnych stopniach zaawansowania radiologicznego był istotnie dłuższy u chorych przyjmujących alfafalkacydolu w porównaniu do chorych nieprzyjmujących alfafalkacydolu. Przyjmowanie alfafalkacydolu było związane z istotnie dłuższym czasem trwania choroby na danym stopniu zaawansowania radiologicznego, zanim nastąpiło przejście na inny stopień (tab. 9).

Chorzy przyjmujący witaminę D przez dłużej niż rok mieli istotnie dłuższy średni czas trwania choroby na poszczególnych stopniach zaawansowania czynnościowego w porównaniu do chorych przyjmujących witaminę D przez rok lub krócej ($p = 0,042$).

Polimorfizm *BsmI* genu *VDR*

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* w całej grupie chorych na RZS, u kobiet i mężczyzn w porównaniu do grupy kontrolnej.

Częstość występowania allelu b u chorych na RZS wynosiła 44%, allelu B – 56%. Częstość wystąpienia heterozygot wynosiła 61%. Częstość występowania polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* w grupie kontrolnej była zgodna z prawem równowagi Hardy'ego–Weinberga u kobiet ($p = 0,414$), jednak nie była zgodna w całej grupie ($p = 0,016$) i u mężczyzn ($p = 0,012$).

Stwierdzono istotnie częstsze występowanie III stopnia zaawansowania czynnościowego u chorych z genotypem bB uwarunkowanym polimorfizmem *BsmI* genu *VDR* w porównaniu do grupy chorych z genotypami bb i BB (tab. 10).

Stwierdzono istotnie rzadsze występowanie stężenia 25(OH)D większego niż wyznaczony zakres wartości referencyjnych ($> 66,08$ nmol/L) u chorych z genotypem bb uwarunkowanym polimorfizmem *BsmI* genu *VDR* (tab. 11).

Dyskusja

Pomimo dużego postępu w leczeniu chorób autoimmunologicznych, wyjaśnienie etiologii i patogenetycznych procesów immunologicznych jest nadal niepełne [26, 27]. Obecnie prowadzone badania epidemiologiczne w populacjach krajów europejskich wskazują na częstsze występowanie chorób autoimmunologicznych na obszarach, na których występują niedobory witamin D [28]. Niedobór witaminy D mógłby być jednym z czynników środowiskowych prowadzących u predysponowanych osób do rozwoju tych chorób [29, 30]. Immunomodulujące właściwości witaminy D mogą pełnić rolę w modyfikacji reakcji autoimmunologicznych [15].

Badania nad witaminą D są trudne z uwagi na konieczność uwzględnienia wielu czynników wpływających na jej stężenie. Grupa badanych chorych była zróżnicowana pod względem wieku, czasu trwania choroby, zaawansowania radiologicznego i czynnościowego RZS. U znacznej liczby chorych występowała wysoka aktywność zapalna choroby. Czynnik reumatoidalny występował u 75% chorych. Suplementację witamin D po rozpoznaniu RZS stosowało 66% chorych na RZS, a w czasie tygodnia przed oznaczeniem stężenia witaminy D przyjęcie witaminy D w jakiejkolwiek formie deklarowało jedynie 56%. Mediana lat stosowania alfafalkacydolu wyniosła jedynie 0,4. Wśród badanych chorych suplementacja witaminy D była często zalecana z uwagi na leczenie glikokortykosteroidami (GKS), stosowanymi w okresie wysokiej aktywności choroby w celu opanowania stanu zapalnego. Witamina D jest często stosowana u chorych na RZS, głównie jako profilaktyka wystąpienia osteoporozy w czasie leczenia GKS [19]. Najczęściej stosowaną postacią był alfafalkacydolu, w dawce 0,25 µg/dzień. W następnej kolejności pacjenci przyjmowali preparaty wapnia wzbogacone witaminą D w postaci cholekalcyferolu w dawce 500 j.m./dzień. Zaletą stosowania alfafalkacydolu jest to, że nie wymaga on hydroksylacji w nerkach. Jest to istotne u chorych na RZS, u których mogą częściej występować choroby nerek. Ta postać witaminy D jest również zalecana u chorych w starszym wieku, z uwagi na upośledzoną z wiekiem zdolność do hydroksylacji nerkowej [31].

Po opublikowaniu w 2004 r. przez *Merlino i wsp.* [32] doniesienia na temat mniejszej zapadalności na RZS u osób przyjmujących więcej witaminy D duże nadzieje wiązano z wprowadzeniem suplementacji diety w celu profilaktyki wystąpienia chorób autoimmunologicznych. Kolejne prace na dużych grupach pacjentów nie potwierdziły jednak tych obserwacji [12]. Wywołało to dyskusję na temat metodologii określania niedoborów witaminowych. Główny zarzut wobec pracy *Merlino i wsp.* [32] dotyczył tego, że niedobory witaminowe były określane wyłącznie za pomocą kwestionariuszy żywieniowych [12]. W późniejszych badaniach porównywano stężenie witaminy D w surowicy chorych ze zmiennymi dotyczącymi przebiegu i aktywności RZS [13, 33]. Wadą takiej metody jest konieczność uwzględnienia wpływu wielu czynników (diety, nasłonecznienia) na wynik oznaczenia stężenia witaminy D. W niniejszej pracy badano wpływ zarówno czynników dietetycznych, określanych za pomocą kwestionariuszy, jak i stężenia i skorygowanego stężenia witaminy D w surowicy na aktywność i przebieg RZS.

W celu dokładniejszego określenia oddziaływań witaminy D na RZS i z uwagi na to, że większość badanych chorych przyjmowała przewlekłe witaminę D pod postacią 1α(OH)D₃, zdecydowano się na oznaczenie zarówno 25(OH)D, jak i 1,25(OH)₂D. Badanie stężenia 1,25(OH)₂D w surowicy jest trudniejsze, droższe i rzadziej stosowane niż badanie stężenia 25(OH)D. Stężenie 25(OH)D zwykle dobrze określa niedobory witaminowe, ponieważ dodatkowo koreluje z witaminą dostarczaną w formie naturalnej

(biosynteza w skórze i pokarmy bogate w witaminę D, jak również suplementy diety zawierające cholekalcyferol i ergokalcyferol). Na stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w surowicy wpływa dodatkowo stosowanie preparatów aktywnej postaci witaminy D. Lokalnie syntetyzowana aktywna forma witaminy D ma oddziaływanie ogólnoustrojowe tylko w szczególnych, związanych z chorobami przypadkach. Ma to miejsce u chorych na RZS, nieswoiste zapalenia jelit, choroby limfoproliferacyjne, gruźlicę i sarkoidozę. Obserwuje się tam dodatkową, pozanerkową drogę syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w aktywowanych makrofagach i limfocytach. Ta dodatkowa droga aktywacji witaminy D nie jest regulowana mechanizmami ujemnego sprzężenia zwrotnego, jak to się dzieje w przypadku syntezy nerkowej. Reumatoidalne zapalenie stawów może być więc czynnikiem wpływającym na stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. W jego przebiegu celowe wydaje się więc badanie obu postaci witaminy D. Dodatkowo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wywiera bezpośrednie działania genomowe, w odróżnieniu od $25(\text{OH})\text{D}$ [6].

Interpretacja znaczenia różnic w stężeniu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest trudniejsza niż w przypadku $25(\text{OH})\text{D}$, z uwagi na wiele procesów regulujących syntezę aktywnej postaci witaminy D. Przy niedoborze $25(\text{OH})\text{D}$ wzrasta stężenie PTH, który kompensacyjnie powoduje wzrost stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [24].

W niniejszej pracy przy określaniu przyjmowania witaminy D uwzględniono stosowanie przez chorych witaminowych suplementów diety oraz diety bogatej w olej rybi. Wpływ diety bogatej w kwasy omega-3 na przebieg RZS był przedmiotem wielu badań, w których wykazywano korzyści ze stosowania takiej diety dla przebiegu choroby [34, 35]. Należy pamiętać, że tran jest naturalnym źródłem witaminy D.

Z uwagi na normalność rozkładów stężeń witamin D, wartości referencyjne wyznaczono na podstawie oznaczeń w grupie kontrolnej. Wyznaczone stężenie referencyjne dla $25(\text{OH})\text{D}$ (35,06–66,08 nmol/L) jest mniejsze od zakresu norm podawanego przez producenta testów do oznaczenia stężenia witaminy D, który wynosi 48–144 nmol/L [36]. Wpływ na tak dużą różnicę w wartościach referencyjnych mogło mieć pobieranie materiału do badania w okresie niedostatecznego nasłonecznienia. Ekspozycja na słońce, z uwagi na różnice w zależności od szerokości geograficznej, powinna być uwzględniana w badaniach nad znaczeniem witaminy D w rozwoju chorób.

W badaniu stwierdzono istotną dodatnią korelację między stężeniem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a stężeniem $25(\text{OH})\text{D}$. Stężenie $25(\text{OH})\text{D}$, będącej substratem reakcji, wpływa na stężenie produktu końcowego. Pomimo tego, że w komórkach pacjentów chorych na RZS opisano istnienie dodatkowych dróg powstawania $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, niepodlegających regulacji na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego [4], wykazano zachowanie podstawowej zależności między stężeniem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a stężeniem $25(\text{OH})\text{D}$.

Nie stwierdzono różnic w stężeniu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w zależności od czasu trwania choroby. Dłuższy czas trwania

choroby, jako związany z wyższym stopniem zaawansowania czynnościowego, mógłby wpływać na mniejszą aktywność ruchową chorych i mniejszą ekspozycję na promieniowanie słoneczne [37], a w konsekwencji na mniejsze stężenie witaminy D. Większość badanych chorych miała jednak II stopień zaawansowania czynnościowego RZS, co mogło wpłynąć na brak zdecydowanych różnic w ich aktywności fizycznej.

W badaniu wykazano występowanie istotnie niższego stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u chorych starszych, przy braku tej zależności dla $25(\text{OH})\text{D}$. Za przyczynę obniżania się stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ z wiekiem uważa się upośledzenie przemian witaminy D w postać aktywną [38]. W zaleceniach co do suplementacji witaminy D u ludzi starszych podkreśla się konieczność stosowania aktywnych metabolitów witaminy D [6]. Częsty niedobór $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u ludzi starszych może sprawiać trudności diagnostyczne wynikające z podobieństwa objawów RZS wieku starszego do objawów niedoboru witaminy D. Obejmują one m.in.: ból kości i stawów, osłabienie, zmniejszenie odporności [5].

Niskie stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ występowało istotnie rzadziej u osób przyjmujących alfakalcydol w czasie tygodnia przed pobraniem krwi na oznaczenie stężenia witamin D w surowicy. Przyjmowanie alfakalcydolu było więc efektywne, ponieważ przyczyniło się do istotnie rzadszego występowania obniżonego stężenia aktywnej postaci witaminy D. Stosowanie suplementacji alfakalcydolu w dawce 0,25 µg/dobę nie prowadziło jednak do istotnie częstszego przekroczenia wartości referencyjnej stężenia witaminy D. Żaden z pacjentów nie osiągnął stężenia witaminy D uznawanego za toksyczne. Przyjmowanie witaminy D w zalecanych dawkach skutecznie zmniejszało ryzyko wystąpienia jej niskiego stężenia, nie powodując jednocześnie istotnie częstszego przekroczenia górnej granicy stężenia referencyjnego. Wyniki tego badania potwierdzają brak ryzyka przedawkowania alfakalcydolu przy stosowaniu dawki 0,25 µg/dobę. Obecnie podkreśla się jednak konieczność stosowania wyższych dawek alfakalcydolu (do 1 µg/dobę). W dotychczasowych badaniach nad immunosupresyjnym działaniem witaminy D z zastosowaniem jej wysokich dawek (alfakalcydol 2 µg/dobę) jedynie u pojedynczych pacjentów osiągnęto stężenia witaminy D wymagające obniżenia dawki [17].

Stężenie witamin D u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i w grupie kontrolnej

Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu $25(\text{OH})\text{D}$ i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u chorych na RZS w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazane w badaniach epidemiologicznych skojarzenie niedoborów witaminowych w danym rejonie ze zwiększoną zapadalnością na choroby autoimmunologiczne zachęca do dalszych badań nad charakterem tych zależności. Było tak m.in. w przypadku badań nad zapadalnością na cukrzycę typu 1 [28], stwardnienie rozsiane [39], a także RZS, gdzie znaczący odsetek pacjentów ma niskie stężenie witaminy D w surowicy [10]. U chorych na RZS

wykazywano również występowanie niższego w porównaniu do grupy kontrolnej stężenia obu postaci witaminy D [10, 11]. W niniejszym badaniu nie potwierdzono istnienia istotnie niższego stężenia witaminy D w całej grupie chorych na RZS ani częstszego występowania niedoborów. Pacjenci przyjmowali jednak efektywną suplementację witaminy D. Stężenie 25(OH)D u mężczyzn było nawet wyższe niż w grupie kontrolnej. Chorzy bardzo rzadko zgłaszali korzystanie z kąpeli słonecznych lub z solarium. Trudno jednak oszacować całkowitą ekspozycję na światło słoneczne, która mogła być większa u mężczyzn, co tłumaczyłoby u nich wyższe stężenie 25(OH)D. Nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe jest potwierdzona w wielu chorobach autoimmunologicznych: w toczeniu rumieniowatym układowym (TRU), zapaleniu skórno-mięśniowym czy zespole Sjögrena [40]. Jednym z podstawowych zaleceń w tych chorobach jest unikanie ekspozycji na światło słoneczne. Jednak coraz więcej badań potwierdza korzystny wpływ promieniowania ultrafioletowego na przebieg chorób autoimmunologicznych, takich jak stwardnienie rozsiane i cukrzyca typu 1 [41]. Udowodniono nawet korzystny wpływ oddziaływania promieniowania ultrafioletowego o wąskim zakresie długości fal (340–400 nm) na przebieg TRU [42] natomiast brak jest dowodów na indukcję aktywności choroby przez światło słoneczne w RZS.

W badaniu wykazano istotnie niższe stężenie 1,25(OH)₂D u chorych na RZS w wieku > 52 lat, przy braku takiej zależności w grupie kontrolnej. Chorzy na RZS w starszym wieku byli więc szczególnie narażeni na niedobór aktywnej postaci witaminy D. Kröger i wsp. [10] zmniejszone stężenie 1,25(OH)₂D przypisywali zaburzeniom przemian 25(OH)D w postacią aktywną u chorych na RZS. W interpretacji wyników należy również wziąć pod uwagę mniejszą ekspozycję na światło słoneczne starszych osób chorych na RZS, co związane jest z pogorszeniem ogólnej sprawności. Als i wsp. [11] obniżenie stężenia 25(OH)D u chorych na RZS wiąźali z ograniczeniem aktywności ruchowej spowodowanej zwiększoną aktywnością choroby.

Związek stężenia witamin D z aktywnością i przebiegiem reumatoidalnego zapalenia stawów

Uzyskane wyniki potwierdziły pewien związek stężenia witaminy D w surowicy z przebiegiem RZS. Większość istotnych obserwacji dotyczyła stężenia 25(OH)D, w odróżnieniu od stężenia 1,25(OH)₂D. Stwierdzono istotnie częstsze występowanie wysokiego stężenia 25(OH)D u chorych z wysokim stężeniem RF, III stopniem zaawansowania czynnościowego i III stopniem zaawansowania radiologicznego. Związek wysokich stężeń 25(OH)D, której stężenie zależy głównie od biosyntezy zależnej od ekspozycji na słońce i od diety, z wysokim stopniem zaawansowania RZS i niekorzystnym rokowniczo wysokim stężeniem RF nie został do tej pory zaobserwowany. Najprostszym wytłumaczeniem tej zależności wydaje się częstsze stosowanie suplementacji witaminy D (korelujące dodatnio z przyjmowaniem GKS) przez pacjentów z bardziej zaawansowaną

chorobą i z niekorzystnym rokowniczo wyższym stężeniem RF. Obserwacja ta otwiera również spekulacje nad możliwością upośledzenia przemian 25(OH)D do aktywnej witaminy D w RZS.

Nie wykazano związku stężenia aktywnej postaci witaminy D z większością analizowanych zmiennych związanych z aktywnością i przebiegiem RZS (z wartością wskaźnika HAQ, szybkością OB, stężeniem CRP, RF i anty-CCP, obecnością ANA i stopniem zaawansowania czynnościowego). Jedynie u mężczyzn stwierdzono istotnie wyższe stężenie 1,25(OH)₂D w niższych stopniach zaawansowania czynnościowego RZS. Po analizie skorygowanego stężenia 1,25(OH)₂D stwierdzono, że jest ono istotnie niższe w wyższych stopniach zaawansowania radiologicznego RZS. Pomimo analizy wielu czynników mających znaczenie w ocenie aktywności i przebiegu RZS, nie wykazano jednak związku stężenia aktywnej postaci witaminy D z pozostałymi zmiennymi.

Wcześniejsze badania na temat wpływu witaminy D na przebieg RZS były przeprowadzane głównie *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych i dotyczyły głównie związku stężenia markerów stanu zapalnego ze stężeniem witamin D w surowicy [13]. Podobnie ukierunkowane były nieliczne badania przeprowadzone u ludzi [16, 17]. W dotychczasowych doniesieniach dotyczących wpływu witaminy D na przebieg RZS analizowano ograniczoną liczbę zmiennych związanych z chorobą. Cutolo i wsp. [16] badali jedynie wartość wskaźnika DAS28 w zależności od stężenia 25(OH)D. Oelzner i wsp. [13] oznaczali stężenie CRP, IL-1β, IL-6 oraz rozpuszczalnego receptora dla IL-2, porównując je do stężenia 1α(OH)D₃. Andjelkovic i wsp. [17] badali szereg parametrów, takich jak: liczba bolesnych oraz obrzękniętych stawów, szybkość OB, stężenie CRP, obecność RF i wartość pojedynczych wskaźników aktywności choroby, w porównaniu do stosowania suplementacji 1α(OH)D₃. Jednak krótki okres obserwacji w tym badaniu, mała liczba pacjentów i brak grupy kontrolnej nie pozwalają na jednoznaczną ocenę roli witaminy D dla modyfikacji procesu zapalnego.

Związek przyjmowania witamin D z aktywnością i przebiegiem reumatoidalnego zapalenia stawów

Przyjmowanie przez chorych witamin D nie wpływało istotnie na aktywność ani przebieg choroby.

Analizie poddano średni czas trwania choroby na poszczególnych stopniach zaawansowania czynnościowego u chorych stosujących suplementację witaminy D dłużej niż rok w porównaniu do chorych stosujących suplementację witaminy D przez rok lub krócej. Wykazano, że czas ten był istotnie dłuższy u chorych stosujących przewlekłą suplementację witaminy D. Przyjmowanie witaminy D związane było jednak najczęściej ze stosowaniem glikokortykosteroidów, więc to ich działanie, a nie witaminy D, mogło mieć wpływ na przebieg choroby. Pomimo braku jednoznacznych badań nad wpływem stosowania GKS na hamowanie progresji RZS, istnieją podstawy do wyciągania takich wniosków [43].

Występowanie polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w porównaniu do grupy kontrolnej

Częstość występowania polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* w grupie kontrolnej była zgodna z prawem równowagi Hardy'ego–Weinberga u kobiet, przy braku zgodności w całej grupie i u mężczyzn. Zaobserwowany rozkład częstości występowania poszczególnych allelów polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* był jednak dokładnie taki sam, jak obserwowany przez *Hustmyer i wsp.* [44] w badaniu przeprowadzonym u osób rasy kaukaskiej (USA). Częstość wystąpienia heterozygot była również zbliżona do otrzymanej w cytowanym badaniu wartości 55%. Wśród osób rasy czarnej i żółtej występują znaczne różnice w częstości występowania obu alleli (odpowiednio 21% i 6% dla allelu b) [44].

Pomimo istnienia doniesień na temat związku występowania różnych genotypów uwarunkowanych polimorfizmem *BsmI* genu *VDR* z zapadalnością na choroby autoimmunologiczne [45], w badanej grupie chorych na RZS nie potwierdzono tych obserwacji. Spośród badanych do tej pory u chorych na RZS polimorfizmów genu *VDR* [46, 47] wykazano związek występowania genotypu FF uwarunkowanego polimorfizmem *FokI* genu *VDR* z zapadalnością na RZS w grupie 100 chorych rasy kaukaskiej, populacji francuskiej [47]. Wyniki badania w grupie 62 chorych rasy kaukaskiej, populacji niemieckiej nie były istotne, choć przy zaznaczonej tendencji do związku występowania genotypu bB uwarunkowanego polimorfizmem *BsmI* genu *VDR* i tT uwarunkowanego polimorfizmem *TaqI* genu *VDR* z większą zapadalnością na RZS [46].

Związek występowania polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* z aktywnością i przebiegiem reumatoidalnego zapalenia stawów

Pomimo analizy wielu czynników mających znaczenie w ocenie aktywności i przebiegu RZS, stwierdzono jedynie istotnie częstsze występowanie III stopnia zaawansowania czynnościowego u chorych z genotypem bB uwarunkowanym polimorfizmem *BsmI* genu *VDR* w porównaniu do chorych z genotypami bb i BB. Dotychczasowe doniesienia na temat związku obecności polimorfizmów genu *VDR* z aktywnością i przebiegiem RZS są nieliczne, zawierają jednak zachęcające wyniki [18]. W 2006 r. *Rass i wsp.* [19] w grupie 64 chorych leczonych w ośrodku węgierskim zaobserwowali, że genotyp bb uwarunkowany polimorfizmem *BsmI* istotnie dodatnio koreluje z wysokim stężeniem RF. Autorzy sugerowali możliwość niekorzystnego przebiegu choroby u pacjentów z tym genotypem, ponieważ wysokie stężenie RF wiąże się z większą aktywnością RZS [19]. W opublikowanej w maju 2007 r. pracy *Gómez-Vaquero i wsp.* [18] wykazali przeciwnie, że to genotypy BB i Bb, uwarunkowane tym polimorfizmem, skojarzone są z większą aktywnością choroby. To badanie, przeprowadzone na grupie 123 kobiet narodowości hiszpańskiej, obejmowało wiele istotnych dla przebiegu RZS zmiennych. Wśród nich istotność uzyskano dla wysokich wartości wskaźnika

HAQ, przyspieszonego OB, dawki aktualnej i skumulowanej GKS oraz ilości przyjmowanych leków modyfikujących przebieg choroby.

U pacjentów rasy żółtej nie wykazano związku występowania polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* z obecnością nadżerek na powierzchniach stawowych w przebiegu RZS [48]. Skojarzenie genotypu BB uwarunkowanego polimorfizmem *BsmI* i genotypu tt uwarunkowanego polimorfizmem *TaqI* genu *VDR* u pacjentów z epitopem SE antygeny HLA opisano jako skojarzone z wcześniejszym początkiem choroby [18].

Rezultaty trzech wcześniejszych badań nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie związku przebiegu RZS z występowaniem polimorfizmu *BsmI* [18, 19, 48]. Otrzymane w tym badaniu wyniki nie pozwalają na zdecydowane poparcie wcześniejszych doniesień. Jednak wykazanie istotnie częstszego występowania wysokiego stopnia zaawansowania czynnościowego u chorych z genotypem bB uwarunkowanym polimorfizmem *BsmI* genu *VDR* może mieć związek z obserwacją *Gómez-Vaquero i wsp.* [18] o większej aktywności RZS u chorych z genotypem BB i bB, co zachęca do dalszych badań na ten temat.

Wyniki niniejszej pracy wskazują na rzadsze występowanie wysokiego stężenia 25(OH)D u chorych z genotypem bb uwarunkowanym polimorfizmem *BsmI* genu *VDR*. W dotychczasowych doniesieniach na temat związku niedoboru witaminy D lub wywołanych nim chorób z polimorfizmem *BsmI* genu *VDR* najczęściej raportowano brak związku albo skojarzenie występowania allelu B z niskim stężeniem witaminy D. Wszystkie te badania przeprowadzane były na populacjach azjatyckich lub afrykańskich [49].

Witamina D, obok typowego oddziaływania na gospodarkę mineralną, może wykazywać działanie immunomodulujące. Otwartym pytaniem pozostaje, czy obiecujące wyniki badań nad immunomodulującym działaniem witaminy D w RZS prowadzonymi in vitro i na modelach zwierzęcych znajdują odzwierciedlenie w korzystnych wynikach leczenia u ludzi.

Stosowanie i badanie roli witaminy D w chorobach autoimmunologicznych napotyka problem w postaci braku możliwości zwiększania dawki aktualnie stosowanych preparatów in vivo, ponieważ niesie to ze sobą niebezpieczeństwo przedawkowania. Dawka kalcytriolu konieczna do utrzymania prawidłowej gospodarki wapniowo-fosforanowej jest dużo mniejsza niż dawka określona w badaniach laboratoryjnych jako skuteczna do wywierania działań genomowych [31]. Trwają prace nad zsyntetyzowaniem analogów witaminy D pozbawionych działania hiperkalcemizującego, przy zachowanym znaczącym działaniu genomowym [51]. Z obecnie dostępnych preparatów witamin D, korzystny pod tym względem profil wydaje się mieć alfakalcydol, ponieważ przy niewielkim działaniu hiperkalcemizującym wywiera pewne efekty genomowe [17]. W leczeniu stosowane są już zewnętrznie analogi witaminy D – głównie w dermatologii, np. w łuszczycy [52].

Stężenie witaminy D w surowicy wykazuje pewien związek ze zmiennymi związanymi z aktywnością i przebiegiem RZS. Wyjaśnienie charakteru i mechanizmów tych zależności wymaga dalszych badań.

Wnioski

1. Nie stwierdzono istotnego związku występowania polimorfizmu *BsmI* genu *VDR* z podatnością i aktywnością RZS.
2. Wykazano występowanie niskiego stężenia witaminy D zarówno u chorych na RZS, jak i w grupie kontrolnej oraz istotnie niższe stężenie witaminy D u chorych w starszym wieku.
3. Wykazano istotnie częstsze występowanie wyższego stężenia 25(OH)D u chorych z wysokim stężeniem RF, wysokim stopniem zaawansowania radiologicznego i czynnościowego RZS.

Piśmiennictwo

1. *Genovese M.C.*: Treatment of rheumatoid arthritis. In: Kelly's textbook of rheumatology. Ed. G.S. Firestein. Saunders Elsevier, Philadelphia 2009, vol. II, 1119–1143.
2. *del Val del Amo N., Ibanez Bosch R., Fito Manteca C., Gutierrez Polo R., Loza Cortina E.*: Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol.* 2006, 24, 281–286.
3. *Turesson C., Jacobsson L.T., Sturfelt G., Matteson E.L., Mathsson L., Rönnelid J.*: Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007, 66, 59–64.
4. *Hewison M., Burke F., Evans K.N., Lamas D.A., Sansom D.M., Lin P. et al.*: Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007, 103, 316–321.
5. *Pludowski P., Wójcik M., Lorenc R., Karczmarewicz E.*: Aktywny metabolit witaminy D – 1,25-dihydroxywitamina D – interpretacja kliniczna badań, standardy diagnostyczne 2008. *Standardy Med.* 2008, 5, 184–191.
6. *Holick M.F.*: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004, 80, 1678S–1688S.
7. *Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M.*: 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2009, 205, 255–260.
8. *Beer T.M., Eilers K.M., Garzotto M., Egorin M.J., Lowe B.A., Henner W.D.*: Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003, 21, 123–128.
9. *Bogaczewicz J., Sysa-Jędrzejowska A., Arkuszewska C., Hawro T., Ząbek J., Karczmarewicz E. et al.*: Potrzeba suplementacji witaminy D u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia.* 2008, 4, 223–229.
10. *Kröger H., Penttilä I.M., Alhava E.M.*: Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1993, 22 (4), 172–177.
11. *Als O.S., Riis B., Christiansen C.*: Serum concentration of vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1987, 6, 238–243.
12. *Costenbader K.H., Feskanich D., Holmes M., Karlson E.W., Benito-Garcia E.*: Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* 2008, 67, 530–535.
13. *Oelzner P., Franke S., Müller A., Hein G., Stein G.*: Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 1999, 38, 841–847.
14. *Cantorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F.*: 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr.* 1998, 128, 68–72.
15. *Cutolo M., Otsa K., Uprus M., Paolino S., Serio B.*: Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2007, 7, 59–64.
16. *Cutolo M., Otsa K., Laas K., Yprus M., Lehtme R., Secchi M.E. et al.*: Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol.* 2006, 24 (6), 702–704.
17. *Andjelkovic Z., Vojinovic J., Pejnovic N., Popovic M., Dujic A., Mitrovic D. et al.*: Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 α (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1999, 17, 453–456.
18. *Gómez-Vaquero C., Fiter J., Enjuanes A., Nogués X., Díez-Pérez A., Nolla J.M.*: Influence of the *BsmI* polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. *J Rheumatol.* 2007, 34, 1823–1826.
19. *Rass P., Pákozdi A., Lakatos P., Zilahi E., Sipka S., Szegedi G. et al.*: Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2006, 26, 964–971.
20. *Hochberg M.C., Chang R.W., Dwosh I., Lindsey S., Pincus T., Wolfe F.*: The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992, 35, 498–502.
21. *Prajs K.*: Jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w odniesieniu do sprawności fizycznej i stanu psychicznego. *Ann Acad Med Stetin.* 2007, 53 (2), 72–82.
22. *Regan-Smith M.G., O'Connor G.T., Kwok C.K., Brown L.A., Olmstead E.M., Burnett J.B.*: Lack of correlation between the Steinbrocker staging of hand radiographs and the functional health status of individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989, 32, 128–133.
23. *Steinbrocker O., Traeger C.H., Batterman R.C.*: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1949, 140, 659–662.
24. *Need A.G., Horowitz M., Morris H.A., Nordin B.C.*: Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1, 25-dihydroxyvitamin D in post-menopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2000, 71, 1577–1581.
25. *Stata Statistical Software: Release 5.* College Station, TX: Stata Corporation, 1997.
26. *Pawlik A., Florczak M., Ostanek L., Brzosko M., Brzosko I., Szklarz B.G.*: TNF- α – 308 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2005, 34, 22–26.
27. *Pawlik A., Ostanek L., Brzosko I., Brzosko M., Masiuk M.*: The influence of Fc gammaRIIa polymorphism on rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn.* 2004, 112, 907–910.
28. *Cantorna M.T., Mahon B.D.*: Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004, 229, 1136–1142.
29. *Harel M., Shoenfeld Y.*: Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality? *Ann NY Acad Sci.* 2006, 1069, 322–345.
30. *Davidson A., Diamond B.*: Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001, 345, 340–350.
31. *Jones G., Strugnell S.A., DeLuca H.F.*: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998, 78, 1193–1231.
32. *Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R., Cerhan J.R., Criswell L.A., Saag K.G.*: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 72–77.
33. *Nielsen M.M., van Schaardenburg D., Lems W.F., van de Stadt R.J., de Koning M.H., Reesink H.W. et al.*: Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al. *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (11), 3719–3720.
34. *Lewicki M., Kotyla P., Kucharz E.*: Wielonienasycone kwasy tłuszczowe a reumatoidalne zapalenie stawów. *Lek w Polsce.* 2006, 16, 36–39.

35. *Galarraaga B., Ho M., Youssef H.M., Hill A., McMahon H., Hall C. et al.*: Cod liver oil (n-3 fatty acids) as an non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008, 47, 665–669.
36. Immunodiagnostic Systems Limited, <http://www.idsplc.com/int> (26.06.2009).
37. *Scott D.L., Smith C., Kingsley G.*: Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2003, 21, 20–27.
38. *Tsai K.S., Heath H. 3rd, Kumar R., Riggs B.L.*: Impaired vitamin D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J Clin Invest*. 1984, 73, 1668–1672.
39. *Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., Howard N.S., Ascherio A.*: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006, 296, 2832–2838.
40. *Werth V.P., Bashir M., Zhang W.*: Photosensitivity in rheumatic diseases. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004, 9, 57–63.
41. *Ponsonby A.L., Lucas R.M., van der Mei I.A.*: UVR, vitamin D and three autoimmune diseases – multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol*. 2005, 81, 1267–1275.
42. *McGrath H. Jr.*: Ultraviolet-A1 irradiation decreases clinical disease activity and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1994, 12, 129–135.
43. *Saag K.G.*: Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2002, 4, 218–225.
44. *Hustmyer F.G., DeLuca H.F., Peacock M.*: Apal, BsmI, EcoRV and TaqI polymorphisms at the human vitamin D receptor gene locus in Caucasians, blacks and Asians. *Hum Mol Genet*. 1993, 2, 487.
45. *Guo S.W., Magnuson V.L., Schiller J.J., Wang X., Wu Y., Ghosh S.*: Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes: a HuGE review of genetic association studies. *Am J Epidemiol*. 2006, 164, 711–724.
46. *Goertz B., Fassbender W.J., Williams J.C., Marzelon A.M., Bretzel R.G., Stracke H. et al.*: Vitamin D receptor genotypes are not associated with rheumatoid arthritis or biochemical parameters of bone turnover in German RA patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2003, 21 (3), 333–339.
47. *Maalej A., Petit-Teixeira E., Michou L., Rebai A., Cornelis F., Ayadi H.*: Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes Immun*. 2005, 6, 707–711.
48. *Lee C.K., Hong J.S., Cho Y.S., Yoo B., Kim G.S., Moon H.B.*: Lack of relationship between vitamin D receptor polymorphism and bone erosion in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2001, 16, 188–192.
49. *Ray D., Goswami R., Gupta N., Tomar N., Singh N., Sreenivas V.*: Predisposition to vitamin D deficiency osteomalacia and rickets in females is linked to their 25(OH)D and calcium intake rather than vitamin D receptor gene polymorphism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009, 71, 334–340.
50. *Dame M.C., Pierce E.A., DeLuca H.F.*: Identification of the porcine intestinal 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor on sodium dodecyl sulfate/polyacrylamide gels by renaturation and immunoblotting. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985, 82, 7825–7829.
51. *Jones G., Calverley M.J.*: A dialogue on analogues Newer vitamin-D drugs for use in bone disease, psoriasis, and cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 1993, 4, 297–303.
52. *Leone G., Pacifico A.*: Profile of clinical efficacy and safety of topical tacalcitol. *Acta Biomed*. 2005, 76, 13–19.

ROMUALD MALESZKA, VIOLETTA RATAJCZAK-STEFAŃSKA, MAGDALENA BOER, MAGDALENA KIEDROWICZ

CHOROBY PAZNOKCI W PRAKTYCE KOSMETOLOGICZNEJ

NAIL DISEASES IN COSMETOLOGY

Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Romuald Maleszka*

Summary

Clinical symptoms attributed to the nail apparatus and observed in cosmetology include atrophic or hypertrophic lesions, pathologic nail coloration, abnormalities of the nail surface, and disorders of the nail plate and bed junction. These symptoms may reflect pathologic processes limited to the nail apparatus or may be the consequence of a dermal or systemic disease. Even though the etiology of nail lesions is variegated, diseases of the nails are simply classified as infectious or non-infectious.

The aim of this work was to present the most common diseases of the nail apparatus encountered in cosmetology. Often, nail diseases worsen the quality of life of the patient. In addition, the variegated symptomatology demonstrates that nail lesions should be viewed in a wider perspective because they often are important signs of pathologic processes taking place in the organism of the patient.

K e y w o r d s: nail lesions – nail infections – tumors of the nail apparatus.

Streszczenie

Objawy kliniczne spotykane w praktyce kosmetycznej w obrębie narządów paznokciowych to najczęściej zmiany zanikowe lub przerostowe, patologiczne zabarwienia paznokci, zmiany ukształtowania powierzchni paznokcia oraz zaburzenia w połączeniu paznokcia z podstawą. Wymienione objawy kliniczne zmian paznokciowych mogą być wyrazem procesów patologicznych toczących się wyłącznie w narządzie paznokciowym, lecz często należą do obrazów klinicznych różnych chorób skóry i niektórych schorzeń

ogólnoustrojowych. Etiologia zmian paznokciowych jest więc bardzo różnorodna, a najogólniej choroby paznokci można podzielić na infekcyjne i nieinfekcyjne.

Celem pracy był przegląd najczęstszych stanów chorobowych narządów paznokciowych spotykanych w praktyce kosmetycznej. Są one często przyczyną znacznego obniżenia jakości życia pacjentów, a ich różnorodna symptomatologia dodatkowo udowadnia, że na zmiany chorobowe obserwowane w paznokciach należy patrzeć znacznie szerzej, gdyż często są ważnymi objawami procesów chorobowych toczących się w organizmie pacjenta.

H a s ł a: zmiany paznokciowe – zakażenia paznokci – guzy narządów paznokciowych.

Wstęp

Zmiany chorobowe obserwowane w paznokciach nie mogą być traktowane tylko jako problem kosmetyczny. Są one widoczne dla otoczenia podobnie jak większość chorób skóry, a w niektórych przypadkach mogą być przyczyną znacznych dolegliwości. W licznych badaniach wykazano, że powodują istotne obniżenie jakości życia. Osoby z rozległymi zmianami paznokciowymi rzadziej angażują się w życie społeczne oraz są mniej pewne siebie w pracy zawodowej i życiu prywatnym. Stwierdzono również, że widoczne, nasilone zmiany paznokciowe mają wpływ na ubiór pacjentów, utrudniają wykonywanie codziennych czynności oraz warunkują sposób spędzania wolnego czasu [1, 2].

