

KOMÓRKI, TKANKI I NARZĄDY LUDZKIE

WYBRANE ZAGADNIENIA MEDYCZNE I PRAWNE

Redakcja: Łukasz B. Pilarz



Lublin 2022

**Komórki, tkanki i narządy ludzkie –
wybrane zagadnienia medyczne
i prawne**

Komórki, tkanki i narządy ludzkie – wybrane zagadnienia medyczne i prawne

Redakcja:
Łukasz B. Pilarz

Lublin 2022

**Wydawnictwo Naukowe TYGIEL składa serdeczne podziękowania
zespółowi Recenzentów za zaangażowanie w dokonane recenzje
oraz merytoryczne wskazówki dla Autorów.**

Recenzentami niniejszej monografii byli:

- dr hab. Roksana Chowaniec
- dr hab. n. farm. Ewa Gibuła-Tarłowska
- dr hab. n. med. Paweł Kalinowski
- dr hab. Piotr Listos
- dr hab. Anna Mosiołek
- dr hab. Katarzyna Roszek, prof. UMK
- dr n. farm. Anna Biernasiuk
- dr n. med. Marianna Charzyńska-Guła
- dr Joanna Maria Dróżdż-Afelt
- dr Jolanta Orzelska-Górka
- dr n. med. Sylwia Smolińska
- dr n. o zdr. Kinga Zdunek

Wszystkie opublikowane rozdziały otrzymały pozytywne recenzje.

Skład i łamanie:
Monika Maciąg

Projekt okładki:
Marcin Szklarczyk

Korekta:
Małgorzata Gabrys

© Copyright by Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.

ISBN 978-83-67104-22-7

Wydawca:
Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.
ul. Głowackiego 35/341, 20-060 Lublin
www.wydawnictwo-tygiel.pl

Spis treści

Wprowadzenie.....	7
Anna Tomańska	
Problemy transplantologii weterynaryjnej w kontekście prawa i opinii społecznej oraz wybrane zagadnienia medycyny translacyjnej.....	9
Justyna Kuciel, Mateusz Wylaź	
Komórki macierzyste z krwi pępowinowej i szpiku kostnego – porównanie procedur ich pobierania, charakterystyki oraz możliwości terapeutycznych.....	24
Szymon Pawlak, Michał Krawiec, Katarzyna Krzyżak, Hanna Kubik, Joanna Śliwka, Arkadiusz Wierzyk, Karolina Lau, Joanna Zembala-John, Jadwiga Joško-Ochojska	
Oczekiwanie na transplantację serca na przykładzie pacjentów pediatrycznych Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze	35
Łukasz B. Pilarz	
Szczątki ludzkie jako muzealia – aspekty prawno-administracyjne w Polsce.....	46
Maria Papis	
Zakaz komercjalizacji ciała ludzkiego a zdolność patentowa elementu wyizolowanego z ciała ludzkiego.....	66
Agnieszka Dewalska, Patrycja Opiełka, Agnieszka Rombel-Bryzek	
Zaburzenia metabolizmu miedzi w przebiegu choroby Wilsona	79
Elżbieta Popielarska	
Próby identyfikacji tła genetycznego w chorobie zwyrodnieniowej stawów – najnowsze doniesienia	94
Dominika Blachut, Brygida Przywara-Chowaniec, Beata Morawiec	
Toczeń rumieniowaty układowy – patogenezę, epidemiologię i diagnozę.....	102
Dominika Blachut, Brygida Przywara-Chowaniec, Beata Morawiec	
Toczeń rumieniowaty układowy – dotychczasowe i nowe perspektywy leczenia oraz monitorowanie aktywności choroby.....	113
Ewelina Jałonica, Marek Misiak, Grażyna Gromadzka	
Higromycyna A – przydatność w leczeniu boreliozy i eliminowaniu <i>B. burgdorferi</i> ze środowiska	125

Karolina Kosowska, Anna Zera, Magdalena Musioł	
Zakażenia wewnątrzszpitalne – analiza wiedzy personelu medycznego z oddziałów intensywnej terapii.....	140
Barbara Cieślik	
Kwestionariusz jako narzędzie pomiaru jakości życia w naukach medycznych i w naukach o zdrowiu.....	162
Olga Sakson-Obada	
Zwiększanie świadomości ciała: szansa czy ryzyko dla osób z diagnozą schizofrenii?	173
Magdalena Zalewska	
Częstość zażywania leków przeciwbólowych w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa	185
Anna Kostka	
Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Mit samoródtwa i odkrycie drobnoustrojów	195
Anna Kostka	
Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Trzy rodzaje broni masowego rażenia	211
Anna Kostka	
Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Jak obecnie nam się wiedzie?	236
Indeks Autorów	250

Wprowadzenie

Nie ma wątpliwości, że do najważniejszych problemów, przed którymi stają współczesne nauki prawne, filozoficzne, bioetyka, a także sama medycyna, należy również wykorzystywanie komórek, tkanek i narządów ludzkich do celów medycznych i pozamedycznych. Postęp medycyny oraz rozpowszechnienie technicznych możliwości ingerowania w ludzki materiał biologiczny na różnych etapach jego rozwoju stał się przyczyną powstawania licznych problemów i wątpliwości natury prawnej i etycznej. Problemy te były, są i wciąż nadal będą aktualne, mimo licznych debat lekarzy, prawników i bioetyków.

Wydaje się zatem, że prawny i moralny wymiar uporządkowania rzeczonych kwestii, związanych z medycznym wykorzystaniem komórek, tkanek i narządów ludzkich, został już dawno uregulowany. Okazuje się jednak, iż nic bardziej mylnego. Związane z tym kwestie, które stanowią przedmiot rozważań niniejszej monografii, są nadal aktualne i wymagają szerokiej debaty we wciąż podejmowanym dyskursie medycznym, prawnym i bioetycznym. Niniejsza monografia jest kolejną próbą zaktualizowania i uporządkowania tej materii. Wymaga bowiem nie tylko głębszego zrozumienia, kim jest człowiek ze względu na swoją przyrodzoną godność, ale nade wszystko poczynienia szerszego spojrzenia na kwestię wykorzystania komórek, tkanek i narządów ludzkich, niejednokrotnie również do celów komercyjnych. Na tle takiego stanu rzeczy podjęto próbę stworzenia monografii, która będzie łączyła wątki związane z wykorzystaniem ciała ludzkiego do celów medycznych, terapeutycznych, leczniczych, transplantacyjnych, ale również celów niemedycznych związanych z szeroko pojętą komercjalizacją ciała ludzkiego.

W monografii zostały ujęte rozważania dotyczące kwestii czysto medycznych, takich jak transplantacje, zastosowanie komórek macierzystych w medycynie, które zaprezentowane zostały w perspektywie nie tylko medycznej, ale również socjologicznej i w świetle nauk empirycznych. W tym kontekście zajęto się problematyką materiału genetycznego związaną z kolejnymi próbami poszukiwania genetycznego podłoża niektórych chorób. Najnowsze techniki biologii molekularnej pozwalają na dokładniejsze poznanie szlaków genetycznych w różnych chorobach, które, mimo że znane są już od dawna, to ich etiopatogeneza nadal pozostaje przedmiotem sporów (toczeń rumieniowaty układowy, choroba zwyrodnieniowa stawów, choroba Wilsona, borelioza). W monografii podjęto również kwestie dotyczące chorób zakaźnych, jakże ważne w kontekście ostatniej pandemii.

Ponadto monografia obejmuje także tematy czysto prawne. Dotyczą one kwestii wciąż budzących wątpliwości zarówno w doktrynie, jak i orzecznictwie na poziomie

prawa międzynarodowego, unijnego i krajowego. Zagadnienia te zogniskowały się wokół problematyki komercjalizacji ciała ludzkiego i zdolności patentowej elementów wyizolowanych z ciała ludzkiego, prawnych i społecznych kwestii transplantologii, a także wykorzystania szczątków ludzkich w muzealnictwie – jako szczególnego rodzaju muzealiów i eksponatów.

Trzecia grupa tematyczna jest konsekwencją badań empirycznych autorów w obszarze zakażeń wewnątrzszpitalnych, stosowania leków przeciwbólowych, schizofrenii, a także metodologii wykorzystania narzędzi pomiaru jakości życia w naukach medycznych i w naukach o zdrowiu.

Oddając do rąk czytelników niniejszą monografię żywię nadzieję, że przyczyni się ona do jeszcze bardziej rzetelnego usystematyzowania wiedzy dotyczącej komórek, tkanek i narządów ludzkich w obszarze nauk medycznych, prawnych, filozoficznych i społecznych.

Dr Łukasz B. Pilarz
Redaktor naukowy

Lublin, czerwiec 2022 r.

Problemy transplantologii weterynaryjnej w kontekście prawa i opinii społecznej oraz wybrane zagadnienia medycyny translacyjnej

1. Wprowadzenie

Wykorzystanie zwierząt w badaniach klinicznych i biomedycznych pozwoliło na uzyskanie wielu wyników ważnych z punktu widzenia medycyny człowieka. Obecnie coraz większą wagę przykładą się do rozwoju medycyny weterynaryjnej, sprzyjając zwierzętom towarzyszącym w zachowaniu jak najlepszego zdrowia i długiego życia. W literaturze przedmiotu pojawiają się odmienne opinie dotyczące legalnych uwarunkowań dla transplantacji pomiędzy zwierzętami oraz pomiędzy zwierzętami a ludźmi. Istnieją liczne badania wskazujące na szanse i zagrożenia związane z allo- i ksenotransplantacją. Z jednej strony budzą one nadzieję na szybki i użyteczny rozwój medycyny zarówno człowieka, jak i zwierząt, a z drugiej duży niepokój moralny i etyczny.