Zmianom chorobowym obserwowanym w płytce paznokciowej bardzo często towarzyszą zmiany w jej otoczeniu, dlatego w praktyce onychologicznej istnieje pojęcie narządu paznokciowego, oznaczającego płytkę

paznokciową wraz z przylegającymi tkankami. Wyróżnia się dwie zasadnicze części paznokcia – trzon (*corpus unguis*) i tkwiący w skórze korzeń (*radix unguis*). Część paznokcia wychodzącą ponad opuszkę palca nazywana jest wolnym końcem (brzegiem) paznokcia (*apex unguis, margo liber*). Korzeń paznokcia jest cienki i w większości przykryty skórą, tylko niewielka półksiężycowata część przednia korzenia o zabarwieniu białawym – obłaczek (*lunula*) jest często widoczna, zwłaszcza na kciuku. W części proksymalnej korzeń paznokcia osadzony jest w rowku naskórkowym (*sulcus unguis*), który ma kształt półkolistej kieszeni (*bursa unguis*). Z obu swych brzegów bocznych oraz z bliższego (proksymalnego) brzegu płytka paznokciowa objęta jest fałdem skórny – wałem paznokcia (*vallum unguis*). Cała płytka spoczywa na podłożu naskórkowym – w części proksymalnej jest to tzw. macierz (*matrix*), a w części dystalnej łożysko (*lectus*) przechodzące pod wolnym brzegiem płytki w *hyponychium* [3].

Objawy kliniczne spotykane w praktyce kosmetycznej w obrębie narządów paznokciowych to najczęściej zmiany zanikowe lub przerostowe, patologiczne zabarwienia paznokcia, zmiany ukształtowania powierzchni paznokcia

oraz zaburzenia w połączeniu paznokcia z podstawą. Objawów tych zwykle nie obserwuje się pojedynczo, lecz współwystępują w różnym nasileniu, tworząc liczne obrazy kliniczne patologicznych zmian w narządach paznokciowych. Wymienione objawy kliniczne zmian paznokciowych mogą być wyrazem procesów patologicznych toczących się wyłącznie w narządzie paznokciowym, ale często należą do obrazów różnych chorób skóry i niektórych schorzeń ogólnoustrojowych. I tak zmiany zanikowe paznokci spotykane są we wrodzonym zespole paznokcie–rzepka, a wtórny zanik płytek obserwuje się w pęcherzowym oddzielaniu się naskórka. Do zmian przerostowych paznokci należą natomiast paznokcie palców pałeczkowatych Hipokratesa, obserwowane niekiedy w przewlekłych chorobach płuc i niewydolności krążenia. Bardzo różnorodne są zmiany w ukształtowaniu powierzchni paznokcia. Mogą to być np. bruzdy Beau’a spotykane m.in. w łuszczycy lub też tzw. rowki kolumny korynckiej występujące niekiedy w liszaju płaskim. Przyczyny zmian w zabarwieniu paznokci (tab. 1) są bardzo różnorodne i mogą być zarówno objawem toczącego się zakażenia w narządach paznokciowych, jak i zwiastunem chorób układowych lub ciężkich zatruc. Zmiany

Tabela 1. Przyczyny zmian w zabarwieniu paznokci

Table 1. Causes of nail discoloration

Rodzaj zabarwienia paznokcia Type of nail discoloration	Przyczyny Causes
Ciemna smuga na paznokciu / Dark streak (longitudinal melanonychia)	znamie barwnikowe (plama soczewicowata) w macierzy paznokcia, wale paznokciowym lub w łożysku paznokcia / nevus (lentigo) in the nail matrix, nailfold or nail bed
Ciemne przebarwienie paznokcia o nieregularnym kształcie, z wypustkami rozszerzającymi się w kierunku proksymalnym (objaw Hutchinsona) Irregular dark pigmentation of the nail with outgrowths extending proximally (Hutchinson's sign)	podejrzenie czerniaka złośliwego; konieczne badanie histopatologiczne sign of melanoma; histopathology necessary
Rozlane brązowe zabarwienie paznokci Diffuse brown pigmentation	objaw choroby Addisona; rozlanej melanozy u chorych z przerzutami czerniaka złośliwego; częściej barwnik może być pochodzenia zewnętrznego (np. azotan srebra) / sign of Addison's disease; melanosis due to melanoma metastases; this discoloration is more often exogenous (e.g. silver nitrate)
Zielone zabarwienie paznokci Green nails	zakażenie pałeczką ropy błękitnej (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>); zmiany paznokciowe fluoryzują w świetle lampy Wooda <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection; nail fluorescence seen with Wood's lamp
Brązowo-czarne zabarwienie paznokci Brown-black nails	zakażenie grzybem pleśniowym <i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus niger</i> infection
Niebiskawe zabarwienie paznokci Blueish nails	srebrzyca (<i>argyria</i>); u chorych z sinicą w ciężkich zaburzeniach krążeniowo-oddechowych; w methemoglobinemii lub po leczeniu dapsonem czy busulfanem argyria; cyanosis accompanying severe circulatory and respiratory failure; methemoglobinemia; treatment with dapsone or busulphan
Ciemne paznokcie Dark nails	w chorobie Wilsona (miedź); w ochronozie (kwas homogentyzynowy); w hemochromatozie (melanina, w mniejszym stopniu żelazo) / Wilson's disease (copper); ochronosis (homogentisic acid); hemochromatosis (melanin, iron to a lesser degree)
Paznokcie w różnym stopniu ciemnieją Dark color of varying intensity	po lekach przeciwwieżniowych, preparatach złota, preparatach rtęci, po fenoloftaleinie i różnych chemioterapeutykach / after antimalarial drugs, gold and mercury compounds, phenolphthalein and some chemotherapeutics
Melanonychia	po radioterapii; ciemne, pourazowe krwiaki; przebarwienia w przebiegu grzybicy paznokci after radiotherapy; dark, post-traumatic hematomas; staining due to onychomycosis

w połączeniu paznokcia z podstawą występują częściej pod postacią onycholizy, znacznie rzadziej dochodzi do całkowitego złuszczenia się płytki paznokciowej. Przyczyny tych objawów klinicznych są również bardzo różne (tab. 2). Naj-

częściej są to urazy i zakażenia, choć spotyka się je również w wielu chorobach skóry i ogólnoustrojowych.

Etiologia zmian paznokciowych jest więc bardzo różnorodna, a najogólniej choroby paznokci można podzielić na infekcyjne i nieinfekcyjne.

Tabela 2. Najczęstsze przyczyny oddzielania się płytki paznokciowej

Table 2. Common causes of onycholysis

Przyczyny Causes	Rodzaj czynników i ich oddziaływanie Factors and their action
Nadmierna wilgotność Excessive humidity	częsty kontakt z wodą, maceracja paznokci frequent contact with water, nail maceration
Uraz Trauma	ostry acute przewlekły chronic
Kosmetyki Cosmetics	zbyt częste stosowanie lakierów i zmywaczy frequent usage of nail enamels and nail enamel removers
Leki Drugs	oddzielanie się paznokci pod wpływem niektórych leków w połączeniu z działaniem promieniowania (reakcje fototoksyczne) some drugs together with radiation (phototoxic reactions)
Kontakt z substancjami chemicznymi mogącymi mieć działanie toksyczne Exposure to potentially toxic chemical substances	np. formaldehyd, substancje ropopochodne, detergenty e.g. formaldehyde, petroleum-derived substances, detergents
Zakażenia grzybicze Fungal infections	zakażenia dermatofitowe dermatophytoses zakażenia grzybami drożdżopodobnymi yeast infections zakażenia grzybami pleśniowymi mould infections
Zakażenia bakteryjne Bacterial infections	zakażenia pałeczką ropy błękitnej <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections zakażenia gronkowcowe staphylococcal infections
Zakażenia wirusowe Viral infections	zakażenia wirusem opryszczki herpes virus infections
Choroby skóry Skin diseases	łuszczyca / psoriasis liszaj płaski / lichen planus erytrodermia / erythrodermia kontaktowe zapalenie skóry / contact dermatitis toksyczna nekroliza naskórka / toxic epidermal necrolysis choroba Raynauda / Raynaud's disease łysienie plackowate / alopecia areata genodermatozy / genodermatoses
Choroby ogólnoustrojowe Systemic diseases	cukrzyca diabetes mellitus porfirie porphyrias choroby tarczycy thyroid diseases ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe severe systemic infections
Guzy łożyska paznokciowego Nail bed tumors	łagodne guzy narządu paznokciowego: kostniak, włókniak twardy, ziarniniak naczyński benign nail tumors: osteoma, dermatofibroma, teleangiectatic granuloma nowotwory złośliwe narządu paznokciowego: czerniak dystalny, choroba Bowena, rak kolczystokomórkowy malignant nail tumors: distal melanoma, Bowen's disease, squamous cell carcinoma

Choroby infekcyjne paznokci

Wśród infekcyjnych chorób paznokci zdecydowanie przeważają zakażenia grzybicze, które mogą stanowić nawet do 50% wszystkich patologicznych zmian paznokciowych, dlatego konieczne jest ich szczegółowe omówienie. Znacznie rzadziej w obrębie narządów paznokciowych spotyka się natomiast infekcje bakteryjne i wirusowe.

Grzybica paznokci najczęściej spowodowana jest przez dermatofity, a obrazy kliniczne grzybicy dermatofitowej paznokci w znacznej mierze zależą od miejsca wniknięcia grzyba do narządu paznokciowego oraz od jego aktywności enzymatycznej [4, 5, 6]. Obecnie wyróżnia się cztery główne postacie kliniczne tego zakażenia paznokciowego.

1. Dystalna i boczna podpłytkowa grzybica paznokci. Jest to najczęstsza postać grzybicy dermatofitowej paznokci, w której grzyb wnika do łożyska i płytki paznokciowej pod wolnym brzegiem paznokcia lub od strony wałów bocznych. Na skutek nasilonego rogowacenia podpaznokciowego łożyska dochodzi do utraty przejrzystości paznokcia i częstej onycholizy. Zakażona przez dermatofit płytka paznokciowa staje się matowa o odcieniu białawo-żółtym, wolny brzeg paznokcia łatwo się kruszy, co doprowadza do stopniowego oddzielania się płytki i obnażania pokrytego masami rogowymi łożyska.

2. Proksymalna podpłytkowa grzybica paznokci. W tej znacznie rzadszej postaci schorzenia dermatofit najczęściej wnika do płytki od strony proksymalnego wału paznokciowego. Dzieje się to zwłaszcza wtedy, gdy ze względów kosmetycznych usuwany jest obrąbek (*eponychium*) uszczelniający przestrzeń między płytką a wałem paznokciowym. Zakażenie zaczyna się zwykle jako biała plama w bliższej części płytki, która oglądana pod lupą daje obraz tzw. siatki gałązkowatej. W dalszym przebiegu grzyb dociera do głębokich warstw płytki i łożyska, zajmując cały odrastający paznokieć i powodując typowe dla grzybicy dermatofitowej rogowacenie łożyska i w końcu oddzielanie oraz wykruśwanie się płytki paznokciowej.

3. Wewnątrzpłytkowa grzybica paznokci. Spotykane często w tych przypadkach białe, plamiste zabarwienie płytek jest rezultatem zagęszczenia wydrążonych przez grzyb tuneli składających się na widoczny pod lupą objaw siatki poprzecznej, charakterystyczny tylko dla grzybicy dermatofitowej paznokci. U większości tych chorych nastąpiło zakażenie dermatofitem o niskiej aktywności enzymatycznej i dlatego zwykle nie obserwuje się tu odczynu zapalnego łożyska i rogowacenia podpaznokciowego.

4. Biała powierzchowna grzybica paznokci. Ta postać grzybicy dermatofitowej występuje jedynie na paznokciach stóp. W obrazie klinicznym są to zlewające się ze sobą białe proszkowate plamy na powierzchni paznokcia, które podczas oglądania pod lupą nie dają charakterystycznego obrazu siatki.

Przebieg grzybicy dermatofitowej paznokci jest nie-
raz bardzo przewlekły i może prowadzić do zniszczenia całej płytki paznokciowej. W tych przypadkach dermatofity

pozostają zachowane głęboko w korzeniu paznokcia oraz w zrogowaciałym łożysku, skąd zakażają nowo wyrastającą płytkę paznokciową.

Rzadziej występującym zakażeniem paznokciowym jest drożdżycza paznokci i wałów paznokciowych. Charakteryzuje się ona zaczerwienieniem i obrzękiem wałów paznokciowych, spod których nieraz wydobywa się skąpa ropna wydzielina, co w dalszym przebiegu powoduje poprzeczne pobruzdowania pogrubiałych płytek paznokciowych. U części chorych, zwłaszcza w przebiegu rozległej drożdżycy skóry i błon śluzowych, dochodzi do pogrubienia, utraty przejrzystości i onycholizy płytek, aż do częściowego lub całkowitego zniszczenia paznokci [7, 8].

Pleśnica paznokci spowodowana przez grzyb pleśniowy *Scopulariopsis s. brevicaulis*, zwana również akauliozą paznokci, zajmuje głównie paznokcie dużych palców stóp u starszych ludzi. Wyróżnia się charakterystycznym obrazem klinicznym w postaci białozółtych, podłużnych pasm przeświecających przez nienaruszoną płytkę, z jednoczesną obecnością kruchych mas rogowych pod paznokciem [9, 10]. Zakażenie paznokci wywołane przez *S. brevicaulis* jest też często procesem wtórnym, występującym po uszkodzeniu płytki paznokciowej w wyniku urazów i mikrourazów lub innej choroby.

Zanokcica bakteryjna wywołana przez *Staphylococcus aureus* charakteryzuje się zaczerwienieniem i obrzękiem wałów paznokciowych, spod których może sączyć się wydzielina ropna, co często prowadzi do wytworzenia strupów. Jeśli zmiany nie będą leczone, mogą przejść w postać przewlekłą, charakteryzującą się obrzękniętymi, poszarzałymi, często łuszczącymi się wałami paznokciowymi i bruzdami Beau'a w pogrubiałych płytkach paznokciowych.

Zupełnie inny obraz kliniczny widać w przypadku zakażenia paznokci pałeczką ropy błękitnej. Występuje tu zielonożółte zabarwienie paznokci oraz wywołana odczynem łożyska dystalnoboczna onycholiza płytki. Czasami występują też objawy infekcji tkanek miękkich w otoczeniu paznokcia, czyli *paronychia*.

Brodawki zwykle powstają na skutek zakażenia narządów paznokciowych ludzkim wirusem brodawczaka (*human papilloma virus* – HPV). Występują one wzdłuż wału boczno-
nego, rzadziej na proksymalnym wale paznokciowym. Jeśli występują w łożysku paznokciowym, to początkowo powstaje bolesne przebarwienie płytki, a następnie bolesny guz pod paznokciem. Z innych zakażeń wirusowych spotyka się jeszcze niekiedy wokół paznokci mięczaka zakaźnego (*molluscum contagiosum*). Jest to zakażenie epidermotropowym pokswirusem, w wyniku którego powstają grudki koloru cielistego z charakterystycznym zagłębieniem w centrum.

Nieinfekcyjne choroby paznokci

Zmiany patologiczne narządów paznokciowych mogą również występować zarówno w licznych chorobach skóry

(tab. 3), jak i towarzyszyć niektórym schorzeniom ogólnoustrojowym (tab. 4). Szczególnie charakterystyczne są zmiany paznokciowe spotykane w łuszczycy [11, 12, 13], gdzie obserwuje się bardzo różnorodne obrazy kliniczne. Zmienione łuszczycowo paznokcie można oceniać, wykorzystując opracowany przez Richa i Schera wskaźnik NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) [14]. Wskaźnik ten umożliwia przedstawienie zmian łuszczycowych widocznych w obrębie łożyska i płytki paznokciowej w postaci wartości liczbowej. Stosując wskaźnik NAPSI, zmiany łuszczycowe w narządzie paznokciowym dzieli się na te, których obecność jest

wynikiem zaburzeń macierzy paznokcia (objaw naparstkowy, leukonychia, czerwone plamki na obłaczku, kruchość paznokci), a także te, które wiążą się z procesem łuszczycowym zachodzącym w łożysku (objaw plamy olejowej, onycholiza, rogowacenie podpłytkowe, drobne odpryskowe podpłytkowe wynaczynienia).

W praktyce kosmetologicznej często spotyka się także różne pourazowe zmiany narządów paznokciowych (tab. 5). Na skutek powtarzających się urazów, ciasnego obuwia lub źle obcinanych paznokci dochodzi zwykle do wrastania płytek paznokciowych. W tych przypadkach płytka

Tabela 3. Obrazy kliniczne zmian paznokciowych w chorobach skóry

Table 3. Clinical manifestations of nail lesions in skin diseases

Choroba skóry / Skin disease	Zmiany paznokciowe / Nail lesions
Łuszczyca zwykła Vulgar psoriasis	plamy olejowe, małe zagłębienia w paznokciach, rogowacenie podpaznokciowe, onycholiza, bruzdy Beau'a, szorstkość paznokci i wybroczyny podpaznokciowe oily spots, nail pits, subungual hyperkeratosis, onycholysis, Beau's lines, trachyonychia, subungual hematomas
Łuszczyca krostkowa o ciężkim przebiegu, choroba Reitera Severe pustular psoriasis, Reiter's disease	oddzielanie się paznokci, aż do zupełnej ich utraty onycholysis up to total nail loss
Liszaj płaski Lichen planus	pobruzdowania podłużne, szorstkość lub zmiany zanikowe paznokci z wytworzeniem <i>pterygium</i> przez ściągnięte i zanikowe łożysko longitudinal grooves, rough nails, atrophic changes with pterygium formation due to atrophic and scarred nail bed
Łysienie plackowate Alopecia areata	drobne wgłębienia, podłużne wypukłe prążki, pobruzdowania i pofałdowania oraz szorstkość paznokci, rzadziej bielactwo, onycholiza oraz dystroficzne zniszczenie paznokci / nail pits, longitudinal streaks, wrinkled nails, trachyonychia, rarely vitiligo, onycholysis and dystrophic nails
Przewlekłe zapalenie skóry rąk i stóp Chronic dermatitis of hands and feet	pogrubienie i rozszczepienie oraz pręgi i zagłębienia poprzeczne paznokci pachyonychia, schionychia, streaks, transverse grooves
Pęcherzowe oddzielanie się naskórka – typ bliznowaciejący lub dystroficzny Epidermolysis bullosa: scarring and dystrophic types	często utrata wielu paznokci lub paznokcie małe, dystroficzne frequent loss of many nails or small, dystrophic nails
Dyskeratozis congenita Congenital dyskeratosis	często brak paznokci lub powstaje <i>pterygium</i> w łożysku frequent total nail loss or pterygium formation in the nail bed
Toksyczna nekroliza naskórka Toxic epidermal necrolysis	złuszczenie płytek paznokciowych, paznokcie atroficzne onychomadesis, atrophic nails
Pęcherzyca, pemfigoid Pemphigus vulgaris, pemphigoid	może dochodzić do odwracalnej utraty paznokci reversible total nail loss
Choroba Dariera / Darier's disease	ciemne i jasne prążki pokrywające większą część paznokcia; wycięcie wolnego brzegu płytki w kształcie litery V dark and white lines over greater part of nail area, bidet nails
Łupież czerwony mieszkowy / Lichen ruber pilaris	nasilona hyperkeratoza podpaznokciowa, często z utratą paznokci severe subungual hyperkeratosis, often with total nail loss
Stwardnienie guzowate Tuberous sclerosis	włókniaki okołopaznokciowe (guzki Koenena) periungual fibromas (Koenen tumors)
Zespół Raynauda Raynaud's syndrome	czasami leukonychia w proksymalnej części paznokci i onycholiza części dystalnej sporadic proximal leukonychia and distal onycholysis
Twardzina układowa Systemic sclerosis	zakrzywienie i zanik paznokci, dystalne końce paznokci rosną podobnie jak w <i>pterygium inversum unguis</i> , teleangiektazje w wałach paznokciowych curved and atrophic nails, distal nail ends grow as in <i>pterygium inversum unguis</i> , teleangiectasias in the nailfold
Toczeń rumieniowaty układowy i zapalenie skórno-mięśniowe Systemic lupus erythematosus and dermatomyositis	bolesność, rumień i teleangiektazje w proksymalnym wale paznokciowym, czasami płytki kruche i z poprzecznymi smugami pain, erythema, and teleangiectasias in the proximal nailfold, sporadically fragile nail plates with transverse lines

Tabela 4. Obrazy kliniczne zmian paznokciowych w chorobach układowych

Table 4. Clinical manifestations of nail lesions in systemic diseases

Choroby układowe Systemic diseases	Zmiany paznokciowe Nail lesions
Przewlekłe choroby płuc, niewydolność krążenia Chronic lung diseases, circulatory failure	paznokcie pałeczkowate nail clubbing
Zaburzenia krążenia chłonnego, przewlekłe zapalenia oskrzeli, rozstrzenie oskrzeli, przewlekłe zapalenie zatok, zespół AIDS Lymphatic insufficiency, chronic bronchitis, bronchiectasia, chronic sinusitis, AIDS	zespół żółtych paznokci yellow nail syndrome
Ciężkie choroby zakaźne z wysoką gorączką Severe infectious diseases with high fever	pasma Meesa i bruzdy Beau'a, oddzielanie i złuszczenie się paznokci mees' lines and Beau's lines, onycholysis and onychomadosis
Marskość wątroby Liver cirrhosis	białe zabarwienie łożysk widoczne poprzez niezmienioną płytkę, wybroczyny podpaznokciowe white nail bed visible through normal nail plate, subungual hematomas
Zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym Malabsorption	poprzeczne karby i naprzemienne smugi barwne oraz brak lunuli w paznokciach transverse ridges alternating with colored streaks, lunula loss
Przewlekłe zapalenie śluzówki żołądka Chronic gastritis	paznokcie wklęsłe koilonychia („spoon nails”)
Choroby nerek Renal diseases	half and half nail (paznokcie Lindsaya); u ok. 30% pacjentów dializowanych występuje brak lunuli half and half nail (Lindsay's nail); lunula loss in approx. 30% of dialyzed patients
Reumatoidalne zapalenie stawów Rheumatoid arthritis	wybroczyny podpaznokciowe oraz krwawienia odpryskowe i zawał wału paznokciowego spowodowane zapaleniem naczyń; zwiótczenie płytek paznokciowych subungual hematomas, splinter hemorrhages, nailfold infarction due to vasculitis; soft nail plates
Zaawansowana paradontoza Severe periodontitis	ścienienie płytek i oddzielanie się od łożysk paznokciowych (zespół Schupplego) thin nail plates, nail bed separation (Schupple's syndrome)
Choroby przemiany materii i endokrynologiczne Metabolic and endocrine diseases	zwiótczenie płytek paznokciowych soft nail plates

Tabela 5. Obrazy kliniczne zmian paznokciowych występujących najczęściej po urazach

Table 5. Clinical manifestations of nail (usually post-traumatic) lesions

Rodzaj urazu Type of nail trauma	Obrazy kliniczne zmian w paznokciach Clinical manifestation of nail lesions
Drobne urazy powstałe zwłaszcza przy wycinaniu <i>eponychium</i> (oskórka) Minor traumas usually due to repeated eponychium removal	bielactwo pospolite paznokci leukonychia vulgaris
Częste pocieranie paznokciami o skórę w przebiegu przewlekłego świądu Frequent skin scratching due to chronic pruritus	błyszczące paznokcie (wyglądają jak wypolerowane) shiny nails (nail plate looks polished)
Pojedyncze lub powtarzające się urazy macierzy paznokcia, np. w pracy zawodowej Occasional or repeated trauma of matrix, e.g. at work	bruzdy Beau'a czyli poprzeczne, często liczne bruzdy na paznokciach beau's lines (transverse, often numerous grooves)
Jednorazowy uraz uszkodzający punktowo macierz paznokcia Occasional pinpoint trauma of the matrix	głęboka bruzda wzdłuż płytki paznokciowej z odchodzącymi poprzecznymi liniami deep longitudinal groove with transverse lines
Tępe, silne urazy paznokci; czasami urazy mniej silne długotrwale działające (np. zejście z góry, uprawianie sportu w ciasnych butach) Strong blunt trauma; sporadically less severe chronic trauma, (e.g. repeated mountain descents, sport done with tight shoes)	krwiaki podpaznokciowe (początkowo paznokcie czerwono zabarwione, później sinobrunatne) subungual hematoma (initially red, later blue-brown color)
Niezbyt silne, powtarzające się urazy dystalnej lub bocznych części paznokcia Repeated trauma of the distal or lateral part of the nail	oddzielenia się płytki paznokciowej (<i>onycholysis</i>) od strony wolnego brzegu lub brzegów bocznych free margin or lateral nail plate detachment (onycholysis)

paznokciowa wbija się w boczny wał paznokciowy, powodując jego stan zapalny, będący reakcją jak na ciało obce, co często prowadzi do zakażeń bakteryjnych z wytworzeniem ziarniny. Wrastanie paznokci najczęściej ma miejsce po stronie przyśrodkowej paznokci dużych palców stóp.

Zachowawcze leczenie wrastających paznokci polega m.in. na ich właściwym obcinaniu. Można też umieszczać pod paznokciami waleczki z waty nasączone preparatami odkażającymi, co pozwala rosnąć płytkom paznokciowym ponad dystalną część bocznych wałów paznokciowych. W Instytucie Ortonyksji w Erlangen Elvira Osthold opracowała metodę VHO (*virtuose human ortonixie*) korekcji skrajnie wrośniętych paznokci. Metoda ta jest przydatna nawet w przypadkach ostrych stanów zapalnych, z wydzieliną ropną i wybujałą ziarniną. Ma tu zastosowanie specjalna klamra dźwigniowa VHO-Osthold-Spange®, a jej zalety potwierdziły badania porównawcze przeprowadzone na Uniwersytecie w Erlangen (przedstawione w pracy doktorskiej Harrera), w których porównano efekty tej terapii z leczeniem zabiegowym metodą Emmerta. Jeśli jednak postępowanie zachowawcze jest nieskuteczne, to niezbędne jest leczenie zabiegowe. Samo usunięcie bocznej części paznokcia bez usunięcia fragmentu macierzy jest na ogół nieskuteczne. Jedną z bardzo wielu technik operacyjnych jest metoda Emmerta, w której wykonuje się klinowe wycięcie płytki paznokciowej wraz z macierzą. Należy tu zwrócić uwagę, że jeśli nie zostanie usunięta odpowiednia część macierzy, to może wyrastać z niej ostroga sprawiająca pacjentowi duże dolegliwości [15].

W praktyce kosmetycznej spotkać się można również z różnymi niezłośliwymi guzami w narządzie paznokciowym:

- niewątpliwie najczęstsze są spowodowane przez zakażenie *human papilloma virus* brodawki zwykłe. Zwykle zlokalizowane są one wokół paznokci. W przypadku występowania pod paznokciem początkowo powstaje jego przebarwienie, później rozwija się bolesny, unoszący płytkę guz.

- bardzo charakterystycznym guzem rozwijającym się w obrębie narządu paznokciowego jest guz splotowy (*glomus tumor*). Jest to łagodny nowotwór, wychodzący z zespolenia tętniczko-żylnego, umiejscowiony zwykle pod płytką paznokciową. Po uniesieniu paznokcia ku górze guz prześwituje przez nią siną barwą i sprawia silny ból samostny i uciskowy.

- ziarniniak naczyński (*granuloma teleangiectodes*) jest szybko wrastającym, obficie unaczynionym, ciemnoczerwonym guzkiem o uszypułowanej podstawie, rozwijającym się niekiedy w miejscu urazu w miękkich tkankach wokół paznokcia, ale, choć rzadko, może też być umiejscowiony w łożysku paznokciowym.

- włókniak miękki (*fibroma molle*) to czasami zlokalizowany również w wale paznokciowym łagodny nowotwór pochodzenia łącznotkankowego. Charakteryzuje się uszypułowaniem i miękką spoistością. Miękkimi włókniakami o podłużnym lub nieregularnym kształcie są występujące

w wałach paznokciowych u osób z chorobą Bourneville-Pringle’a guzki Koena (*noduli Koen*).

- włókniak twardy (*fibroma durum*) jest to natomiast włóknisty guzek wywołany prawdopodobnie drobnymi urazami. Guz ten zlokalizowany jest czasami w dystalnej części łożyska, co powoduje oddzielanie się płytki paznokciowej.

- bardzo charakterystyczne jest też podpaznokciowe wyrośle kostne (*subungual exostosis*), powodujące zwykle przesunięcie płytki paznokciowej na skutek przebijającego się przez otaczające tkanki przerostu kości dystalnego paliczka. Nad wyroślem kostnym często stwierdza się też modzel lub owrzodzenie.

Z guzów złośliwych narządu paznokciowego wymienić należy chorobę Bowena, będącą rakiem kolczystokomórkowym *in situ* występującym czasami również w okolicy dystalnych paliczków. Jest to rzadkie schorzenie spotykane dawniej m.in. u radiologów narażonych przy braku odpowiednich zabezpieczeń na ekspozycję palców na promienie rentgenowskie, a obecnie obserwowane zwykle u osób starszych. Typowym miejscem choroby Bowena w obrębie palców są okolice paznokci kciuków i paluchów, a podstawą rozpoznania jest w tym przypadku wykonanie biopsji i badanie histopatologiczne pobranego materiału. Leczenie polega na chirurgicznym usunięciu zmiany.

Najczęściej rozwijającym się nowotworem złośliwym w narządzie paznokciowym jest jednak czerniak dystalny, będący kliniczną postacią czerniaka, rozwijającą się przede wszystkim w obrębie palców, najczęściej z macierzy paznokcia, rzadziej z łożyska lub wału paznokciowego. Za czynniki ryzyka rozwoju czerniaka uważa się, oprócz ekspozycji na światło słoneczne, co w tej lokalizacji ma minimalne znaczenie, także znamiona melanocytowe, uwarunkowania genetyczne oraz zaburzenia odpornościowe i stosowanie immunosupresji. Wielkim problemem w przypadku czerniaka jest jego znaczna tendencja do powstawania przerzutów, co jest związane ze zdolnością do przemieszczania się prawidłowych melanocytów, a więc także patologicznych melanocytów wchodzących w skład czerniaka. Czerniak dystalny, w zależności od typu skóry, stanowi od 2% u rasy białej do nawet 20% wszystkich postaci czerniaka u rasy czarnej. Nowotwór ten występuje głównie u osób w 7. dekadzie życia i jest częstszy u kobiet [16, 17, 18].

Czerniak dystalny rozwija się raczej wolno, zwykle z macierzy, rzadziej z wału lub łożyska paznokciowego w postaci nieregularnie zabarwionej plamy. W jego obrębie często obserwuje się obszary regresji; czasem może rozwijać się również w postaci guzkowej. Klinicznie ma najczęściej postać zanokcicy czerniakowej lub też jest określany jako tzw. czerniak podpaznokciowy. Zażęty palec może ulec obrzękowi i powiększeniu. Przy lokalizacji zmiany w obrębie wału paznokciowego dochodzi do przebarwienia płytki paznokciowej. Charakterystyczny jest tu sugerujący rozwój czerniaka objaw Hutchinsona, polegający na rozszerzaniu się przebarwienia w kierunku proksymalnego wału oraz bliższych części paznokcia.

Rozpoznanie jest możliwe po wykonaniu biopsji i badaniu histopatologicznym usuniętego materiału. Postępowanie takie powinno być wykonane w przypadku jakichkolwiek wątpliwości, zwłaszcza jeśli stwierdzono u osób dorosłych nowo powstałe znamiona w okolicach dystalnych palców lub też krwawienie czy owrzodzenia w obrębie już istniejących znamion [18]. Podstawowym leczeniem czerniaka dystalnego jest chirurgiczne usunięcie zmiany z odpowiednim marginesem bezpieczeństwa, co w tym przypadku ze względu na częste znaczne już zaawansowanie choroby może wiązać się z amputacją dystalnego palca lub nawet całego palca. Zabieg ten przeprowadza się wraz z usunięciem i badaniem tzw. węzła wartowniczego.

Powyższy przegląd najczęstszych stanów chorobowych narządów paznokciowych spotykanych w praktyce kosmetycznej zwraca uwagę na ich różnorodną symptomatologię i udowadnia, że zmiany chorobowe obserwowane w paznokciach nie mogą być traktowane tylko jako problem kosmetyczny. Choroby paznokci, choć często bagatelizowane przez pacjentów i lekarzy, są ważnym fragmentem obrazów klinicznych wielu chorób skóry i schorzeń ogólnoustrojowych, a dla samych pacjentów stanowią często ważny element ich ogólnego samopoczucia.

Piśmiennictwo

1. Elewski B.E.: The effect of toenail onychomycosis on patient quality of life. *Int J Dermatol.* 1997, 36 (10), 754–756.
2. Szepietowski J., Pólgrabio-Szwedo K., Reich A., Pacan P., Baran E.: Polska wersja Międzynarodowego Kwestionariusza Jakości Życia Specyficznego dla Grzybicy Paznokci. *Mikol Lek.* 2007, 14 (1), 59–62.
3. De Berker D.A.R., André J., Baran R.: Nail biology and nail science. *Int J Cosmet Sci.* 2007, 29, 241–275.
4. Maleszka R., Adamski Z.: Clinical and diagnostic aspects of dermatophyte onychomycosis. *Mycoses.* 1998, 41 (1–2), 67–72.
5. Baran R., Hay R.J., Tosti A., Haneke E.: A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 1998, 139, 567–571.
6. Maleszka R.: Enzymatic activity of dermatophytes in various forms of onychomycosis. *Mikol Lek.* 1999, 6, 77–83.
7. Hay R.J., Baran R., Moore M.K., Wilkinson J.D.: Candida onychomycosis – an evaluation of the role of Candida species in nail disease. *Br J Dermatol.* 1988, 118 (1), 47–58.
8. Maleszka R.: Zakażenia paznokci grzybami drożdżopodobnymi. *Mikol Lek.* 1995, 2, 101–104.
9. Kacalak-Rzepka A., Maleszka R., Turek-Urasińska K., Kempieńska A., Ratajczak-Stefańska V., Różewicka M.: Investigations concerning agents influencing the development of onychomycosis caused by *Scopulariopsis brevicaulis*. *Mikol Lek.* 2004, 11, 283–290.
10. Maleszka R., Adamski Z.: The treatment of onychomycosis pedis caused by *Scopulariopsis brevicaulis*. *Mikol Lek.* 2001, 8, 81–84.
11. Farber E.M., Nall L.: Nail psoriasis. *Cutis.* 1992, 50 (3), 174–178.
12. Jiaravuthisan M.M., Sasseville D., Vender R.B., Murphy F., Muhn C.Y.: Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007, 57 (1), 1–27.
13. Grover C., Reddy B.S., Uma Chaturvedi K.: Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol.* 2005, 153 (6), 1153–1158.
14. Rich P., Scher R.K.: Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003, 49 (2), 206–212.
15. Haneke E.: Surgical treatment of ingrown toenails. *Cutis.* 1986, 37, 251–256.
16. Blessing K., Kernohan N.M., Park K.G.M.: Subungual malignant melanoma – Clinicopathological features of 100 cases. *Histopathology.* 1991, 19, 425–429.
17. Thomas L., Dalle S.: Dermatoscopy provides useful information for the management of melanonychia striata. *Dermatol Ther.* 2007, 20 (1), 3–10.
18. Haneke E.: Czerniak podpaznokciowy – rozpoznanie, diagnostyka różnicowa i sposoby leczenia. *Dermat. Estet.* 2008, 10, 218–223.

Komentarz

Autorzy w sposób ciekawy i zwięzły opisali przyczyny i rodzaje zmian występujących w obrębie płytek paznokciowych. Zmiany te są często obserwowane w praktyce klinicznej i, jak podkreślają autorzy, nie mogą być traktowane jedynie jako problem kosmetyczny. Mogą być bowiem objawem choroby czy to obejmującej skórę i jej przydatki, czy też choroby ogólnoustrojowej. Niezależnie od przyczyny, zmienione paznokcie mogą utrudniać wykonywanie czynności codziennych lub zawodowych, są widoczne dla otoczenia i mogą być przyczyną znacznego obniżenia jakości życia pacjentów.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że informacje zawarte w tekście, dotyczące rodzaju zmian płytek paznokciowych i ich przyczyn, Autorzy dodatkowo ujęli w postaci przejrzystych tabel, ułatwiających czytelnikowi ich klasyfikację.

Praca ma dużą wartość poznawczą i praktyczną.

dr hab. n. med. Mariola Marchlewicz

MIROSLAWA KRAM, ANDRZEJ KURYLAK

BÓL W CHOROBIE NOWOTWOROWEJ U HOSPITALIZOWANEJ MŁODZIEŻY – DONIESIENIE WSTĘPNE

PAIN IN HOSPITALIZED TEENAGERS SUFFERING FROM NEOPLASTIC DISEASE. PRELIMINARY REPORT

Zakład Pielęgniarstwa Pediatrycznego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Techników 3, 85-801 Bydgoszcz
Kierownik: dr hab. n. med. Andrzej Kurylak

Summary

Introduction: The aim of this study was to perform a quantitative and qualitative assessment of pain in hospitalised teenagers suffering from neoplastic disease. Pain is a regular finding in patients with neoplasms and is classified according to its location, intensity, and type (character). Pain is a kind of stress that triggers mechanisms of psychological coping, interferes with activities of daily living, impairs social interactions, and adversely affects the psyche.

The aim of this study was to examine the clinical and psychosocial context of pain in teenagers suffering from neoplastic disease.

Material and methods: We examined 40 patients with neoplasms aged 12 to 20 years. We recorded the location, duration, intensity, and character of pain, the impact of pain on activities of daily living, and ways of coping with pain. The following scales were used: visual analog scale (VAS), numerical rating scale (NRS), activities of daily living scale, pain questionnaire, pain coping questionnaire.

Results: The results were analyzed statistically using quantitative, percentage, and rank tests. On the day of the examination, the patients reported pain in the lower limbs (27.5%), head (25%), and chest (17.5%). The intensity of pain was 5.75 on the VAS scale. Pain usually interfered with learning (4.22 on the 0–10 scale) and had a negative effect on mood (5.9 on the 0–10 scale). In describing their pain, the patients used words of the sensory (piercing, pulsating, shooting, stabbing) and emotional (tormenting, troublesome, disgusting) categories. The most common ways of coping with pain included: wishing that the pain disappeared (95%

of children), telling parents about the pain (95%), asking for a drug (92.5%), and going to sleep (72.5%). The general health of the patients was established on the basis of the Karnofsky scale index which showed that 57.5% of them were in the upper and 42.5% were in middle categories of health.

Conclusions: All patients experienced pain which was chiefly the side-effect of chemotherapy and the outcome of the disease. Pain interfered to a minor degree (mean 3.42) with activities of daily living. The patients did not remain passive with their pain and made efforts in the cognitive, emotional, and voluntary spheres to reduce the intensity of pain. A pain assessment and management sheet should be devised for patients treated at pediatric oncology centers.

Key words: pain – neoplastic disease – youth.

Streszczenie

Wstęp: W pracy przedstawiono ocenę ilościową i jakościową bólu odczuwanego przez młodzież hospitalizowaną z powodu leczenia choroby nowotworowej. Ból w chorobie nowotworowej jest z reguły jej cechą i dotyczy lokalizacji, natężenia i jego jakości (charakteru). Ból jest stresem, który uruchamia psychologiczne mechanizmy radzenia sobie z nim, zakłóca aktywność dziecka w czynnościach dnia codziennego, ogranicza kontakty społeczne i wpływa niekorzystnie na stan psychiczny.

Celem pracy było zbadanie klinicznego i psychospołecznego kontekstu bólu u młodzieży z chorobą nowotworową.

Materiał i metody: Przebadano 40 pacjentów z nowotworem w wieku 12–20 lat. Pytano o ból: lokalizację, czas trwania, natężenie oraz charakter, a także o wpływ na codzienną aktywność, jak również o sposoby radzenia sobie z nim. Wykorzystano następujące skale: poziom bólu w wizualnej skali analogowej (VAS), stopniową skalę numeryczną (NRS), skalę aktywności dnia codziennego; arkusz oceny bólu, arkusz sposobów radzenia sobie z bólem.

Wyniki: Uzyskane wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej – liczbowej i procentowej oraz rangowaniu. W dniu badania pacjenci zgłaszali bóle umiejscowione w kończynach dolnych (27,5%), głowie (25%) oraz w okolicy klatki piersiowej (17,5%) o nasileniu 5,75 w skali VAS. Doznawany ból najbardziej ograniczał uczenie się – 4,22 (w skali 0–10) oraz wpływał niekorzystnie na nastrój – 5,9 (w skali 0–10). Pacjenci, określając odczuwany ból, używali terminów zarówno z kategorii sensorycznej – przeszywający, tętniący, rwący, kłujący, jak i emocjonalnej – męczący, dokuczliwy, wstrętny. Najczęstsze sposoby radzenia sobie z bólem to: życzenie, aby ból zniknął (95% dzieci), mówienie o tym rodzicom (95%), proszenie o lekarstwo (92,5%) i pójście spać (72,5%). U pacjentów oceniono stan ogólny w oparciu o klasyfikację Karnofsky’ego i wykazano, że 57,5% pacjentów było w stanie ogólnym dobrym, a 42,5% w stanie średnim.

Wnioski: Wszyscy badani pacjenci odczuwali ból, którego głównym źródłem były objawy uboczne chemioterapii oraz stan fizyczny. Ból ograniczał aktywność dnia codziennego na poziomie niskim (średnia 3,42). Badane dzieci nie pozostają bierne wobec odczuwanego bólu i podejmują starania w sferze poznawczej, emocjonalnej i wolicjonalnej, aby zmniejszyć ból. Wskazane byłoby opracowanie karty oceny bólu pacjentów leczonych w klinice onkologii dziecięcej.

H a s ł a: ból – choroba nowotworowa – młodzież.

Wstęp

Powołane w 1974 r. Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu (International Association for the Study of Pain) zaproponowało następującą definicję bólu: „Ból jest to nieprzyjemne doznanie zmysłowe i emocjonalne związane z aktualnie występującym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, albo opisywane w kategoriach takiego uszkodzenia” [1].

Powyższa definicja podkreśla fakt, że ból jest doświadczeniem złożonym. Jego składowymi są zarówno komponent zmysłowy (czuciowy), który ma swoją anatomię i fizjopatologię, jak i komponent emocjonalny wyrażający negatywne przeżycia uczuciowe: strach, lęk, smutek, złość, gniew [2, 3]. Zasadnicza różnica między czuciem bólu a innymi rodzajami czucia (dotyku, ucisku, smaku) polega na tym, że podczas gdy wszystkie inne rodzaje czucia mają charakter obiektywnej informacji, to ból w samym swoim założeniu ma charakter odczucia subiektywnego.

Wyróżnia się ból receptorowy – tj. fizjologiczny i kliniczny, somatyczny oraz trzewny, niereceptorowy – tj. neuropatyczny i psychogeny, ostry oraz przewlekły, napadowy i ciągły, zlokalizowany oraz uogólniony, nowotworowy i jatrogenny. Istnieje wiele, bo aż 78 przymiotników opisujących różnorodne właściwości bólu [4]. Wszystkie one tworzą tzw. słownik bólu.

Ból jest zjawiskiem przewidywalnym w pediatrii, położnictwie, stomatologii, na oddziałach zabiegowych i onkologicznych. W medycynie wieku rozwojowego ból jest szczególnym doświadczeniem, ponieważ obok gorączki stanowi najczęstszy objaw chorobowy, niezależnie od tego, czy dziecko cierpi na chorobę o przebiegu ostrym czy przewlekłym [5].

Celem pracy było zbadanie klinicznego i psychosocjalnego kontekstu bólu u dzieci i młodzieży z chorobą nowotworową.

Badana grupa

W badaniu wzięło udział 40 dzieci: 18 (45%) chłopców i (55%) dziewcząt w wieku 12–20 lat (średnia 15,9), które były leczone w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy. U 16 (41%) rozpoznano białaczkę (ALL/AML), u 15 (38,5%) chłoniaka (HD/NHL), a guz lity (guz Wilmsa, guz Ewinga, guz mózgu, RMS, osteosarcoma, guz nadnercza, guz jądra) u 8 (20,5%) dzieci. Czas leczenia chemioterapią wynosił od 1 miesiąca (najkrócej) do 24 miesięcy (najdłużej). Średni czas leczenia choroby onkologicznej u dzieci wynosił 5,9 miesiąca.

Metody

1. Dane o chorobie dziecka uzyskano poprzez analizę dokumentacji medycznej, w zakres której wchodziły: diagnoza lekarska, czas trwania choroby oraz stosowane leczenie przeciwnowotworowe.

2. Do oceny stanu ogólnego dziecka zastosowano klasyfikację Karnofsky’ego. W zależności od uzyskanej punktacji oceny stanu ogólnego wyodrębnia się 4 grupy: pacjenci w stanie ogólnym dobrym (100–80 punktów); – pacjenci w stanie ogólnym średnim (70–50 punktów); pacjenci w złym stanie ogólnym (40–30 punktów); pacjenci w stanie ciężkim (≤ 20 punktów).

3. Do określenia lokalizacji bólu przedstawiono sylwetkę człowieka, na której badane dzieci zaznaczały ból w miejscu, w którym go w ciągu ostatniego tygodnia odczuwały. Jeśli tych miejsc było więcej, wówczas dzieci oznaczały je odpowiednio cyframi „1”, „2”, „3” itd., używając cyfry „1” dla najbardziej bolesnego miejsca.

4. Do oceny poziomu bólu zaznaczonego jako „1” zastosowano 10-punktową wizualną skalę analogową (VAS), w której punkt 0 oznacza brak bólu, punktację 1–3 interpre-

tuje się jako słabe nasilenie bólu, 4–6 umiarkowane, 7–10 bardzo silne, przy czym cyfra 10 oznacza najsilniejszy ból, jaki sobie można wyobrazić. Do oceny bólu zastosowano także skalę opisową (słowną), zawierającą kolejne cyfry z przypisanymi do nich określeniami stopnia natężenia bólu: 0 – brak bólu, 1 – słaby, 2 – średni, 3 – silny, 4 – bardzo silny, 5 – tak silny, jak tylko można sobie wyobrazić.

5. W celu określenia charakteru bólu zastosowano zmodyfikowany arkusz oceny bólu zawierający 20 grup słów. Pozycje 1–15 są kategoriami sensorycznymi, a 16–20 emocjonalnymi. Badane dziecko miało postawić znak „X” przy grupie słów charakteryzującej aktualnie doznawany ból lub ostatnim ataku bólu w rubryce, określając, jak silne są doznania bólowe w skali 0–5.

6. Do oceny wpływu bólu na czynności dnia codziennego użyto arkusza zawierającego 7 zdań: Zaznacz, na ile ból wpływał na twoje codzienne życie w skali 0–10.

7. Na podstawie literatury przedmiotu stworzono autorski arkusz sposobów radzenia sobie z bólem, gdzie badane dziecko dokonywało wyboru jednej z trzech skategoryzowanych odpowiedzi, które brzmiały: nigdy – 0, czasami – 1, często – 2.

Wyniki badań

Charakterystykę populacji pod względem danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w tabeli 1. Przeważały dziewczęta, stanowiące 55% badanej populacji. Dominował przedział wieku 14–15 lat, do którego należało 35% badanych, oraz 17–18 lat, stanowiąc 32%.

Tabela 1. Charakterystyka badanych pacjentów

Table 1. Patient data

Badani / Patients (n = 40)	
Chłopcy / Boys	18 (45%)
Dziewczęta / Girls	22 (55%)
Wiek (średnia) / Age (mean)	15,9
Typ nowotworu / Neoplasm	
Białaczka / Leukemia	16 (40%)
Chłoniak / Lymphoma	16 (40%)
Guz lity / Solid tumor	8 (20%)
Długość leczenia / Duration of treatment	
Min.	1 miesiąc / 1 month
Max.	24 miesiące / 24 months

Najwięcej – 11 (27,5%) pacjentów było leczonych 3 miesiące, 7 pacjentów (17,5%) przez 2 miesiące, a 5 (12,5%) przez 5 miesięcy. Z powodu leczenia chemioterapeutycznego, tzw. indukcji remisji 36 (90%) pacjentów było hospitalizowanych.

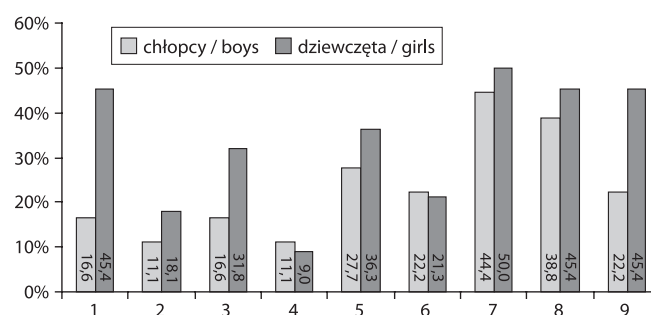
Ocena stanu ogólnego dziecka

W grupie badanych pacjentów dokonano oceny stanu wydolności fizycznej w oparciu o skalę Karnofsky’ego. Analizując stan ogólny pacjentów, wykazano, że 57,5% było

w stanie ogólnym dobrym, a 42,5% w stanie fizycznym średnim.

Umiejscowienie i przyczyny bólu

Najczęstszą podawaną przez badanych lokalizacją bólu tzw. pierwszego były kończyny dolne (następstwo chemioterapii) i głowa (głównie koincydentalny), a w następnej kolejności ból w okolicy klatki piersiowej (miejsce założenia cewnika Broviaca) – podawało je odpowiednio 27,5%, 25% i 17,5% badanych pacjentów. Na bóle w obrębie jamy brzusznej skarżyło się 12,5% osób (następstwo chemioterapii), na bóle w jamie ustnej 10% (następstwo chemioterapii), a najmniej na bóle w okolicy pleców i okolicy lędźwiowej 7,5% (związany ze stanem fizycznym). Wśród bólów występowały także bóle kostne i mięśniowe (ryc. 1).



1. Ból głowy / Headache. 2. Ból w okolicy klatki piersiowej / Pain in the chest. 3. Ból brzucha / Pain in the abdomen. 4. Ból w kończynach górnych / Pain in upper extremities. 5. Ból w kończynach dolnych / Pain in lower extremities. 6. Ból pleców i w okolicy lędźwi / Pain in the back and lumbar region. 7. Ból jamy ustnej / Pain in the mouth. 8. Bóle kostne / Bone pain. 9. Bóle mięśniowe / Muscle pain

Ryc. 1. Lokalizacja występowania bólów

Fig. 1. Location of pain

Badani pacjenci odczuwali również bóle w trakcie zabiegów diagnostycznych i leczniczych lub po nich. Bóle takie określa się mianem jatrogennych. Za te przyczyny bólu pacjenci uznali zabiegi związane z nakłuciem żył, dolegliwości bólowe związane z zabiegami – trepanobiopsja, biopsja węzła chłonnego oraz nakłucie lędźwiowe.

Stopień natężenia bólu

Odczuwany ból mierzono w skali VAS (ryc. 1) i w skali opisowej. W 6-stopniowej skali opisowej, mierzącej natężenie bólu, 80% badanych określiło swój ból jako średni i silny, a 5% jako tak silny, jak tylko można sobie wyobrazić.

Arkusz oceny bólu

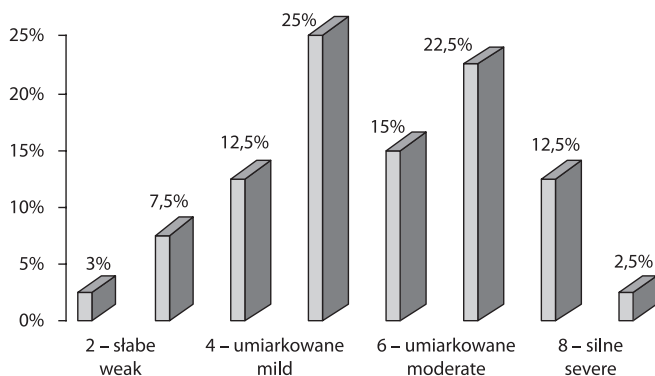
Posługując się arkuszem oceny bólu badającym jego charakter i nasilenie, uzyskano następujące wyniki:

– w kategoriach sensorycznych bólu pacjenci najczęściej opisywali swój ból jako: przeszywający (37,5%), tętniący (35%), rwący (35%), kłujący (25%), mdlący (20%), ściskający (15%) i łupiący (10%), najmniej pacjentów (2,5%) określiło swój ból jako porażający;

– w kategoriach emocjonalnych bólu badani opisywali swój ból jako: męczący (70%), dokuczliwy (67,5%), wstrętny (55%), dręczący (52%), niepokojący (35%).

Wpływ bólu na codzienną aktywność

Wszyscy pacjenci ocenili ograniczenie aktywności związane z odczuwaniem bólu (ryc. 2). Analiza danych



Ryc. 2. Nasilenie bólu w skali VAS

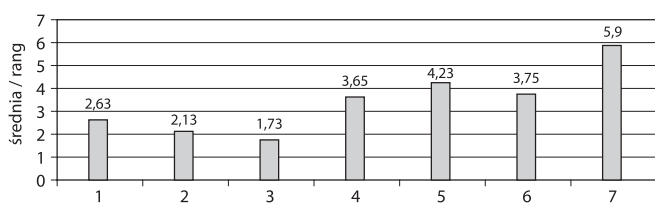
Fig. 2. Pain intensity (VAS scale)

wskazuje, że ból w chorobie nowotworowej ograniczał pacjentom przede wszystkim aktywność psychiczną i społeczną, a w najmniejszym stopniu aktywność ruchową.

Sposoby radzenia sobie z bólem

Analizie poddane były najczęściej pojawiające się sposoby radzenia sobie z bólem. Średnia rang wynosiła 1. Młodzież zmagająca się z bólem na wiele sposobów, z których najczęstsze to: „chcę, żeby ten ból zniknął” (1,72); „mówię o tym rodzicom” (1,64); „idę spać” (1,5); „proszę o lek przeciwbólowy” (1,47); „kładę się do łóżka” (1,4); „proszę rodzica, by ze mną posiedział” (1,25); „staram się nie myśleć o bólu” (1,22); „powtarzam sobie, że to wytrzymam” (1,2); „mówię sobie, że wszystko będzie dobrze” (1,17); „modlę się lub proszę Boga o pomoc” (1,15); „staję się zły i marudny” (1,07); „pocieram bolące miejsce” (1,02).

Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić, że młodzież nie zostaje bierna wobec doznawanego bólu i uruchamia wiele sposobów radzenia sobie z nim (ryc. 3).



1. Ból ograniczał jedzenie / Pain interfered with eating. 2. Ból ograniczał mycie się / Pain interfered with washing. 3. Ból ograniczał ubieranie/rozbieranie się / Pain interfered with dressing/undressing. 4. Ból ograniczał aktywność ruchową / Pain interfered with physical activity. 5. Ból powodował, że nie mogłem się uczyć / Pain precluded learning. 6. Ból powodował, że ograniczałem kontakty z innymi / Pain interfered with social relations. 7. Ból niekorzystnie wpływał na mój nastrój / Pain had a negative effect on mood

Ryc. 3. Ból a aktywność dnia codziennego

Fig. 3. Pain and activities of daily living

Dyskusja

Badaną grupę pacjentów stanowiło 40 osób z białaczką, chłoniakiem i guzem litym. Dzieci z chorobą nowotworową częściej cierpią z powodu bólu spowodowanego leczeniem niż bólu, który wynika bezpośrednio z choroby (odwrotnie niż dorośli). Ból spowodowany chorobą nowotworową jest skutkiem naturalnego rozwoju choroby i może występować jako ból narządów, tkanek miękkich, ból kostny oraz neuropatyczny [6, 7].

Wyniki badań własnych są zbieżne z doniesieniami innych autorów [8, 9, 10], dowodzących, że ból związany jest z istotą choroby, a także z leczeniem cytostatycznym, w trakcie którego występuje ból jamy ustnej, brzucha i kończyn dolnych. W grupie badanych pacjentów wszyscy odczuwali ból. W skali 10-stopniowej, mierzącej natężenie bólu, tylko 10% osób określiło swój ból jako słaby, 52,5% jako umiarkowany, a 35% jako silny. Ból najczęściej występował codziennie, o zmiennym nasileniu.

Analizując słowne opisy bólu, stwierdzono, że badanych pacjentów charakteryzował większy wybór kategorii emocjonalnych niż kategorii sensorycznych. Czynnikiem mającym wpływ na odczuwanie bólu jest także nastrój chorego oraz znaczenie, jakie pacjent nadaje bólowi. Dużym ułatwieniem dla pacjentów było skorzystanie z arkusza oceny bólu, z którego badani mieli za zadanie wybrać określenie, jakie ich zdaniem najbardziej pasuje do aktualnie odczuwanego bólu. Percepcja bólu u dzieci i młodzieży jest złożona, a na jego przeżywanie mają wpływ czynniki psychologiczne. W kategoriach emocjonalnych badani pacjenci zaznaczali najczęściej swój ból jako „męczący”, „dokuczliwy” i „wstrętny”. Częsty wybór przymiotników w kategoriach emocjonalnych potwierdza swoistość doznań u dzieci i młodzieży z chorobą nowotworową [11]. Pytając pacjenta o charakter odczuwanego przez niego bólu, daje się wyraz pełnego zainteresowania jego osobą i bieżącym stanem klinicznym.

Choroba nowotworowa ogranicza aktywność młodzieży, która stanowi jeden z głównych czynników rozwoju każdego człowieka. U badanej młodzieży występują trudności w zakresie aktywności dnia codziennego. Chorzy wskazywali na ograniczenia aktywności w różnych czynnościach. Dotyczyły one negatywnego wpływu na nastrój (psychiczny) – 100%, choć o różnym nasileniu, który powodował, że pacjent nie mógł się uczyć – 95%, mimo iż przeprowadzone badania dowiodły, że duża część młodzieży nie przerwała nauki.

Sposoby radzenia sobie z bólem są zróżnicowane i zindywidualizowane. Najczęściej pojawiało się tzw. myślenie życzeniowe: „chcę, żeby ten ból zniknął” oraz „mówienie o tym rodzicom”.

W podsumowaniu można stwierdzić, że przeprowadzone badania wskazują na odmienne spojrzenie na chorobę nowotworową u młodocianych pacjentów. Podważa ono powszechnie istniejące myślenie na temat chorej młodzieży i dzieci [12]. Choroba jest trudnym wydarzeniem nie tylko w życiu młodego człowieka, lecz także dla jego rodziny, dlatego gdy nastąpi, nie należy wyłącznie koncentrować

się na jej negatywnych skutkach, lecz szukać czynników, za pomocą których można ją pokonać.

Wnioski

1. Wszyscy badani pacjenci odczuwali ból, którego głównym źródłem były objawy uboczne chemioterapii oraz stan fizyczny.

2. Ból ograniczał aktywność dnia codziennego na poziomie niskim (średnia 3,42).

3. Badane dzieci nie pozostają bierne wobec odczuwanego bólu i podejmują starania w sferze poznawczej, emocjonalnej oraz wolicjonalnej, aby zmniejszyć ból.

4. Wskazaną rzeczą byłoby opracowanie karty oceny i terapii bólu pacjentów leczonych w klinice onkologii dziecięcej.

Piśmiennictwo

1. Pain Terms: a list with definition and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain. 1979, 6 (3), 249–252.

2. Skowrońska M., Szewczyk L.: Psychofizjologiczne uwarunkowania percepcji bólu u dzieci i młodzieży. *Pediatr Pol.* 2001, 76 (12), 831–883.
3. Kazaska D., Jarosz J., Górą E., Hilgier M.: Czy Go boli – czy się boi? *Onkol Pol.* 2005, 8 (3), 121–124.
4. Dobrogowski J., Sedlak K.: Kliniczna ocena chorego z bólem. In: *Ból przewlekły*. Eds: J. Dobrogowski, J. Wordliczek. MCKP UJ, Kraków 2002.
5. Korzon M., Szlagatys-Sidorkiewicz A., Góra-Gębka M.: Gorączka i ból – najczęstsze objawy chorobowe u dzieci. *Lekarz.* 2007, 3, 71–76.
6. Dangel T.: Management of chronic pain in children. *Curr Paediatr.* 2005, 15 (1), 69–74.
7. Drouin N.R., Bajwa Z.H., Warfield C.: Cancer pain. *Semin Oncol.* 1997, 16 (2), 105–111.
8. Mess E., Szypa A., Twardak I., Lisowska A., Jonak K., Makowska M.: Zależność między odczuwanym bólem a poziomem lęku u dzieci ze schorzeniami nowotworowymi. *Onkol Pol.* 2007, 10 (4), 195–198.
9. Mess E., Kaźmierczak M., Jonak K., Lisowska A., Dybko J.: Leczenie bólu nowotworowego i opieka paliatywna nad dziećmi. *Onkol Pol.* 2006, 9 (4), 120–122.
10. Dąbek A., Lisowska I., Zborowska I., Machaj Z., Chybicka A., Mess E.: Ocena natężenia bólu u dzieci leczonych z powodu białaczek. *Zdrow Publiczne.* 2007, 117 (3), 3339–3341.
11. Kortessluoma R.L., Nikkonen M.: “The most disgusting ever”: children’s pain descriptions and views of the purpose of pain. *J Child Health Care.* 2006, 10 (3), 213–227.
12. Antoszevska B.: Dziecko z chorobą nowotworową – problemy psychopedagogiczne. *Impuls*, Kraków 2006.

MIROSLAW MROZKOWIAK

DESKRYPCJA DŁUGOŚCI I SZEROKOŚCI STÓP KOBIET I MĘŻCZYZN W OBCIĄŻENIU MASĄ WŁASNĄ, W WIEKU 4–18 LAT, W ŚWIELE MORY PROJEKCYJNEJ

MEASUREMENTS USING PROJECTION MOIRÉ OF THE LENGTH AND WIDTH OF FEET IN STANDING FEMALES AND MALES AGED 4 TO 18 YEARS

Zakład Fizjoterapii i Odnowy Biologicznej Akademii Wychowania Fizycznego
ul. Estkowskiego 13, 66-400 Gorzów Wlkp.
Kierownik: dr n. med. Janusz Doś

Summary

Introduction: The foot changes with age from wide and short in neonates to intermediate in teenagers.

Objective: To describe changes in mean length and width of the foot during fast and slow phases of growth between the age of 4 and 18 years in the female and male population.

Material and methods: The study was done in 9804 girls and 8699 boys aged 4 to 18 years, randomly selected from kindergartens and schools of the Warmia and Mazury region. The computerized body posture station and the projection moiré technique were used. The results are presented graphically.

Conclusions: 1. The rate of increase in the length and width of the foot in the female and male population is steady between the age of 4 and 18 years but shows a trough at the age of 14 years. 2. The mean foot length and width values were significantly greater in 2003 than in 1990.

K e y w o r d s: length of foot – width of foot.

Streszczenie

Wstęp: Z wiekiem stopa zmienia się z szerokiej i krótkiej u noworodków do pośredniej u dzieci starszych.

Cel: Określenie przebiegu zmian średnich wartości długości i szerokości stóp, okresów gwałtownego wzrostu i spowolnienia przyrostu badanych parametrów w populacji żeńskiej i męskiej w wieku 4–18 lat.

Material i metody: Badaniami objęto 9804 kobiet i 8699 mężczyzn w wieku 4–18 lat z losowo wybranych przedszkoli i szkół regionu warmińsko-mazurskiego. Dokonano pomiaru długości i szerokości stóp. Do oceny wykorzystano stanowisko do komputerowej oceny postawy ciała techniką mory projekcyjnej. Wyniki badań opracowano graficznie.

Wnioski: 1. Przyrost długości i szerokości stóp populacji żeńskiej i męskiej w 4–18 r.ż. jest równomiernie intensywny, przy czym w 14. r.ż. następuje regres wartości badanych cech. 2. Średnie wartości długości i szerokości stóp są znacząco większe z 2003 r. od rezultatów z 1990 r.

H a s ł a: długość stopy – szerokość stopy.

Wstęp

Współczesny i ogólnie praktykowany styl życia stopniowo ogranicza wysiłek fizyczny na rzecz sedenteryjnego modelu spędzania czasu wolnego. W świetle prawa Moliera destrukcyjny wpływ hipokinezy i obciążeń statycznych znajduje odzwierciedlenie w stawach kręgosłupa, barkowych, biodrowych i stóp, skutkując zaburzeniami morfologicznymi całego organizmu, bowiem ze względu na jedność morfofunkcjonalną całego narządu ruchu zmiany te nie ograniczają się tylko do lokalnych.

W piśmiennictwie polskim jest wiele prac oceniających stan postawy ciała dzieci i młodzieży w różnych przedziałach wieku i analizowanych cech. Ze względu na mnogość stosowanych metod trudne jest porównywanie uzyskanych wyników badań. Jednak pewne prawidłowości i ogólne

tendencje zmian w kolejnych etapach rozwoju ontogenetycznego znajdują w nich swoje wspólne odbicie.

W aspekcie ontogenetycznym badania budowy i wysklepienia stopy podejmowali m.in. *Lebioda* [1], *Łuba* i *Kaszuba* [2], *Wolański* [3] i inni. *Siemienowa* [4] stwierdziła, że od 10. tygodnia życia płodowego do 2. r.ż. zachodzą największe zmiany morfologiczne i fizjologiczne stopy. Jednak okresem najbardziej intensywnych zmian funkcjonalnych i anatomicznych jest czas dwunożnej pionizacji i nauki chodzenia. Z badań *Nadolskiej-Ćwikły* [5] wynika, że stopę lewą męską i żeńską cechuje większy wymiar aniżeli prawą. Przy czym z wiekiem stopa zmienia się z szerokiej i krótkiej u noworodków, do pośredniej u dzieci starszych.

Nieprawidłowości w obrębie kończyn dolnych stanowią znaczący odsetek wykrywanych badaniami przesiewowymi wad postawy [6]. Zaniedbaniom niezdiagnozowanemu paluchowi koślawemu mogą towarzyszyć zmiany układu kostnego i mięśniowo-ścięgnistego stopy, wpływające bezpośrednio na jej wymiary: przyśrodkowe wystawanie powiększonej wyniosłości głowy I kości śródstopia [6], zrotowanie palucha na zewnątrz [7], podniesienie i zewnętrzna rotacja I kości śródstopia [7], opadnięcie sklepienia poprzecznego stopy [7], poszerzenie przodostopia [8], wypuklenie podeszwowe głów II i III kości śródstopia [6] i nadmierne rogowacenie skóry pod głowami II, III i IV kości śródstopia [8], młotkowate ustawienie palców (szczególnie palca II) [7, 9], zmiany zapalne kaletki maziowej, powstałej w miejscu narażonym na stały ucisk [9]. Może to skutkować wadami i przeciążeniami w obrębie kręgosłupa [10]. Asymetria budowy stóp, chodu, ustawienia miednicy i skolioza odcinka lędźwiowego to logiczny ciąg przyczynowo-skutkowy, którego końcowym efektem może być skolioza dwułukowa [11]. Wczesna diagnostyka jest jednym ze znaczących elementów profilaktyki i leczenia wad postawy ciała.

Z badań *Ignasiak* [12] i *Demczuk-Włodarczyk* [13] wynika, że długość i szerokość stopy to parametry, których przyśpieszony wzrost w okresie pokwitania pojawia się najwcześniej. U chłopców przypada to na okres 12,5–13. r.ż. *Tanner* [14] podaje, że długość i szerokość stopy u chłopców wzrasta do 18. r.ż.

Celem badań było wykazanie przebiegu zmian średnich wartości długości i szerokości stóp, okresów gwałtownego wzrostu i spowolnienia przyrostu badanych parametrów w populacji żeńskiej i męskiej w 4.–18. r.ż.

Material i metody

Badaniami objęto 9804 dziewczynek i 8699 chłopców w wieku 4–18 lat, z wybranych losowo przedszkoli i szkół regionu warmińsko-mazurskiego (tab. 1). Analizą statystyczną objęto wyniki badań tylko tych, u których lekarz nie stwierdził znaczących wad postawy.

Metodyka badań obejmowała pomiar długości i szerokości stóp. Do oceny wartości wybranych parametrów wykorzystano stanowisko do komputerowej oceny postawy ciała

Tabela 1. Material ludzki, wiek, masa i wysokość ciała

Table 1. Age, weight, and height values in the female and male populations

Wiek / Age	K			M		
	ilość number	M.C.	W.C.	ilość number	M.C.	W.C.
4	95	19,1	111,0	104	19,5	109,5
5	196	21,0	113,8	206	20,1	113,0
6	269	22,5	117,3	263	21,7	118,4
7	610	26,42	121,0	597	23,21	127,93
8	1341	26,42	128,28	1255	28,0	130,23
9	1839	30,14	132,87	1677	31,34	134,47
10	1752	35,11	138,26	1542	35,11	139,84
11	1047	41,95	145,0	901	42,48	145,37
12	670	44,77	151,84	549	43,61	151,7
13	569	46,47	157,2	462	48,45	157,52
14	582	52,56	162,24	436	54,25	165,42
15	424	55,25	165,18	355	59,82	169,81
16	108	55,4	162,4	83	58,8	167,7
17	134	57,0	164,7	123	64,0	171,0
18	168	61,3	166,7	146	70,0	175,4
Suma / Total		9804			8699	

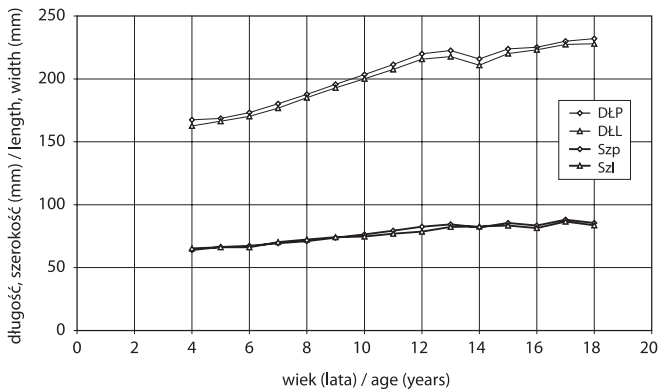
M.C. – średnia wartość masy ciała / mean weight; W.C. – średnia wartość wysokości ciała / mean height; K – kobiety / females; M – mężczyźni / males

techniką mory projekcyjnej – posturometr M. Metodyka i technika badania jest zgodna z przyjętymi i opisanymi zasadami [15]. Stanowisko pomiarowe składa się z komputera i karty graficznej, programu, monitora i drukarki, urządzenia projekcyjno-odbiorczego z kamerą do pomiaru stóp. Uzyskanie przestrzennego obrazu możliwe jest dzięki wyświetleniu na stopach badanego linii o ściśle określonych parametrach. Linie, padając na stopy, ulegają zniekształceniom zależnie od konfiguracji powierzchni. Dzięki zastosowaniu obiektywu obraz badanego może być odebrany przez specjalny układ optyczny z kamerą, a następnie przekazany na monitor komputera. Zniekształcenia obrazu linii rejestrowane w pamięci komputera algorytm numeryczny przetwarza na mapę warstwicową badanej powierzchni [16].

Uzyskany obraz powierzchni stóp umożliwia wieloaspektową interpretację postawy ciała. Dokładność pomiaru i analiza rejestrowanych przestrzennych parametrów sprawiają, że formułowane wnioski mogą różnić się od dotąd publikowanych. Krótki czas rejestrowania sylwetki badanego pozwala na uniknięcie zmęczenia mięśni, pojawiającego się podczas badań dokonywanych metodami somatopskpowymi. Najistotniejsza w metodzie jest jednoczesność pomiaru wszystkich rzeczywistych wartości przestrzennych parametrów architektury stopy. Uzyskane rezultaty badań opracowano statystycznie, określając wartość średnią, odchylenie standardowe, współczynnik zmienności, wartość minimalną i maksymalną. Rozkład zmiennych był normalny.