Uwarunkowania prawne transplantacji człowieka bazują na wielu ustawach szczegółowych, odmiennych od tych, jakie związane są z prawem weterynaryjnym. Zdecydowanie brak wyraźnych granic wykorzystania zwierząt (oraz wytycznych co do tego) może nieść ze sobą poważne skutki. W szczególności można odczuwać niepokój obserwując znaczące możliwości postępu medycyny w zakresie przeszczepów międzygatunkowych. W ostatnim czasie rynek działalności badawczo-rozwojowej pręźnie się rozwija, a wraz z nim nauka, jaką jest medycyna translacyjna. Celem pracy jest nie tylko wskazanie zróżnicowania podejścia ustawodawcy do postępowania z komórkami, tkankami i narządami zwierząt i człowieka, ale też zarysowanie problematyki transplantologii weterynaryjnej oraz wybranych zagadnień medycyny translacyjnej.

2. Transplantologia weterynaryjna

Prawo dzieli zwierzęta na grupy w sposób utylitarny. Wartościuje je bardziej w kierunku surowca lub produktu (co obserwuje się w przypadku zwierząt gospodarskich), dobra wchodzącego w skład Skarbu Państwa (czasami objętego dodatkowymi formami ochrony, jak w przypadku zwierząt wolnożyjących) oraz w ramach grupy zwierząt laboratoryjnych i wykorzystywanych w celach edukacyjnych i naukowych czy zwierząt towarzyszących. Wszystkim tym zwierzętom przypisuje się szczególnie charakter istot żyjących, którym człowiek winny jest poszanowanie. Mimo to – ustawodawca podtrzymuje, iż w obecnym systemie legislacyjnym nie można dokonać oceny sytuacji prawnej zwierzęcia bez odniesienia do rzeczy [1]. Nie ustalono zakresu, w jakim odniesienie do rzeczy powinno być ograniczane, jest ono rozwinięciem ustaw szczegółowych. Rozpatrując problematykę transplantacji wewnątrzgatunkowej oraz możliwości ksenotransplantacji, można zwrócić uwagę na rozbieżność interpretacji prawa co do

¹ ania.tomanska@gmail.com, SKN Chirurgii Weterynaryjnej „Lancet” przy Katedrze i Klinice Chirurgii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, pl. Grunwaldzki 51, 50-366 Wrocław; 95635@student.upwr.edu.pl; ORCID ID: 0000-0002-9943-396X.

tkanek zwierzęcych. To, w jaki sposób ujmuje się zwierzęta oraz ich tkanki, jest pre-dysponowane celem ich dalszego wykorzystania – w szczególności przez konsumenta zwierząt rzeźnych. Tkanki, nasienie, komórki jajowe i zarodki zwierzęce określa się jako „materiał biologiczny” w ustawie o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt [2]. W zależności od pochodzenia tego materiału dokonuje się klasyfikacji i wskazuje na możliwe dalsze wykorzystanie lub ich utylizację. Odmiennie wytyczne zawiera się w prawie żywnościowym – w tym ustawie o bezpieczeństwie żywności i żywienia [3], innych ustawach i licznych rozporządzeniach. Wszystkie zebrane przepisy prawa weterynaryjnego nie stanowią jednak w dalszym ciągu podstawy unormowań i nie formują skutków prawnych skierowanych do lekarza weterynarii, który chciałby podjąć się transplantacji. Problem pojawia się, jeśli chce się pozyskać tkankę do przeszczepu, wyprodukować ją, ujmując ją w ten sposób jako przedmiot o charakterze rynkowym. Wątpliwość pogłębia też art. 47 k.c. mówiący, iż część składowa rzeczy nie może być odrębnym przedmiotem własności i innych praw rzeczowych oraz, że częścią składową rzeczy jest wszystko, co nie może być od niej odłączone bez uszkodzenia lub istotnej zmiany całości albo bez uszkodzenia lub istotnej zmiany przedmiotu odłączonego. Określono także, że przedmioty połączone z rzeczą tylko dla przemijającego użytku nie stanowią jej części składowych. Niektóre konsekwencje braku regulacji dotyczących transplantacji, wykorzystania komórek i tkanek mogą nieść ze sobą daleko idące skutki, powodować zależności finansowe, a to wszystko ma wpływ na kształtowanie się czynników kryminogennych i możliwych nadużyć na szeroką skalę. W przypadku człowieka kwestie te zostały dość dokładnie uregulowane, np. dzięki uchwaleniu ustawy o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów [4]. Wpłynął na to akt ustawodawczy – rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE [5].

Transplantologia jest jedną z najprężniej rozwijających się dziedzin medycyny. Z jednej strony dotyczy ona przenoszenia komórek i tkanek lub narządów od dawcy do biorcy (przywracając funkcje danej struktury w ciele biorcy), a z drugiej – przenoszenia transplantatu w postaci rogówki, kości, elementów skóry czy materiału pobranego z banku (np. banku komórek macierzystych), co może służyć polepszeniu stanu zdrowia, umożliwić uzyskanie potomstwa. Niektóre procedury w medycynie człowieka weszły do codziennej praktyki klinicznej. Procedurą taką jest np. przeszczepienie wątroby w przypadkach niedającej się leczyć innymi sposobami przewlekłej lub ostrej terminalnej niewydolności wątroby. W celu rozwiązywania pojawiających się problemów u człowieka wykonano także wiele doświadczeń na zwierzętach, w tym autogenicznego i allogenicznego przeszczepu wątroby u psa. W pierwszym przypadku pierwotnie wyciętą wątrobę wszczepiano ponownie temu samemu osobnikowi i badano w narządzie poddanym zabiegowi zmiany, jakie pojawiają się wraz z niedokrwieniem. Unikano w ten sposób zmian wywoływanych immunologicznym odrzuceniem, co ma miejsce w przypadku odmiennego od dawcy biorcy. W drugim przypadku procedurę wykonywano na różnych osobnikach tego samego gatunku [6].

Znaczącą różnicą w prawnych aspektach transplantologii człowieka i zwierząt jest prawnie uregulowana kwestia dotycząca tego, kiedy, jak, od kogo i na jakich innych zasadach (takich jak wyrażenie zgody) możliwe jest pobranie narządów oraz w jaki

sposób dochodzi do ustalenia zgonu u dawcy. Ponieważ przekazywanie tkanek i narządów u ludzi jest ograniczone, to coraz intensywniej poszukuje się większych możliwości wykorzystania w tym celu zwierząt (co określono jako ksenotransplantację). Dawcami zwierzęcymi w modelach doświadczalnych odpowiadających człowiekowi są pawiany, szympansy oraz inne zwierzęta z rzędu naczelnych, ale przede wszystkim świnia domowa. Według P. Listosa i K. Panasiuk-Flak transplantacje w weterynarii są unormowane – Kodeksem Etyki Lekarza Weterynarii, ustawą o ochronie zdrowia zwierząt oraz przepisami dotyczącymi rzeczy. Mając na uwadze, iż zabieg lekarsko-weterynaryjny w obszarze transplantacji jest możliwy, gdy leży u podstawy ratowania zdrowia lub życia, a opiekun zwierzęcia (lub opiekunowie) musi wyrazić na to zgodę (zarówno w odniesieniu do dawcy, jak i biorcy), autorzy wskazują także na problematykę udziału zwierząt bezdomnych jako dawców oraz ogólną potrzebę uregulowania przepisów dotyczących transplantacji wśród zwierząt [7]. Niestety, transplantacje wśród zwierząt nie zostały dotąd unormowane. Nie ma przepisów, które mówiłyby wprost o procedurach związanych z przeszczepianiem narządów i tkanek wśród zwierząt. Kodeksy etyczne są co prawda narzędziem, które stoi na straży etyki i szeroko pojętej moralności, wyznaczając pewne standardy współczesnej medycyny weterynaryjnej, jednak stanowią one tylko o powinności zachowań i postaw. Złamanie kodeksu etyki wśród jakiegokolwiek grupy zawodowej nie zostało ujęte w katalogu wykroczeń czy przestępstw. Co więcej, sfera etycznie neutralna w okresach przejściowych dla państw rozwijających się, w których następuje wiele transformacji światopoglądowych, co ma odzwierciedlenie w innych dziedzinach stanowionego prawa, prowadzi do milczącej akceptacji dla wątpliwych etycznie zachowań [8]. Wątpliwy wydaje się też fakt możliwości pobierania narządów ze zwłok zwierząt. Zabijanie zwierząt odbywa się w ramach wyszczególnionych ustawą możliwości: uboju i uśmiercania w celu pozyskania mięsa i skór, polowu, konieczności bezzwłocznego uśmiercania (o czym decyduje lekarz weterynarii), w stanie, w którym zwierzę nie może dalej żyć bez cierpienia i bólu), w przypadku niezbędnym do usunięcia poważnego zagrożenia sanitarnego, z nakazu zabicia zwierząt gospodarskich wydanego przez powiatowego lekarza weterynarii, usuwania zwierząt bezpośrednio zagrażających człowiekowi, podczas polowań i działań związanych z gospodarką łowną, usypianiem ślepych miotów, czy zwierząt zagrażających rodzimej faunie i florze [9]. Pomimo iż art. 27 ustawy o ochronie zwierząt wskazuje, że zabiegi lekarsko-weterynaryjne na zwierzętach są dopuszczalne dla ratowania ich życia lub zdrowia oraz dla koniecznego ograniczenia populacji, będąc przeprowadzane wyłącznie przez osoby uprawnione [10], to trudno wyobrazić sobie sytuację, w której lekarz w sposób świadomy może zakwalifikować zwierzę, bez dużego ryzyka niepowodzenia takiego zabiegu, do transplantacji narządu między dawcą a biorcą (nawet w bliskiej linii filogenetycznej pokrewieństwa), nie zadając przy tym mu dodatkowego cierpienia i nie narażając jego życia (dodatkowo kwalifikując do takiego zabiegu dawcę na tych samych zasadach). Niezgodne z prawem jest także zdejmowanie skóry i oddzielanie części zwierząt stałocieplnych (kręgowych w ubojni) przed ustaniem u nich odruchów oddechowych i mięśniowych [11]. Osoba, która zabija, uśmierca zwierzę z naruszeniem przepisów tej ustawy podlega karze pozbawienia wolności do lat 3 [12].