Uzyskane wyniki

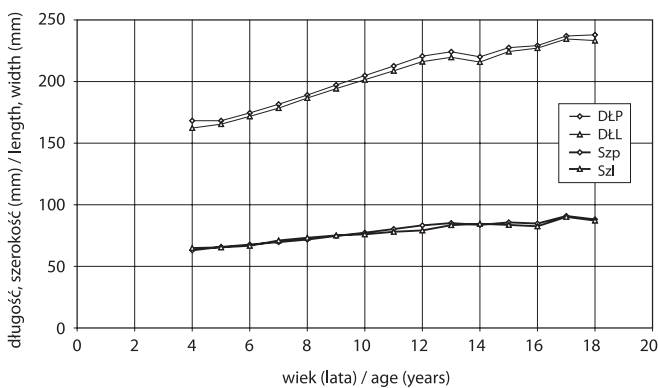
Wyniki badań opracowano graficznie. Na rycinie 1 przedstawiono przebieg zmian średnich wartości długości



DLP – długość prawej stopy / length of the right foot; DLL – długość lewej stopy / length of the left foot; Szp – szerokość prawej stopy / width of the right foot; Szl – szerokość lewej stopy / width of the left foot

Ryc. 1. Przebieg zmian średnich wartości długości i szerokości stóp populacji żeńskiej w wieku 4–18 lat (n = 9804)

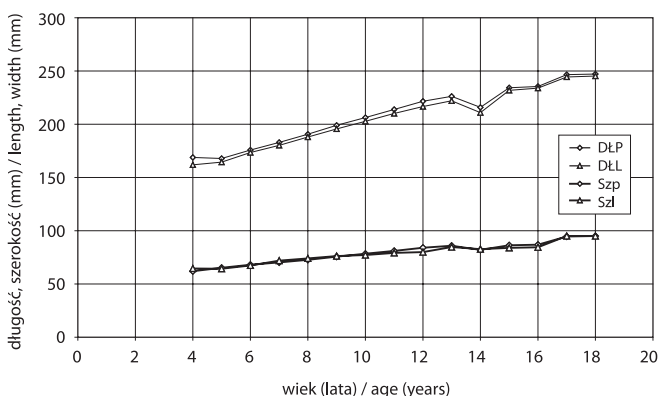
Fig. 1. Changes in mean length and width of the foot in females between the age of 4 and 18 years (n = 9804)



DLP – długość prawej stopy / length of the right foot; DLL – długość lewej stopy / length of the left foot; Szp – szerokość prawej stopy / width of the right foot; Szl – szerokość lewej stopy / width of the left foot

Ryc. 2. Przebieg zmian średnich wartości długości i szerokości stóp populacji obojga płci w wieku 4–18 lat (n = 18 503)

Fig. 2. Changes in mean length and width of the foot in females and males between the age of 4 and 18 years (n = 18 503)



DLP – długość prawej stopy / length of the right foot; DLL – długość lewej stopy / length of the left foot; Szp – szerokość prawej stopy / width of the right foot; Szl – szerokość lewej stopy / width of the left foot

Ryc. 3. Przebieg zmian średnich wartości długości i szerokości stóp populacji męskiej w wieku 4–18 lat (n = 8699)

Fig. 3. Changes in mean length and width of the foot in males between the age of 4 and 18 years (n = 8699)

i szerokości stóp kobiet, na rycinie 2 uśrednione wartości długości i szerokości stóp obojga płci, a na rycinie 3 u mężczyzn.

Kobiety

Przebieg krzywych długości stopy prawej i lewej jest równoległy i ciągle rosnący z prawa (P) do lewa (L): 167,5 do 232,02 mm, 162,6 do 227,85 mm. Wyjątkiem jest 14. r.ż., w którym to zachodzi obniżenie wartości tej cechy do P: 213,43 mm, L: 208,96 mm. Długość stopy prawej w okresie 4–5 lat istotnie nie zmienia się, jednak jej wartości są zawsze większe niż stopy lewej. Różnica ta zwiększa się do 14. r.ż., później stopniowo zanika, a roczny przyrost długości po 13. r.ż. jest mniejszy niż w minionych latach. Przebieg krzywych szerokości stopy prawej (SzP K) i lewej (SzL K) pokrywają się i wykazują stałą tendencję rosnącą z P: 64,0 do 85,57 mm, L: 65,34 do 83,71 mm. Tylko w 12. r.ż. nieistotnie statystycznie szerokość stopy prawej przewyższa szerokość stopy lewej. W 14. r.ż. występuje załamanie P: 81,65, L: 82,11 mm. Po 13. r.ż. tempo przyrostu wartości tej cechy obniża się.

Obojga płci

Krzywa średnich wartości długości stóp obojga płci ma przebieg bardzo podobny do wykresu właściwej płci. Krzywa rozpoczyna się wartością P: 168,2, L: 168,22 mm, kończy P: 238,0, L: 233,3 mm. W 14. r.ż. występuje obniżenie wartości do P: 214,68, L: 209,91 mm. Szerokość posiada wartość początkową P: 62,99, L: 64,92 mm, końcową P: 90,8, L: 90,18 mm. W 14. r.ż. występuje załamanie do wartości P: 81,82, L: 82,39 mm.

Mężczyźni

Przebieg krzywych długości stopy prawej (DLP M) i lewej (DLL M) jest równoległy i ciągle rosnący z P: 168,87 do 247,12 mm, L: 161,85 do 245,31 mm. Wyjątkiem jest 14. r.ż., występuje w nim obniżenie wartości tej cechy do P: 215,83 mm, L: 210,86 mm. Długość stopy prawej w okresie 4–5 lat istotnie nie zmienia się, jednak jej wartości są zawsze większe niż stopy lewej. Różnica ta zwiększa się do 14. r.ż., później stopniowo zanika, a roczny przyrost długości po 13. r.ż. jest mniejszy niż w minionych latach.

Przebieg krzywych szerokości stopy prawej i lewej pokrywają się i wykazują stałą tendencję rosnącą z P: 64,56 do 95,01 mm, L: 62,0 do 95,07 mm. Tylko w 12. r.ż. nieistotnie statystycznie szerokość stopy prawej przewyższa szerokość stopy lewej. W 14. r.ż. występuje załamanie P: 83,0, L: 82,68 mm. Po 13. r.ż. tempo przyrostu wartości tej cechy obniża się.

Dyskusja

Kobiety

Z badań *Nadolskiej-Ćwikły* [5] wynika, że długość stopy zwiększa się z wiekiem od 3-letnich dzie-

czynek do osobników 15-letnich L: M = 240,2 mm i P: M = 240,6 mm. W grupie 14-latek zaznacza się nieznaczny spadek w wymiarze długości stopy lewej do P: M = 230,6, L: M = 230,9 mm i 18-latek P: M = 230,7 mm i L: M = 230,9 mm. Wyniki badań wykazują załamanie przyrostu tej cechy w 14. i 18. r.ż., w badaniach autora zaobserwowany w 14. r.ż. Autorka wykazuje nieco większe wartości tego parametru w stopie lewej, co nie znajduje potwierdzenia w przeprowadzonych badaniach posturometrem M. W badaniach autora stopa prawa posiada nieistotnie statystycznie większy wymiar niż lewa. Z badań *Makarczyk i Dudkiewicz* [17] wynika, że największe przyrosty długości stopy mają miejsce w 10.–12. r.ż. Z badań *Tannera* [14] wynika, że wymiary stopy dziewcząt stabilizują się ok. 14. r.ż., w następnych latach wykazują niewielkie przyrosty. W porównaniu z wynikami *Tannera* [14] „rozrost” stopy jest wcześniejszy o 2 lata. Według cytowanych autorek jest to przejaw akceleracji rozwoju osobniczego człowieka.

Mężczyźni

Z badań *Nadolskiej-Ćwikły* [5] wynika, że długość stopy zwiększa się z wiekiem od 3-latków do osobników 16-letnich M = 260,4 mm, stopa prawa i M = 260,6 mm stopa lewa. W grupie 17-latków zaznacza się nieznaczny spadek w wymiarze długości stopy prawej do M = 260,3 mm i lewej M = 260,6 mm. Badania nie wykazują załamania przyrostu tej cechy w 14. r.ż., a wykazanego w badaniach autora (ryc. 1), natomiast w 17. r.ż. autorka wykazuje nieco większe wartości tego parametru w stopie lewej, co nie znajduje potwierdzenia w przeprowadzonych badaniach posturometrem M. W badaniach autora stopa prawa posiada nieistotnie statystycznie większy wymiar niż lewa. Badania *Makarczyk i Dudkiewicz* [17] wykazały największe przyrosty długości stopy między 10.–13. r.ż. Potwierdzają to częściowo badania *Tannera* [14]. Zjawiskiem nowym w badaniach *Makarczyk i Dudkiewicz* [17] jest zaobserwowany wcześniejszy wzrost stopy na długość u chłopców, tj. już od 10 r.ż. W szerokości stopy przeciętnie najmniejsza jej wartość występuje u chłopców 3-letnich M = 60,6 mm dla stopy prawej i M = 60,8 mm dla lewej. Zmiany zachodzące z wiekiem cechuje szybkie zwiększanie się do średniej w zespole 19-latków M = 100,5 mm dla stopy lewej i M = 100,7 mm dla prawej. *Nadolska-Ćwikła* wykazała załamanie przyrostu tej cechy w 14., 17. i 18. r.ż., co znajduje potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach posturometrem M. W badaniach autora stopa prawa posiada nieistotnie statystycznie większy wymiar niż lewa w 4., 11., 12., 15. i 16. r.ż. Badania *Makarczyk i Dudkiewicz* [17]

wykazały największe przyrosty szerokości stopy między 11.–13. r.ż.

Wnioski

1. Przyrost długości i szerokości stóp populacji żeńskiej i męskiej w 4.–18. r.ż. jest równomiernie intensywny, przy czym w 14. r.ż. następuje regres wartości badanych cech.
2. Średnie wartości długości i szerokości stóp są znacząco większe z 2003 r. od rezultatów z 1990 r.
3. Przebieg średnich wartości długości i szerokości stopy w 4.–18. r.ż. w regionie warmińsko-mazurskim nie znajduje w pełni potwierdzenia w innych badaniach metodą podometryczną.

Piśmiennictwo

1. *Lebioda H.*: Próba oceny stanu wysklepienia stopy u młodzieży szkolnej i studenckiej. *Prz Antrop.* 1965, 31 (1).
2. *Łuba R., Kaszuba Z.*: Analiza i ocena wysklepienia łuku podłużnego stóp ludności dorosłej w Polsce. *Prace Instytutu Przemysłu Skórnego*, Łódź 1972.
3. *Wolański N.*: Wpływ funkcji i kończyn (baczność) na kształtowanie asymetrycznej budowy ciała w aspekcie onto- i filogenezy. *Prz Antrop.* 1962, 28 (1).
4. *Siemienova I.A.*: Rozmiary i formy stopy płodów i młodzieży. *Antropologia.* 1937, 10.
5. *Nadolska-Ćwikła I.*: Budowa stopy mieszkańców Gorzowa Wielkopolskiego w wieku 3–65 lat. *Akademia Wychowania Fizycznego im. Eugeniusza Piaseckiego*. Poznań 1990.
6. *Karsick D., Wapner K.L.*: Hallux valgus deformity: preoperative radiologic assessment. *Am J Roentgenol.* 1990, 155 (1), 119–123.
7. *Sotirov B.*: Uwagi na temat patomechaniki i leczenia operacyjnego palucha koślawego. *Chir Narz Ruchu Ortop.* 1980, 45, 1.
8. *Bateman J.E.*: Pitfalls in forefoot surgery. *Orthop. Clin North Am.* 1976, 7 (4), 751–755.
9. *Dziak A.*: Anatomia stopy. PWSZ 1973.
10. *Karski T.*: Skoliozy tzw. idiopatyczne. Wydawnictwo KGM, Lublin 2000.
11. *Lizis P., Nowobilski R.*: Częstość występowania płaskostopia w świetle kryterium siatki centylowej i równania regresji logistycznej u dzieci z Nowej Huty w wieku 8–15 lat. *Post Rehab.* 1996, suppl. 2, 331–337.
12. *Ignasiak Z.*: Wysklepienie stopy w aspekcie budowy astenicznej chłopców w okresie skoku pokwitaniowego. *Wyd. AWF, Wrocław* 1985, 207–219.
13. *Demczuk-Włodarczyk E.*: Budowa stopy w okresie rozwoju progresywnego człowieka. *Wyd. AWF, Wrocław* 2003.
14. *Tanner J.M.*: Rozwój w okresie pokwitania. PZWL, Warszawa 1963.
15. *Mrozkowiak M.*: Uwarunkowania wybranych parametrów postawy ciała dzieci i młodzieży oraz ich zmienność w świetle mory projekcyjnej. *Zamiejscowy Wydział Kultury Fizycznej Poznańskiej AWF, Gorzów Wlkp.* 2008.
16. *Świerc A.*: Komputerowa diagnostyka postawy ciała – instrukcja obsługi. CQ Elektronik System, Czernica Wrocławska 2006.
17. *Makarczyk A., Dudkiewicz K.*: Wpływ okresu pokwitania na konstrukcję i funkcję stopy. *Ann UMCS.* 2004, 59, supl. 14.

MARIA SYRYŃSKA, LILIANA SZYSZKA, MARCIN POST

RODZINNA DYSPLAZJA WŁÓKNISTA JAKO JEDEN Z OBJAWÓW ZESPOŁU CHOROBOWEGO CZY TYLKO CHERUBIZM?

FAMILIAL FIBROUS DYSPLASIA: A SYMPTOM OF A SYNDROME OR SIMPLY OF CHERUBISM?

Katedra i Zakład Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Włkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. Krzysztof Woźniak

Summary

Introduction: Classified among non-neoplastic bone diseases, familial fibrous dysplasia is characterized by unilateral or bilateral change of shape and size in the facial part of the skull causing transposition of teeth.

The aim of this study was to present two related patients with these symptoms who appeared for orthodontic consultation.

Materials and methods: The study was done in 2 related patients, C.A. aged 58 and her daughter aged 25, basing on the medical history, clinical and radiologic examination, and documentation supplied by the patients.

Results: Extraoral clinical examination of the mother revealed structural anomalies of the mandible and maxilla in the form of asymmetry caused by a tumor localized in the alveolar process of the mandible predominantly on the left side, in the maxillary bone, and in other bones of the skeleton. Intraoral examination disclosed missing teeth, small and atypical teeth, diastemata, carious and noncarious lesions in the form of cuneiform defects, pathologic attrition, and alveolar swelling with an extensive tumor situated in the region of missing teeth 34 and 35. Panoramic radiographs revealed hyperdense foci and multiple cyst-like radiolucencies corresponding to fibrous dysplasia and located bilaterally in the maxilla and mandible. The daughter presented with hirsutism and acne rosacea. Her radiograms revealed lesions resembling periapical periodontitis corresponding to *Noonan-like multiple giant-cell lesion syndrome* and Gorlin and Ramon syndrome.

Discussion: Adult patients with non-neoplastic fibro-osseous lesions accompanied by malocclusion and transposition of teeth often seek help of the orthodontist. The age of our patients (mother 58 years and daughter 25 years) not being typical for progressing cherubism, as well as radiologic findings and other systemic disorders suggest that the lesions may be due to an undiagnosed systemic disease in which familial fibrous dysplasia is one of the symptoms.

K e y w o r d s: familial fibrous dysplasia – radiologic lesions – orthodontic disorders.

Streszczenie

Wstęp: Rodzinna dysplazja włóknista zaliczana jest do nienowotworowych chorób kości. W obrębie twarzowej części czaszki charakteryzuje się klinicznie jednostronną lub obustronną zmianą kształtu i wielkości, które prowadzą do przemieszczeń zębów.

Celem pracy było przedstawienie 2 spokrewnionych pacjentek, które zgłosiły się do konsultacji ortodontycznej z takimi zmianami.

Material i metody: Pod uwagę wzięto wywiad, badanie kliniczne, badania radiologiczne oraz dokumentację dostarczoną przez 2 spokrewnione pacjentki: C.A., lat 58 oraz jej córkę, lat 25 i analizę tej dokumentacji.

Wyniki: U matki w badaniu klinicznym zewnątrzustnym stwierdzono zaburzenia budowy żuchwy i szczęki polegające na asymetrii wynikającej z obecności guzowatej zmiany

zlokalizowanej w dolnym wyrostku żębodołowym, zwłaszcza po stronie lewej oraz na kości szczęki i innych kościach szkieletu. Badanie kliniczne wewnątrzustne wykazało braki żębowe, małe, niekształtne zęby, szparowatość uzębienia, ubytki pochodzenia próchnicowego i niepróchnicowego, takie jak: ubytki klinowe, patologiczne starcie zębów oraz uogólnione rozdęcie wyrostków żębodołowych z rozległą guzową zmianą umiejscowioną w rejonie brakujących zębów 34, 35. Zdjęcia pantomograficzne ujawniały występujące obustronnie ogniska zagęszczenia struktury kostnej z towarzyszącymi im zmianami torbielowatymi w obrębie szczęki oraz żuchwy odpowiadające opisom dysplazji włóknistej. U córki wcześniej opisaney pacjentki stwierdzono hirsutyzm, trądzik różowaty, a na radiogramach widoczne były zmiany podobne do okołowierchołkowego zapalenia przyzębia, co upodabnia je do zespołu *Noonan-like multiple giant-cell lesion syndrome*, a także zespołu Gorlina i Ramona.

Dyskusja: Pacjenci dorośli ze zmianami kostnymi o cechach zaburzeń niezłośliwych włóknisto-kostnych objawiających się wadami zgryzu oraz przemieszczeniami zębów często poszukują pomocy w poradniach ortodontycznych. Wiek przedstawionych pacjentek: matka – 58 lat, córka – 25 lat jest nietypowy dla progresji cherubizmu, dlatego obraz radiologiczny oraz występujące inne zaburzenia ogólnoustrojowe nasuwają podejrzenie, że zaobserwowane zmiany mogą być jedną z wielu cech nierozpoznanych zaburzeń ogólnoustrojowych, wśród których objawem jest rodzinna dysplazja włóknista.

H a s ł a: rodzinna dysplazja włóknista – zmiany radiologiczne – zaburzenia ortodontyczne.

Wstęp

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) rodzinna dysplazja włóknista, zwana też cherubizmem, zaliczana jest do nienowotworowych chorób kości szczęk. Charakteryzuje się klinicznie jedno- lub obustronnym ich powiększeniem [1]. Twarz staje się zaokrąglona lub ulega wydłużeniu, jeśli zmiany obejmują tylko żuchwę, a naciągnięta skóra powoduje odciąganie powiek ku dołowi i odsłonięcie rogówki oczu. Według wielu autorów stan ten częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet i jest chorobą dziedziczną występującą dzięki genowi autosomalnie dominującemu [2].

Dysplazja włóknista kości szczęk występująca rodzinnie może pojawiać się jako przypadek pojedynczy lub u wielu członków rodziny [3, 4, 5, 6, 7]. To rozpoznanie posiada synonim cherubizmu z jego szczególnymi cechami. Zmiany zaczynają się zwykle wokół kątów żuchwy i rozprzestrzeniają się w kierunku trzonu i gałęzi, przy czym mogą być niewielkie lub bardzo duże. Mogą obejmować szczękę oraz inne kości. Uzębienie u osób dorosłych wykazuje szparowatość, zwłaszcza przy masywnym powiększeniu

wieloogniskowych zmian kostnych, co może dawać złudzenie małożębia. Skóra pokrywająca powiększone kości szczęk oraz żuchwy jest napięta i nie wykazuje zmarszczek mimo wieku. Przy obustronnie występujących zmianach prawie u wszystkich opisywanych pacjentów stwierdzano asymetrię przy wklęsłym profilu twarzy z powodu przerosu żuchwy [3]. Histologicznie w preparatach zmienionej kości obserwowano liczne wielojądrzaste komórki olbrzymie, zwłaszcza w obszarze włóknistym. Zmiany te należy różnicować z guzami olbrzymiokomórkowymi, ziarniakami olbrzymiokomórkowymi, włókniakami kostniejącymi, dysplazją włóknistą szczęk i chorobą Pageta [3, 4, 5]. Japończycy [1] we krwi obwodowej 15-letniego pacjenta stwierdzili zmniejszenie wartości hemoglobiny, hematokrytu oraz znaczny wzrost poziomu fosfatazy zasadowej. Badanie rezonansem magnetycznym ujawniło liczne zrazikowe masy kostno-włókniste gromadzące się wokół kątów żuchwy. Scyntygrafia szkieletu całego ciała wykazała u tego pacjenta liczne ogniska z niską intensywnością radioaktywności (*cold areas*). Tkanka pobrana do badania miała jasnożółtawy kolor, który szybko zniknął. Nie stwierdzono w dwu pobranych próbach cech nowotworowych. Po wyjaśnieniu tego problemu nie podjęto leczenia, aż do zakończenia wzrostu.

Cherubizm, jako rodzinna dysplazja włóknista pojawia się w I dekadzie życia; nie obserwowano go przy urodzeniu [4]. Zwykle nie towarzyszą mu objawy ogólnoustrojowe, a badania laboratoryjne są w normie. Zęby mleczne wypadają przedwcześnie, a wyrzynanie i rozwój zębów stałych jest zaburzony. Zmiany w szczęce mogą prowadzić do zmniejszenia, a nawet obliteracji światła zatok szczękowych. Niekiedy obserwuje się podniebienie gotyckie. Cieńsza może stawać się blaszka korowa kości szczęk i żuchwy. Podczas dojrzewania obserwowano niekiedy spadek nasilenia zmian lub ich ustąpienie [1, 4, 7].

Jako pierwszy, który opisał w 1933 r. u 3 z 5 dzieci rodzinne występowanie zmian w szczękach, był Jones [7] i nazwał je *cherubizm or familial multiocular cystic disease*, uważał, że są one odontogenne. Kolejnym był Thomas, który obserwował [5] chłopca w piątym pokoleniu swojej rodziny z wieloogniskowymi zmianami w szczękach. Także cytowani w tej pracy inni autorzy opisywali objawy kliniczne i radiologiczne oraz histopatologiczne podobne do przypadków przedstawionych przez Talleya [5]. Przypadek pacjenta rozpoznany i opisany przez Katza i wsp. [4], uległ samowyleczeniu, a obserwowany był 7–20. r.ż.

Uważa się, że nie należy podejmować leczenia chirurgicznego w aktywnej fazie choroby i przed osiągnięciem dojrzałości. Wyjątki stanowią: konieczność usunięcia zepsutego zęba, zaburzenie funkcji i względy estetyczne, tam gdzie nie ma ogólnoustrojowych zaburzeń związanych z tą jednostką chorobową. Zmiany należy okresowo kontrolować klinicznie i radiologicznie aż do osiągnięcia dojrzałości, gdy chirurg może podjąć decyzję o kosmetycznej poprawie wyglądu, jeśli zaistnieje taka potrzeba. Po chirurgii przeciwskazane jest naświetlanie. Talley [5] oraz Silva i wsp. [8]

uważają jednak, iż można się spodziewać, że po osiągnięciu dojrzałości progresja zmian ulegnie zatrzymaniu, a ubytki kostne ulegną kontrakcji i zmniejszy się „rozciągnięta” kość, co potwierdzili także inni autorzy [4, 8].

Choroba pojawia się między 2. a 5. r.ż. i staje się bardziej widoczna przed okresem dojrzałości, później może ulec regresji [4, 8]. Jednak zmiany w szczękach powstające w okresie dzieciństwa prowadzą do nieprawidłowości w uzębieniu stałym. Zniekształceniom ulegać mogą kości oczodołów; opisywana była również głuchota [6, 7, 9, 10, 11]. Cherubizm jest chorobą rodzinnie występującą, jednak sporadycznie występują pojedyncze przypadki w rodzinie. Z cherubizmem należy różnicować inne zmiany zębopochodne [9].

Cherubizm jako choroba znany jest głównie z opisu pojedynczych przypadków, natomiast jego leczenie chirurgiczne opisywane jest na znacznie wyższych liczbowo grupach pacjentów [10].

Ze względu na pojawiające się wraz ze wzrostem szczęk zmiany kostne wyrostków zębodołowych dochodzi do przedwczesnej utraty zębów mlecznych i zaburzeń zębowo-zgryzowych u pacjentów dorastających lub dorosłych. Z tego powodu są oni kierowani lub sami poszukują pomocy w poradniach ortodontycznych.

Celem pracy było przedstawienie 2 spokrewnionych blisko pacjentek – matki i córki. Opisano wyniki ich badań z dziedziczną postacią jednostki chorobowej zwanej rodzinną dysplazją włóknistą oraz przeanalizowano możliwości postępowania terapeutycznego, w tym ortodontycznego. Pacjentki pozostają pod ciągłą obserwacją endokrynologa i ortopedy, skąd znane są wyniki badań dodatkowych, które wykorzystano również w tej pracy.

Material i metody

W pracy wykorzystano posiadaną dokumentację choroby pacjentki C.A. w wieku 58 lat oraz jej córki w wieku 25 lat. Pacjentki te zgłosiły się do leczenia ortodontycznego w Zakładzie Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) z powodu zaburzeń zębowo-zgryzowych; w październiku 2007 r. – matka w wieku 58 lat, która przeprowadziła córkę w lutym 2008 r. Na podstawie poszerzonego wywiadu rodzinnego, badania klinicznego, badań

radiologicznych oraz dokumentacji i kart informacyjnych rozpoznano odontogenną dysplazję włóknistą wieloogniskową występującą rodzinnie z podejrzeniem, że jest jednym z objawów występujących w zespołach chorobowych.

Wyniki

1. Pacjentka C.A. – lat 58

Pacjentka zgłosiła się do Zakładu Ortodoncji PAM, skierowana ustnie przez swojego lekarza dentystę z powodu zaburzenia proporcji twarzy i jej asymetrii (ryc. 1). Pierwsze zmiany pojawiły się u niej we wczesnym dzieciństwie, co wiązano z usunięciem zęba mlecznego. Zmiany o nasilonym charakterze w postaci widocznego zgrubienia kości szczęk C.A. zauważyła w czasie użytkowania protezy dolnej wykonanej w późniejszym okresie. W wywiadzie pacjentka podaje, że zmiany o charakterze nadmiernego rozrostu szczęk występowały u jej rodzeństwa oraz matki i babci. Opisuje je jako „samoistne oddzielanie się fragmentów kości, które wypływały”. W dzieciństwie zmarła także jej siostra, a przyczyna jej zgonu nie została ustalona. Od czasu pojawienia się zmian pacjentka wielokrotnie zasięgała konsultacji lekarskich, jednakże ostatecznego rozpoznania ani planu leczenia nie ustalano. Badanie układu kostnego ujawniło osteoporozę oraz wielostawową chorobę zwyrodnieniową. Badanie genetyczne sugeruje podejrzenie zespołu Gardnera.

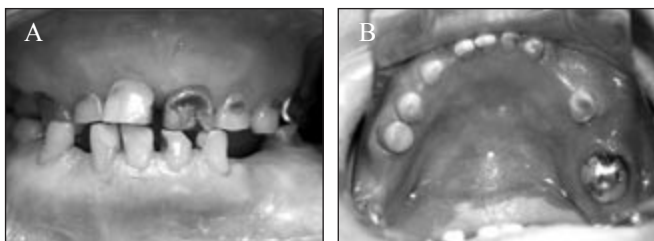
Aktualne skargi dotyczą bólów w obrębie układu kostnego oraz trzasków i bólów w stawach skroniowo-żuchwowych, szczególnie przy zmianie pogody i przy nagryzaniu.

W badaniu klinicznym zewnątrzustnym stwierdzono zaburzenia kształtu i wielkości żuchwy oraz szczęki, wygięcie i powiększenie dolnego odcinka twarzy (ryc. 1) oraz asymetrię wynikającą z obecności guzowatej zmiany zlokalizowanej w dolnym wyrostku zębodołowym po stronie lewej żuchwy (ryc. 2). Nie stwierdzono cechy charakterystycznej dla cherubizmu – „oczu wzniesionych ku niebu”. Badanie kliniczne wewnątrzustne wykazało, że zmiany guzowate mają niejednorodny charakter, a we wnętrzu guza wyczuwa się obecność wielu drobnych guzków. Błona śluzowa pokrywająca opisywany guz jest bardziej błada w miejscach „wystawiania” drobnych fragmentów, a całość



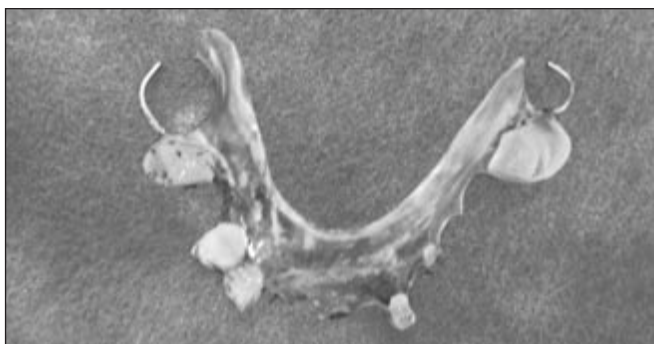
Ryc. 1. Wygląd twarzy pacjentki 1, lat 58: A – profil lewy; B – widok en face; C – profil prawy

Fig. 1. The face of patient 1, 58 years: A – left profile; B – en face; C – right profile



Ryc. 2. Wewnątrzustnie: A – widok en face; B – widok od strony jamy ustnej

Fig. 2. Intraoral views: A – en face; B – from inside



Ryc. 3. Proteza częściowa osiadająca dolna pacjentki 1

Fig. 3. Lower partial denture of patient 1



Ryc. 4. Zdjęcie pantomograficzne pacjentki 1 z 1977 r.

Fig. 4. Panoramic radiograph of patient 1 from 1977



Ryc. 5. Zdjęcie pantomograficzne pacjentki 1 z 2007 r.

Fig. 5. Panoramic radiograph of patient 1 from 2007



Ryc. 6. Czaszka w projekcji tylnoprzodnej u pacjentki 1

Fig. 6. Skull radiogram of patient 1: posteroanterior projection



Ryc. 7. Rekonstrukcja 3D; widok z przodu – komputerowa tomografia spiralna pacjentki 1

Fig. 7. Computerized tomography of patient 1: 3D reconstruction, anterior view



Ryc. 8. Rekonstrukcja 3D; widok strony lewej – komputerowa tomografia spiralna pacjentki 1

Fig. 8. Computerized tomography of patient 1: 3D reconstruction, left-side view

guza ma cechy podobne do „worka wypełnionego kamieniami”. Na rycinie 2 widoczne jest uogólnione powiększenie wyrostków zębodołowych z rozległą guzowatą zmianą umiejscowioną i opisaną wcześniej w rejonie brakujących zębów 34, 35, powodującą charakterystyczne „wybrzuszenie” wyrostka widoczne od strony przedsionka i jamy ustnej właściwej. Po stronie przeciwnej widoczny powiększony fałd podjęzykowy. Stwierdzono także braki zębowe, małe, niekształtne zęby, szparowatość uzębienia, ubytki pochodzenia próchnicowego, a także ubytki klinowe oraz patologiczne starcie zębów. Pacjentka używa dolną protezę osiadającą odtwarzającą braki zębów żuchwy, która stanowi dodatkowy czynnik urazowy w okolicy guza (ryc. 3). Zdjęcia pantomograficzne z 1977 (ryc. 4) i 2007 r. (ryc. 5) ujawniają występujące obustronnie ogniska zagęszczenia struktury kostnej występujące z towarzyszącymi zmianami torbielowatymi w obrębie szczęki oraz żuchwy. Wykazują one charakter odontogeniczny i mają wygląd „matowego szkła” odpowiadający obrazom dysplazji włóknistej odontogennej (ryc. 4 i 5). Zmiany kostne w szczęce poza wyrostkiem zębodołowym obejmują także wyraźnie guzy szczęki i zatoki, sięgając aż do dna oczodołów. Na pantomogramach widoczne są również wypełnienia ubytków próchnicowych, a na zębie

25 uzupełnienie protetyczne w postaci mostu jednobrzeżnego; kiel górny prawy nieprawidłowo ustawiony w łuku, ma dośrodkowo-skośną syntopię. W zuchwie obserwuje się zmiany kostne o niesymetrycznym kształcie, bardziej zaawansowane w środkowej części trzonu z uwypukleniem jej dolnego brzegu na wysokości zęba 34, co może wynikać z wieloletniego obciążenia i drażnienia protezą ruchomą. Po stronie lewej wyrostka zębodołowego zuchwy zmiany wykazują wyraźny związek z zębami 36, 37, 38, nie zlewają się ze sobą; po stronie prawej są one „przypisane” do brakujących zębów 46 i 48 (wcześniejsze ekstrakcje), co wskazuje na ich zębopochodny charakter. W środkowej części trzonu zuchwy wysycenie zmian kostnych podobne jest do występującego w guzach szczęki. Przebieg kanału zuchwowego jest zatarty, co może prowadzić do nieprawidłowego ukrwienia tkanek twardych kości i uzębienia zuchwy. Jamy zębów na pantomogramach wydają się być zobliterowane, są nieostro zarysowane, widoczne wyłącznie w obrębie komór zębów. Dodatkowo stwierdza się nierówny zarys głowy zuchwy oraz częściowe zniszczenie struktury kostnej guzka stawowego po stronie prawej (ryc. 4 i 5). Zmiany widoczne są również na zdjęciach czaszki w projekcji PA (ryc. 6). Zmiany kostne poza szczękami występują także w obrębie sklepienia czaszki, co odczytać można z rentgenogramów w tej projekcji. Zatoki szczękowe zobliterowane obustronnie. Tomogramy komputerowe w rekonstrukcji 3D obrazują wielkość i umiejscowienie guzowatych zmian w kościach szczęk oraz kości czołowej (ryc. 7 i 8).

2. Pacjentka C.A. – lat 25

Pacjentka została przyjęta w Zakładzie Ortodoncji PAM na prośbę matki w celu konsultacji. Córkę skarżyła się na bóle stawu skroniowo-zuchwowego przy nagryzaniu i na zaciskanie zębów. Pierwsze zmiany w jamie ustnej zauważyła podczas mycia zębów przed rokiem.

Za pomocą badania klinicznego zewnątrzustnego stwierdzono na skórze twarzy hirsutyzm i trądzik różowaty, zaś w rysach twarzy uwypuklenie bródki, wygładzenie bruzdy wargowo-bródkowej, wydłużenie szczękowego odcinka twarzy przy wklęsłym profilu (ryc. 9). Badanie kliniczne wewnątrzustne wykazało: przesunięcie zębowej linii pośrodkowej zuchwy w prawo, przechylenie zębów zuchwy, pogrubienie jej wyrostka zębodołowego, brak miejsca dla zęba 43, rotację zęba 45, retruzję siekaczy, zgryz

krzyżowy boczny prawostronny, zgryz otwarty częściowy po stronie lewej (ryc. 10).

Na rycinach 11 i 12 przedstawiono pantomogramy pacjentki wykonane w wieku odpowiednio 10 (ryc. 11) oraz 25 lat (ryc. 12). Z powodu rodzinnego charakteru choroby osoba pozostaje w obserwacji specjalistów endokrynologów. W celu uzupełnienia badań radiologicznych pacjentkę skierowano na wykonanie zdjęcia czaszki w projekcji PA (ryc. 13). Na radiogramach (ryc. 11–13) widoczne są zmiany o wyglądzie torbieli wokół zębów i zagęszczenia struktury kości upodabniających je do występujących w zespole *Noonan-like multiple giant-cell lesion syndrome*, a także zespole Gorlina i Ramona [9]. Przedstawiony na rycinie 13 obraz radiologiczny czaszki w projekcji PA różni się od takiego radiogramu u matki (ryc. 6), u której „zamknięte” – zobliterowane są zatoki czołowe, a zmiany poza sklepieniem oczodołów obejmują też inne kości czaszki i są bardziej lite (zmineralizowane). Natomiast u córki progresja zmian jest „punktowa” (są pojedyncze) i obejmuje wszystkie kości czaszki, a zmiany wykazują mniejszą mineralizację. Na pantomogramie córki są też bardzo wyraźnie zarysowane małżowiny nosowe dolne. U pacjentki wykonano tomogramy komputerowe w rekonstrukcji 3D (ryc. 14 i 15), które wykazują obecność zmian w kości zuchwy wyraźniejsze po stronie prawej i środkowej części jej trzonu.

Dyskusja

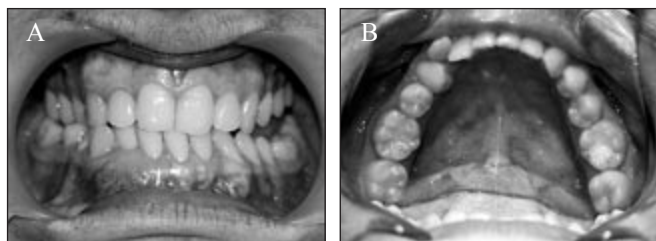
Zmiany występujące u opisanych w niniejszej pracy pacjentek na podstawie zdjęć RTG z pewnością można przypisać pochodzeniu odzębowemu. Charakter tych zmian na podstawie analizy 249 przypadków leczonych chirurgicznie opisali w 1968 r. *Hamner i wsp.* [9]. Głównie przedstawiano jednak pojedyncze przypadki tej choroby, które nie zawsze wykazywały charakter odontogeny.

Rodzinna dysplazja włóknista jako jednostka chorobowa pojawia się zwykle we wczesnym dzieciństwie, jako zmiana włóknisto-kostna będąca wynikiem bezbolesnej ekspansji szczęk i prowadząca do charakterystycznego dla tej jednostki chorobowej wyglądu twarzy, który u opisywanych przez autorów tej pracy pacjentek nie występuje. Pomimo bilateralnego występowania stwierdza się asymetrię w obrębie kości szczęk. W momencie urodzenia dzieci



Ryc. 9. Wygląd twarzy pacjentki 2, lat 25: A – profil lewy; B – widok en face; C – profil prawy

Fig. 9. The face of patient 2, 25 years: A – left profile; B – en face; C – right profile



Ryc. 10. Wewnątrzustnie: A – widok en face; B – widok od strony jamy ustnej

Fig. 10. Intraoral views: A – en face; B – from inside



Ryc. 11. Pantomogram pacjentki 2 w wieku 10 lat

Fig. 11. Panoramic radiograph of patient 2 at the age of 10 years



Ryc. 12. Zdjęcie pantomograficzne pacjentki 2 w wieku 25 lat

Fig. 12. Panoramic radiograph of patient 2 at the age of 25 years

często wyglądają prawidłowo, a zmiany pojawiają się między 2. a 5. r.ż. i mają tendencję do regresji w okresie pokwitania. Jak wynika z piśmiennictwa, ogniska zagęszczenia kości o charakterze dysplazji włóknistej najczęściej umiejscawiają się w okolicach kąta żuchwy i rozprzestrzeniają w kierunku ramienia oraz trzonu [1, 2, 3, 4, 5, 11, 12, 13]. W opisywanych przypadkach zmiany są nasilone i obejmują kości żuchwy, szczęki oraz sklepienia czaszki, bez charakterystycznej, najczęstszej w okolicach kątów żuchwy lokalizacji. Opisywane są zaburzenia wyrzynania i rozwoju zębów stałych, co potwierdzają obserwacje starszej z dwu obserwowanych pacjentek – szparowatość, małożębie i w mniejszym stopniu młodszej – ektopia zęba-3. Uzębienie u osób dorosłych często wykazuje szparowatość i może dawać złudzenie małożębia, podobnie jak u starszej pacjentki.

Rozpoznanie rodzinnej dysplazji włóknistej powinno być oparte na wynikach badań klinicznych i radiologicznych oraz poparte wywiadem rodzinnym [13, 14, 15]. Znane są jednakże przypadki choroby, które występują w jednym pokoleniu, co nie wyklucza, że we wcześniejszych pokoleniach choroba występowała.

Rodzinna dysplazja włóknista może być związana z innym genetycznym zaburzeniem, znanym jako *Noonan-like multiple giant-cell lesion syndrome*, charakteryzującym się niskim wzrostem, inteligencją poniżej normy, wyłupiastymi oczami, odstającymi, kanciastymi uszami, zmianami olbrzymiokomórkowymi kości, stawów i tkanek miękkich, wystającą klatką piersiową, stenozą płucną [7]. Jednakże tych objawów w pełni nie można potwierdzić, jako występujących u opisywanych pacjentek. Rodzinną dysplazję włóknistą różnicować należy też z zespołem Ramona, cechującym się niskowzrostem, opóźnieniem mentalnym, epilepsją, włóknakowatością dżiaseł i hypertrychozą. Młodsza pacjentka jedną z tych cech posiadała, a mianowicie



Ryc. 13. Czaszka w projekcji tylnoprzodnej u pacjentki 2

Fig. 13. Skull radiogram of patient 2: posteroanterior projection



Ryc. 14. Rekonstrukcja 3D; widok z przodu – spiralna tomografia komputerowa u pacjentki 2

Fig. 14. Computerized tomography of patient 2: 3D reconstruction, anterior view



Ryc. 15. Rekonstrukcja 3D; widok strony lewej – spiralna tomografia komputerowa u pacjentki 2

Fig. 15. Computerized tomography of patient 2: 3D reconstruction, left-side view

hirsutyzm. Cherubizm był także opisywany indywidualnie ze złamaniami, mentalnym opóźnieniem. Przeprowadzono badanie genetyczne w 2 dużych rodzinach, u których rozpoznano klinicznie, radiologicznie i/lub histopatologicznie cherubizm oraz zlokalizowano gen dla chromosomu 4p16.3 [2, 3]. Cherubizm jako jednostkę chorobową należy także różnicować z dysplazją włóknistą jednoogniskową (*dysplasia fibrosa*), guzem brunatnym oraz centralnym ziarniniakiem olbrzymiokomórkowym (*central giant-cell granuloma*). Radiologiczny obraz opisanych pacjentek jest podobny do tego, który przedstawili Hamner i Ketcham [10] oraz inni [11, 12, 13]. Różnił się jednak znacznie od przypadków opisanych wcześniej przez Syryńską i wsp. [16, 17, 18], które nie miały charakteru odontogennego, a cechowały się masywnym rozrostem kości połączonym z asymetrią twarzy.

Równocześnie obydwie pacjentki opisane w tej pracy nie uzyskały zarówno w badaniach lekarskich, jak i stomatologicznych ostatecznego rozpoznania potwierdzonego badaniami laboratoryjnymi ani histopatologicznymi. Również badania genetyczne nie są identyczne z uzyskanymi przez Rangiana i wsp. [2] i opisanymi w 1962 r.

Na zdjęciach CT 3D w widoku strony lewej uwidaczniają się różnice w budowie kości gnykowej u matki i córki (ryc. 8 i 14). U córki zmiany są znacznie mniej wysyczone w obrębie szczęk niż u matki, ale jej kość gnykowa jest znacznie bardziej powiększona niż u matki. Autorzy tej pracy nie spotkali wzmianki o kości gnykowej w cytowanym tu piśmiennictwie.

Aktywne leczenie rodzinie występującej dysplazji włóknistej uzależnione jest od indywidualnych potrzeb funkcjonalnych i estetycznych pacjenta. Wczesna interwencja chirurgiczna jest przeciwwskazana głównie z powodu nawrotów choroby. Wielu badaczy preferuje postawę wyczekującą do czasu cofnięcia się zmian, a postępowanie chirurgiczne jest wskazane w przypadku występowania zaburzeń mowy, połykania, żucia lub innych zniekształceń twarzy będących przyczyną problemów psychologiczno-społecznych [4, 5, 16, 17, 18].

Podsumowanie

Pacjenci ze zmianami kostnymi o typie łagodnych zaburzeń włóknisto-kostnych rzadko zgłaszają się do leczenia ortodontycznego, ale przedstawiają poważny problem diagnostyczny, który warunkuje ustalenie planu leczenia ortodontycznego i jego realizację. Niepokój pacjentów budzi asymetria twarzy, a wewnątrzustnie morfologiczne zmiany tkankowe oraz zaburzenia zgryzu wywołane chorobą. W tej pracy przedstawiono matkę i córkę, u których zmiany takie wystąpiły. Zmiany miejscowe sugerowały rozpoznanie

rodzinnej dysplazji włóknistej. Inne ogólnoustrojowe objawy, jak nietypowy wiek dla progresji zmian oraz odmienny obraz radiologiczny, nasuwają podejrzenie, że może ona być jedną z wielu cech zespołów ogólnoustrojowych. W takiej sytuacji, jaką demonstrowała starsza z pacjentek, leczenie protetyczne jest trudne, a ortodontyczne wręcz niemożliwe. Natomiast u młodszej, po wnikliwej analizie ustalony zostanie plan leczenia ortodontycznego i podjęta jego ostrożna realizacja dla uniknięcia późniejszych ekstrakcji ze względu na powstałe stłoczenia.

Piśmiennictwo

1. Hitomi G., Nishide N., Mitsui K.: Cherubism. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996, 81, 623–628.
2. Rangian J., Rahman N., Edkins S., Barfoot R., Nguyen T., Sigurdsson A. et al.: The gene for cherubism maps to chromosome 4p16.3. Am J Hum Genet. 1999, 65, 151–157.
3. Anderson Z.E., McClendon J.L.: Cherubism-hereditary fibrous dysplasia of the jaws. 1. Genetic considerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1962, 15, 5–16.
4. Katz J.O., Dunlap C.L., Ennis R.L.: Cherubism: report of a case showing regression without treatment. J Oral Maxillofac Surg. 1992, 50, 301–303.
5. Talley D.B.: Familial fibrous dysplasia of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1952, 5, 1012–1019.
6. Cornelius E.A., McClendon J.L.: Cherubism-hereditary fibrous dysplasia of the jaws. Rentgenographic features. Am J Roentgenol. 1969, 106, 143–153.
7. Jones W.A.: Familial multilocular cystic disease of the jaws. Am J Cancer. 1933, 17, 946–950.
8. Silva G.C.C., Gomeza R.S., Vieira T.C., Silva E.C.: Cherubism: long-term follow-up of 2 patients in whom it regressed without treatment. Br J Oral Maxillofac Surg. 2007, 45, 567–570.
9. Hamner J.E., Scofield H.H., Cornyn J.: Benign fibro-osseous jaw lesions of periodontal membrane origin. An analysis of 249 cases. Cancer. 1968, 22, 861–878.
10. Hamner J.E., Ketcham A.S.: Cherubism: an analysis of treatment. Cancer. 1969, 23, 1133–1143.
11. Cawson R.A., Binnie W.H., Wright J.M., Barrett A.W.: Oral disease. W.B. Saunders, Philadelphia 2001.
12. Jain V., Sharma R.: Radiographic, CT and MRI features of cherubism. Pediatr Radiol. 2006, 36, 1099–1104.
13. Peñarocha M., Bonet J., Mínguez J.M., Bagán J.V., Vera F., Mínguez I.: Cherubism: a clinical, radiographic, and histopathologic comparison of 7 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2006, 64, 924–930.
14. Peters W.J.: Cherubism: A study of twenty cases from one family. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1979, 47, 307–311.
15. Jones W.A., Gerrie J., Pritchard J.: Cherubism: a familial fibrous dysplasia of the jaws. J Bone Joint Surg Br. 1950, 32, 334–347.
16. Syryńska M., Szyszka L., Wędrychowska-Szulc B., Kowalczyk R.: Dysplazja włóknista w obrębie szczęki a leczenie ortodontyczne – opis przypadku. Ann Acad Med Stetin. 2007, 53, 3, 100–106.
17. Syryńska M., Szyszka L., Kowalczyk R., Bielawska H.: Ortodontyczne aspekty dysplazji włóknistej w obrębie żuchwy w przypadku trudnym diagnostycznie. Twój Prz Stom. 2007, 11, 34–39.
18. Syryńska M., Szyszka L., Budzyńska A., Bielawska H.: Dysplazja włóknista kości szczęk w praktyce stomatologicznej – opisy przypadków. Onkol Pol. 2008, 11, 1–19.

ŁUKASZ SUCHODOLSKI, DANUTA PIĄTOWSKA

OCENA SZCZELNOŚCI WYPEŁNIEŃ KANAŁOWYCH WYKONANYCH TECHNIKĄ KONDENSACJI BOCZNEJ I POJEDYNCZEGO ĆWIEKA Z UŻYCIEM RÓŻNYCH MATERIAŁÓW USZCZELNIAJĄCYCH

ASSESSMENT OF THE SEALING ABILITY OF SOME ROOT CANAL SEALERS APPLIED USING LATERAL CONDENSATION AND SINGLE POINT TECHNIQUES

Zakład Stomatologii Zachowawczej Katedry Stomatologii Zachowawczej i Endodoncji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Piątowska*

Summary

Aim: To evaluate the sealing ability of AH Plus, Epiphany, and EZ-Fill Root Canal Cement and to assess leakage depending on the filling technique.

Material and methods: Eighty extracted human single-root teeth were divided into eight groups of ten teeth each. Thirty teeth were hand-filed to MAF 40 using a step-back technique and filled by lateral condensation with gutta-percha and AH Plus (group 1), 0.06 single point gutta-percha and AH Plus (group 2), and lateral condensation with Resilon/Epiphany (group 3). Another thirty teeth were prepared to size MAF 35 0.06 by rotary FlexMaster nickel-titanium instruments and filled using the single point technique with 0.06 Resilon/Epiphany (group 4), lateral condensation with gutta-percha and EZ-Fill cement (group 5), and 0.06 single point gutta-percha and EZ-Fill cement (group 6). The remaining twenty teeth served as positive and negative control groups. As positive control (group 7) served canals that were filled with the step-back technique and filled using lateral condensation of gutta-percha points without sealer. The negative control teeth (group 8) were left unfilled but completely covered with nail varnish. Microleakage was evaluated using a dye penetration test (2% solution of methylene blue for 72 h). The teeth were sectioned longitudinally and examined under a stereomicroscope to assess dye penetration. Differences between groups were analyzed statistically with Tamhane's test. The level of significance was taken as $p < 0.05$.

Results: Linear dye penetration (mean/SD) values (mm) were as follows: group 1 (1.38/2.14); group 2 (1.41/1.54);

group 3 (8.98/4.55); group 4 (11.03/3.66); group 5 (1.95/2.22); group 6 (1.79/1.99). Leakage along the full length of the canal was noted in the positive control teeth and no leakage was found in negative control teeth. Tamhane's test showed that the sealing ability was lowest for Resilon/Epiphany. Leakage was highest for this material (groups 3 and 4) and was significantly higher than for teeth filled with gutta-percha combined with AH Plus or EZ-Fill. No significant differences were noted between gutta-percha with AH Plus (groups 1 and 2) and gutta-percha with EZ-Fill cement (groups 5 and 6). No significant difference in leakage existed between lateral condensation and single point groups.

Conclusions: Leakage of the dye was greatest for the Resilon/Epiphany system. The results demonstrate that the sealing technique is without influence on how well the root canals will be sealed.

K e y w o r d s: leakage – lateral condensation – single point – Epiphany – AH Plus – EZ-Fill.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było określenie poziomu przecieku wypełnień kanałowych uzyskanych przy użyciu uszczelniających: AH Plus, Epiphany i EZ-Fill Root Canal Cement oraz stwierdzenie, czy metoda wypełnienia kanału wpływa na szczelność uzyskanego wypełnienia.

Materiał i metody: Do badań użyto 80 jednokanałowych zębów ludzkich, które podzielono na 8 grup po 10 zębów.

Trzydzieści zębów zostało ręcznie opracowanych metodą step-back do rozmiaru 40 MAF. Kanały wypełniono: metodą bocznej kondensacji gutaperki i pastą AH Plus (grupa 1), pojedynczym ćwiekiem gutaperkowym o stożkowatości 0,06 i pastą AH Plus (grupa 2), metodą bocznej kondensacji ćwieków resilonowych i pastą Epiphany (grupa 3). Kolejne trzydzieści zębów zostało opracowanych maszynowo do rozmiaru MAF 35 0,06 narzędziami FlexMaster. Kanały wypełniono: pojedynczym ćwiekiem resilonowym o stożkowatości 0,06 i pastą Epiphany (grupa 4), metodą bocznej kondensacji gutaperki i cementem EZ-Fill (grupa 5), metodą pojedynczego ćwieka gutaperkowego o stożkowatości 0,06 i cementem EZ-Fill (grupa 6). Pozostałe 20 zębów posłużyło jako grupa porównawcza pozytywna i negatywna. Zęby z grupy 7 zostały opracowane metodą step-back i wypełnione metodą kondensacji bocznej gutaperki, ale bez uszczelnacza, natomiast z grupy 8 pozostały niewypełnione, ale całkowicie pokryte lakierem do paznokci. Szczelność wypełnień kanałowych oceniono metodą penetracji barwnika (2% roztwór błękitu metylenowego przez 72 godz.). Korzenie zębów zostały pocięte pionowo i zbadane w mikroskopie stereoskopowym dla oceny penetracji barwnika. Wyniki zostały poddane analizie statystycznej za pomocą testu Tamhane'a. Poziom znamienności ustalono na $p < 0,05$.

Wyniki: Wyniki liniowej penetracji barwnika (średnia/odchylenie standardowe) – w mm – przedstawiają się w poszczególnych grupach następująco: grupa 1 (1,38/2,14); grupa 2 (1,41/1,54); grupa 3 (8,98/4,55); grupa 4 (11,03/3,66); grupa 5 (1,95/2,22); grupa 6 (1,79/1,99). W grupie pozytywnej stwierdzono przeciek na całej długości badanych kanałów, a w grupie negatywnej przecieków nie stwierdzono. Na podstawie testu Tamhane'a wykazano, że najmniej szczelnym materiałem jest system Resilon/Epiphany. Przeciek w grupach wypełnionych tym materiałem był najwyższy (grupy 3 i 4) i różnił się w sposób istotny statystycznie od grup, w których do wypełnienia kanału użyto, poza gutaperką, pasty AH Plus lub cementu EZ-Fill. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy gutaperką z AH Plus (grupy 1 i 2) a gutaperką z cementem EZ-Fill (grupy 5 i 6). Wypełnienia kanałowe uzyskane metodą bocznej kondensacji nie różniły się w sposób istotny statystycznie od wypełnień uzyskanych techniką pojedynczego ćwieka.

Wnioski: System Resilon/Epiphany wykazał największy przeciek barwnika w badanych grupach. Z przeprowadzonych badań wynika, że rodzaj zastosowanej techniki nie ma wpływu na szczelność wypełnień kanałowych.

H a s ł a: przeciek – boczna kondensacja – pojedynczy ćwiek – Epiphany – AH Plus – EZ-Fill.

Wstęp

Standardem nowoczesnej endodoncji jest chemomechaniczne opracowanie systemu kanałów korzeniowych,

szczelne ich wypełnienie i taka odbudowa zrębu zęba, aby zapobiec powtórnej infekcji.

Gwałtowny rozwój endodoncji w ostatnim ćwierćwieczu dowodzi, że dąży się do wynalezienia coraz to doskonalszych metod i materiałów do wypełniania kanałów korzeniowych. Od wielu lat najpopularniejszym materiałem są ćwieki gutaperkowe lub płynna gutaperka. Z wielu badań wynika jednak, że użycie samej gutaperki, bez uszczelnacza, nie pozwala na uzyskanie szczelnego wypełnienia [1]. Obecnie powszechnie nauczana i stosowana w praktyce metodą jest boczna kondensacja gutaperki „na zimno” nazywana „złotym standardem” (*gold standard*). Metoda ta w połączeniu z pastą AH Plus stanowi wzorzec porównawczy dla nowych systemów i technik wypełniania kanałów korzeniowych.

W 2003 r. został zaprezentowany przez producenta (Pentron Clinical Technologies, USA) nowy materiał na bazie polimerów – Resilon wraz z przeznaczonym dla niego uszczelnaczem – Epiphany. Według przeprowadzonych przez Pentron badań, materiał ten ma umożliwiać osiągnięcie bardzo szczelnych wypełnień kanałowych, tworząc z zębiną kanałową tzw. monoblok. Jednak pomimo dość licznych badań naukowych [2, 3, 4, 5, 6] nie ma wciąż jednoznacznej opinii dotyczącej wyższości systemu Epiphany nad innymi materiałami.

Celem pracy było zbadanie, który z materiałów: Epiphany, AH Plus czy EZ Fill w połączeniu z zastosowaną techniką: metoda bocznej kondensacji gutaperki i metoda pojedynczego ćwieka o zwiększonej stożkowatości pozwoli na uzyskanie najszczelniejszego wypełnienia kanałowego.

Materiał i metody

Do badań użyto 80 jednokanałowych stałych zębów ludzkich usuniętych ze względów ortodontycznych lub periodontologicznych. Po ekstrakcji zęby były przechowywane w 0,2% roztworze tymolu w soli fizjologicznej do momentu użycia. Przed badaniem zanurzano zęby na 15 min w 5% roztworze podchlorynu sodu (NaOCl) w celu rozpuszczenia organicznych resztek. Pozostałe miękkie tkanki zostały usunięte za pomocą kiret. Powierzchnie korzeni zębów oceniono w lupach endodontycznych o powiększeniu 2,5 razy w celu wykrycia ewentualnych pęknięć i uszkodzeń. Przed przystąpieniem do badań zęby obficie płukano wodą z kranu i umieszczono na 12 godz. w wodzie destylowanej.

Po wykonaniu dostępu do jamy zęba i opracowaniu komory usuwano miazgę miazgociągami. Długość roboczą obliczono wprowadzając do kanału pilniczek nr 10 (K-file, Mani, Japonia) z ogranicznikiem silikonowym, aż do momentu ukazania się jego końca w otworze anatomicznym. Po wycofaniu o 1 mm narzędzia z kanału obliczono jego długość roboczą. Zęby podzielono losowo na 8 grup; 60 zębów stanowiło grupę badawczą, a 20 – grupę porównawczą.

W grupach 1, 3, 5, 7 oraz 8 ujścia kanałowe poszerzono wiertłem Gates nr 2 na długość 3 mm, a resztę kanału opracowano narzędziami ręcznymi (K-file, Mani) metodą step-back do rozmiaru 40 wg ISO. W grupach 2 i 4 kanały zostały opracowane narzędziami maszynowymi FlexMaster (VDW, Niemcy) metodą crown-down do rozmiaru 35/06. W grupie 6 kanały opracowano narzędziami ręcznymi Safe Sider (Essentials Dental Systems, USA) do rozmiaru 35/06.

W każdej grupie do rekapitulacji używany był pilnik o rozmiarze 10 wg ISO. Po każdym narzędziu kanał był płukany 2 mL 5,25% roztworu podchlorynu sodu (Chloran, Chema-Elektromet, Polska). Do usunięcia warstwy mazistej użyto Endożelu (Chema-Elektromet, Polska).

Po opracowaniu kanałów, korony wszystkich zębów zostały obcięte na wysokości połączenia szkliwno-cementowego. Część dokoronową wszystkich kanałów poszerzono wiertłem różyczkowym o rozmiarze 014, na głębokość wiertła, w celu stworzenia miejsca na wypełnienie. Ostateczne płukanie kanałów wykonano przy użyciu 5 mL 5,25% NaOCl, 5 mL Endosalu, (Chema-Elektromet) oraz 5 mL 0,9% wodnego roztworu chlorku sodu. Po osuszeniu standaryzowanymi sączkami papierowymi kanały wypełniono w następujący sposób:

Grupa 1. Kanały wypełniono metodą kondensacji bocznej gutaperki z pastą AH Plus (Dentsply Tulsa Dental, USA) jako uszczelniaczem (10 korzeni).

Grupa 2. Kanały wypełniono metodą pojedynczego ćwieka gutaperkowego o zwiększonej stożkowatości i pastą AH Plus jako uszczelniaczem (10 korzeni).

Grupa 3. Kanały wypełniono metodą kondensacji bocznej ćwieków resilonowych z Epiphany jako uszczelniaczem (Pentron Clinical Technologies) – 10 korzeni.

Grupa 4. Kanały wypełniono pojedynczym ćwiekiem resilonowym o zwiększonej stożkowatości i Epiphany jako uszczelniaczem (10 korzeni).

Grupa 5. Kanały wypełniono metodą bocznej kondensacji gutaperki z materiałem EZ-Fill Epoxy Root Canal Cement (EDS-Essential Dental System, USA) jako uszczelniaczem (10 korzeni).

Grupa 6. Kanały wypełniono pojedynczym ćwiekiem gutaperkowym o zwiększonej stożkowatości i materiałem EZ-Fill Epoxy Root Canal jako uszczelniaczem (10 korzeni).

Grupa 7. Grupa porównawcza pozytywna. Kanały zostały wypełnione gutaperką metodą kondensacji bocznej, ale bez uszczelniacza (10 zębów).

Grupa 8. Grupa porównawcza negatywna. Kanały pozostały niewypełnione (10 korzeni).

Po wypełnieniu kanałów, ujścia kanałowe zostały zamknięte materiałem Cavit (3M ESPE, Niemcy). Tak przygotowane zęby umieszczono w inkubatorze w temperaturze 37°C i wilgotności 100% w celu związania uszczelniaczy. Po 7 dniach pokryto zewnętrzne powierzchnie korzeni dwiema warstwami lakieru do paznokci, pozostawiając 1 mm wierzchołka korzenia wolny od lakieru. Kanały w grupie porównawczej pozytywnej (bez uszczelniacza) pokryto lakierem w ten sam sposób, natomiast w grupie negatywnej korzenie zostały pokryte całkowicie lakierem w celu eliminacji możliwości przecieku barwnika. Następnie wierzchołki korzeni wszystkich zębów zanurzono w 2% błękitie metylenowym (pH 7,0). Po upływie 72 godz. zęby szlifowano w osi długiej do uwidocznienia wypełnienia kanałowego. Kolejnym etapem była ocena uzyskanych szlifów w mikroskopie stereoskopowym w 12-krotnym powiększeniu. Szlify zostały sfotografowane ze znacznikiem o znanej szerokości (igła iniekcyjna o grubości 0,5 mm), a głębokość penetracji barwnika zmierzona za pomocą programu VixWin 2000 (Dentsply, USA).

Celem analizy statystycznej była interpretacja wyników uzyskanych podczas oceny stopnia przecieku

Tabela 1. Zestawienie procedur związanych z materiałem i metodami

Table 1. Materials and methods used in the study

Grupa Group	n	Uszczelniacz Sealer	Materiał Material	MAF	Metoda Method
1	10	AH Plus	Gutaperka Gutta-percha	40,02	boczna kondensacja lateral condensation
2	10	AH Plus	Gutaperka Gutta-percha	35,06	pojedynczy ćwiek gutaperkowy single gutta-percha point
3	10	Epiphany	Resilon	40,02	boczna kondensacja lateral condensation
4	10	Epiphany	Resilon	35,06	pojedynczy ćwiek resilonowy single resilon point
5	10	EZ-Fill Epoxy Root Canal Cement	Gutaperka Gutta-percha	40,02	boczna kondensacja lateral condensation
6	10	EZ-Fill Epoxy Root Canal Cement	Gutaperka Gutta-percha	30,06	pojedynczy ćwiek gutaperkowy single gutta-percha point
7	10	–	Gutaperka Gutta-percha	40,02	boczna kondensacja lateral condensation
8	10	–	–	40,02	–

z wykorzystaniem metody biernej penetracji barwnika. Przy opracowaniu wyników wykorzystano dwuczynnikową analizę wariancji. Czynniki były: metoda – zmienna dwustanowa oraz materiał – zmienna trzystanowa. Analizę statystyczną przeprowadzono, wykorzystując ocenę efektów głównych, test porównań wielokrotnych, test Levene'a, test Tamhane'a i test Turkeya. Za poziom istotny statystycznie przyjęto $p < 0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono programem Statistica 5.0 PL (tab. 1).

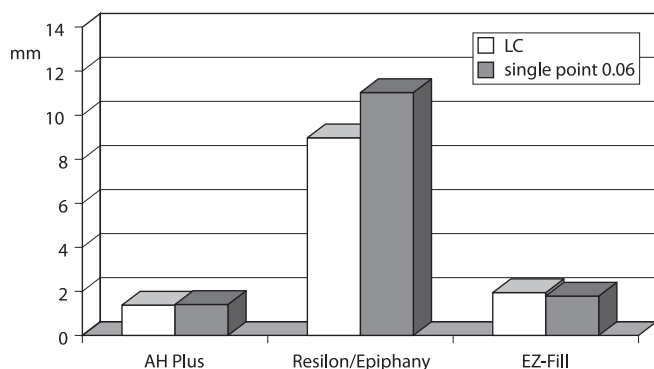
Wyniki

W grupie porównawczej negatywnej nie stwierdzono penetracji barwnika, natomiast w grupie porównawczej pozytywnej barwnik penetrował na całą długość korzenia. Rezultaty penetracji barwnika w sześciu badanych grupach przedstawiono w tabeli 2 i na rysunku 1.

Tabela 2. Średnie wartości i odchylenia standardowe (SD) przecieków barwnika

Table 2. Dye leakage (mean values, standard deviation – SD)

Grupa Group	Średni przeciek Mean leakage (mm)	SD
1	1,38	2,14
2	1,41	1,54
3	8,98	4,55
4	11,03	3,66
5	1,95	2,22
6	1,79	1,99



Ryc. 1. Średnia głębokość penetracji barwnika w mm po 72 godz. W kanałach wypełnionych Resilonem z Epiphany średnia głębokość penetracji barwnika była statystycznie większa niż w pozostałych grupach ($p < 0,0005$)

Fig. 1. Mean dye penetration in mm after 72 h. Roots filled with Resilon/Epiphany leaked significantly more than other roots ($p < 0.0005$)

W grupach 3 i 4, w których do wypełnienia kanałów użyto systemu Epiphany, średnie wartości penetracji barwnika były najwyższe spośród wszystkich badanych grup. Dla metody kondensacji bocznej wartość ta wynosiła 8,98 mm, a dla metody pojedynczego ćwieka o zwiększonej stożkowatości 11,03 mm. Nie stwierdzono różnic statystycznie znamienych pomiędzy użytymi metodami ($p = 0,187$).

W grupach 1 i 2, w których do wypełnienia kanałów użyto ćwieków gutaperkowych i pasty AH Plus, również nie stwierdzono różnic statystycznie znamienych pomiędzy metodą kondensacji bocznej a metodą pojedynczego ćwieka o zwiększonej stożkowatości ($p = 0,985$).

W grupach 5 i 6, w których do wypełnienia kanałów użyto ćwieków gutaperkowych i pasty EZ-Fill Root Canal Cement, podobnie jak w pozostałych grupach, nie stwierdzono różnic statystycznie znamienych pomiędzy badanymi metodami wypełniania kanałów ($p = 0,921$).

Jak wynika z danych zawartych w tabeli 2 najwyższy średni przeciek odnotowano w grupach, w których kanały wypełniono systemem Epiphany (grupy 3 i 4). Porównanie systemu Epiphany z pozostałymi grupami przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Poziom istotności dla porównanych materiałów ($\alpha = 0,05$)

Table 3. Significance level for materials studied ($\alpha = 0.05$)

Materiały / Materials	Poziom istotności testu Significance of test
AH Plus / Resilon Epiphany	$p < 0,0005$
AH Plus / EZ-Fill ERCC	$p = 0,6360$
Resilon Epiphany / EZ-Fill ERCC	$p < 0,0005$

Jak wynika z danych zawartych w tabeli, średnia wartość penetracji barwnika dla pasty AH Plus i EZ-Fill Epoxy Root Canal Cement nie różni się w sposób statystycznie istotny ($p = 0,636$). Porównanie średniej wartości penetracji barwnika dla Epiphany oraz pasty AH Plus pozwala na uzyskanie różnic statystycznie znamienych ($p < 0,0005$). Różnice statystycznie znamienne uzyskano również w przypadku porównania średnich wartości penetracji barwnika dla wypełnień uzyskanych z użyciem Epiphany oraz cementu EZ-Fill ($p < 0,0005$).

Dyskusja

Przenikanie drobnoustrojów w nieprawidłowo wypełnionych kanałach korzeniowych jest często przyczyną niepowodzenia leczenia endodontycznego. Stąd zainteresowanie wielu badaczy oceną szczelności wypełnień kanałowych. Pomimo dużej liczby publikacji wyniki badań są często nieporównywalne, ponieważ ich autorzy stosują różne metody badawcze: bierną penetrację barwnika, badania izotopowe, metodę penetracji bakterii, metodę filtracji płynu i ostatnio metodę penetracji glukozy.

W badaniach własnych dla oceny jakości wypełnień kanałowych wykorzystano test penetracji barwnika [7]. Metoda ta ma wiele zalet. Przeciek można ocenić w mikroskopie świetlnym, barwnik łatwo wnika w szczeliny pomiędzy wypełnieniem a ścianą kanału, a sama metoda jest tania i nietrudna do wykonania. Z badań niektórych autorów [8, 9, 10] wynika, że nie ma różnic statystycznie znamienych pomiędzy metodą penetracji barwnika a metodą

penetracji bakterii. Wynikać to może z faktu, że cząsteczka błękitu metylenowego ma bardzo niską masę cząsteczkową, niższą nawet od masy cząsteczkowej toksyn bakteryjnych, co sprawia, że badanie metodą penetracji barwnika może być dokładniejsze. Jednak zdaniem *Oliviera i Abbotta* [11] wadą tej ostatniej metody jest fakt, że pomiędzy wypełnieniem a ścianą kanału może zostać uwiecznione powietrze, które blokuje penetrację barwnika. Badania *Wu i wsp.* [12] porównujące metodę transportu płynu i metodę biernej penetracji barwnika potwierdzają podejrzenia *Oliviera i Abbotta*. Wynika stąd wniosek, że nie można porównywać wyników szczelności osiągniętych tymi dwiema metodami.

Celem pracy była ocena trzech uszczelnaczy kanałowych i dwóch metod wypełniania kanałów: metody kondensacji bocznej i metody pojedynczego ćwieka o zwiększonej stożkowatości. Szczególną uwagę zwrócono na system Epiphany, ponieważ producent i szereg badaczy, po wprowadzeniu w 2003 r. materiału na rynek, pisało o chemicznym połączeniu systemu Epiphany z zębina kanałową i tworzeniu tzw. monobloku [3, 6, 11].

Jak wynika z badań własnych, najmniej szczelnym materiałem do wypełnień kanałowych okazał się system Epiphany. Przeciek barwnika w grupach wypełnionych tym materiałem był najwyższy i różnił się w sposób istotny statystycznie od grup, w których do wypełnienia kanałów użyto ćwieków gutaperkowych i pasty AH Plus lub cementu EZ-Fill. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy średnimi wartościami przecieków barwnika w kanałach wypełnionych gutaperką i pastą AH Plus lub gutaperką oraz cementem silikonowym EZ-Fill.

Podobne do własnych wyników badań uzyskali i inni autorzy. Z badań *Shemesh i wsp.* [2] wynika, iż w teście penetracji glukozy system Epiphany w odcinku przywierzchołkowym przeciekał bardziej niż wypełnienia uzyskane z AH 26 i gutaperki. Nie były to jednak różnice znamienne statystycznie. Wynikać to może z faktu, że w tej części kanału kanaliki zębinowe mają mniejszą gęstość, co prowadzi do pogorszenia adhezji. Podobne wyniki otrzymali *Roggendorf i wsp.* [4], badając przeciek bakteryjny czterech różnych uszczelnaczy. We wnioskach autorzy stwierdzają, że Epiphany przeciekał już po 48 godz. badania, podczas gdy pozostałe wypełnienia były szczelne do 14 dni. Także *Taranu i wsp.* [13] zaobserwowali, iż wypełnienia kanałowe wykonane przy użyciu systemu Epiphany charakteryzują się niższą szczelnością niż te, do których użyto systemu GuttaFlow lub cementu RelyX Unicem.

Gorsze wyniki wypełnień kanałowych przy użyciu Resilonu i Epiphany mogą być spowodowane kilkoma czynnikami. Jednym z parametrów, który może wpływać na szczelność tych wypełnień jest współczynnik konfiguracyjny, który określa stosunek powierzchni związanej do powierzchni wolnej. W przypadku kanału korzeniowego współczynnik konfiguracyjny jest niekorzystny, ponieważ powierzchnia związana kanału jest dużo większa niż wolna. Epiphany, jako uszczelnierz oparty na żywicach bis-GMA i bis-UDMA, podlega tym samym prawom co kompozyty.

W trakcie wiązania dochodzi bowiem do skurczu polimerizacyjnego, co przy tak niekorzystnym współczynniku może powodować rozszczelnienie się wypełnienia kanałowego i powstanie przecieku [5].

Inny powód gorszych wyników Epiphany prezentują w swych badaniach *Versiani i wsp.* [14]. Wynika z nich, że uszczelnierz ten nie spełnia części standardów wyznaczonych przez ANSI/ADA. Epiphany wykazuje bowiem dużo wyższy przyrost objętości – 8,1% niż AH Plus – 1,3%. Zgodnie ze standardami ANSI/ASA wartość ta nie powinna przekroczyć 0,1%. W przypadku Epiphany może to być spowodowane obecnością w jego składzie hydrofilowych metaakrylanów, które wykazują dużą chłonność i z tego powodu dochodzi do znacznej ekspansji materiału [15]. Innym powodem tak wysokiej sorpcji wody jest obecność w składzie Epiphany wodorotlenku wapnia, który także chłonie wodę [16]. Rozpuszczalność Epiphany wynosi 3,41% przy maksymalnej wartości wyznaczonej przez ANSI/ADA jako 3%. Dla porównania rozpuszczalność AH Plus wynosi zaledwie 0,21%. Wysoką rozpuszczalność i sorpcję wody przez Epiphany potwierdzają także *Donnelly i wsp.* [17]. Ich zdaniem rozpuszczalność Epiphany wynosi 4%, a sorpcja wody 8%.

W piśmiennictwie zwrócono też uwagę na możliwość degradacji ćwieków resilonowych. *Tay i wsp.* [5] badali degradację krążków resilonowych i gutaperkowych po 20- i 60-minutowej ekspozycji na nasyczony roztwór etanolu sodu. Następnie próbki poddano badaniu w SEM i TEM. Erozja gutaperki była niewielka, natomiast Resilonu znaczna. W innym badaniu autorzy [18] poddali Resilon i gutaperkę działaniu lipazy PS oraz esterazy cholesterolowej. Utrata masy po 4-dniowej ekspozycji na te enzymy wynosiła dla gutaperki < 0,5%. Natomiast Resilon stracił odpowiednio > 53% i 63% swojej pierwotnej wagi. Podatność na biodegradację alifatycznych poliestrów jest naturalną cechą fizyczną tego materiału opisywaną wcześniej przez *Mochizuki i Hirami* [19]. Ta cecha może czynić z Resilonu materiał biodegradowalny w warunkach klinicznych, gdyż lipaza jest enzymem produkowanym przez *Enterococcus faecalis* [18].

W przeprowadzonych badaniach własnych kanały zostały wypełnione dwiema metodami: metodą kondensacji bocznej i metodą pojedynczego ćwieka 0,06 o zwiększonej stożkowatości. Badając szczelność uzyskanych wypełnień, nie stwierdzono pomiędzy tymi metodami różnic znamienych statystycznie. Podobne wyniki otrzymali *Al-Hadlaq i wsp.* [20] oraz *Bal i wsp.* [21]. Z kolei *Hayes i wsp.* [22] porównywali szczelność wypełnień uzyskanych metodą kondensacji bocznej oraz pojedynczego ćwieka w kanałach opracowanych do rozmiarów 0,04 i 0,06. Najmniej szczelną okazała się grupa wypełniona pojedynczym ćwiekiem o stożkowatości 0,04. Pomiedzy pozostałymi grupami nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Natomiast *Wu i wsp.* [23] stwierdzili w swoich badaniach, że metoda pojedynczego ćwieka (bez kondensacji) jest znamienne lepsza w porównaniu z metodą pionowej lub bocznej kondensacji.