W fizjologii zwierząt określono, iż niektóre narządy zdolne są do rekompensowania ich niewydolności w różnym zakresie. Opisano np. agnezję nerki u psa jako wadę wrodzoną. Jest to choroba dziedziczna, w której powstaje nerka dysplastyczna (o szcząt-

kowej zawartości mięszu nerki). Druga, w pełni wykształcona zdolna jest do takiej kompensacji, zapewni ona homeostazę organizmu poprzez zwielokrotnienie liczby jej nefronów [13]. Jeśli więc zdecydować się na pobranie takiego narządu od zwierzęcia zdrowego, aby przekazać go potrzebującemu biorcy, to pojawia się wątpliwość co do tego, jakie powinny być wykonane poprzedzające niezbędne badania oraz czy metody stosowane w pracy zawodowej mającego przeprowadzić operację lekarza są naukowo uznane. I czy postępowanie takie – na obecną chwilę zaawansowania wiedzy medycznej w zakresie transplantologii weterynaryjnej i już uzyskanych wyników badań biomedycznych w jednostkach doświadczalnych – można uznać za podstawę dla tego leczenia. Co więcej, postępowanie to powinno być ograniczone do czynności niezbędnych (co zostało określone przez sam kodeks etyczny) oraz – w przypadku ogólnie pojętych niesprawdzonych metod postępowania – poprzedzone uzyskaniem zgody i poinformowaniem właściciela o braku dowodów lub niewielu dowodach medycznych w konkretnym przypadku [14].

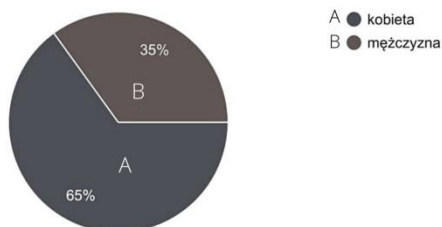
Obrót narządów i tkanek został opisany w ramach wzajemnego udostępniania, tak aby ograniczyć liczbę uśmiercanych na cele naukowe zwierząt w ramach prowadzenia badań w krajach członkowskich Unii Europejskiej [15], co nie ułatwia projektowania i przeprowadzania doświadczeń w zakresie transplantologii. W ustawie krajowej, która stanowi implementowane prawo wspólnotowe zawiera się wykaz zwierząt, które hodowane są lub dostarczane i wykorzystywane w procedurach – dokładnie określa się, które ze zwierząt wchodzi do katalogu zwierząt doświadczalnych, wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych [16]. Obecne standardy medycyny transplantacyjnej u człowieka zostały ugruntowane wcześniejszymi badaniami na samych zwierzętach. Jednak brak regulacji prawnych w tym zakresie oraz wiele dylematów etycznych pozostawia to zagadnienie kontrowersyjne. Nawet sformułowanie „zapewnienia dobrostanu życia po zabiegu” u takiego zwierzęcia jest określeniem subiektywnym według H. Mamzer. Podkreśla ona, że standardy higieny i możliwości zapewnienia sterylności w zakładach leczniczych dla zwierząt budzą istotną wątpliwość oponentów transplantologii zwierzęcej. Podobne stanowisko w kwestii możliwych nadużyć i nieuzasadnionego cierpienia zwierząt poddawanych zabiegom transplantacji wyraziła też brytyjska instytucja *Royal College Of Veterinary Surgeons* – regulująca pracę weterynarzy i pielęgniarek weterynarii. Dodatkowo w przypadku pobierania organów od żywych dawców – jest to niezgodne z legislacją Wielkiej Brytanii, a pobieranie narządów *post mortem*, po eutanazji – niemożliwe [17].

3. Badanie opinii społecznej dotyczące transplantacji weterynaryjnej

Badanie ankietowe przeprowadzono w formie elektronicznej w czasie od 1 marca do 1 grudnia 2021 r. na zróżnicowanej (incydentalnej), anonimowej grupie odbiorców. W ankiecie wzięło udział 60 osób. W tym 39 kobiet oraz 21 mężczyzn. Grupa badanych była zróżnicowana pod kątem płci oraz wieku (zob. wykresy 1 i 2).

Płeć

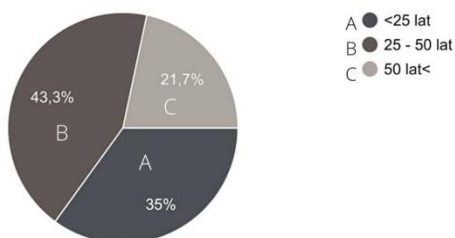
60 odpowiedzi



Wykres 1. Rozkład płci respondentów [opracowanie własne]

Wiek

60 odpowiedzi



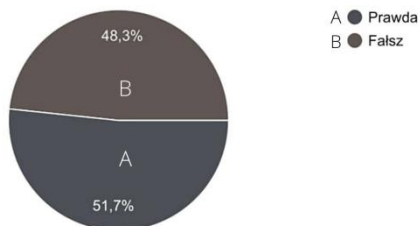
Wykres 2. Rozkład wieku respondentów [opracowanie własne]

Celem kwestionariusza ankiety było zbadanie opinii dotyczącej różnych zagadnień transplantologii weterynaryjnej.

Pierwszym pytaniem było, czy w Polsce wykonuje się zabiegi transplantacji u zwierząt. Wykres 3 przedstawia antynomię w wiedzy ankietowanych na temat wykonywania zabiegów transplantacji u zwierząt w Polsce. Z całej grupy badanych połowa opowiada się za tym, iż zabiegi takie są wykonywane, a druga połowa – że nie.

W Polsce wykonuje się zabiegi transplantacji u zwierząt

60 odpowiedzi



Wykres 3. Opinia społeczna grupy badanej dotycząca wykonywania zabiegów transplantacji u zwierząt w Polsce [opracowanie własne]

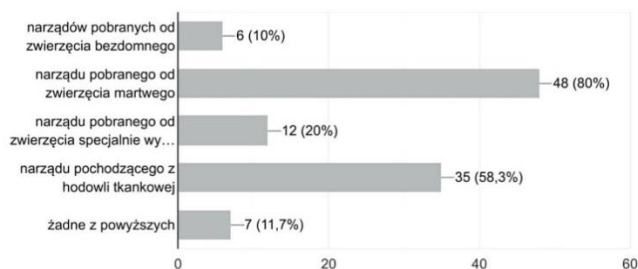
Ankietowani mieli możliwość podzielenia się opinią o uzasadnionym wykorzystaniu narządów w zależności od źródła ich pochodzenia (wykres 4). Najczęściej dokonywali odpowiedzi, iż w celu ratowania własnego zwierzęcia (przy pomocy zabiegu

transplantacji) zdecydowaliby się na pobranie narządu od martwego zwierzęcia, a w drugiej kolejności z hodowli tkankowej. Pojawiły się także głosy o specjalnej hodowli zwierząt na narządy przeznaczone do transplantacji oraz wykorzystania w tym celu zwierząt bezdomnych.

Ankietowani podzielili się opinią co do najbardziej odpowiednich gatunków zwierząt, które powinny być wykorzystywane do badań w transplantologii weterynaryjnej (wykres 5). Najczęściej wybierane były małe gryzonie (takie jak szczury, myszy, króliki i świnki morskie) oraz świnia. Częściej od psów wybierano małpy oraz koty.

W celu ratowania własnego zwierzęcia (przy pomocy zabiegu transplantacji) uważam za uzasadnione wykorzystanie:

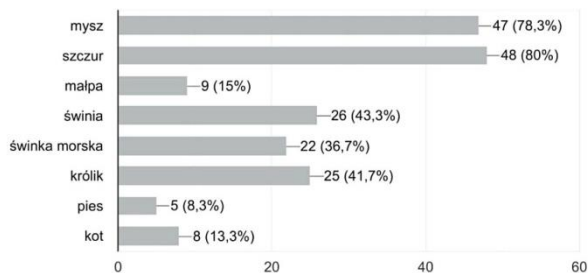
60 odpowiedzi



Wykres 4. Wskazywane przez ankietowanych źródła pochodzenia narządów zwierzęcych wykorzystywanych w celu ratowania ich własnego zwierzęcia [opracowanie własne]

Który z gatunków uważasz za bardziej odpowiedni do przeprowadzania badań dla transplantacji weterynaryjnej?

60 odpowiedzi

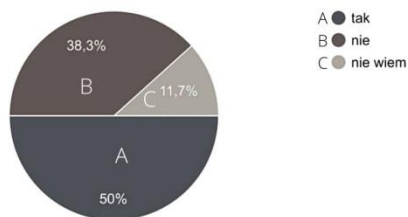


Wykres 5. Odpowiedzi respondentów dotyczące najodpowiedniejszych gatunków zwierząt wykorzystywanych do badań transplantacyjnych [opracowanie własne]

Mimo udzielonych odpowiedzi o sugerowanym gatunku do badań transplantacyjnych oraz źródła pochodzenia narządów do transplantacji – aż połowa respondentów opowiedziała się za tym, że właściciel nie powinien mieć prawa do swobodnego decydowania o swoim zwierzęciu w kontekście przeszczepiania tkanek i narządów lub że nie ma na ten temat zdania/nie wie. Nawet jeśli w pytaniu podkreślono, iż dotyczy to narządów parzystych, z których jeden może zastępować funkcję drugiego.

Właściciel zwierzęcia powinien swobodnie decydować o swoim zwierzęciu, także w kontekście transplantacji narządów parzystych, z których jeden może zastępować funkcję drugiego

60 odpowiedzi



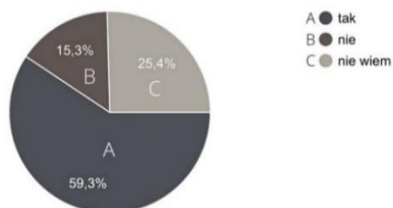
Wykres 6. Opinia społeczna badanych o swobodzie decydowania co do decyzji właściciela o transplantacji u zwierząt towarzyszących [opracowanie własne]

Ankietowani w niemal 60% zgadzają się z opinią, iż regulacje prawne powinny być odmienne dla psów i kotów specjalnie hodowanych w celach zarobkowych związanych z transplantologią w stosunku do przepisów istniejących dla zwierząt gospodarskich (wykres 7).

Za istnieniem niezależnej komisji, która powinna opiniować zabiegi transplantacji przed ich wykonaniem opowiada się 63% osób (zob. wykres 8).

Jeśli istniałaby możliwość zarobku na narządach pochodzących od zwierząt specjalnie do tego hodowanych (psy, koty) to czy regulacje prawne powinny w sposób znaczący różnić się od tych dla zwierząt gospodarskich?

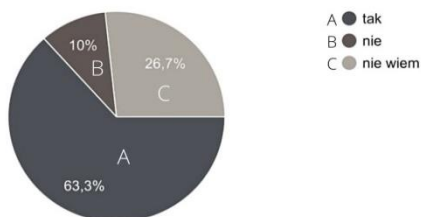
59 odpowiedzi



Wykres 7. Opinia o zróżnicowaniu norm prawnych dotyczących zwierząt gospodarskich oraz psów i kotów hodowanych w celu pozyskiwania narządów do transplantacji [opracowanie własne]

Czy zabiegi transplantacji, przed ich wykonaniem, powinny podlegać opinii niezależnej komisji?

60 odpowiedzi

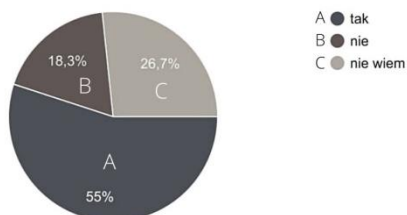


Wykres 8. Opinia o udziale niezależnej komisji w wydawaniu zgody na wykonywanie transplantacji u zwierząt [opracowanie własne]

Kolejnym aspektem było wskazanie zależności uzasadnienia wykonania przeszczepu od szans i czasu przeżycia zwierzęcia po jego wykonaniu (wykres 9). Wyraźnie zaznaczona jest aprobata dla skorelowania decyzji z rezultatami transplantacji w aspekcie wieku zwierzęcia i czasu przeżycia po zabiegu.

Moralne uzasadnienie dla wykonywanego przeszczepu pomiędzy zwierzętami powinno być uzasadnione szansami i czasem przeżycia tego zwierzęcia po zabiegu

60 odpowiedzi



Wykres 9. Opinia ankieterowanych o uzależnieniu decyzji o transplantacji u zwierząt od szans i czasu przeżycia po zabiegu [opracowanie własne]

Większość ankieterowanych uznała klonowanie zarodków zwierząt w celu pobierania od nich komórek macierzystych jako dopuszczalne (wykres 10).

Klonowanie zarodków zwierząt w celu pobrania od nich komórek macierzystych, tkanek uważam za dopuszczalne

60 odpowiedzi

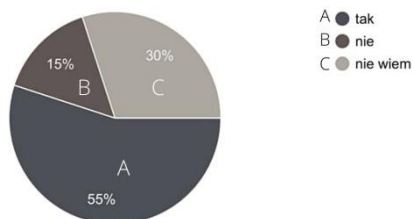


Wykres 10. Opinia o wykorzystaniu zarodków zwierząt w celu pobrania od nich komórek macierzystych, tkanek [opracowanie własne]

Ostatnie pytanie dotyczyło odniesienia opisywanej tematyki do człowieka (wykres 11) – wykorzystania narządów i tkanek zwierząt w celu ratowania (lub leczenia) ludzkiego życia, dotyczyło więc własnych preferencji co do skorzystania z możliwości takiej transplantacji. Wielu respondentów (ponad połowa) skorzystałaby z niej, choć co trzeci z badanych nie jest zdecydowany w tej kwestii.

Czy w sytuacji zagrożenia życia skorzystałaby/tby Pani/Pan z transplantacji narządu pochodzącego od zwierzęcia?

60 odpowiedzi



Wykres 11. Zdanie badanych na temat ich chęci skorzystania z transplantacji narządu pochodzącego od zwierzęcia w celu ratowania ich życia [opracowanie własne]

4. Wybrane zagadnienia z medycyny translacyjnej w relacji ludzi i zwierząt

Wykorzystywanie zwierząt w doświadczeniach i eksperymentach jest stale obecne w debacie publicznej. W wynikach kontroli wykorzystania zwierząt w badaniach naukowych NIK z 2016 r. zawarto informacje o stanowiskach panelu ekspertów w tej sprawie – dzieląc ich na obrońców praw zwierząt oraz przedstawicieli środowiska naukowego, więc stoją w opozycji. Podkreśla to fakt, że występuje pewien konflikt interesów tych grup oraz obopólna stygmatyzacja ich skrajnych poglądów. W rezultacie eksperymetatorzy wskazali, iż opowiadają się za dobrostanem zwierząt, a pojawiające się przypadki cierpienia lub stresu są wynikiem błędu metodologicznego, zaś udział zwierząt w badaniach nie tylko ma przeniesienie na późniejsze leczenie ludzi, ale i samych zwierząt. Minister Nauki i Szkolnictwa Wyższego w odpowiedzi na powyższe podkreślił, iż implementacja przepisów Dyrektywy 2010/63/UE i danie możliwości występowania w roli pokrzywdzonego w postępowaniach sądowych organizacjom chroniącym prawa zwierząt są kompromisem pomiędzy nimi a naukowcami [18].

Pojawienie się zainteresowania ochroną zwierząt kręgowych oraz głowonogami i formami płodowymi ssaków (w ostatniej jednej trzeciej okresu rozwoju) wykorzystywanymi w celach doświadczalnych i naukowych na szczeblu międzynarodowym zaowocowało wprowadzeniem przez Parlament Europejski i Radę bardziej rygorystycznych i przejrzystych środków w doświadczeniach. Nie zanegowano jednak możliwości występowania u zwierząt bólu, cierpienia, dystresu lub trwałych uszkodzeń – podniesiono standardy opieki i wzięto pod uwagę rangę wiedzy naukowej. Celem dyrektywy nie było obranie kierunku w kierunku całkowitego wprowadzenia procedury dążącej do zastąpienia i zakazania śmierci jako punktu końcowego procedury; choć zarówno zastąpienie, ograniczenie, jak i udoskonalenie uznano za jak najbardziej pożądane, to niemożliwe do wyeliminowania, biorąc pod uwagę potrzeby człowieka, samych zwierząt, wpływ na środowisko, w szczególności jeśli badań tych nie można przeprowadzić inaczej. Co więcej, wobec aktualnego stanu wiedzy za niezbędne do badań biomedycznych z niewymiernymi korzyściami dla człowieka uznano zwierzęta naczelne. Ich udział powinien stanowić przewagę w sferze badań podstawowych – wśród których wymieniono właśnie zabieg ksenotransplantacji (przy potencjalnym zagrożeniu życia człowieka, przypadku, w którym zauważalny jest wpływ na jego codzienne życie, w przewlekłej niepełnosprawności). Ponadto zabieg ksenotransplantacji, a więc prze-

szczępienia narządu w sytuacji, gdy jego odrzucenie prawdopodobnie spowoduje znaczny dystres lub pogorszenie ogólnego stanu zwierzęcia uznano z założenia za doświadczenie o dotkliwym stopniu szkodliwości [19].

W prawie krajowym zaimplementowano kilka wiodących aktów odnoszących się do badań na zwierzętach i udziału zwierząt w nauce i edukacji. Są nimi przede wszystkim: ustawa o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych i edukacyjnych [20], ustawa o ochronie zwierząt [21], ustawa o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt [22]. Drogą rozporządzenia określono m.in. sposób szkolenia, praktyk i stażu osób wykonujących czynności związane z wykorzystaniem zwierząt w celach naukowych lub edukacyjnych [23], przebieg wpisu do wykazu jednostek doświadczalnych [24], funkcjonowanie krajowej i lokalnych komisji etycznych ds. doświadczeń na zwierzętach [25], szczegółowe wymagania weterynaryjne dla niektórych gatunków zwierząt [26], gatunki niebezpieczne [27] czy zasady ochrony zwierząt podczas transportu [28]. Żadne ze wskazanych źródeł prawa nie normuje terapii eksperymentalnych u zwierząt w sytuacji, gdy lekarz weterynarii chce podjąć się niestandardowego leczenia wykraczającego poza utrwalone schematy leczenia i badań. Niejako swobodę w działaniu i podejmowaniu decyzji daje mu ustawa o zawodzie lekarza weterynarii i izbach lekarsko-weterynaryjnych wskazująca na otwartą listę przypisanych do wykonywania tego zawodu czynności [29].