Boltacz-Rzepkowska i wsp. [24] oceniali w SEM szerokość szczelin pomiędzy ścianą kanału korzeniowego a materiałem wypełniającym. Opracowali kanały metodą step-back, a następnie wypełnili je metodą kondensacji bocznej lub pojedynczego ćwieka o rozszerzalności 0,04. Badacze ci nie stwierdzili pomiędzy badanymi grupami różnic istotnych statystycznie.

Zdaniem niektórych autorów [25, 26], użycie metody pojedynczego ćwieka o zwiększonej stożkowatości może być alternatywą dla metody kondensacji bocznej, ponieważ w tej pierwszej technice nie występują w kanale naprężenia mogące doprowadzić do pęknięcia korzenia zęba. Metoda pojedynczego ćwieka może zatem w przyszłości zastąpić pracochłonną metodą bocznej kondensacji będącą, jak dotąd, „złotym standardem” nowoczesnej endodoncji.

Wnioski

System Resilon/Epiphany wykazał największy przeciek barwnika we wszystkich badanych grupach. Z przeprowadzonych badań wynika, że rodzaj zastosowanej techniki nie ma wpływu na szczelność wypełnień kanałowych.

Piśmiennictwo

1. *Limkangwalmongkol S., Abbott P.V., Sandler A.B.*: Apical dye penetration with four root canal sealers and gutta-percha using longitudinal sectioning. *J Endod.* 1992, 18 (11), 535–539.
2. *Shemesh H., Wu M.K., Wesselink P.R.*: Leakage along apical root fillings with and without smear layer using two different leakage models: a two-month longitudinal ex vivo study. *Int Endod J.* 2006, 39 (12), 968–976.
3. *Shipper G., Ørstavik D., Teixeira F.B., Trope M.*: An evaluation of microbial leakage in roots filled with a thermoplastic synthetic polymer-based root canal filling material (Resilon). *J Endod.* 2004, 30 (5), 342–347.
4. *Roggendorf M.J., Ebert J., Petschelt A., Frankenberger R.*: Epiphany – influence of sealer placement and cone taper on microleakage. *Int Endod J.* 2005, 38, 928.
5. *Tay F.R., Hiraishi N., Pashley D.H., Loushine R., Weller N., Gillespie W.T. et al.*: Bondability of Resilon to methacrylate based root canal sealer. *J Endod.* 2006, 32 (2), 133–137.
6. *Aptekar A., Ginnan K.*: Comparative analysis of microleakage and seal for 2 obturation materials: Resilon/Epiphany and gutta-percha. *J Can Dent Assoc.* 2006, 72 (3), 245.
7. *Wu M., Wesselink P.R.*: Endodontic leakage studies reconsidered. Part 1. Methodology, application, and relevance. *Int Endod J.* 1993, 26 (1), 37–43.
8. *Camps J., Pashley D.*: Reliability of the dye penetration studies. *J Endod.* 2003, 29 (9), 592–594.
9. *Pommel L., Jacquot B., Camps J.*: Lack of correlation among three methods for the evaluation of apical leakage. *J Endod.* 2001, 27 (5), 347–350.
10. *Barthel C.R., Moshonov J., Shuping G., Ørstavik D.*: Bacterial leakage versus dye leakage in obturated root canals. *Int Endod J.* 1999, 32 (5), 370–375.
11. *Olivier C.M., Abbott P.V.*: Entrapped air and its effect on dye penetration of voids. *Endod Dent Traumatol.* 1991, 7 (3), 135–138.
12. *Wu M.K., De Gee J., Wesselink P.*: Fluid transport and dye penetration along root canal fillings. *Int Endod J.* 1994, 27 (5), 233–238.
13. *Taranu R., Wegerer U., Roggendorf M.J., Ebert J., Petschelt A., Frankenberger R.*: Leakage analysis of three modern root filling materials after 90 days of storage. *Int Endod J.* 2005, 38, 928.
14. *Versiani M.A., Carvalho-Junior J.R., Padilha M., Lacey S., Pascon E.A., Sousa-Neto M.D.*: A comparative study of physicochemical properties of AH Plus™ and Epiphany™ root canal sealants. *Int Endod J.* 2006, 39 (6), 464–471.
15. *Peutzfeldt A.*: Resin composites in dentistry: the monomer systems. *Eur J Oral Sci.* 1997, 105 (2), 97–116.
16. *Soderholm K.J., Zigan M., Ragan M., Fischlschweiger W., Bergman M.*: Hydrolytic degradation of dental composites. *J Dent Res.* 1984, 63 (10), 1248–1254.
17. *Donnelly A., Sword J., Nishitani Y., Yoshiyama M., Agee K., Tay F.R. et al.*: Water sorption and solubility of methacrylate resin-based root canal sealers. *J Endod.* 2007, 33 (8), 990–994.
18. *Tay F.R., Pashley D.H., Yiu C.K., Yau J.Y., Yiu-Fai M., Loushine R.J. et al.*: Susceptibility of a polycaprolactone-based root canal filling material to degradation. II. Gravimetric evaluation of enzymatic hydrolysis. *J Endod.* 2005, 31 (10), 737–741.
19. *Mochizuki M., Hirami M.*: Structural effects on the biodegradation of aliphatic polyester. *Polym Adv Technol.* 1998, 8, 203–209.
20. *Al-Hadlaq S.M., Al-Rabiah A.A.*: In vitro evaluation of three techniques to obturate 0.06 taper canal preparations. *Aust Endod J.* 2005, 31 (2), 63–65.
21. *Bal A.S., Lamar H.M., Barnett F.*: Comparison of laterally condensed 06 and 02 tapered gutta-percha and sealer in vitro. *J Endod.* 2001, 27 (12), 786–788.
22. *Hayes S.J., Llewelyn J.H., Griffiths I.T., Bryant S.T., Dummer P.M.H.*: Comparison of obturation with lateral condensation, 0.04 and 0.06 taper single cone root fillings in extracted teeth. *Int Endod J.* 2002, 35 (5), 494–498.
23. *Wu M.K., Ozok R., Wesselink P.R.*: Sealer distribution in root canals obturated by three techniques. *Int Endod J.* 2000, 33, 340–345.
24. *Boltacz-Rzepkowska E., Pawlicka H., Klimek L.*: Przyleganie wypełnień do ścian kanału korzeniowego wykonanych różnymi technikami – badania w mikroskopie skaningowym. *Czas Stomatol.* 2003, 56 (3), 163–168.
25. *Baumann M.A., Loy R., Behrens O.*: Dye penetration of five different single cone techniques compared to lateral condensation. Abstract IADR/AADR/CADR 80th General Session, March, 2002.
26. *Teixeira F.B., Teixeira E.C.N., Thompson J.Y., Trope M.*: Fracture resistance of roots endodontically treated with a new resin filling material. *JADA.* 2004, 135 (5), 646–652.

MAGDALENA PODOLSKA, OLIMPIA SIPAK-SZMIGIEL¹

STAN CYWILNY A NASILENIE OBJAWÓW DEPRESJI OKOŁOPORODOWEJ WŚRÓD KOBIET CIĘŻARNYCH

MARITAL STATUS AND THE SEVERITY OF PERINATAL DEPRESSION AMONG PREGNANT WOMEN

Zakład Psychologii Klinicznej Instytutu Psychologii Uniwersytetu Szczecińskiego
ul. Krakowska 71/79, 71-017 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. Andrzej Potemkowski

¹ Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM Zbigniew Celewicz

Summary

Introduction: Cohabitation existing for ages in all human cultures is becoming more common since the 1960s due to complex changes in postmodern societies. These societies have made the phenomenon of cohabitation the object of adequate theoretical reflection.

The aim of this work was to determine whether the marital status of pregnant women affects the severity of perinatal depression.

Material and methods: We enrolled 117 gravida hospitalized in 2006 and 2007 at the Department of Maternal-Fetal Medicine, Pomeranian Medical University. The gestational age ranged from week 32 to 40. The clinical condition of each gravida was assessed during routine obstetric history taking. The Edinburgh Postnatal Depression Scale by Cox, Holden, and Sagovski was used as the screening test for perinatal depression.

Conclusions: 1. The marital status of the gravida with emphasis on cohabitation is a significant correlate of perinatal depression and its risk. 2. Clinical examination should concentrate not only on the physical and medical condition but also on the psychosocial status of the patient as the predictor of perinatal depression. 3. All pregnant women living in informal partnerships should be offered psychological support.

Key words: perinatal depression – EPDS – marital status – psychology – pregnancy.

Streszczenie

Wstęp: Istniejące od wieków i we wszystkich kulturach zjawisko kohabitacji występuje z coraz większym natężeniem na świecie od lat 60. XX w., co wiązać należy z wielorakimi zmianami zachodzącymi w społeczeństwach ponowoczesnych, które objęte są adekwatną refleksją teoretyczną.

Celem pracy było zbadanie, czy stan cywilny kobiet będących w ciąży wpływa na nasilenie objawów depresji okołoporodowej.

Material i metody: Badaniem objęto 117 kobiet ciężarnych (w wieku ciążowym 32–40 tygodni) hospitalizowanych w Klinice Medycyny Matczyno-Płodowej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie w latach 2006–2007. Oceniano stan kliniczny pacjentek, przeprowadzany przez lekarzy w ramach rutynowego wywiadu położniczo-ginekologicznego oraz zastosowano kwestionariusz EPDS (*Edinburgh Postnatal Depression Scale* – Edynburska Skala Depresji Poporodowej; Cox, Holden i Sagovski) jako test skrinigowy w kierunku obecności objawów depresji okołoporodowej.

Wnioski: 1. Stan cywilny ciężarnej, a szczególnie kobiet kohabitujących, w zasadniczy sposób wpływa na pojawienie się symptomów depresji okołoporodowej i zwiększa ryzyko ich wystąpienia. 2. Badanie kliniczne powinno uwzględniać obok stanu fizykalnego również ocenę stanu psychospołecznego pacjentki, który może być predykatorem depresji okołoporodowej. 3. Wszystkie kobiety ciężarne żyjące

w związkach nieformalnych powinny być objęte pomocą psychologiczną.

H a s ł a: depresja okołoporodowa – EPDS – stan cywilny – psychologia – ciąża.

Wstęp

Polska po 1989 r., tak jak i inne kraje dawnego bloku socjalistycznego, stała się obszarem społecznym, na którym coraz częściej można dostrzec skutki tzw. „drugiego przyjścia demograficznego”, którego procesy pojawiły się w latach 60. ubiegłego stulecia w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej, a od początku lat 90. w krajach Europy Środkowo-Wschodniej. Do takich przejawów jak spadek umieralności oraz wydłużanie się oczekiwanego trwania życia i nasilenie procesów migracyjnych dochodzą: spadek dzietności poniżej poziomu prostej zastępowalności pokoleń, opóźnianie decyzji o urodzeniu pierwszego dziecka, wzrost liczby urodzeń pozamażeńskich, spadek skłonności do zawierania małżeństw na rzecz wzrostu odsetka osób żyjących w związkach konsensualnych oraz związkach typu LAT (*Living-Apart-Together*), co potwierdzają polscy demografowie Kurkiewicz [1] i Kotowska [2].

W poniższym artykule zostało omówione zjawisko psychologiczne, będące prawdopodobnie częściowo skutkiem owych przemian, czyli pojawiającego się również w coraz większym nasileniu procesu przejścia od jednorodnej do wielorakich form rodziny i gospodarstwa domowego, konkretnie funkcjonowania w okresie przedporodowym kobiet, które żyją w alternatywnych związkach, na potrzeby tej pracy nazywanych za *Slany* [3] kohabitacją.

Jak pisze *Slany*: „Kohabitacja odnosi się do życia razem, lecz bez formalnego powiązania”, autorka postuluje używanie tego neutralnego znaczeniowo określenia, jak również innych: „związek nieformalny” czy „konsensualny”.

Dane dotyczące tej grupy zostały uzyskane w czasie szerszych badań prowadzonych w Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie i na Uniwersytecie Szczecińskim na temat psychologicznych przyczyn depresji okołoporodowej. Z badanych 38 ciężarnych kobiet kohabujących 92,1% miało deklaratywne objawy depresji. Skala odkrytego niejako przy okazji zjawiska okazała się na tyle wielka, że postanowiono opublikować wyniki jako przedmiot koniecznej dyskusji, obejmującej nie tylko problem psychologiczny, ale również społeczny.

We wstępnej analizie odkrytego zjawiska powinna zostać uwzględniona specyfika społeczeństwa polskiego, poddanego gwałtownym procesom transformacji oraz modernizacji na poziomie jednostkowym i całego społeczeństwa, w tym upowszechnianiu się nowych wzorów myślenia i zachowań (westernizacja i globalizacja), przy jednoczesnym funkcjonowaniu postkomunistycznej spuścizny, a także tradycyjnej kultury z ogromnym nadal znaczeniem rodziny i Kościoła katolickiego. Wszystkie te fakty

mają znaczenie w analizie zmian zachodzących w niektórych formach i treściach życia rodzinnego [3].

Refleksja naukowa nad zjawiskiem kohabitacji w Polsce

Istniejące od wieków i we wszystkich kulturach zjawisko kohabitacji występuje z coraz większym natężeniem na świecie od lat 60. XX w., co należy wiązać z wielorakimi zmianami zachodzącymi w społeczeństwach ponowoczesnych, które objęte są tamże adekwatną refleksją teoretyczną.

Na gruncie polskim, jak stwierdzają antropologzy Jabłoński i Ostasz [4], „większość prac dotyczących alternatywnych form partnerskich dotyczy naukowców z anglojęzycznego obszaru językowego i niewiele jest odwołań do prac polskich”, a wynika to stąd, że badacze zajmują się diadą żyjącą w konkubinacie i kohabitacji w sposób marginalny, a niektórzy badacze reprezentują „silny sąd życzeniowo-powinnościowy”, dotyczący trwania jednego małżeństwa przez całe życie, a prace takie „fundowane na silnym założeniu wartościującym mają ograniczoną wartość poznawczą” [4]. Wymienieni antropologzy zwracają uwagę, że w polskiej nauce dominuje koncentracja na tzw. idealnym wymiarze kultury, a przecież tylko śledzenie tzw. kultury realnej pozwala dostrzec rolę konkubinatu i kohabitacji.

Slany [3], autorka jednych z niewielu badań socjologicznych i demograficznych prowadzonych nad zjawiskiem alternatywnych form życia małżeńsko-rodzinnego w naszym kraju (na grupach studentów), podkreśla ich brak w Polsce, co mogłoby sugerować, „iż polska rodzina nie ewoluuje w kierunku przemian uznanych za ponowoczesne. We wstępie autorka podkreśla: „praca nie jest pisana ani z konserwatywnej, ani liberalnej perspektywy ujmowania rodziny. Jest obiektywnym socjologiczno-demograficznym studium obrazującym zróżnicowanie w sferze życia małżeńsko-rodzinnego w krajach zachodnich oraz przeobrażenie dokonujące się w tym zakresie w Polsce”. Stosunkowo krótki okres transformacji ustrojowej przynosi jednak tak wiele przemian, zwłaszcza w sferze zachowań i postaw (analizowanych w warstwie demograficznej i socjologicznej), że chociażby ze względów poznawczych zachodzi konieczność rozpoznawania przeobrażeń aksjologiczno-normatywnych i ich konsekwencji etycznych, prawnych, ekonomicznych czy demograficznych”. Jak dotąd, w Polsce nie prowadzono zarówno całościowych, jak i szczegółowych badań poświęconych temu zjawisku, dotychczasowe zaś przedsięwzięcia badawcze można uznać raczej za częściowe. Za pionierkę pierwszych poważnych badań nad kohabitacją w Polsce należy uznać Annę Kwak, ponieważ w jej publikacjach odzwierciedlono całą mozaikę problemów związanych z przemianami rodziny [5].

Aspektami psychologicznymi funkcjonowania jednostki w alternatywnych związkach zajęła się *Janicka* [6], dokonując badań, których celem było wskazanie uwarunkowań psychologicznych tkwiących w jednostce, które powodują, że przedkłada ona jedną formę związku nad drugą oraz dokonanie charakterystyki psychologicznej par

kohabitujących i małżeńskich”. Autorka ta również zwraca uwagę na istnienie podobnych badań wyłącznie w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych, a na podstawie badań własnych formułuje jednoznaczne wnioski, że związki niemające (nienastawione na prokreację, zakładające niezależność ekonomiczną, co sprzyja porzuceniu dotychczasowego partnera) stanowią zagrożenie dla rozwoju jednostki i rodziny.

Powyżej opisany stan studiów dotyczących zjawiska kohabitacji w Polsce uniemożliwia umieszczenie prezentowanych badań własnych nad psychologicznymi aspektami depresji okołoporodowej w szerszym tle dociekań teoretycznych i pozwala jedynie domniemywać przyczyn wysokiego odsetka występowania depresji okołoporodowej u kobiet żyjących w związkach nieformalnych.

Zakres zjawiska w Polsce

Slany, która po raz pierwszy próbowała dokonać opisu kohabitantów na podstawie danych z Makrospisu z 1995 r., podkreśla, że oficjalne dane nie odzwierciedlają w pełni rozmiaru zjawiska związków alternatywnych, co jest z kolei konsekwencją procesu postmodernizacji stosunków demograficznych, które przebiegają w Polsce niezwykle szybko. Co istotne, niektóre z par nie ujawniają swego statusu, na co ma też wpływ pejoratywny, a nawet śmieszny wydźwięk określeń potocznych, takich jak: „życie na kocią łapę”, „na kartę rowerową”, „dzikie małżeństwo”, „bez papierka”, „konkubinat”. To ostatnie określenie kojarzone jest również z patologicznymi, nawet kryminogennymi sferami życia [3, 7], a „używany język ma ogromną moc, pełni bowiem m.in. funkcję reprezentatywną w stosunku do rzeczywistości społecznej” [3]. Badani przez *Slany* kohabitujący studenci często nie potrafili (lub nie chcieli) samookreślić rodzaju swego związku, używając neutralnych określeń, np. „chodzenie ze sobą”. Ważnym problemem jest również poziom akceptacji społecznej tych związków, który w ostatnich latach wzrasta w wyniku liberalizacji. Z przeprowadzonych w 2002 r. badań sondażowych CBOS wynika, że 60% Polaków akceptuje „konkubinat”. W 1995 r. w związkach kohabitacyjnych pozostawało w Polsce 310 545 osób; dla porównania w 1978 r. 189 tys. osób, co stanowiło 1% par [3].

Okólski [8], analizując czynniki zmian płodności we współczesnym społeczeństwie polskim, podkreśla, że „skupienie kobiet pozostających w nieformalnym związku w 2 dużych grupach panien i rozwódek jest zgodne z rozkładem wieku partnerów. Ma on 2 dominanty: w przedziale 25–29 lat i 45–49 lat, co sugeruje, że (na przykład z punktu widzenia reprodukcji ludności) związek partnerski w Polsce odgrywa rolę związku przedmałżeńskiego albo pomałżeńskiego, a nie (co obserwuje się w wielu innych krajach Europy) alternatywy wobec małżeństwa”. Zwraca również uwagę na to, że w naszym kraju kohabitacja to rzadko świadomy wybór osób stosunkowo dobrze wykształconych (prawdopodobnie również ze względu na niewielką liczbę – ok. 9%) i stojących wysoko w hierarchii społecznej, dla

których odrzucenie legalizacji związku jest przejawem np. indywidualizmu.

Jednocześnie *Giddens* [9], autor obszernej syntezy socjologicznej, wzmiankuje, że w Wielkiej Brytanii „mieszkanie razem bez ślubu jest niejako etapem próbnym przed podjęciem decyzji o małżeństwie, chociaż okres ten staje coraz dłuższy i coraz więcej par decyduje się na taką formę bycia razem jako alternatywę małżeństwa”, jednocześnie zauważa, że pary kohabitujące są czterokrotnie bardziej narażone na rozstanie niż małżeńskie i że nadal małżeństwo, mimo olbrzymich zmian w zakresie funkcjonowania rodziny i nowych jej modeli, wydaje się bardziej stabilne niż inne rodzaje związków.

Kwestie prawne

Ćwiek [7] we wstępie swej książki–poradnika stwierdza: „Państwa fundują sobie luksus, uznając, że konkubinatów nie ma wcale, a te, które są, nie są warte uwagi”. Faktycznie, także w polskim systemie prawnym pełnego uregulowania tej formy związku nie ma. Najbardziej pełną definicję konkubinatu zawiera wyrok Sądu Najwyższego z 31.03.1988 r.: „wspólne pożycie analogiczne do małżeńskiego, tyle że pozbawione legalnego węzła. Oznacza to istnienie ogniska domowego charakteryzującego się duchową, fizyczną i ekonomiczną więzią, łączącą mężczyznę i kobietę”.

Ten sam autor przypomina, że „dziecko urodzonemu w konkubinacie nie przysługuje domniemanie pochodzenia od partnera matki – konkubenta”, w przypadku sporu co do ojcostwa pozostaje sądowe ustalenie pochodzenia dziecka. Kiedy takiego sporu nie ma, ojciec uznaje dziecko przed urzędnikiem USC, składając dobrowolne oświadczenie woli o uznaniu dziecka, a matka to potwierdza [7].

Dziecko uznane przez ojca korzysta nie tylko z prawa do alimentów, ale także z prawa do renty rodzinnej po ojcu, dziedziczy z ustawy, a w razie niepowołania go do spadku przysługuje mu zachówek. Źródłem władzy rodzicielskiej jest pokrewieństwo, a nie faktyczne związki rodziców, jest ona sprawowana według tych samych reguł co u rodziców będących małżeństwem.

Charakterystyczne jest to, że *Ćwiek* [7] wydaje się kierować swe rady do kobiet, które po wyjściu z tego typu związku zdesperowane trafiają do sądu, ponieważ w przeszłości nie zabezpieczyły wystarczająco swych materialnych interesów, a „nasze ustawodawstwo przede wszystkim chroni interes małżeństw”.

Depresja okołoporodowa

W Polsce zjawisko depresji okołoporodowej, stanu zagrażającego nie tylko zdrowiu, ale i życiu matek, nie jest do tej pory wystarczająco zbadane, a istniejące wyniki studiów nie są w pełni skuteczne, jeśli chodzi o profilaktykę i leczenie, uwzględniane w praktyce położniczo-ginekologicznej. Problemem okazuje się również kwestia wykrywalności objawów, bowiem rutynowe badanie kliniczne rzadko okazuje się przydatne w ocenie stanu emocjonalnego pacjentki, a ocena taka pozwoliłaby np. na efektywne wdrożenie terapii [10].

Natomiast ewentualne wykorzystanie specjalistycznych narzędzi skринingowych powinno być uzupełnione przez wywiad, w którym uwzględnione zostaną nie tylko istotne czynniki medyczno-biologiczne, ale także psychologiczne (np. czynniki osobowościowe, nieprawidłowe relacje w rodzinie, brak akceptacji ciąży, nasilenie lęku, sposobu radzenia sobie w sytuacjach stresowych) oraz społeczne (sytuacja materialna, rodzaj wsparcia społecznego, niepewność zatrudnienia, wykształcenie); w świetle przeprowadzonych badań własnych szczególnie uwzględniony powinien być stan cywilny pacjentki.

Celem pracy było zbadanie, czy stan cywilny kobiet będących w ciąży wpływa na nasilenie objawów depresji okołoporodowej.

Material i metody

W badaniach wzięło udział 117 pacjentek (w wieku ciążowym 32–40 tygodni) hospitalizowanych w Klinice Medycyny Matczyno-Płodowej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie w latach 2006–2007. Kryterium uczestnictwa w programie badawczym było wyrażenie przez pacjentkę zgody na uczestnictwo w nim.

Poza szczegółową oceną kliniczną pacjentek, przeprowadzaną przez lekarzy w ramach rutynowego wywiadu położniczo-ginekologicznego, zastosowano kwestionariusz EPDS (Edynburska Skala Depresji Poporodowej – Cox, Holden i Sagovski) jako test skринigowy w kierunku obecności objawów depresji okołoporodowej.

Na podstawie wyniku uzyskanego w kwestionariuszu EPDS (> 12 pkt w skali 30-punktowej) 38 kobiet zakwalifikowano do grupy badanej (CB) – z objawami depresji okołoporodowej. Wyodrębniono także grupę kontrolną (CK) – 79 kobiet bez objawów depresji okołoporodowej (w kwestionariuszu EPDS uzyskano ≤ 12 pkt). Średni wiek ciężarnych w grupie badanej wynosił 28,96 lat, w grupie kontrolnej był zbliżony i wynosił 28,32 lat.

Oprócz kwestionariusza EPDS pacjentkom przedłożono do wypełnienia ankietę demograficzną zawierającą dane dotyczące m.in. stanu cywilnego.

W poszczególnych grupach na podstawie uzyskanych wyników indywidualnych obliczono wartości średnie $\pm$ SD dla stanu cywilnego i porównano je między grupami.

W grupie pacjentek z depresją okołoporodową na podstawie stanu cywilnego obliczono ryzyko wystąpienia depresji okołoporodowej (OR, 95% CI).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, korzystając z programu STATISTICA 6.0 PL. Do obliczeń został wykorzystany test analizy wariancji oraz U Manna–Whitneya.

Wyniki

Jak wynika z danych zawartych w tabeli 1, nasilenie symptomów depresji okołoporodowej w grupie ciężarnych zamężnych wynosiło 7,1 ($\pm 3,2$ SD), a u ciężarnych pozostających w stanie wolnym 7,6 ($\pm 3,9$ SD). Natomiast istotnie najwyższe nasilenie symptomów depresji okołoporodowej stwierdzono w grupie ciężarnych kohabitujących 16,4 ($\pm 4,4$ SD) w porównaniu do grupy 0 i 1 ($p < 0,0001$).

Z danych zawartych w tabeli 2 wynika, że ryzyko wystąpienia symptomów depresji okołoporodowej u ciężarnych wzrasta u kobiet żyjących w kohabitacji. W przebadanej grupie u żadnej ciężarnej żyjącej w związku formalnym ($n = 50$) nie wystąpiły symptomy depresji okołoporodowej, u 10,3% panien żyjących samotnie, wdów i rozwódek ($n = 3$) wystąpiły symptomy depresji okołoporodowej. Natomiast u 92,1% pacjentek żyjących w kohabitacji ($n = 38$) zdiagnozowano symptomy depresji okołoporodowej.

Dyskusja

Jak wspomniano we wstępie, aktualny stan badań nad zjawiskiem kohabitacji w Polsce uniemożliwia szczegółową analizę psychologiczną i społeczną otrzymanych w badaniach własnych wyników.

Janicka [6], dokonała analizy porównawczej par małżeńskich oraz kohabitujących i sformułowała następujące wnioski. Po pierwsze, funkcjonowanie kobiety w związku nieformalnym obciążone jest niekorzystnymi dla jej funkcjonowania emocjonalnego, np. faktem jest mniejsza stabilność par kohabitujących niż małżeńskich. Po drugie, związek nieformalny wybierają osoby kierujące się przy doborze partnera głównie motywacjami emocjonalnymi, natomiast u przyszłych małżonków, zakładających trwałość funkcjonowania, obok emocjonalnych pojawiają się

Tabela 1. Wartości $\bar{x}$ średnie $\pm$ SD nasilenia symptomów depresji okołoporodowej – PDS a stan cywilny kobiet ciężarnych

Table 1. Severity of perinatal depression assessed with EPDS (mean $\pm$ SD) and marital status of gravida

EPDS	Stan cywilny / Marital status					
	zamężne / married (0)	wolne* single* (1)	kohabitacja cohabitation (2)	0 v 1	0 v 2	1 v 2
	n = 50	n = 29	n = 38			
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	p <	p <	p <
	7,1 $\pm$ 3,2	7,6 $\pm$ 3,9	16,4 $\pm$ 4,4	NS	0,0001	0,0001

* stan wolny: panny, rozwódki, wdowy / never married, divorcee, widow

Tabela 2. Ryzyko wystąpienia symptomów depresji okołoporodowej u kobiet ciężarnych (OR, 95% CI)

Table 2. Risk of perinatal depression among pregnant women (OR, 95% CI)

Czynniki ryzyka / Risk factor Stan cywilny / Marital status		Ryzyko wystąpienia depresji okołoporodowej w ciąży Risk of perinatal depression during pregnancy			
		n	%	OR (95% CI)	p <
Zamężna / Married	n = 50	0	0,0%	1,00	NS
Wolna * / Single *	n = 29	3	10,3%	9,34 1,42 201,77	0,05
Kohabitacja / Cohabitation	n = 38	35	92,1%	975,86 116,73 19502,00	0,0001

* stan wolny: panny, rozwódki, wdowy / never married, divorcee, widow

motywy racjonalne, w tym koneksje społeczne i podobieństwo partnerów. Po trzecie, kobiety ze związków niezgodnych i rozwiedzionych częściej wybierają kohabitację niż kobiety pozytywnie oceniające swą rodzinę nuklearną. Istnieje więc duże podobieństwo powielania niekorzystnych skryptów kulturowych.

Janicka [6] twierdzi, że partnerzy kohabitujący ujawniają mniejszą niż małżonkowie zależność od siebie oraz są mniej efektywni w pozyskiwaniu i dostarczaniu wsparcia. Najważniejszy wydaje się jednak wniosek o niższym u par nieformalnych niż u małżeństw poczuciu bezpieczeństwa, a nawet zmniejszaniu się go w miarę stażu. Autorka przypisuje również kohabitującym kobietom niepewność, niepokój, a nawet izolację w stopniu, który stanowi zagrożenie dla ich zdrowia psychicznego. Autorka ta postuluje objęcie specjalnymi programami wsparcia oraz terapią partnerów znajdujących się w związkach kohabitacyjnych, ze wskazaniem na ich sformalizowanie.

Pojawienie się ciąży i zbliżający się poród może być odbierane jako wydarzenie traumatyczne u każdej kobiety. Jak wynika z powyżej przedstawionych wyników badań, sytuacja kobiety kohabitującej może być szczególnie trudna, gdy jest ona w ciąży, ponieważ istniejące relacje w nieformalnym związku, jak i stygmatyzacja społeczna (zawarta choćby w pejoratywnych określeniach kohabitacji), która nadal istnieje w Polsce, mimo zachodzących liberalnych zmian, może być przykrym faktem. Dodatkowym czynnikiem obciążającym jest brak uregulowań prawnych, które nie ułatwiają „legalizacji” pozamałżeńskiego dziecka.

Podobnego zdania jest Kwak [5], która zwraca uwagę na fakt, że w Polsce kohabitacja pozbawia partnerów poczucia bezpieczeństwa i akceptacji. Co więcej, akceptacja społeczna okazała się ważniejsza dla mężczyzn, a poczucie bezpieczeństwa dla kobiet.

W depresji okołoporodowej jednym z ważniejszych jej czynników predykcyjnych jest brak poczucia bezpieczeństwa, jakiego doświadczają kobiety żyjące w związkach niezalegalizowanych. Jak wynika z badań własnych, 91,2% kohabitujących kobiet ciężarnych doświadcza symptomów depresji okołoporodowej. Z rozmów prowadzonych przez autorkę wynika również, że kobiety te czują brak stabilności związku i ujawniają niepewność co do własnej efektywności funkcjonowania w roli matki. Obawiają się również braku wsparcia ze strony ojca dziecka, co wynikać może z konsensualności związku i braku formalnoprawnych powiązań

oraz prawdopodobnie również braku perspektywy na jego legalizację. Ten ostatni wniosek uzasadnić można wcześniejszymi badaniami, z których wynika, że kohabitacja w Polsce częściej ma charakter niejako „przypadkowego” stanu przed- lub pomałżeńskie niż jest skutkiem wyboru stylu życia. Stąd też można przypuszczać, że kobiety świadomie decydujące się na samotne macierzyństwo są mniej narażone na doświadczenie symptomów depresji okołoporodowej, ponieważ, jak wynika z wywiadów prowadzonych z nimi, są one przygotowane emocjonalnie na samotne macierzyństwo i nie oczekują wsparcia od ojca dziecka.

Podobnego zdania są Bilszta i wsp. [11] oraz Milgrom i wsp. [12], którzy stwierdzili na dużej populacji matek australijskich, że kobiety decydujące się na samotne macierzyństwo są mniej narażone na wystąpienie depresji poporodowej niż te pozostające w związkach z partnerem, od którego nie doświadczają wystarczającego wsparcia i poczucia bezpieczeństwa. Wyniki własne, jak i te uzyskane przez zespół australijski, sugerują, że decydującym czynnikiem depresjogennym w okresie okołoporodowym jest doświadczanie poczucia braku wsparcia ze strony partnera. Miller [13], która przeprowadziła badania na różnych grupach etnicznych w USA, wręcz stwierdza, że na występowanie depresji poporodowej mają wpływ cechy kulturowe. W społeczeństwach o silnym wsparciu społecznym kobiety ciężarne i położnice są mniej narażone na wystąpienie depresji poporodowej niż kobiety żyjące w społeczeństwach pozbawionych takiego wsparcia. Podobnymi wnioskami skutkują badania Rich-Ewards i wsp. [14], którzy stwierdzają, że czynniki socjodemograficzne, m.in. stan cywilny, są predyktorami depresji przed- i poporodowej.

Biorąc pod uwagę dotychczasowy stan badań nad wpływem stanu cywilnego kobiet spodziewających się dziecka, można stwierdzić, że na nasilenie symptomów depresji okołoporodowej ma wpływ czynnik, który jest niezmiennie istotny w patogenezie powstawania tego zaburzenia. Na plan pierwszy wysuwa się obawa o to, czy wsparcie ze strony partnera będzie wystarczające, niepewność co do trwałości związku, a co za tym idzie – satysfakcjonującego sprawowania przyszłej opieki nad dzieckiem.

W konsekwencji można stwierdzić, że kobiety żyjące w związkach kohabitacyjnych wymagają dużego emocjonalnego wsparcia nie tylko ze strony samych partnerów, ale i pozostałych członków rodziny, przyjaciół lub wręcz organizacji społecznych.

Wnioski

1. Stan cywilny ciężarnej, a szczególnie kobiet kohabitujących, w zasadniczy sposób wpływa na pojawienie się symptomów depresji okołoporodowej i zwiększa ryzyko ich wystąpienia.

2. Badanie kliniczne powinno uwzględniać obok stanu fizykalnego również ocenę stanu psychospołecznego pacjentki, który może być predykatorem depresji okołoporodowej.

3. Wszystkie kobiety ciężarne żyjące w związkach nieformalnych powinny być objęte pomocą psychologiczną.

Piśmiennictwo

1. Kurkiewicz J.: Modele przemian płodności w wybranych krajach europejskich w świetle drugiego przejścia demograficznego. Wydawnictwo AE, Kraków 1998.
2. Kotowska I.E.: Przemiany demograficzne w Polsce w latach 90. w świetle koncepcji drugiego przejścia demograficznego. SGH, Warszawa 1999.
3. Slany K.: Alternatywne formy życia małżeńsko-rodzinnego w ponowoczesnym świecie. Nomos, Kraków 2002, 22–135.
4. Jabłoński D., Ostasz L.: Zarys wiedzy o rodzinie, małżeństwie, kohabitacji i konkubinacie: perspektywa antropologii kulturowej i ogólnej. Adiaphora, Olsztyn 2001.
5. Kwak A.: Rodzina w dobie przemian: małżeństwo i kohabitacja. Żak, Warszawa 2005.
6. Janicka I.: Kohabitacja a małżeństwo w perspektywie psychologicznej. Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego, Łódź 2006.
7. Ćwiek W.: Konkubinaty. C.H. Beck, Warszawa 2002.
8. Okólski M.: Płodność i rodzina w okresie transformacji. In: Współczesne społeczeństwo polskie. Dynamika zmian. Ed. J. Wasilewski. Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2006.
9. Giddens A.: Socjologia. PWN, Warszawa 2005.
10. Podolska M., Majewska A.: Style radzenia sobie w sytuacjach stresowych stosowane przez matki w położu. Klin Perinatol Ginekol. 2007, 43 (4), 64–68.
11. Bilszta J.L., Tang M., Meyer D., Milgrom J., Ericksen J., Buist A.E.: Single motherhood versus poor partner relationship: outcomes for antenatal mental health. Aust N Z J Psychiatry. 2008, 42 (1), 56–65.
12. Milgrom J., Gemmill A.W., Biszta J.L., Hayes B., Barnett B., Brooks J. et al.: Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. J Affect Disord. 2008, 108 (1–2), 147–157.
13. Miller L.J.: Postpartum depression. JAMA. 2002, 6, 762–765.
14. Rich-Ewards J.W., Kleinman K., Abrams A., Harlow B.L., McLaughlin, T.J., Joffe H. et al.: Sociodemographic predictors of antenatal and postpartum depressive symptoms among women in a medical group practice. J Epidemiol Community Health. 2006, 60 (3), 221–227.