Pojawia się zatem pytanie, w którym momencie można mówić o wykonywaniu procedury i przeprowadzaniu doświadczenia, a w którym o usłudze weterynaryjnej w rozumieniu ustawy o zakładach leczniczych dla zwierząt [30]. Do tej zalicza się ogólnie wskazane zadania: badanie stanu zdrowia, rozpoznawanie, zapobieganie i zwalczanie chorób oraz leczenie zwierząt [31]. Ustawa o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych nie odnosi się do zadań wyznaczonych dla zakładów leczniczych dla zwierząt ani do klinicznych badań weterynaryjnych [32].

Kliniczne badania weterynaryjne uregulowane zostały ustawą dotyczącą prawa farmaceutycznego, oddzielając produkty lecznicze weterynaryjne od ludzkich i sprowadzając Dobrą Praktykę Kliniczną do zapewnienia międzynarodowych standardów etycznych oraz jakości samych badań produktów leczniczych wobec bezpieczeństwa zwierząt i ludzi (w szczególności personelu i konsumenta żywności pochodzenia zwierzęcego) oraz środowiska [33]. Ustawa o wykorzystaniu zwierząt w celach naukowych i edukacyjnych zawężyła też grupę zwierząt laboratoryjnych do określonych gatunków (w tym m.in. kota, psa czy zwierząt naczelnych), kwalifikując procedurę do czynności powodującej u zwierzęcia ból co najmniej równy bólowi po ukłuciu igłą, rozumiejąc doświadczenie jako program badawczy obejmujący procedurę lub procedury (o charakterze naukowym lub edukacyjnym). Co do zasady – te przeprowadza się w ośrodkach. Wykonywaniu procedur przypisuje się też określone cele – badań podstawowych, aplikacyjnych, zachowawczych w ochronie gatunkowej, dla medycyny sądowej; w celu zapewnieniu dobrostanu i poprawy chowu i hodowli zwierząt oraz opracowywania i produkcji produktów leczniczych, ochrony środowiska, a także jako pomoc w kształceniu wyższym oraz szkoleniach zawodowych [34]. Nie ujęto tu możliwości indywidualnego przypadku, co może być kluczowe, jeśli lekarz weterynarii podejmuje się jednostkowych zabiegów o charakterze eksperymentalnym w ramach usługi, a jednocześnie może być zatrudniony jako eksperymentator. Z perspektywy naukowca, ale i klinicysty – jeśli chce on opublikować doniesienie o udanie przeprowadzonym zabiegu

o takim charakterze, to często wymaga się od niego uzyskania zgody odpowiednich komisji. Pomimo że działanie to nie jest spójne z definicją ani badania klinicznego, ani doświadczenia, ani procedury. Co więcej, zabieg taki mógł być już wykonany ze względu na zagrożenie życia lub zdrowia zwierzęcia, co stawia komisję przed faktem dokonanym.

W przypadku medycyny człowieka struktura rynku badań klinicznych i biomedycznych badań naukowych wygląda odmiennie i jest usystematyzowana bardziej dookreślonymi przepisami prawa. Nadto dla badań klinicznych wykorzystuje się testy komórkowe (u zwierząt na etapie badań przedklinicznych – są one często warunkiem do rozpoczęcia procedury i kolejnych etapów badań w ogóle).

W badaniach klinicznych człowieka najważniejszym celem jest troska o leczenie chorych, w ramach czego dąży się do stałego rozwoju metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz opracowywania nowych leków i środków leczniczych itd. [35]. Ośrodki medyczne wyposażone są w wyspecjalizowane zespoły badawcze, infrastrukturę i organizację. Pacjenci posiadają wiele korzyści wynikających z wzięcia udziału w badaniu – przez co mogą otrzymać dostęp do lepszej opieki medycznej lub nawet jedyne dostępne dla nich leczenie. Należy podkreślić też fakt, że Polska jest krajem bardzo atrakcyjnym dla prowadzenia działalności badawczo-rozwojowej, zapewniając wielu pacjentów spełniających kryteria włączenia [36]. Dla badań klinicznych ludzkich prowadzona jest CEBK (Centralna Ewidencja Badań Klinicznych) o krajowym zasięgu, podlegająca Urzędowi Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [37]. Szerszą definicją niż badanie kliniczne w medycynie jest tzw. badanie biomedyczne, zarezerwowane dla człowieka – ma na celu odkrycie lub potwierdzenie farmakokinetycznych i farmakodynamicznych skutków zastosowania określonych produktów leczniczych, stwierdzenie działań niepożądanych, zbadanie wchłaniania, dystrybucji i metabolizmu oraz wydalania, a także sprawdzenie bezpieczeństwa lub skuteczności zastosowania tych produktów [38].

Z dniem 1 stycznia 2021 r. wraz z nowelizacją przepisów ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentyisty weszła zmiana dotycząca eksperymentów medycznych. W jej zapisach wskazuje się, że eksperyment medyczny może być eksperymentem leczniczym albo badawczym. Odpowiednie definicje i zasady związane z eksperymentami ujęto w całym rozdziale ustawy – co jest znaczącą różnicą w regulacjach zarezerwowanych dla wykonywania tego zawodu względem tych dla lekarza weterynarii [39]. Wskazuje to na asymetrię podejścia ustawodawcy do roli lekarza i lekarza weterynarii wobec ich pacjentów (czy to ludzi, czy zwierząt). Poprzez brak regulacji w zakresie eksperymentu na pacjencie zwierzęcym system prawny zrzuca ciężar odpowiedzialności na lekarzy weterynarii za podejmowane decyzje, co może przekładać się na opinię o ich niekompetencji i podważać zaufanie publiczne. Osoba, która wykorzystuje zwierzęta w procedurach – zwana w przepisach użytkownikiem – co prawda musi odbyć odpowiednie szkolenie, a niektóre z zadań przypisane są tylko i wyłącznie praktyce lekarsko-weterynaryjnej, jednak nie jest to jednoznaczne z praktyką funkcjonowania całego ośrodka w strukturze organizacyjnej opartej na personelu weterynaryjnym.

Podmiot prowadzący działalność w zakresie wykorzystywania zwierząt do celów naukowych lub edukacyjnych (ośrodek) musi zawrzeć umowę o świadczenie usług z lekarzem weterynarii [40]. Rolę lekarza weterynarii uwzględniono w podejmowaniu

decyzji o pozostawieniu przy życiu lub uśmierceniu po zakończeniu procedury [41]. Wskazano też, że jeśli wykorzystuje się zwierzęta inne niż laboratoryjne lub gospodarskie, to decyzję taką może podjąć osoba, która posiada kwalifikacje w zakresie znajomości anatomii, fizjologii i zachowań tych gatunków [42]. Lekarz weterynarii może decydować też o ponownym wykorzystaniu zwierzęcia (po jego zbadaniu) [43]. Opieka sprawowana nad zwierzętami utrzymywanymi w ośrodku musi spełniać pewne kryteria wynikające z ustawy o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych – jednak nie musi odpowiadać za nią osoba, która ukończyła studia lekarsko-weterynaryjne [44]. Weterynarz współpracuje z personelem w szczególności w zakresie zadań związanych z zapewnieniem dobrostanu [45]. W rozporządzeniu MNiSW w sprawie szkoleń, praktyk i staży dla osób wykonujących czynności związane z wykorzystywaniem zwierząt do celów naukowych lub edukacyjnych nie wskazano też, że ich uczestnikiem może być wyłącznie lekarz weterynarii [23].

Czerpanie korzyści klinicznych z podstawowych odkryć naukowych z udziałem zwierząt jest obarczone skomplikowaną procedurą prawno-administracyjną. Bez względu na wszelkie trudności coraz częściej pojawiają się doniesienia naukowe i wnioski doświadczeń, które zawierają w sobie określenie „medycyna translacyjna”. Mogą wskazywać one nie tylko na badania przeprowadzone z użyciem zwierząt, ale też przełożenie efektów prac laboratoryjnych (z poziomu molekularnego i biologii komórki, tkanek i organów) na medycynę człowieka. Dziedzina ta nie jest nowością, jej założenia promowali już XIX-wieczni badacze [46]. Należy podkreślić, że duży rozwój badań w medycynie translacyjnej powinien przede wszystkim służyć choremu, a nie samym odkryciom. Zwłaszcza gdy medycyna translacyjna wychodzi już poza środowisko akademickie – pojawiają się badania mające na celu komercjalizację produktu i przeniesienie go do środowiska przemysłowego. Brak spójności między badaniami przedklinicznymi a praktycznym zastosowaniem odkryć oraz poprawnej komunikacji na linii łączącej różnych naukowców zajmujących się odmiennymi płaszczyznami badań, rozbieżność w procesach biologicznych zwierząt i ludzi – prowadzą do zmniejszenia skuteczności przeniesienia odkryć z modeli doświadczalnych na człowieka [47].

Ponieważ medycynę translacyjną uznano za bardzo zyskowy obszar dla konsorcjów, a nawet całych systemów ochrony zdrowia – zaczęto otwierać ośrodki zorientowane tylko na takie badania. Zwłaszcza przy uniwersytetach w kooperacji ze szpitalami klinicznymi, tak by implementacja była możliwa i jak najbardziej skuteczna [47]. Tę zależność można także zaobserwować w medycynie weterynaryjnej, jednak zdecydowanie niespójność przepisów i zaniedbanie ustawodawcy w tej kwestii sprawiają, iż ich organizacja i całe przedsięwzięcie rozwija się o wiele wolniej – przy już dużej presji rynku i konkurencji.

5. Podsumowanie

Zebrane dane literaturowe, analiza norm oraz badanie opinii społecznej ukazują złożoność problematyki transplantacji weterynaryjnej w świetle prawa, moralności, etyki i aspektów medycznych. Wychodząc z głównego problemu, jakim jest brak bezpośrednich regulacji w tematyce transplantacji w prawie weterynaryjnym oraz możliwości, jakie daje współczesna medycyna człowieka oraz zwierząt – należy się zastanowić nad ich konsekwencjami w najbliższej przyszłości. W badaniu opinii społecznej można zauważyć niespójność w wielu kwestiach. Z jednej strony wymaga ona po-

dejsia do zwierząt w sposób uznający zasady moralne i etykę, podążający kierunkiem znanych norm w medycynie człowieka, a z drugiej mimo wszystko akcentuje różnice między człowiekiem a zwierzętami i ich prawami.

Dlatego też w tej kwestii dużo wnosi spojrzenie na regulacje wobec transplantologii weterynaryjnej z perspektywy norm dla badań klinicznych i biomedycznych badań naukowych stosowanych u ludzi. Tworzenie standardów na wzór przepisów mających zastosowanie w medycynie człowieka jest dobrym kierunkiem dla etycznego wykorzystania zwierząt w badaniach i eksperymentach. Należy mieć jednak na uwadze transplantacje nie tylko w ujęciu ogólnego zagadnienia przeszczepiania niezbędnych dla życia narządów, ale już poczynionych prób i wykonywanych zabiegów oraz wskazania dla nich pewnych granic przy jednocześnie ogromnych szansach rozwoju. Skutkami rozbieżności w stosowanym prawie wobec weterynarii i medycyny człowieka, w szczególności w zakresie badań i eksperymentów, są też wymierne różnice dla kształtowania się konkurencyjności oraz degradacja kwalifikacji lekarzy weterynarii względem sprawowania nadzoru i opieki w badaniach przedklinicznych z wykorzystaniem zwierząt, sprowadzając to do świadczenia usług – co, choć nie powinno, realnie może wpływać na ich jakość.

Literatura

1. Goettel M., *Sytuacja zwierzęcia w prawie cywilnym*, LEX, Warszawa 2013, s. 23-49.
2. Art. 1 pkt 1, ppkt f i art. 2 pkt 10 ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt (Dz. U. z 2020 r., poz. 1421 z późn. zm.).
3. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r., poz. 2021).
4. Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz. U. z 2020 r., poz. 2134 z późn. zm.).
5. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE.
6. Olszewski W., *Przeszczepianie wątroby*, Repozytorium Cyfrowe Instytutów Naukowych, 1976 [data dostępu: 7.10.2021].
7. Listos P., Panasiuk-Flak K., *Aspekty prawne transplantacji narządów w medycynie człowieka oraz medycynie weterynaryjnej*, *Życie Weterynaryjne*, 93(3), 2018, s. 149-152.
8. Kowalski T., *Kodeks etyczny a kształtowanie zasad etycznych w administracji*, *Studia Lubuskie. Prace Instytutu Prawa i Administracji PWSZ w Sulechowie*, 2005, s.100-107.
9. Art. 6 ustawy z dnia 21 sierpnia 1997 r. o ochronie zwierząt (Dz. U. z 2020 r., poz. 638 z późn. zm.).
10. Art. 27 ustawy z dnia 21 sierpnia 1997 r. o ochronie zwierząt (Dz. U. z 2020 r., poz. 638 z późn. zm.).
11. Art. 34 ustawy z dnia 21 sierpnia 1997 r. o ochronie zwierząt (Dz. U. z 2020 r., poz. 638 z późn. zm.).
12. Art. 35 ustawy z dnia 21 sierpnia 1997 r. o ochronie zwierząt (Dz. U. z 2020 r., poz. 638 z późn. zm.).
13. Szczepankiewicz B., Sławuta P., Jonkisz P., Brzozowska M., Paślowska U., *Agnezja nerki u psa – opis przypadku*, *Życie Weterynaryjne*, 93(2), 2018, s. 111-114.
14. Art. 22 Kodeksu Etyki Lekarza Weterynarii.
15. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE z dnia 22 września 2010 r. w sprawie ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych.

16. Ustawa z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1331, 2338 z późn. zm.).
17. Mamzer H., *Dylematy etyczne wobec transplantacji organów u zwierząt*, *Życie Weterynaryjne*, 93(3), 2018, s.145-146.
18. Informacja o wynikach kontroli NIK, KNO.410.005.00.2016. Wykorzystanie zwierząt w badaniach naukowych, Departament Nauki, Oświaty i Dziedzictwa Narodowego, 2017.
19. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE z dnia 22 września 2010 r. w sprawie ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych.
20. Ustawa z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1331, 2338 z późn. zm.).
21. Ustawa z dnia 21 sierpnia 1997 r. o ochronie zwierząt (Dz. U. z 2020 r. poz. 638 z późn. zm.).
22. Ustawa z dnia 11 marca 2004 r. o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt (Dz. U. z 2020 r., poz. 1421 z późn. zm.).
23. Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 5 maja 2015 r. w sprawie szkoleń, praktyk i staży dla osób wykonujących czynności związane z wykorzystaniem zwierząt do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r., poz. 185 z późn. zm.).
24. Rozporządzenie Ministra Nauki i Informatyzacji z dnia 29 lipca 2005 r. w sprawie wzoru wniosku o wpisanie do wykazu jednostek doświadczalnych uprawnionych do przeprowadzania doświadczeń na zwierzętach (Dz. U. z 2005 r., nr 153, poz. 1274 z późn. zm.).
25. Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 5 maja 2015 r. w sprawie Krajowej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach oraz lokalnych komisji etycznych do spraw doświadczeń na zwierzętach (Dz. U. z 2015 r., poz. 603 z późn. zm.).
26. Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 15 stycznia 2015 r. w sprawie szczegółowych wymagań weterynaryjnych mających zastosowanie do niektórych gatunków zwierząt (Dz. U. z 2015 r., poz. 98 z późn. zm.).
27. Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 3 sierpnia 2011 r. w sprawie gatunków zwierząt niebezpiecznych dla życia i zdrowia ludzi (Dz. U. z 2011 r., nr 173, poz. 1037 z późn. zm.).
28. Rozporządzenie Rady (WE) Nr 1/2005 z dnia 22 grudnia 2004 r. w sprawie ochrony zwierząt podczas transportu i związanych z tym działań oraz zmieniające dyrektywę 64/432/EWG i 93/118/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 1255/97.
29. Ustawa z dnia 21 grudnia 1990 r. o zawodzie lekarza weterynarii i izbach lekarsko-weterynaryjnych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1140 z późn. zm.).
30. Ustawa z dnia 18 grudnia 2003 r. o zakładach leczniczych dla zwierząt (Dz. U. z 2019 r., poz. 24 z późn. zm.).
31. Art. 2 ust. 1 pkt. 1, 2 i 3 ustawy z dnia 18 grudnia 2003 r. o zakładach leczniczych dla zwierząt (Dz. U. z 2019 r., poz. 24 z późn. zm.).
32. Art. 1 ust. 2 ustawy z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1331, 2338 z późn. zm.).
33. Art. 2 pkt 3e, 6a ustawy z dnia 6 września 2001 r. o prawie farmaceutycznym (Dz. U. z 2021 r., poz. 1977).
34. Art. 2 ust.1 pkt 6 i 7 oraz art. 3 ustawy z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1331, 2338 z późn. zm.).
35. Ślęczek-Czakon D., *Etyczne problemy badań klinicznych produktu leczniczego*, *Zeszyty Naukowe. Organizacja i Zarządzanie*, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, 2018, s. 609-621.
36. Tańska E., *Logistyczno-prawne aspekty prowadzenia badań klinicznych w Polsce*, *Letters in Oncology Science*, 13(3), 2016, s. 51-57.
37. Stat.gov.pl [data dostępu: 13.09.2021].

38. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) Nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE.
39. Rozdz. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2021 r., poz. 790, 1559, 2232 z późn. zm.).
40. Art. 23 ustawy z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1331, 2338 z późn. zm.).
41. Art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1331, 2338 z późn. zm.).
42. Art. 11 ust. 3 ustawy z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1331, 2338 z późn. zm.).
43. Art. 12 ust. 1 ustawy z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1331, 2338 z późn. zm.).
44. Art. 20 ustawy z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1331, 2338 z późn. zm.).
45. Art. 25 ust. 6 ustawy z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1331, 2338 z późn. zm.).
46. Kordas P., *Co medycyna translacyjna ma wspólnego z codzienną pracą lekarza rodzinnego?*, Family Medicine & Primary Care Review, 13(2), 2011, s. 322-324.
47. Guzik T., *Medycyna translacyjna – czyli z laboratorium do łóżka chorego i z powrotem*, Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych, 59(1-2), 2010, s. 257-262.