Komentarz

Praca wpisuje się w dość istotny rozdział przyczyn mogących wywoływać tzw. depresję endogenną, lub być związaną z reakcjami depresyjnymi, które jakowoż mogą również prowadzić do powikłań w szerokim tego słowa sensie.

Do najważniejszych czynników związanych z występowaniem zaburzeń psychicznych należą:

- 1) wcześniejsze epizody depresji poporodowej lub epizody depresyjne niezwiązane z okresem ciąży i porodu;
- 2) rozpoznanie choroby afektywnej dwubiegunowej;
- 3) występowanie objawów depresyjnych w czasie ciąży;
- 4) występowanie w okresie poporodowym zaburzeń nastroju łagodniejszych od depresji (do 2/3 kobiet zapadających na depresję poporodową miało wcześniej nasilony smutek poporodowy, a u około 10% młodych matek z poporodową euforią rozwinęła się następnie pełnoobjawowa depresja).

Za czynniki sprzyjające rozwojowi depresji poporodowej uważa się również: zaburzenia osobowości, zaburzenia lękowe, uzależnienia od substancji, próby samobójcze w wywiadzie, a także spokrewnienie w pierwszej linii z kobietami, które miały poporodowe zaburzenia nastroju.

Również szeroko rozumiane czynniki psychospołeczne mogą w znaczący sposób zwiększać ryzyko rozwoju depresji w okresie poporodowym. Należy tu wspomnieć przede wszystkim o:

- 1) stresujących – zarówno negatywnych, jak i pozytywnych – wydarzeniach życiowych;
- 2) niskim statusie społecznym i ekonomicznym;
- 3) braku wsparcia ze strony partnera lub rodziny generacyjnej;
- 4) konfliktach małżeńskich i braku satysfakcji w związku;
- 5) pozostawianiu bez partnera lub w związku nieformalnym (wydaje się jednak, że czynnikiem decydującym o skali ryzyka depresji poporodowej nie jest tu jednak stan cywilny per se, ale to, jakie znaczenie ma dla kobiety pozostawanie lub nie w związku małżeńskim, jakie poglądy związane z posiadaniem nieślubnych dzieci czy pozostawaniem w nieformalnym związku zostały jej przekazane przez rodzinę generacyjną).

Kolejną ważną grupą czynników ryzyka depresji poporodowej są negatywne – aktualne lub wcześniejsze – doświadczenia związane z ciążą i porodem, takie jak:

- 1) niechciana lub nieplanowana ciąża;
- 2) brak doświadczenia w opiece nad dziećmi;
- 3) problemy zdrowotne noworodka;
- 4) wcześniejsze poronienia i porody martwych dzieci;
- 5) bardzo negatywna ocena przeżyć porodowych;
- 6) powikłania poporodowe (np. ciężki, długotrwały poród).

Można mieć nadzieję, że publikacja przyczyni się do podejmowania tematu przez lekarzy ginekologów: czasami doprowadzenie do porodu zdrowego dziecka to tylko jeden etap i to powinno być uświadomione pacjentce oraz jej partnerowi.

prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec

MARIA WIERNICKA-MENKISZAK, MARLENA TRĄBSKA-ŚWISTELNICKA, KATARZYNA SPORNIAK-TUTAK¹,
MARIUSZ LIPSKI², JOANNA JANISZEWSKA-OLSZOWSKA³

KOMPLEKSOWE LECZENIE PACJENTÓW Z ZESPOŁEM ENDODONTYCZNO-PRZYŻĘBNYM NA PODSTAWIE WYBRANYCH PRZYPADKÓW KLINICZNYCH

COMPREHENSIVE TREATMENT OF THE ENDO-PERIO SYNDROME. CASE REPORTS

Zakład Periodontologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Jadwiga Banach*

¹ Zakład Chirurgii Stomatologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Leszek Myśliwiec*

² Zakład Stomatologii Zachowawczej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. prof. PAM *Jadwiga Buczkowska-Radlińska*.

³ Katedra i Zakład Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Krzysztof Woźniak*

Summary

Introduction: The endo-perio syndrome presenting with periodontitis is very difficult to manage due to its pathomechanism which until today has evaded clarification. Substantial loss of tooth-bearing tissues within the alveolar processes of the maxilla and the alveolar part of the mandible compounds the situation and complicates efforts to control the inflammatory process and restore the missing periodontal tissues, to minimize the costs for the patient, and to achieve a good cosmetic effect. The aim of this work was to assess therapeutic efforts undertaken in some cases of the endo-perio syndrome.

Material and methods: The results of periodontic and implantologic treatment in three patients with the endo-perio syndrome caused by periodontitis are presented.

Conclusions: Conservative treatment of the endo-perio syndrome leads to restoration of periodontal tissues, provides a good esthetic effect, and greatly minimizes the psychosocial costs due to temporary loss of a tooth in the visible part of dental arches.

K e y w o r d s: endo-perio syndrome – regenerative therapy – implant therapy.

Streszczenie

Wstęp: Zespół endodontyczno-przyzębny przebiegający z zapaleniem przyzębia jest nierzadko bardzo trudny do leczenia ze względu na niewyjaśniony patomechanizm zapaleń przyzębia. Duża utrata tkanek aparatu zawieszeniowego zęba, w tym kości wyrostków zębodołowych szczęki i części zębodołowej żuchwy, utrudnia leczenie tego schorzenia i powoduje przez to poszukiwania takiego schematu postępowania leczniczego, który z jednej strony pozwoli na opanowanie stanu zapalnego i odbudowę utraconych tkanek przyzębia, a z drugiej na zminimalizowanie kosztów leczenia i osiągnięcie dobrego efektu kosmetycznego.

Celem pracy była ocena osiągalności tych warunków na przykładzie przedstawionych przypadków klinicznych.

Material i metody: W pracy przedstawiono efekty leczenia periodontologicznego i implantologicznego trzech wybranych przypadków zespołu endodontyczno-przyzębnego powstałych w wyniku zapalenia przyzębia.

Wnioski: Leczenie zachowawcze zespołu endodontyczno-przyzębnego pozwala na skuteczną odbudowę tkanek przyzębia, daje dobry efekt estetyczny i bardzo ogranicza koszty psychospołeczne związane z czasową utratą zęba w odcinku estetycznym łuków zębowych.

H a s ł a: zespół endodontyczno-periodontyczny – leczenie regeneracyjne – leczenie implantologiczne.

Wstęp

Opisany po raz pierwszy przez *Bendera i Seltzera* zespół endodontyczno-przyzębny (*pulpodentic-periodontic syndrome, endo-perio syndrome*) to schorzenie o etiologii najczęściej bakteryjnej (choć jego przyczyną może być także jatrogenne działanie stomatologa, np. urazy mechaniczne lub czynniki chemiczne) obejmujące zarówno miazgę zęba, jak i wszystkie tkanki przyzębia: cement korzeniowy, ośćbną, okostną i kość wyrostków zębodołowych szczęki i części zębodołowej żuchwy [1]. Różni autorzy próbowali podzielić to schorzenie na grupy w zależności od drogi wnikięcia infekcji (Langeland) lub w zależności od klinicznej aktywności objawów ze strony przyzębia – ostre i przewlekłe zapalenia przyzębia i/lub miazgi zęba – ostre i przewlekłe zapalenia miazgi (Simon, Glick i Frank, Messenger i Stock) [2, 3, 4].

Rozwojowo uwarunkowany związek miazgi zęba z tkankami przyzębia umożliwia wzajemne oddziaływanie na siebie obu środowisk i szerzenie się stanów zapalnych *per continuum*. W warunkach fizjologicznych połączenia te dokonują się poprzez naczynia krwionośne i nerwy wnikaące przez otwór wierzchołkowy oraz przez tzw. kanały ośćbnowe, tzn. poprzez kanały boczne, kanały dodatkowe i kanały okolicy rozwidlenia korzenia. W warunkach prawidłowych nie stanowią one miejsca zmniejszonej oporności, przez które bakterie mogłyby przenikać do miazgi, lecz zbyt intensywne, mechaniczne wygładzanie powierzchni korzenia zęba otwiera je do światła kieszonki przyzębnej i stają się realną drogą wnikiwania bakterii z przyzębia do miazgi zęba [5, 6]. Mechanizm taki potwierdzają badania histologiczne miazgi oraz badania bakteriologiczne zębiny korzeniowej i miazgi zębów objętych zapaleniem przyzębia, lecz wolnych od próchnicy [7, 8]. Zespół endodontyczno-periodontologiczny przebiegający z zapaleniem przyzębia (typ II i III wg Langelanda, typ III, IV, V wg Simona, Glicka i Franka, typ III i IV wg Messingera i Stocka) jest nierzadko bardzo trudny do leczenia ze względu na niewyjaśniony patomechanizm zapaleń przyzębia.

Duża utrata tkanek aparatu zawieszeniowego zęba, w tym kości wyrostków zębodołowych szczęki i części zębodołowej żuchwy, utrudnia leczenie tego schorzenia

i powoduje, że poszukiwany jest taki schemat postępowania leczniczego, który z jednej strony pozwoli na opanowanie stanu zapalnego i odbudowę utraconych tkanek przyzębia, a z drugiej na zminimalizowanie kosztów leczenia i osiągnięcie dobrego efektu kosmetycznego.

Celem pracy była ocena osiągalności tych warunków na przykładzie przedstawionych przypadków klinicznych.

Opis przypadków

Opis przypadku nr 1

Pacjent A.K., lat 38, ogólnie zdrowy mężczyzna, zgłosił się do Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) z powodu utraty górnego prawego przyśrodkowego siekacza (ryc. 1). Wywiad



Ryc. 1. Przypadek 1. Pacjent A.K. przed zaopatrzeniem implantologicznym

Fig. 1. Case 1. Patient A.K. prior to implant therapy

Ryc. 2. Przypadek 1. Pacjent A.K. Radiogram po częściowym uzupełnieniu zębodołu wszczepem autogenym

Fig. 2. Case 1, patient A.K. Radiogram after partial restoration of the alveolus with an autogenous graft



Ryc. 3. Przypadek 1. Pacjent A.K. po zabiegu sterowanej regeneracji kości i protetycznym zaopatrzeniu implantu śródkostnego. Uwagę zwraca wydłużenie korony klinicznej zęba, zbliznowacenia w obszarze dziąsła zębodołowego i słaba higiena jamy ustnej

Fig. 3. Case 1. Patient A.K. after controlled bone regeneration and endosseous implant placement. Elongation of the clinical crown, scarification in the alveolar gingiva, and poor oral hygiene

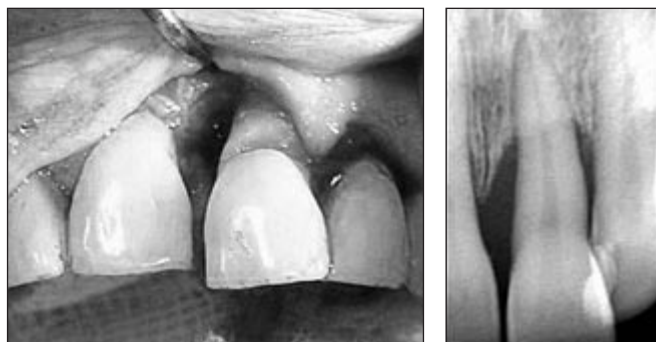
Ryc. 4. Przypadek 1. Pacjent A.K. Radiogram zęba 21 po wygojeniu implantu śródkostnego i zaopatrzeniu koroną protetyczną

Fig. 4. Case 1. Patient A.K. Radiogram of tooth 21 after healing of the endosseous implant and placement of prosthetic crown

wskazywał na to, że ząb 12 usunięto w przychodni stomatologicznej z powodu niepowodzeń w leczeniu endodontycznym, którymi były nawracające ropnie tej okolicy i wzmożona ruchomość zęba. Po przeprowadzeniu leczenia periodontologicznego w postaci instruktażu higieny, profesjonalnego usunięcia złogów nad- i poddziąsłowych oraz wygładzeniu powierzchni korzeni (*root planning*), pacjent został zakwalifikowany do leczenia implantologiczno-protetycznego. Ze względu na znaczny niedobór kości wyrostka zębodołowego w okolicy brakującego zęba 12 najpierw przeprowadzono zabieg regeneracji kości poprzez zastosowanie autogenego przeszczepu z bródki (ryc. 2). Po 4 miesiącach niepowikłanego gojenia założono wszczep Replace Select; $4,3 \times 13$ mm, który pozostawiono bez obciążenia na następne 6 miesięcy. Po tym okresie wykonano koronę protetyczną i osadził ją na wszczepie (ryc. 3). Pomimo prawidłowego leczenia chirurgicznego, zgodnego z zaleceniami dla takich sytuacji klinicznych, ostateczny efekt estetyczny nie jest idealny. Zwraca uwagę recesja dziąsła, brak tkanki miękkiej w otoczeniu korony oraz niewłaściwa higiena jamy ustnej (ryc. 4).

Opis przypadku nr 2

Pacjentka M.B., lat 35, zgłosiła się do Zakładu Periodontologii PAM z powodu wydłużania się korony siekacza centralnego lewego, które zauważyła kilka miesięcy wcześniej (ryc. 5). Leczący ją dentysta skracał koronę zęba za pomocą szlifowania. Badanie kliniczne wykazało kieszonkę przyzębną głębokości 9 mm, recesję dziąsła o wysokości 1 mm, ruchomość zęba II stopnia oraz podwyższony próg pobudliwości miazgi na prąd faradyczny. Badaniem radiologicznym wykazano pionowy ubytek kostny po stronie mezjalnej o głębokości ok. 5 mm (ryc. 6). Wywiad wskazywał na nawracające ropnie przyzębne tej okolicy. Rozpoznano zespół endodontyczno-periodontyczny klasy II wg Guldenera i Langelanda. Leczenie obejmowało przyżyciową



Ryc. 5. Przypadek 2. Pacjentka M.B. Zgłosiła się z wysuniętym siekaczem 21. Stan w trakcie zabiegu chirurgicznego. Po stronie bliższej widoczna głęboka kieszonka podzębodołowa. Ząb mocno wysunięty z zębodołu

Fig. 5. Case 2. Patient M.B. with protruding incisor 21. View of the surgical procedure showing a deep subalveolar pocket and tooth markedly protruding from the alveolus

Ryc. 6. Przypadek 2. Pacjentka M.B. Radiogram zęba 23 wykazał obecność pionowego ubytku kostnego (kieszonka podzębodołowa)

Fig. 6. Case 2. Patient M.B. Radiogram of tooth 23 revealing a vertical bone defect (subalveolar pocket)

ekstirpację miazgi zęba, wykonaną w znieczuleniu nasiękowym, poddziąsłowe usunięcie złogów nazębnych z polewowaniem korzenia, instruktaż higieny. Po osiągnięciu właściwej higieny jamy ustnej (wskaźnik API ok. 15%) wykonano zabieg sterowanej regeneracji tkanek, stosując białko matrycy szklawej (Emdogain). Za pomocą stałego aparatu ortodontycznego cienkołukowego dokonano repozycji zęba 21. Po usunięciu aparatu ortodontycznego efekty



Ryc. 7. Przypadek 2. Pacjentka M.B. Radiologiczny obraz okolic zęba 21 po zakończeniu leczenia. Zwraca uwagę wyeliminowanie kieszonki podzębodołowej

Fig. 7. Case 2. Patient M.B. Radiogram of tooth 21 after treatment showing elimination of the subalveolar pocket

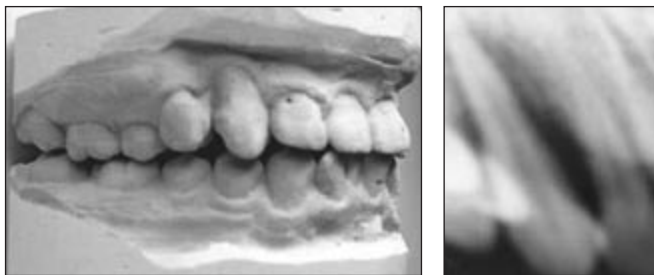
Ryc. 8. Przypadek 2. Pacjentka M.B. Stan kliniczny po zakończeniu leczenia

Fig. 8. Case 2. Patient M.B. after treatment

leczenia utrwalono za pomocą szyny wewnątrzzębowej Splint-it. W wyniku zastosowanej terapii uzyskano spłygnięcia kieszonki przyzębnej do 2,5 mm, zmniejszenie ruchomości zęba do I stopnia i intruzję zęba 21. Efekt kosmetyczny był zadowalający. W wyniku zabiegu chirurgicznego doszło do niewielkiego (o 1 mm) powiększenia recesji przy zębie 21. Pacjentka była zadowolona z efektu kosmetycznego (recesja znajdowała się powyżej linii uśmiechu) i nie wyraziła zgody na chirurgiczne pokrycie recesji (ryc. 7, 8).

Opis przypadku nr 3

Mężczyzna T.K., lat 24, zgłosił się do Zakładu Periodontologii PAM z powodu recesji korzenia zęba 13, która wystąpiła po wykonanym przez dentystę kiretażu zamkniętym (ryc. 9). Wskazaniem do kiretażu był stan zapalny przyzębia tej okolicy. Badanie kliniczne wykazało mezjorotację zęba 13, recesję dziąsła o wysokości 5,5 mm, kieszonkę przyzębną głębokości 11 mm, ruchomość zęba I/II stopnia oraz prawidłową reakcję miazgi na prąd faradyczny. Badanie radiologiczne wykazało pionowy ubytek kości po stronie mezjalnej (ryc. 10). Leczenie wstępne obejmowało instruktaż higieny metodą roll, usunięcie złogów nad- i poddziąsłowych, wygładzenie powierzchni korzeni (*root planning*). Po osiągnięciu wskaźnika API na poziomie 15% wykonano zabieg sterowanej regeneracji tkanek za pomocą białek matrycy szklawej (Emdogain). Wdrożono leczenie ortodontyczne aparatem stałym cienkołukowym w celu likwidacji mezjorotacji zęba. W wyniku przeprowadzonej operacji płatowej i leczenia ortodontycznego recesja korzenia zęba 13 znacznie się powiększyła (ryc. 11). Wykonano zabieg pokrycia recesji techniką przeszczepu łącznotkankowego, pokrytego płatem podwójnie uszypułowanym.

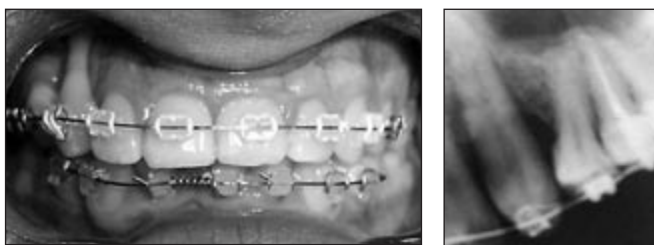


Ryc. 9. Przypadek 3. Pacjent T.K. Stan początkowy. Na modelu gipsowym (niestety brak zdjęcia zewnątrzustnego) widoczna duża recesja dziąsła w okolicy zęba 13

Fig. 9. Case 3. Patient T.K. prior to treatment. Teeth plaster cast (extraoral photograph lacking) showing large gingival recess at tooth 13

Ryc. 10. Przypadek 3. Pacjent T.K. Radiogram wykazuje obecność głębokiej kieszonki podzębodołowej po stronie bliższej zęba 13 sięgającej prawie do wierzchołka korzenia

Fig. 10. Case 3. Patient T.K. Radiogram reveals a deep subalveolar pocket at the proximal side of tooth 13, reaching almost to the root apex



Ryc. 11. Przypadek 3. Pacjent T.K. Stan podczas leczenia ortodontycznego i po zabiegu chirurgicznym. Podczas leczenia ortodontycznego doszło do powiększenia się recesji w okolicy zęba 13

Fig. 11. Case 3. Patient T.K. during orthodontic treatment after surgery. Recession at tooth 13 is larger

Ryc. 12. Przypadek 3. Pacjent T.K. Radiogram po zastosowaniu leczenia regeneracyjnego. Widoczna wyraźna odbudowa kości i spłycenia kieszonki podzębodołowej po stronie bliższej zęba 13

Fig. 12. Case 3. Patient T.K. Radiogram after regenerative treatment showing restoration of bone and reduced subalveolar pocket at the proximal side of tooth 13



Ryc. 13. Przypadek 3. Pacjent T.K. Obraz kliniczny po zakończeniu leczenia w łuku górnym. Zwraca uwagę zmniejszenie recesji w okolicy zęba 13

Fig. 13. Case 3. Patient T.K. Treatment of the upper arch completed. Reduced recess at tooth 13

Po zakończeniu leczenia ortodontycznego zęby unieruchomiono szyną wewnątrzrzębową Splint-it. Przez 2 lata co 3 miesiące kontrolowano reakcję miazgi na bodźce. Po zakończeniu leczenia osiągnięto zadowalający efekt kosmetyczny,

zachowano żywotność miazgi, utrzymano funkcję zęba, recesja zmniejszyła się o 3 mm, kieszonka przyzębna uległa spłyceniu o 6 mm (ryc. 12, 13).

Dyskusja

Leczenie implantologiczne stało się codziennością i weszło na stałe w ofertę leczenia protetycznego pacjentów. Po wykluczeniu przeciwwskazań ogólnych i miejscowych osiągany sukces leczenia za pomocą implantów śródkostnych w obserwacjach 5-letnich wynosi nawet 96%.

Leczenie implantologiczne pacjentów ze schorzeniami przyzębia takimi jak zespół endodontyczno-periodontyczny lub zaawansowane zapalenie przyzębia jest trudne.

Schorzenia te niosą ze sobą wiele problemów, takich jak niedobór tkanek twardych i miękkich, możliwość reinfekcji mikroorganizmami odpowiedzialnymi za rozwój periodontopatii, brak stabilizacji wyników leczenia. W razie utraty zębów siecznych i kłów wadą leczenia chirurgicznego poprzez ekstrakcję i wszczepienie implantu jest poważne zaburzenie estetyki uzębienia, prowadzące do dyskomfortu psychicznego i zaburzeń w funkcjonowaniu społecznym w okresie od utraty zęba do umocowania implantu w kości i jego stabilizacji do zaopatrzenia koroną protetyczną. Zaprezentowany w pracy przypadek leczenia implantologicznego (przypadek nr 1) jest potwierdzeniem faktu, że przy niedoborze podparcia kostnego osiągnięcie zadowalającego efektu estetycznego nie zawsze jest możliwe. Wydłużenia korony klinicznej zęba 12 w stosunku do jednoimiennego siekacza po stronie przeciwnej i licznych zbliżnowaceń w obszarze dziąsła zębodołowego z pewnością nie można zaliczyć do sukcesów terapeutycznych. Dodatkowo, lekarz chirurg, prawdopodobnie na skutek dominującej potrzeby poprawy estetyki uzębienia pacjenta, nie zwrócił uwagi na stan higieny jamy ustnej, co także mogło mieć wpływ na niekorzystny efekt kosmetyczny.

Pozostawienie własnego zęba i zastosowanie procedur leczenia endodontyczno-periodontologicznego może przynieść zdecydowanie korzystniejszy efekt zarówno w wymiarze estetycznym, jak i społecznym [9, 10, 11]. Potwierdzają to przedstawione dwa przypadki zespołu endodontyczno-periodontologicznego (przypadek 2 i 3). Skutkiem zastosowania właściwych procedur leczenia zachowawczego zębów objętych zespołem endodontyczno-przyzębnym był brak dyskomfortu psychospołecznego u pacjentów podczas całego okresu leczenia i zachowanie własnych zębów. Efekt kosmetyczny przeprowadzonego leczenia jest również zadowalający zarówno w ocenie lekarzy, jak i pacjentów. W przypadku 3 niewielka recesja dziąsła przy zębie 21 znajdowała się powyżej linii uśmiechu, pacjentka była bardzo zadowolona z przeprowadzonego leczenia i nie czuła potrzeby chirurgicznego pokrycia obnażonej części korzenia zęba.

Istotnym problemem w leczeniu zespołu endodontyczno-przyzębnego wywołanego chorobą przyzębia jest zachowana

niekiedy reakcja miazgi zębowej na bodźce termiczne i elektryczne (pomimo dużej utraty kości). Na pytanie, czy zęby takie pozbawiać miazgi i przeprowadzić leczenie endodontyczne, nie można odpowiedzieć jednoznacznie. Brak objawów klinicznych ze strony miazgi zęba i prawidłowa reakcja na prąd faradyczny przemawiałyby za zaniechaniem leczenia endodontycznego. Jeśli jednak głębokość kieszonki przyzębnej jest większa niż 7,5 mm, zanik kości przekracza $\frac{1}{2}$ wysokości korzenia, ruchomość zęba znajduje się na granicy II i III stopnia, to wówczas znacznie rośnie ryzyko zakażenia miazgi beztlenową florą bakteryjną pochodzącą z kieszonki przyzębnej i wystąpienia w krótkim czasie objawowego zapalenia miazgi lub nawet jej martwicy. W takich przypadkach miazga zęba może być rezerwuarem bakterii i wtórnie podtrzymywać stan zapalny w tkankach przyzębia. Wskazane jest wówczas zastosowanie leczenia endodontycznego, które musi poprzedzać leczenie periodontologiczne [12, 13]. Kolejnym etapem jest odzyskiwanie poszczególnych tkanek przyzębia. Zastosowanie błon zaporowych, uniemożliwiających wrastanie do ubytku kostnego nabłonka i tkanki łącznej, zapewnia dogodne warunki dla regeneracji kości, okostnej, ozębnej i cementu korzeniowego [11]. Leczenie przyzębia poprzez sterowaną regenerację tkanek przy użyciu błon regeneracyjnych w połączeniu z wypełnieniem ubytku kostnego kością lub materiałami kościotępczymi wzmacnia ten efekt i daje bardzo dobre wyniki. Pięcioletnie obserwacje kliniczne wskazują jednoznacznie, że w wyniku leczenia metodą sterowanej regeneracji tkanek można uzyskać spłycenie kieszonki przyzębnej nawet o ponad 5 mm. Przyrost przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego może wynieść ponad 4 mm w 80–87% leczonych jednostek zębowo-przyzębnych [14, 15, 16, 17]. Dodatkowym bardzo pozytywnym skutkiem zastosowania regeneracyjnej terapii periodontologicznej jest wymiar psychospołeczny związany z zachowaniem pełnego łuku zębowego w estetycznej części łuków zębowych. W zaawansowanych przypadkach zespołu endodontyczno-przyzębnego, w których na skutek dużej utraty podparcia kostnego doszło do przemieszczenia zębów/zęba w łuku, wskazane jest niekiedy włączenie leczenia ortodontycznego. Leczenie ortodontyczne aparatami stałymi stabilizuje ząb, stwarza dogodne warunki do gojenia ran i stymuluje prawidłową odbudowę tkanek przyzębia [18, 19].

Nieco inaczej przedstawia się problem z zębami trzonowymi dotkniętymi zespołem endodontyczno-przyzębnym z zaawansowaną utratą kości. Wykazano, że przy zębach trzonowych dochodzi do większego ubytku kości wyrostka zębodołowego szczęki lub części zębodołowej żuchwy i zęby te są tracone znacznie częściej [20, 21, 22]. Powodem takiej sytuacji są także trudniejsze, niż w przypadku zębów jedno-korzeniowych, warunki do prawidłowego przeprowadzenia procedur leczenia endodontycznego. Kanały w zębach wielokorzeniowych są cieńsze, bardziej zakrzywione, nierzadko tworzą delty w okolicach przywierzchołkowych, ponadto w okolicy rozwidlenia korzeni mogą występować kanały dodatkowe. Ze względu na miejscowe warunki anatomiczne

trudniej jest zastosować leczenie regeneracyjne przyzębia i utrzymać właściwą kontrolę higieny jamy ustnej. W takich sytuacjach zabiegi sterowanej regeneracji kości mają mniejsze szanse powodzenia i obarczone są zdecydowanie większym ryzykiem powikłań [23]. Wydawałoby się, że wówczas korzystniejsze jest wszczepienie implantu śródkostnego, tym bardziej, że względy estetyczne nie odgrywają roli. Leczenie implantologiczne nie rozstrzyga optymistycznie tego problemu. Doniesienia o częstoci utraty zębów trzonowych dotkniętych chorobą przyzębia i implantów wszczepionych w tym obszarze są właściwie podobne. Problematyka skuteczności leczenia implantologicznego w schorzeniach przyzębia jest szeroko opisywana, uzyskane wyniki są zbliżone do wyników leczenia pacjentów nieobciążonych zapaleniami przyzębia, ale skuteczność takiego leczenia raczej zmniejsza się w czasie [24, 25, 26].

Podsumowując, można stwierdzić, że nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie: czy za wszelką cenę leczyć zespół endodontyczno-przyzębny typu II i III wg Langelanda zachowawczo, czy zastosować implant śródkostny. Wydaje się, że w strefie ważnej dla estetyki uzębienia powinno zostać zastosowane leczenie zachowawcze. Decyzja powinna być uzależniona od stanu wszystkich zębów, rodzaju i ilości braków zębowych, stopnia zaawansowania choroby przyzębia, warunków anatomicznych korzeni zębów, kompetencji i doświadczenia zespołu leczącego, a w dużej mierze także od samego pacjenta – jego reżimu higienicznego, nastawienia do zaproponowanego leczenia, możliwości finansowych. Pacjent po rzetelnym przedstawieniu możliwości leczenia, wynikających z niego problemów, powikłań oraz po obliczeniu kosztów leczenia, powinien mieć możliwość wyboru metody leczenia.

Wnioski

1. Leczenie zespołu endodontyczno-przyzębnego to obecnie problem nie tylko leczenia endodontycznego i periodontologicznego. Jest to problem interdyscyplinarny w bardzo szerokim zakresie postępowania leczniczego, w tym leczenia ortodontycznego, chirurgicznego i protezytycznego.
2. Nowoczesne metody sterowanej regeneracji tkanek przyzębia dają możliwość skutecznej odbudowy tkanek podporowych zęba.
3. Zachowawcze leczenie zespołu endodontyczno-przyzębnego daje lepszy efekt kosmetyczny, co ma szczególne znaczenie w odcinku estetycznym uzębienia.
4. Leczenie zachowawcze jest pomimo wszystko tańsze i bardzo ogranicza koszty psychospołeczne związane z czasową utratą zęba w odcinku estetycznym łuków zębowych, która ma miejsce w przypadku podjęcia leczenia implantologicznego z powodów periodontologicznych.
5. Leczenie zespołu endodontyczno-przyzębnego zawsze powinno być poprzedzone dobrze przeprowadzoną motywacją pacjenta do zachowania właściwej higieny jamy ustnej.

Piśmiennictwo

1. Bender I.B., Seltzer S.: The effect of periodontal disease on the pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972, 33 (3), 458–474.
2. Langeland K., Rodrigues H., Downen W.: Periodontal disease, bacteria and pulp histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974, 37 (2), 257–270.
3. Simon J.H., Glick D.H., Frank A.L.: The relationship of endodontic-periodontic lesions. *J Periodontol.* 1972, 43 (4), 202–208.
4. Guldenem P.H.A., Langeland K.: Endodontologia. Diagnostyka i leczenie chorób miazgi i ozębnej. PZWL, Warszawa 1996.
5. Chacker F.M.: The endodontic-periodontic continuum. *Dent Clin North Am.* 1974, 18, 393–414.
6. Adriaens P.A., De Boever J.A., Loesche W.J.: Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol.* 1988, 59 (4), 222–230.
7. Syryńska M., Szajewska-Jarzynka W.: Obraz mikroskopowy miazgi i cementu korzeniowego w przebiegu różnych form periodontopatii. *Czas Stomatol.* 1994, 47 (4), 263–266.
8. Yanagimura N., Takatsuka M., Shimizu T., Noda T., Hara K.: Effect of advancing periodontitis on the dental pulp. *Nippon Shishubyo Gakkaishi.* 1983, 25 (2), 324–339.
9. Cortellini P., Tonetti M.S.: Long-term tooth survival following regenerative treatment of intrabony defects. *J Periodontol.* 2004, 75, 672–678.
10. Zucchelli G.: Long-term maintenance of apparently hopeless tooth: case report. *Eur J Esthet Dent.* 2007, 2 (4), 390–404.
11. Eickholz P., Kriger D.M., Kim T.S., Reitmer P., Rawinson A.: Stability of clinical radiographic results after guided tissue regeneration in intrabony defects. *J Periodontol.* 2007, 78 (1), 37–48.
12. Wiernicka M.: Możliwości i skuteczność leczenia III typu zespołu przyzębno-endodontycznego. *Ann Acad Med Stein.* 1999, 45, 239–252.
13. Wiernicka M., Kaczmarek A.: Zespół przyzębno-endodontyczny III typu w aspekcie badań mikrobiologicznych. *Mag Stom.* 1999, 9, 22–24.
14. Zafiropoulos G.G., Hoffmann O., Kasai A., Willershausen B., Weiss O., Van Dycke T.E.: Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration and autogenous spongiosa alone or combined with hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate bone substitute or bovine-derived xenograft. *J Periodontol.* 2007, 78 (11), 2216–2225.
15. Döri F., Huszár T., Nikolidakis T., Arweiler N.B., Gera I., Sculean A.: Effect of platelet-rich plasma on the healing of intra-bony defects treated with an anorganic bovine bone mineral and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol.* 2007, 78 (6), 983–990.
16. Döri F., Huszár T., Nikolidakis T., Arweiler N.B., Gera I., Sculean A.: Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J Clin Periodontol.* 2007, 34 (3), 254–261.
17. Sculean A., Schwarz F., Chiantella G.C., Donos N., Arweiler N.B., Brex M. et al.: Five-year results of a prospective, randomized, controlled study evaluating treatment of intra-bony defects with a natural bone mineral and GTR. *J Clin Periodontol.* 2007, 34 (1), 72–77.
18. Ogiwara S., Marks M.H.: Enhancing the regenerative potential of guided tissue regeneration to treat an intrabony defect and adjacent ridge deformity by orthodontic extrusive force. *J Periodontol.* 2006, 77, 2093–2100.
19. Dembowska E.: Skojarzone leczenie periodontologiczno-protetyczne w zaawansowanych chorobach przyzębia. *Stom Współcz.* 1995, 2, 302–310.
20. Lindhe J., Okamoto H., Yoneyama T., Haffajee A., Socransky S.S.: Longitudinal changes in periodontal disease in untreated subjects. *J Clin Periodontol.* 1989, 16 (10), 662–670.
21. Becker W., Berg L., Becker B.E.: Untreated periodontal disease: a longitudinal study. *J Periodontol.* 1979, 50 (5), 234–244.
22. Papapanou P.N., Wennström J.L., Gröndahl K.: Untreated periodontal disease: a longitudinal study. *J Clin Periodontol.* 1988, 15, 469–478.
23. Simion M., Jovanovic S.A., Tinti C., Benfenati S.P.: Long-term evaluation of osseointegrated implants inserted at the time or after vertical ridge augmentation: A retrospective study on 123 implants with 1-5 year follow-up. *Clin Impl Res.* 2001, 12 (1), 35–45.
24. Van der Weijden G.A., van Bommel K.M., Renwert S.: Implant therapy in partially edentulous periodontally compromised patient: a review. *J Periodontol.* 2005, 32 (5), 506–511.
25. Hardt C.R.E., Gröndahl K., Bergström C., Lekholm U.: Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support. A retrospective 5-year study. *Clinical Oral Implants Research.* 2002, 13 (5), 488–494.
26. Karoussis I.K., Müller S., Salvi G.E., Heitz-Mayfield L.J.A., Brägger U., Lag N.P.: Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2004, 15 (1), 1–7.

Komentarz

Niezależnie od ogromnego postępu, w periodontologii nadal istnieje poważny problem w leczeniu zespołów endodontyczno-periodontycznych przebiegających z zapaleniem przyzębia. Autorzy podjęli próbę określenia algorytmu postępowania leczniczego, który dałby wytyczne co do podjęcia leczenia zachowawczego zespołów endodontyczno-periodontycznych typu II i III wg Langelanda. Podjęli także próbę określenia, czy w przypadkach, kiedy zachowana jest żywotność miazgi, leczyć ząb kanałowo czy nie. Kiedy podjąć decyzję o ekstrakcji zęba i leczeniu implantoprotetycznym? Z przedstawionych w pracy przypadków wynika, że leczenie zachowawcze zespołu endodontyczno-periodontycznego pozwala na dość skuteczną odbudowę tkanek przyzębia, jednocześnie pozwala na zmniejszenie kosztów związanych z rekonstrukcją protetyczną utraconych zębów czy to na implantach czy też z zastosowaniem innych rozwiązań protetycznych. W leczeniu implantoprotetycznym ważnym czynnikiem jest stan miejscowy, który nie zawsze pozwala na uzyskanie zadowalającego efektu estetycznego. Zawsze należy brać pod uwagę aspekt indywidualny oraz wdrażać tok postępowania zgodnie z warunkami miejscowymi oraz ogólnymi pacjenta.

prof. dr hab. n. med. Bogumiła Frączak

MARIA PIETRZAK-NOWACKA

55 LAT DZIAŁALNOŚCI ODDZIAŁU TOWARZYSTWA INTERNISTÓW POLSKICH W SZCZECINIE

55 YEARS OF HISTORY OF THE POLISH SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE IN SZCZECIN

Poradnia Diabetologiczna Przychodni Przyklinicznej SPSK nr 2 w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr n. med. *Maria Pietrzak-Nowacka*

Summary

On occasion of the centennial anniversary of the Polish Society of Internal Medicine, the scientific and educational activities of the Szczecin Section during 55 years of its existence are presented.