Problemy transplantologii weterynaryjnej w kontekście prawa i opinii społecznej oraz wybrane zagadnienia medycyny translacyjnej

Streszczenie

Istniejące różnice między prawem weterynaryjnym i prawem medycznym dały efekt znacznego zróżnicowania podejścia organizacyjno-funkcjonalnego w zakresie badań klinicznych i biomedycznych badań naukowych z udziałem ludzi i zwierząt. Pomimo że medycyna translacyjna oddziałuje na obie te grupy, dążąc do transferu nauki od zwierząt do człowieka i odwrotnie, to komercjalizacja i możliwości odkryć są dysproporcjonalne dla lekarzy i lekarzy weterynarii. Przykładem może być rozwój transplantologii i same możliwości jej wykorzystania w praktyce weterynaryjnej. Istnieją podzielone zdania względem legalności wykonywania niektórych zabiegów eksperymentalnych u zwierząt w ogóle. Równie rozbieżna jest opinia społeczna grupy ankietowanych, którzy wzięli udział w badaniu na cel tej pracy.

Wychodząc z ogólnego zarysu problemu transplantacji w weterynarii, poruszono też wybrane zagadnienia medycyny translacyjnej wobec ludzi i zwierząt.

Słowa kluczowe: weterynaria, odpowiedzialność prawna, innowacje, badania

Problems of veterinary transplantology in the context of law and social opinion with selected issues of translational medicine

Abstract

The existing differences between the veterinary law and the medical law resulted in a significant diversification of the organizational and functional approach in the field of clinical trials and biomedical research involving humans and animals. Although translational medicine affects both of these groups, seeking to transfer science from animals to humans and vice versa, commercialization and discovery opportunities are unequal for doctors and veterinarians. An example is the development of veterinary transplantology, on which there are divided opinions as to the legality of certain procedures. The social opinion of the group of respondents who took part in the study for the purpose of this work is equally divided.

From the general outline of the problem of transplantation in veterinary medicine, selected issues of translational medicine for humans and animals were also discussed.

Keywords: veterinary, legal liability, innovation, research

Komórki macierzyste z krwi pępowinowej i szpiku kostnego – porównanie procedur ich pobierania, charakterystyki oraz możliwości terapeutycznych

1. Wprowadzenie do tematyki pracy

Temat komórek macierzystych jest domeną interdyscyplinarną, która obejmuje medycynę, biologię molekularną, a także genetykę czy narzędzia statystyczne. Historia badań nad nimi ma już ponad sto lat. Termin komórka macierzysta był użyty po raz pierwszy pod koniec XIX wieku, kiedy to oznaczał komórki zaangażowane w produkcję komórek rozrodczych. Od tamtych czasów definicja uległa ewolucji i obecnie oznacza komórki, *które zdolne są do samoodnowy, jak i do różnicowania się w różne typy komórek dojrzałych* [1].

W ostatnich latach dzięki mocy przekazów internetowych na popularności zyskało hasło: komórki macierzyste z krwi pępowinowej – w kontekście jej bankowania, zarówno w sektorze prywatnym, jak i publicznym. W rozdziale tym podjęto próbę rozstrzygnięcia sporu o to, czy warto bankować krew pępowinową oraz powiązane struktury, czy jednak dla celów terapeutycznych (m.in. leczenia nowotworów układu białokrwinkowego) wystarczające jest zastosowanie przeszczepienia szpiku kostnego. Starano się również porównać specyfikę, wady i zalety bankowania krwi pępowinowej publicznie i prywatnie. Analizie poddano dane literaturowe pochodzące z wybranych publikacji i podręczników. Oprócz tego rozdział ten ma zadanie dydaktyczne – przybliżenie informacji dotyczących banków komórek macierzystych oraz możliwości terapeutycznych, jakie te komórki dają.

2. Odrobina historii oraz statystyki

Komórki macierzyste z krwi pępowinowej zostały po raz pierwszy użyte w praktyce klinicznej w 1988 roku, kiedy Eliane Gluckman z powodzeniem dokonała przeszczepu tych komórek u 6-letniego chłopca z anemią Fanconiego. Wówczas komórki macierzyste pochodziły z krwi pępowinowej siostry chorego. Eliane Gluckman z pomocą Hala Broxmeyera wykazała, że krew pępowinowa może być wykorzystywana jako źródło krwiotwórczych komórek macierzystych [2]. Warto wspomnieć, że jeszcze do początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku krew pępowinowa i powiązane struktury traktowane były wyłącznie jako odpad medyczny. W 1993 roku w Karolinie Północnej Joanne Kurtzberg wykonała po raz pierwszy zabieg przeszczepienia krwi pępowinowej od niespokrewnionego dawcy, co jednocześnie było pierwszym w historii przeszczepem krwi pępowinowej od dawcy haploidentycznego, tzn. zgodnego w 50% w układzie HLA (ang. *human leukocyte antigens*).

¹ justyna.kuciel@student.uj.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe Humanistyki Medycznej, Wydział lekarski, kierunek lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, <https://www.cm-uj.krakow.pl/>.

² mateusz.l.wylaz@student.uj.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe Humanistyki Medycznej, Wydział lekarski, kierunek lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, <https://www.cm-uj.krakow.pl/>.

W 1992 roku powstał pierwszy na świecie bank krwi pępowinowej. Pierwszego w Polsce przeszczepienia izolowanej krwi pępowinowej dokonał 12 października 2000 roku w Poznaniu zespół prof. Jacka Wachowiaka [3]. Krew do tego przeszczepu pochodziła z Banku Krwi Pępowinowej w Warszawie. Wcześniej w Dolnośląskim Centrum Transplantacji Komórkowych we Wrocławiu wykonywano zabiegi przeszczepiania krwi pępowinowej w połączeniu ze szpikiem kostnym. Natomiast pierwszego allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego w Polsce dokonał 28 listopada 1984 roku zespół prof. Wiesława W. Jędrzejczaka [3].

Według danych pochodzących z New York Blood Center – jak dotąd na świecie wykonano około 40 tysięcy zabiegów przeszczepienia krwi pępowinowej (dane na 2017 rok) [4]. Ze względu na postęp w wykorzystaniu krwi pępowinowej znaczącą rolę odgrywa sieć ośrodków EuroCord, która jest grupą badawczą zajmującą się przeszczepianiem krwi pępowinowej i innowacyjną terapią chorób nowotworowych, a także opracowywaniem nowych wskazań do terapii komórkami macierzystymi. Jak dotąd w ośrodkach tej sieci, w tym w MonoCord (ośrodek z siedzibą w Monako), wykonano przeszczepy u ponad 11 tysięcy pacjentów, przy czym 64% stanowiło przeszczepienie tylko pojedynczej jednostki krwi pępowinowej, 20% dwóch jednostek, natomiast w pozostałych przypadkach wykorzystano m.in. mieszany przeszczep ze szpikiem kostnym [3].

3. Rodzaje komórek macierzystych obecnych w szpiku kostnym oraz w krwi pępowinowej

Biorąc pod uwagę potencjał komórek macierzystych do różnicowania się, można podzielić je na komórki macierzyste: totipotencjalne, pluripotencjalne, multipotencjalne, oligopotencjalne i unipotencjalne (komórki zostały wymienione w kolejności zmniejszającego się potencjału do różnicowania) [4]. Do komórek multipotencjalnych należą m.in. mezenchymalne komórki macierzyste obecne w sznurze pępowinowym, łożysku, tkankach okołonaczyniowych oraz płynie owodniowym. Ze względu na źródło pochodzenia komórki macierzyste mogą być podzielone na embrionalne komórki macierzyste, dorosłe komórki macierzyste oraz płodowe komórki macierzyste. Warto wspomnieć, iż płodowe komórki macierzyste nie są kontrowersyjne etycznie (w porównaniu do komórek embrionalnych), jeśli pobierane są w okresie okołoporodowym. W zastosowaniu klinicznym obecnie znajduje się tylko jeden rodzaj komórek macierzystych, pochodzących ze szpiku kostnego, tj. hematopoetyczne komórki macierzyste, które zdolne są do hematopoezy, czyli procesu krwinkotwórczego [5]. Oprócz tego w szpiku kostnym obecne są również komórki zrębowe szpiku kostnego, w tym dorosłe mezenchymalne komórki macierzyste i multipotencjalne dorosłe komórki progenitorowe, które są zdolne do wieloliniowego różnicowania. Znajdują się tam też śródbłonkowe komórki progenitorowe [6]. Natomiast w sznurze pępowinowym obecne są liczne rodzaje komórek macierzystych, jak hematopoetyczne, endotelialne, mezenchymalne, epitelialne komórki macierzyste. Niestety, obecnie medycyna nie jest na tyle rozwinięta, aby wykorzystywać w pełni potencjał wszystkich tych rodzajów komórek ze sznura pępowinowego.

W tej pracy skupiono się głównie na hematopoetycznych komórkach macierzystych ze względu na fakt, iż są to komórki wykorzystywane klinicznie i na tej podstawie najpewniej można porównać krew pępowinową oraz szpik kostny jako źródła komórek

macierzystych. Hematopoetyczne komórki macierzyste były pierwszym odkrytym rodzajem komórek macierzystych. Znajdują się one w szpiku kostnym, a ten z kolei w jamie szpikowej kości, głównie kości płaskich czy długich [3]. Obecne są one również w krwi obwodowej, jak i krwi pępowinowej. Jednak, aby pobrać odpowiednią ich ilość z krwi obwodowej człowieka, musi zostać zastosowana stymulacja szpiku do wytworzenia i uwolnienia na obwód odpowiedniej ilości komórek macierzystych koniecznych do wykonania udanego przeszczepu. Hematopoetyczne komórki macierzyste są zdolne do wytworzenia wszystkich komórek obecnych we krwi, w tym komórek układu odpornościowego.

Oprócz opisanego hematopoetycznych komórek macierzystych, w pracy wspomniano także o mezenchymalnych komórkach macierzystych, które cechują się większym przyszłym potencjałem terapeutycznym. Możliwe są one do wyizolowania ze sznura pępowinowego, ale także ze szpiku kostnego.