K e y w o r d s: history – activity – Polish Society of Internal Medicine Szczecin Section.

Streszczenie

Z okazji 100-lecia powstania Towarzystwa Internistów Polskich przedstawiono działalność naukowo-szkoleniową Zachodniopomorskiego Oddziału Towarzystwa Internistów Polskich w okresie 55 lat istnienia.

H a s ł a: historia – działalność – Szczeciński Oddział Towarzystwa Internistów Polskich.

*

Towarzystwo Internistów Polskich (TIP) obchodziło w 2006 r. 100-lecie swojego powstania. Podczas uroczystych obchodów interniści i specjaliści innych dziedzin medycyny wewnętrznej z całego kraju mieli okazję oraz możliwość zapoznania się z dziejami TIP na konferencjach naukowo-szkoleniowych zorganizowanych w Katowicach, Warszawie, Poznaniu i Wrocławiu [1]. Historię TIP mogli poznać również przedstawiciele Międzynarodowego Towarzystwa Medycyny Wewnętrznej (ISIM), Amerykańskiego

Kolegium Lekarzy (ACP), Europejskiej Federacji Medycyny Wewnętrznej (EFIM) i prezesi towarzystw medycyny wewnętrznej z całego świata, którzy przybyli do Katowic na Zgromadzenie Generalne EFIM oraz II Europejski Dzień Medycyny Wewnętrznej, który odbył się w Krakowie. Spotkania te zostały uznane za jedno z ważniejszych wydarzeń światowej medycyny wewnętrznej.

Historię TIP tworzy codzienna praca internistów polskich, którzy zrzeszeni są w oddziałach regionalnych. W 2007 r. Oddział TIP w Szczecinie odchodził 55-lecie swojego powstania. Było to jedno z pierwszych towarzystw lekarskich założonych w Szczecinie. Uznano, że 100-lecie Towarzystwa Internistów Polskich jest dobrą okazją do zaprezentowania dorobku Zachodniopomorskiego Oddziału TIP.

Początki Szczecińskiego Oddziału Towarzystwa Internistów Polskich

Założenie w Szczecinie oddziału TIP było bezpośrednio związane z powstaniem Akademii Lekarskiej w Szczecinie, tworzeniem się klinik chorób wewnętrznych oraz niezwykle intensywną działalnością naukową, dydaktyczną, usługową i organizacyjną ich kierowników oraz współpracujących z nimi zespołów lekarzy.

Akademia Lekarska w Szczecinie powstała w dniu 8 czerwca 1948 r. Organizację uczelni powierzono prof. dr. hab. n. med. Jakubowi Węgierce, pierwszemu Rektorowi Akademii Lekarskiej, od 8.06.1948 r. do 30.06.1950 r. [2]. Profesor Węgierko był założycielem i pierwszym

kierownikiem Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych mieszczącej się w szpitalu przy ul. Unii Lubelskiej 1, którą prowadził do 1951 r. W latach 1951–1953 oraz 1955–1957 prof. Węgierko pełnił funkcję prezesa Zarządu Głównego Towarzystwa Internistów Polskich.

Według dostępnych danych, oddział TIP powstał w Szczecinie w dniu 30.06.1952 r. [3]. Jego założycielem i pierwszym przewodniczącym był prof. Edward Gorzkowski (1908–1982), a sekretarzem dr Marek Eisner. Na zebraniu założycielskim wykład inauguracyjny pt. „Leczenie obrzęków sercowych” wygłosił prof. Jan Roguski [4].

Poczet Przewodniczących szczecińskiego oddziału TIP

Po przeniesieniu się prof. Węgierki do III Kliniki Chorób Wewnętrznych w Warszawie przez kilka miesięcy funkcję kierownika pełnił doc. Stanisław Łuczyński (1.07.1950–1.02.1951 r.). Następnym kierownikiem Katedry i II Kliniki Chorób Wewnętrznych został prof. Gorzkowski i pełnił tę funkcję (z przerwą w latach 1957–1967) przez ponad ćwierć wieku (1.02.1951–30.09.1977 r.), tj. do czasu przejścia na emeryturę. Oddział liczył wówczas ok. 71 członków, a jego bazą była Katedra i II Klinika Chorób Wewnętrznych mieszcząca się w szpitalu przy ul. Unii Lubelskiej 1.

Profesor Gorzkowski zorganizował XVIII Zjazd Towarzystwa Internistów Polskich, który odbył się w Szczecinie w dniach 15–17.09.1955 r. Tematami głównymi zjazdu były choroby nerek i cukrzyca. Przedstawiciele szczecińskiego środowiska akademickiego przedstawili na zjeździe kilka referatów. Profesor Gorzkowski był członkiem Komitetu Redakcyjnego „Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej” i „Przeglądu Lekarskiego”.

Na XXIV Zjeździe TIP, który odbył się w Poznaniu w dniach 15–17.10.1970 r., prof. Gorzkowskiemu nadano godność Członka Honorowego Towarzystwa Internistów Polskich. W latach 1953–1956 prof. Gorzkowski pełnił również funkcję prorektora w Pomorskiej Akademii Medycznej (PAM).

W latach 1957–1959 prezesem szczecińskiego oddziału TIP był dr hab. Marek Eisner [5] (1907–1993), a sekretarzem nauk medycznych kandydat Janina Kiczak.

Marek Eisner od 1948 r. pracował w Katedrze i II Klinice Chorób Wewnętrznych. W 1960 r. objął kierownictwo Katedry i III Kliniki Chorób Wewnętrznych, którą zorganizował na bazie Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego i kierował tą kliniką nieprzerwanie do 1977 r., tj. do czasu odejścia na emeryturę. Tytuł profesora uzyskał w 1966 r.

Katedrę i III Klinikę Chorób Wewnętrznych zorganizowano w celu zaspokojenia rosnących potrzeb dydaktycznych i usługowych PAM. W 1974 r. III Klinika Chorób Wewnętrznych weszła w skład Instytutu Chorób Wewnętrznych i została przemianowana na Klinikę Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii.

Profesor Eisner był członkiem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Towarzystwa Lekarzy Chorób Zakaźnych i Epidemiologicznych, Europejskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. W latach 1978–1984 był przewodniczącym szczecińskiego oddziału Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, a od 1978 r. pełnił funkcję wiceprzewodniczącego Wydziału II Szczecińskiego Towarzystwa Naukowego.

W 1992 r. prof. Eisner został Członkiem Honorowym TIP. W uznaniu zasług na polu działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej PAM nadała mu w 1993 r. doktorat *honoris causa*.

W czasie kolejnej kadencji szczecińskiego oddziału TIP w latach 1959–1960 funkcję prezesa pełnił prof. Feliks Bolechowski (1911–1976), kierownik I Kliniki Chorób Wewnętrznych (1.11.1955–15.11.1961), która powstała w 1955 r.; początkowo mieściła się w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym, a w 1958 r. została przeniesiona do odbudowanego budynku na Pomorzanach. Klinika prowadziła nauczanie diagnostyki chorób wewnętrznych, natomiast działalność naukowa obejmowała szeroki zakres chorób wewnętrznych, ze szczególnym uwzględnieniem polikardiograficznej diagnostyki chorób układu krążenia.

Kolejnym przewodniczącym szczecińskiego oddziału TIP w latach 1961–1963 był dr Adrian Kopyłow (1910–1979), p.o. kierownika II Kliniki Chorób Wewnętrznych w 1977 r. (30.09.1977–1.11.1977). Przez wiele lat pełnił funkcję konsultanta wojewódzkiego w zakresie chorób wewnętrznych.

II Klinika Chorób Wewnętrznych, oprócz tematyki związanej z kardiologią, chorobami zawodowymi, chorobami krwi, zajmowała się szczególnie patologią układu żylnego, patogenезą nadciśnienia żylnego, a jej wyposażenie stawiało ją w rzędzie najbardziej nowoczesnych klinik w Polsce. Prowadzono również badania z dziedziny enzymologii klinicznej. Klinika była jednym z ośrodków w Polsce, który wprowadził przetaczanie krwi w chorobach nerek.

W latach 1964–1967 przewodniczącym szczecińskiego oddziału TIP był dr hab. Karol Gregorczyk (1909–1976). Funkcję sekretarza pełnili kolejno doc. dr hab. Stanisław Mroziński i dr Ryszard Christman.

Docent Karol Gregorczyk kierował Katedrą i I Kliniką Chorób Wewnętrznych od dnia 1.08.1962 r. do 1976 r., tj. do czasu przedwczesnej śmierci. W 1969 r. Karol Gregorczyk uzyskał tytuł profesora. To on ukierunkował rozwój kliniki na kardiologię, dlatego też w 1973 r., po utworzeniu Instytutu Chorób Wewnętrznych PAM, klinika została przemianowana na Klinikę Kardiologii.

W 1968 r. funkcję przewodniczącego szczecińskiego oddziału TIP objął ponownie prof. Gorzkowski i pełnił ją do 1973 r., a sekretarzem był wówczas dr Krzysztof Marlicz.

W 1974 r. na funkcję przewodniczącego szczecińskiego oddziału TIP wybrano dr. Marlicza, a funkcję sekretarza pełnił dr Zbigniew Szymański. Zarząd w tym składzie pełnił swoje obowiązki do 1981 r.

Od 1.11.1977 r. doc. Marlicz pełnił funkcję kierownika II Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, która 26.08.1983 r. została przekształcona w Klinikę Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych PAM. W 1987 r. Krzysztof Marlicz uzyskał tytuł profesora, a w latach 1996–2002 (przez dwie kadencje) był rektorem PAM.

W latach 1980–1983 przewodniczącym oddziału TIP został doc. Stanisław Czekalski, a sekretarzem dr Mirosława Gruszczyńska. Siedzibą oddziału TIP była Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii PAM.

Stanisław Czekalski funkcję kierownika Kliniki Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii pełnił w latach 1978–1997. Tytuł profesora uzyskał w 1990 r., a w latach 1981–1984 był prorektorem ds. nauki w PAM. W uznaniu zasług na polu naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym w 2007 r. PAM nadała mu doktorat *honoris causa*.

Przez dwie kolejne kadencje, w latach 1983–1989 przewodniczącym szczecińskiego oddziału TIP był dr hab. Eugeniusz Szmatołch, a funkcję sekretarza pełniła dr Maria Pietrzak-Nowacka. Siedzibą szczecińskiego oddziału TIP była Klinika Kardiologii PAM. Profesor Szmatołch pełnił liczne funkcje w Zarządzie Głównym TIP.

W latach 1989–1992 prof. Szmatołch był przewodniczącym Głównej Komisji Rewizyjnej Zarządu Głównego TIP. Zarząd Główny TIP na XXXI Zjeździe TIP w Opolu w dniach 18–20 września 1992 r. powierzył mu funkcję prezesa-elekta Zarządu Głównego TIP, którą pełnił do 1995 r. Podczas tego Zjazdu został wyróżniony Medalem Honorowym TIP. Profesor Szmatołch podczas XXXII Zjazdu TIP, który odbył się w Łodzi w dniach 14–16 września 1995 r., został prezesem Zarządu Głównego TIP na kadencję do 1998 r.

W 1997 r. prof. Eugeniusz Szmatołch, jako prezes ZG TIP, zorganizował wraz z zespołem lekarzy Kliniki Chorób Wewnętrznych PAM i Zarządem Głównym TIP międzynarodową konferencję pt. „Postępy w medycynie wewnętrznej” w Zamku Książąt Pomorskich w Szczecinie, która zgromadziła ponad 600 uczestników. Wykłady wygłosili profesorowie zaproszeni przez Zarząd Główny TIP: J. Conde mi z USA, K. Horky z Czech, M. Ravid z Izraela, P. von Wichert z Niemiec oraz z Polski: A. Czyżyk, A. Dembińska-Kieć, J. Dzieniszewski, S. Grajek, J. Hołowiecki, J. Lubiński, M. Naruszewicz, M. Pawlicki, W. Szostak, A. Szyszko, Z. Sadowski, M. Tendera, I. Zimmerman-Górska [6].

Siedzibą Zarządu Głównego TIP w latach 1995–1998 była Klinika Chorób Wewnętrznych PAM. Funkcję sekretarza Zarządu Głównego pełnił dr Krzysztof Klimek, a skarbniką dr Grażyna Dutkiewicz.

Od 1998 r. prof. Szmatołch jest członkiem Zarządu Głównego TIP. W latach 2001–2004 pełnił funkcję przewodniczącego Głównej Komisji Rewizyjnej Zarządu Głównego TIP. Od 2001 r. jest przewodniczącym Kapituły ds. Nadawania Członkostwa Honorowego TIP i Honorowego Prezesa TIP. Od 2001 r. jest również członkiem Komisji Szkolenia Przeddyplomowego Zarządu Głównego TIP.

W 1996 r. został wybrany Członkiem Honorowym American College of Physicians, a w 1997 r. Członkiem Honorowym Czeskiego Towarzystwa Medycyny Wewnętrznej.

Profesor Szmatołch w latach 1997–2005 był członkiem Międzynarodowego Komitetu Europejskiej Federacji Medycyny Wewnętrznej i wchodził w skład Rady Redakcyjnej „European Journal of Internal Medicine”. Od 1998 r. jest członkiem Rady Naukowej „Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej”, jak również członkiem Rady Redakcyjnej „Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczników Pomorskiej Akademii Medycznej”.

Na XXXIV Zjeździe TIP, który odbył się w dniach 19–22.09.2001 r. w Poznaniu, prof. Szmatołchowi nadano godność Członka Honorowego Towarzystwa Internistów Polskich.

Profesor Szmatołch był konsultantem wojewódzkim w zakresie chorób wewnętrznych dla województwa gorzowskiego w latach 1976–1987 oraz konsultantem regionalnym w latach 1995–1997.

W dniu 25.02.1985 r. dr hab. Szmatołch został kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych PAM wyodrębnionej z Kliniki Kardiologii, którą kierował do 2001 r., tj. do czasu przejścia na emeryturę. Tytuł profesora uzyskał w 1990 r. W latach 1987–1990 pełnił funkcję prorektora ds. klinicznych w PAM.

W latach 1989–1995, tj. przez dwie kadencje, przewodniczącym szczecińskiego oddziału TIP był prof. Ignacy Urański, a sekretarzem dr Barbara Zdziarska.

Profesor Urański kierował Kliniką Hematologii PAM w latach 1973–2004, tj. do czasu przejścia na emeryturę. Tytuł profesora uzyskał w 1979 r.

Przez dwie kolejne kadencje, w latach 1996–2001, funkcję przewodniczącej szczecińskiego oddziału TIP pełniła dr Halina Jaroszewicz-Heigelmann, a sekretarza dr hab. Dariusz Bielicki. Siedzibą zarządu szczecińskiego oddziału TIP była Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych PAM.

Doktor Jaroszewicz-Heigelmann od 1973 r. pracowała w Katedrze i II Klinice Chorób Wewnętrznych, a po jej przekształceniu, od 1983 r. w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych PAM. Pełni funkcję konsultanta wojewódzkiego w zakresie chorób wewnętrznych od 1992 r.

W latach 2001–2003 funkcję przewodniczącej Zachodniopomorskiego Oddziału TIP pełniła dr Maria Pietrzak-Nowacka, a sekretarzem był dr Leszek Domański. W 2004 r. dotychczasowy Zarząd został wybrany przez Walne Zgromadzenie Członków TIP na kolejną kadencję.

Doktor Pietrzak-Nowacka pracowała od 1985 r. w Klinice Chorób Wewnętrznych, a następnie od 2001 r. w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, która powstała na bazie Kliniki Chorób Wewnętrznych PAM. Od 2005 r. pracuje w Poradni Diabetologicznej, którą zorganizowała w SPSK nr 2 po uzyskaniu specjalizacji z diabetologii. Od lipca 2007 r. pełni funkcję kierownika Specjalistycznej Przychodni Przyklinicznej SPSK nr 2 w Szczecinie.

Działalność naukowo-szkoleniowa Zachodniopomorskiego Oddziału Towarzystwa Internistów Polskich

Zgodnie z ustawą z dnia 24.07.1998 r. dotyczącą trójstopniowego podziału terytorialnego państwa, z dniem 1 stycznia 1999 r. utworzono 16 województw, wśród nich zachodniopomorskie. Zarząd dokonał wówczas zmiany nazwy szczecińskiego oddziału TIP na Zachodniopomorski Oddział TIP.

W trakcie poszczególnych kadencji zarządy organizowały zebrania i konferencje naukowo-szkoleniowe dla swoich członków i lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Zebrania miały charakter edukacyjny, integrujący środowiska medyczne, czemu służyły dyskusje specjalistów różnych dziedzin medycyny. Na zebraniach i konferencjach naukowo-szkoleniowych ze znakomitymi wykładami występowało wielu prominentnych internistów polskich, m.in. profesorowie: Kornel Gibiński, Edward Szczeklik, Edward Rużyło, Tadeusz Orłowski, Jan Roguski, Gerard Jonderko.

Zebrania organizowane były często przy współudziale specjalistycznych towarzystw naukowych, takich jak: Oddział Zachodniopomorski Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Oddział Szczeciński Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego i Sekcji Terapii Monitorowanej, Zachodniopomorski Oddział Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Oddział Szczeciński Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Szczeciński Oddział Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, Zachodniopomorski Oddział Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Towarzystwo Pulmonologiczne, Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, Polskie Towarzystwo Mikrobiologów, Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Polskie Towarzystwo Lekarskie, Towarzystwo Reumatologiczne, jak również Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

W latach 2001–2007 Zarząd Zachodniopomorskiego Oddziału TIP, współpracując z Komisją Kształcenia Specjalistycznego i Ustawicznego w Krakowie, uzyskał punkty edukacyjne dla członków TIP uczestniczących w konferencjach szkoleniowo-naukowych.

Wśród różnorodnej tematyki obejmującej prawie wszystkie działy medycyny wewnętrznej znalazły się również najlepsze prace Studenckiego Towarzystwa Naukowego (STN) PAM, jako wyraz promowania studentów udzielających się aktywnie w kołach naukowych. Przedstawiane prace STN były nagradzane (I lub II nagroda) w Sesji Nauk Klinicznych podczas corocznych Ogólnopolskich Sesji Naukowych STN. Między innymi w 2002 r. Studenckie Koło Naukowe (SKN) przy Katedrze i Klinice Neurologii PAM przedstawiło pracę pt. „Postawy wobec pozafarmakologicznych metod leczenia w chorobie Alzheimera”. W 2003 r. SKN Elektrofizjologii Serca przy Klinice Kardiologii PAM przedstawiło pracę

pt. „Wpływ metody mappingu lewostronnej drogi dodatkowej na wczesną skuteczność zabiegu ablacji w zespole WPW”, natomiast w 2004 r. SKN przy Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych przedstawiło pracę pt. „Zaburzenia czucia smaku słonego a retencja wody u chorych przewlekle dializowanych”. W 2005 r. SKN przy Katedrze i Klinice Kardiologii przedstawiło pracę pt. „Czy wskazana jest redukcja wagi przed operacją kardiologiczną?”.

Wykładowcami zebrań naukowo-szkoleniowych byli głównie pracownicy naukowo-dydaktyczni klinik i zakładów teoretycznych PAM, jak również zaproszeni goście z innych ośrodków w Polsce. W trakcie konferencji wykłady wygłosili profesorowie: Andrzej Danysz, Zbigniew Gaciong, Jan Gmiński, Władysław Grzeszczak, Janusz Gumprecht, Włodzimierz Januszewicz, Arkadiusz Jawień, Jan Kuś, Stefan Mackiewicz, Włodzimierz Maśliński, Romuald Ochotny, Krzysztof Strojek, Andrzej Tykarski, Bogdan Wyrzykowski, Henryk Wysocki, Bogna Wierusz-Wysocka oraz dr hab. Krzysztof Filipiak, dr hab. Marek Bolanowski, dr hab. Włodzimierz Ruka, dr Maciej Zaucha, dr n. biol. Zoriana Salamańczuk.

Zachodniopomorski Oddział TIP był organizatorem wielu konferencji naukowo-szkoleniowych, m.in. Regionalnych Konferencji Naukowo-Szkoleniowych, „Problemy zdrowia u kobiet” w kwietniu 2002 r., „Postępy w chorobach wewnętrznych – standardy postępowania” w grudniu 2002 r., „Interna w praktyce lekarskiej” w kwietniu 2003 r. w Szczecinie i ponownie w listopadzie 2003 r. w Gorzowie Wlkp. „Alergologia i pneumonologia w praktyce lekarskiej” w październiku 2003 r., „Interna w praktyce lekarskiej w maju” 2004 r. Konferencje te odbywały się pod patronatem naukowym prof. Szmatocha. W listopadzie 2006 r. odbyła się konferencja „Interna 2006” pod protektorem prof. Szmatocha oraz prof. Andrzeja Steciwko, prezesa Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej.

Zachodniopomorski Oddział TIP był współorganizatorem Międzynarodowej Konferencji Biologii Komórki, która odbyła się w październiku 2005 r. w Szczecinie pod patronatem Stem Cell Therapeutics Excellence Centre (STEC). Wykłady w trakcie konferencji wygłaszali: Alan Gewirtz z USA, Tsree Lapidot z Izraela, Gerd Schmitz i Christian Andreas Schmidt z Niemiec, Mariusz Ratajczak, Grzegorz Przybylski, Jerzy Kawiak i Robert Filipkowski z Polski.

Ponadto przedstawiciele TIP brali udział w komisjach egzaminacyjnych na drugi stopień z chorób wewnętrznych, rozmowach kwalifikacyjnych dla lekarzy rezydentów, jak również uczestniczyli w konkursach na obsadę stanowisk ordynatorów oddziałów chorób wewnętrznych.

W dniu 7.02.2007 r. na podstawie uchwały Okręgowej Rady Lekarskiej w Szczecinie, Zachodniopomorski Oddział Towarzystwa Internistów Polskich z siedzibą w Szczecinie przy al. Powstańców Wielkopolskich 72 został wpisany do Rejestru Podmiotów Prowadzących Kształcenie Podyplomowe Lekarzy i Lekarzy Dentystów pod numerem 65-037/2007.

Obecnie liczba członków Zachodniopomorskiego Oddziału TIP wynosi 95 osób.

Odznaczenia nadane przez Zarząd Główny Towarzystwa Internistów Polskich

Najwyższym wyróżnieniem Towarzystwa Internistów Polskich jest godność Członka Honorowego [7]. Od 1972 r. TIP przyznaje Medal Honorowy Towarzystwa Internistów Polskich [8], a od 2006 r. Medal Stulecia Towarzystwa Internistów Polskich.

Członkowie honorowi TIP

Marek Eisner, Edward Gorzkowski, Eugeniusz Szmatłoch.

Członkowie TIP odznaczeni Medalem Honorowym

Grażyna Dutkiewicz, Marek Eisner, Edward Gorzkowski, Halina Jaroszewicz-Heigelmann, Krzysztof Klimek, Krzysztof Marlicz, Maria Pietrzak-Nowacka, Eugeniusz Szmatłoch, Wiesław Sprogis, Ignacy Urański.

Członkowie TIP odznaczeni Medalem Stulecia

Grażyna Dutkiewicz, Krzysztof Dziewanowski, Irena Fiedorowicz-Fabrycy, Halina Jaroszewicz-Heigelmann, Krzysztof Klimek, Hubert Kordecki, Krzysztof Marlicz, Maria Pietrzak-Nowacka, Krystyna Pilarska, Eugeniusz Szmatłoch, Ignacy Urański, Krystyna Wysocka.

Władze Oddziału

Towarzystwa Internistów Polskich w Szczecinie

Ze względu na brak dokumentów źródłowych nie można było odtworzyć szczegółowo pełnych składów zarządów i komisji rewizyjnych kolejnych kadencji Zachodniopomorskiego Oddziału TIP. Spustoszeń dokonał pożar w szpitalu przy ul. Unii Lubelskiej 1 w Szczecinie, który miał miejsce 23.04.1998 r.

W latach 1981–1983 przewodniczącym był Stanisław Czekalski, sekretarzem Mirosława Gruszczyńska, a skarbnikiem Marta Kam. W latach 1983–1989 przewodniczącym był Eugeniusz Szmatłoch, sekretarzem Maria Pietrzak-Nowacka, skarbnikiem Małgorzata Tylutki-Pilek. W latach 1989–1995 przewodniczącym był Ignacy Urański, sekretarzem Barbara Zdziarska, a skarbnikiem Ewa Żuk. W latach 1995–1998 przewodniczącą była Halina Jaroszewicz-Heigelmann, wiceprzewodniczącym Hubert Kordecki, sekretarzem Dariusz Bielicki, skarbnikiem Andrzej Białek. W latach 1998–2001 przewodniczącą była Halina Jaroszewicz-Heigelmann, wiceprzewodniczącą Maria Pietrzak-Nowacka, sekretarzem

Kadencje	Przewodniczący	Sekretarze
1952–1955	Edward Gorzkowski	Marek Eisner
1956	Edward Gorzkowski	Adrian Kopyłow
1957–1958	Marek Eisner	Janina Kiczak
1959–1960	Feliks Bolechowski	Stanisław Mroziński
1961–1963	Adrian Kopyłow	Janina Kiczak
1964–1965	Karol Gregorczyk	Stanisław Mroziński
1966–1967	Karol Gregorczyk	Ryszard Christman
1968	Edward Gorzkowski	Ryszard Christman
1969–1972	Edward Gorzkowski	Krzysztof Marlicz
1973	Jan Bielewicz	Czesław Owczarek
1974	Krzysztof Marlicz	Czesław Owczarek
1975	Marek Eisner	Janusz Lapis
1975–1981	Krzysztof Marlicz	Zbigniew Szymański

Dariusz Bielicki, a skarbnikiem Andrzej Białek. W latach 2001–2004 przewodniczącą była Maria Pietrzak-Nowacka, wiceprzewodniczącym Hubert Kordecki, sekretarzem Leszek Domański, a skarbnikiem Jacek Różański. Członkowie Zarządu Oddziału: Eugeniusz Szmatłoch, Halina Jaroszewicz-Heigelmann, Ewa Wierzbicka-Paczos. W latach 2004–2007 przewodniczącą była Maria Pietrzak-Nowacka, wiceprzewodniczącym Andrzej Wojtarowicz, sekretarzem Leszek Domański, a skarbnikiem Jacek Różański. Członkowie Zarządu Oddziału: Eugeniusz Szmatłoch, Halina Jaroszewicz-Heigelmann, Hubert Kordecki, Małgorzata Ławniczak.

Komisja Rewizyjna w składzie: Krzysztof Dziewanowski (przewodniczący), Marek Brzosko, Andrzej Białek działała od 1.06.2001 r. do 31.12.2007 r.

Piśmiennictwo

1. Kucharz E.J.: Zarys dziejów Towarzystwa Internistów Polskich. In: Program. Gala Interny Polskiej. Stulecie Towarzystwa Internistów Polskich. 10–11 marca 2006, Katowice 2006, 11–13.
2. Eisner M., Kopyłow A.: Profesor dr Jakub Węgierko (Wspomnienia) w XXV lat PAM. Szczecin 1973, 17–19.
3. XX-lecie medycyny polskiej na Pomorzu Szczecińskim. Societas Scientiarum Stetinensis – Szczecińskie Towarzystwo Naukowe. Wydział Nauk Lekarskich, Szczecin 1968.
4. IV Dziesięciolecie PAM w Szczecinie 1978–1988. Ann Acad Med Stetin. 1988, Suppl. 25.
5. Ludzie nauki Szczecina w 50-lecie. Księga osiągnięć. Tom I. Red. E. Miętkiewski. Societas Scientiarum Stetinensis, Szczecin 1996.
6. Szmatłoch E.: O integracji medycyny wewnętrznej z okazji konferencji naukowo-szkoleniowej Towarzystwa Internistów Polskich „Postępy w medycynie wewnętrznej”. Pol Arch Med Wewn. 1997, 97, 1–2.
7. Kucharz E.J.: Członkowie honorowi Towarzystwa Internistów Polskich. Pol Arch Med Wewn. 1995, 94, 87–89.
8. Kucharz E.J.: Medal Towarzystwa Internistów Polskich. Pol Arch Med Wewn. 1995, 93, 442–444.

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University is a scientific periodical regularly published since 1951. *Annals* content is covered by all major abstracting and indexing services, including Index Medicus (Medline), Biological Abstracts, and Chemical Abstracts, and is accessible in more than 150 national and foreign libraries.

Annals accepts original articles, reviews, and case reports relevant to basic sciences, clinical research, and medical humanities, by authors at the Pomeranian Medical University, as well as at other national and foreign centres.

Manuscripts in Polish or English should be submitted in line with the Notice to Contributors and accompanied by a short abstract (in Polish for manuscripts in English or conversely). Each volume contains the following permanent sections: (a) address by the Rector inaugurating the current academic year; (b) original articles of 1 to 1.5 printing sheets in size, including concise doctoral theses, reviews, etc. The Supplement contains the chronicle of the Pomeranian Medical University for the past year, list of departments, and annual bibliography of the University.

NOTICE TO CONTRIBUTORS*

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University accepts original articles in all fields of medicine, including those being too extensive to be published in specialized periodicals.

The typescript should not exceed 20–25 pages of A4 size paper, inclusive of figures, tables, legends, references cited (limited to a minimum), and abstracts.

The article in Polish or English is to be typed on white paper, without highlighting. Only one side of the sheet is to be typed on, the other side is to remain empty. A 12-point font and double spacing are to be used throughout. Pages should be numbered consecutively starting with the title page and placing the number in the bottom right corner of every page. The text should be structured as follows: title page, main text, illustrative material, references.

Title page

The following information should be given: names and surnames of author (authors); title in two languages; institution conferring the scientific degree (in case of a doctoral dissertation) or employing the author (name and address, head's scientific title and degree); key words in two languages, listed in the MeSH catalogue; address and name of institution where the work was performed; details of the dissertation (applicable to doctoral theses: name of promotor, number in the original thesis of: pages, figures, tables, and references).

Main text

S u m m a r y: in English and/or other language, structured as follows: objectives of study or trial, basic procedures (enrolment criteria, methods of observation or analysis), basic results (important data and their statistical significance), and conclusions. New and important aspects of the study should be exposed. **I n t r o d u c t i o n:** presentation of the objectives of the study and reasons for undertaking the investigation, accompanied by references if needed. **M e t h o d s:** easy to understand description of criteria for selection of study material and of research and statistical methods applied. **R e s u l t s:** in logical order, not repeating data given in tables and figures, with emphasis on important findings. **D i s c u s s i o n:** focusing on new and important aspects of the study and on conclusions arising therefrom, without repeating information from the Introduction and Results sections. Comparisons with the findings of other authors should be made. **C o n c l u s i o n s:** related to the study objectives and concisely presented. **S t r u c t u r e d a b s t r a c t** (Introduction, Material and methods, Results, Conclusions): in the language of the article, presenting the quintessence of the study and counting from 200 to 250 words. **A b b r e v i a t i o n s:** used for the first time should be preceded by the term in full. A sentence should not begin with an abbreviation. **U n i t s o f m e a s u r e m e n t a n d t h e i r s y m b o l s** should belong to the international SI system. **K e y w o r d s:** 3 to 6 words, not repeating words in the title of the article, listed in the MeSH catalogue.

Illustrative material

Each figure (graph, diagram and photograph) and table should be accompanied by a title (under the figure, above the table). Figures and tables should be provided each on a separate page, oriented (top – bottom), and numbered consecutively as cited in the text. Figures and tables should be numbered separately. Micrographs should possess a scale bar and the symbols, arrows and signs should be legible. Colours should be used only in case of necessity. Titles and internal information of the figures and tables should be in Polish and English. Numbers should be shown on the typescript margin at places where the figure or table is to appear.

References

References cited should be numbered in the order as they appear in the text. Each reference should be typed starting from a new line. References should not be duplicated. Numbers of the references should be given in brackets, separated by commas and spaces. Surname of every author with initial letters of names are to be given. All authors should be shown when the article has no more than six authors; if otherwise, the first six authors should be given, followed by *et al.* The name of the journal should be abbreviated using Index Medicus (Medline) format.

Typescripts should be submitted in duplicate and accompanied by an electronic version (diskette or CD-ROM) in MS Word format.

* Based on the guidelines published by the International Committee of Medical Journal Editors cf. *Problemy Medycyny Nuklearnej* 1997, 11 (21), 67–87.

NADCHODZĄCE WYDARZENIA NAUKOWE W PUM

- NOWE KIERUNKI W LECZENIU PROTETYCZNYM – 4–5 marca 2011 r., Szczecin. Organizator: Katedra i Zakład Protetyki Stomatologicznej PUM.
- V I VI KONFERENCJA NAUKOWO-SZKOLENIOWA – POSTĘPY W DIAGNOSTYCE CHOROÓB AUTOIMMUNOLOGICZNYCH – 12 marca/19 listopada 2011 r., Szczecin. Organizator: Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych PUM.
- IV MIĘDZYNARODOWA KONFERENCJA ENDODONTYCZNA – 12–13 marca 2011 r., Szczecin. Organizator: Zakład Stomatologii Zachowawczej Przedklinicznej i Endodoncji Przedklinicznej PUM.
- KONFERENCJA NAUKOWO-SZKOLENIOWA – INNOWACJE W EDUKACJI I PRAKTYCE PIEŁĘGNIARKI BLOKU OPERACYJNEGO – DZIELMY SIĘ DOŚWIADCZENIEM – kwiecień 2011 r., Szczecin. Organizator: Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego PUM.
- VIII POLSKO-NIEMIECKIE SYMPOZJUM CHIRURGII RĘKI – 19–20 kwietnia 2011 r., Szczecin. Organizator: Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Ręki PUM.
- VII KONFERENCJA NAUKOWO-SZKOLENIOWA – SZCZECIŃSKO-POZNAŃSKIE SPOTKANIA REUMATOLOGICZNE – maj 2011 r., Kołobrzeg. Organizator: Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych PUM.
- I BAŁTYCKIE FORUM ZDROWIA I RODZINY – czerwiec 2011 r., Szczecin. Organizator: Zakład Zdrowia Publicznego PUM.
- IV MIĘDZYNARODOWE SYMPOZJUM FIZYKODIAGNOSTYKI I FIZJOTERAPII STOMATOLOGICZNEJ – czerwiec 2011 r., Szczecin. Organizator: Zakład Propedeutyki i Fizykodiagnostyki Stomatologicznej PUM.
- VII ZACHODNIOPOMORSKIE DNI PSYCHIATRYCZNE – czerwiec 2011 r., Międzyzdroje. Organizator: Katedra i Klinika Psychiatrii PUM.
- III SYMPOZJUM SEKCJI NEUROOKULISTYKI I ELEKTROFIZJOLOGII PTO – 8–10 września 2011 r., Międzyzdroje. Organizator: Katedra i Klinika Okulistyki PUM.
- DIAGNOSTYKA PRENATALNA GENETYKI – OD BADAŃ PRZESIEWOWYCH DO GENETYKI MOLEKULARNEJ – wrzesień 2011 r., Międzyzdroje. Organizator: Katedra i Klinika Okulistyki PUM.
- II SZCZECIŃSKIE DNI GINEKOLOGII, POŁOŻNICTWA I NEONATOLOGII – wrzesień 2011 r., Szczecin. Organizator: Katedra Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego PUM.
- X POMORSKIE WARSZTATY ALERGOLOGICZNE – 16–17 września 2011 r., Szczecin. Organizator: Zakład Alergologii Klinicznej PUM.
- ZAGROŻENIA CYWILIZACYJNE A ZDROWIE DZIECI – wrzesień–październik 2011 r., Szczecin. Organizator: Zakład Pielęgniarstwa Pediatrycznego PUM.
- GENETYKA KLINICZNA NOWOTWORÓW 2011 – październik 2011 r., Międzyzdroje – Szczecin. Organizator: Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych PUM.
- ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW KLINICZNYCH W STOMATOLOGII ODTWÓRCZEJ – ADHEZJA W STOMATOLOGII – październik 2011 r., Szczecin. Organizator: Zakład Stomatologii Zachowawczej PUM.
- POLSKO-NIEMIECKA KONFERENCJA NAUKOWA – TRUDNY PACJENT – 7 listopada 2011 r., Szczecin. Organizator: Zakład Stomatologii Zachowawczej Przedklinicznej i Endodoncji Przedklinicznej PUM.