Komórki macierzyste ze szpiku, należące do dorosłych komórek macierzystych, mają dwie charakterystyczne cechy: plastyczność, czyli zdolność komórek do rozszerzania swojego potencjału różnicowania poza tkankę, z której pochodzą oraz zdolność do transdyferencji, w której jeden typ komórki przechodzi bezpośrednio w inny [4], np. transdyferencja komórek wątroby do komórek trzustki i odwrotnie. Również komórki macierzyste z krwi pępowinowej i sznura pępowinowego mają charakterystyczne dla siebie cechy, jak możliwości produkcji czynników wzrostu działających auto- i parakrynnie czy wyższe zdolności proliferacyjne w porównaniu do szpikowych komórek macierzystych. Posiadają one również dłuższe telomery niż komórki macierzyste ze szpiku kostnego, a także wykazują w porównaniu z nimi wyższe tempo proliferacji. Ważną cechą ze względu na zastosowanie kliniczne pępowinowych komórek macierzystych, która sprawia, że są one bardziej dostępne niż szpikowe komórki macierzyste, jest tzw. „dostępność z półki”, czyli z banku komórek macierzystych.

4. Banki komórek macierzystych: prywatne a publiczne

Bankowanie krwi pępowinowej w Polsce możliwe jest na dwa sposoby, ze względu na to, kto będzie właścicielem materiału oraz płatnikiem procedury pobrania, jak i bankowania krwi pępowinowej, sznura pępowinowego i łożyska. W sektorze prywatnym, zwanym inaczej „bankowaniem komercyjnym”, wszystkie koszty procedury pobrania materiału, jak i jego przechowywania ponoszą rodzice dziecka. Oni również pozostają właścicielami pobranego materiału do osiągnięcia przez dziecko pełnoletności. Natomiast w przypadku bankowania publicznego koszty ponosi państwo albo publiczny bank krwi pępowinowej. Dane o takiej krwi pępowinowej umieszczone są w ogólnosięciowym rejestrze Światowego Stowarzyszenia Dawców Szpiku (BMDW, ang. *Bone Marrow Donors Worldwide*) [7].

Jeśli chodzi o wykorzystanie krwi pępowinowej, to w przypadku bankowania prywatnego może z niej skorzystać dziecko, które jest dawcą, jego rodzeństwo lub też inni członkowie rodziny. W przypadku banku publicznego – krew wykorzystywana jest dla biorcy niespokrewnionego. Jeśli chodzi o koszty procedury wszczepienia materiału z banku – w przypadku komercyjnym nie ma dodatkowych nakładów pieniężnych. Natomiast w przypadku konieczności przeszczepienia krwi pępowinowej z banku publicznego – ośrodek transplantacyjny powinien zapłacić bankowi publicznemu opłatę związaną m.in. z posiadaniem krwi pępowinowej.

Jednak naukowcy podkreślają, że nie zawsze korzystne jest przeszczepienie autologicznej krwi pępowinowej. Chodzi tutaj o sytuację, gdy u dziecka wystąpi białaczka, wówczas podanie allogenicznego przeszczepu krwi pępowinowej spowoduje, korzystną w tym przypadku, reakcję przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. *graft-versus-host disease*), która prowadzi do niszczenia patologicznego układu białokrwinkowego biorcy i jego zastąpienia układem dawcy.

Według danych z Polskiego Banku Komórek Macierzystych prawdopodobieństwo wykorzystania krwi pępowinowej dla dziecka, od którego została ona pobrana, wynosi 1:20 000 w kontekście „bankowania komercyjnego”. Porównując to do statystyk dla banków publicznych – prawdopodobieństwo wykorzystania krwi dla osoby niespokrewnionej jest około 900 razy wyższe i wynosi ono 1:22 [8].

Należy powiedzieć jeszcze, że komórki macierzyste z krwi pępowinowej i sznura pępowinowego dają nadzieję na wykorzystanie w przyszłości w medycynie regeneracyjnej. Jednak obecnie medycyna nie jest jeszcze na tyle rozwinięta, aby móc wykorzystać takie możliwości.

5. Porównanie procedur pobrania i przetwarzania komórek macierzystych z krwi pępowinowej i sznura pępowinowego oraz szpiku kostnego

Procedura pobrania krwi pępowinowej i sznura pępowinowego jest bezbolesna w porównaniu do pobrania komórek macierzystych ze szpiku kostnego. Zabieg pobrania krwi pępowinowej i sznura pępowinowego trwa około 10 min. Krew pępowinowa może być pobrana przed porodem łożyska *in utero* lub po dostarczeniu łożyska *ex utero*. Procedura *in utero* jest lepsza, jeśli chodzi o objętość pobieranej krwi, ze względu na ściskanie łożyska przez matkę. Rzeczywiście, dane z badań porównawczych sugerują, że wyższe objętości krwi pępowinowej i większe ilości komórek jednojądrzastych uzyskuje się za pomocą techniki *in utero* [9].

Procedura pobrania materiału podczas porodu wygląda tak, że około pięć minut przed wydalaniem łożyska krew jest pobierana przy użyciu strzykawki lub plastikowego worka na krew, a następnie tkanka sznura pępowinowego jest odpowiednio przygotowywana do przechowywania. Zaleca się pobranie 80-90 ml krwi pępowinowej oraz odcinek długości 20-25 cm sznura pępowinowego.

Istnieją przeciwwskazania do procedury pobrania tkanek pępowinowych podczas porodu, do których należą: poród przedwczesny, poważne powikłania położnicze u matki, zamartwica okołoporodowa, rzucałka ciężarnych, zatrzymanie akcji serca. Warto wspomnieć, iż istnieją również czynniki, które mają wpływ na objętość pobranego materiału. Są to czynniki: matczyne – wiek, liczba ciąż i palenie; położnicze – cięcie cesarskie, długość porodu i stres porodowy; a wreszcie noworodkowe – okres ciąży, masa urodzeniowa, długość pępowiny.

Należy zaznaczyć, że jednymi z najważniejszych czynników wpływających na objętość materiału oraz na zawartość w nim komórek macierzystych są: sposób wykonania procedury pobrania oraz przetwarzania materiału. Wyróżniamy trzy rodzaje metod przetwarzania krwi pępowinowej:

- ręczne;
- automatyczne;
- półautomatyczne [10].

Ogólnie proces przetwarzania krwi pępowinowej polega po pierwsze na oddzieleniu erytrocytów od komórek jądrzastych i progenitorów. Wykonuje się to poprzez odwirowanie i sedymentację erytrocytów, np. w procesie ręcznym. W tej metodzie dodawane są również substancje, które wspomagają proces sedymentacji, jak żelatyna czy 6% hydroksyetyloskrobia [11]. Krew pępowinowa poddawana jest również badaniu antygenów HLA, grupy krwi i analizie mikrobiologicznej. Następnie materiał ten podlega procesowi krioprezerwacji, czyli bankowaniu w temperaturze około -180°C (w ciekłym azocie).

Sznur pępowinowy powinien zostać przetworzony w ciągu 24 godzin od jego pobrania. Galareta Whartona ze sznura pępowinowego cięta jest na odcinki 1,5-2,5 mm i umieszczana na specjalnym podłożu, w pożywcze umożliwiającej namnażanie komórek, wraz z antybiotykami i lekami przeciwgrzybiczymi, jak amfoterycyna B. Takie komórki na specjalnym podłożu są następnie umieszczane w inkubatorze. Po namnożeniu komórek – zostają one poddane reakcjom immunohistochemicznym, które mają na celu wyodrębnienie m.in. mezenchymalnych komórek macierzystych [12].

Jeśli chodzi o porównanie kosztów procedur pobrania i bankowania krwi pępowinowej oraz szpiku kostnego, przeanalizowane źródła wskazują, iż koszty w przypadku materiału pępowinowego są niższe. Podczas „bankowania komercyjnego” cena miesięcznego abonamentu, jak i samego pobrania, waha się w przedziale 250-450 zł jednorazowo za pobranie i 50-70 zł miesięcznie za przechowywanie [8].

6. Możliwości terapeutyczne, jakie dają komórki macierzyste

Zastosowanie w klinice komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej czy ze sznura pępowinowego niesie ze sobą ogromne możliwości. Jak już zostało wcześniej wspomniane, w klinice powszechnie i na większą skalę wykorzystuje się obecnie jedynie hematopoetyczne komórki macierzyste ze szpiku kostnego. Hematopoetyczne komórki macierzyste z materiału pępowinowego są wykorzystywane w terapii takich chorób hematologicznych jak anemia sierpowatokrwinkowa [13], niedokrwistość aplastyczna [14], talasemia [15], a także w terapii hematologicznych chorób nowotworowych [16, 17]. Prowadzone są również liczne badania nad wykorzystaniem mezenchymalnych komórek macierzystych (zarówno ze szpiku, jak i ze sznura pępowinowego) w medycynie regeneracyjnej [9]. Wyniki tych badań pokazują, że mezenchymalne komórki macierzyste z krwi pępowinowej mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, udarów mózgu, cukrzycy, chorób neurodegeneracyjnych mózgu, chorób narządu wzroku, autyzmu, a ponadto mogą być przydatne przy wspomaganiu gojenia się ran. Jeśli chodzi o użycie mezenchymalnych komórek macierzystych ze szpiku w medycynie regeneracyjnej, to prowadzone były badania nad ich użyciem w leczeniu m.in. takich chorób jak niewydolność serca czy cukrzyca.

Chociaż w rozdziale tym porównywano głównie hematopoetyczne komórki macierzyste z krwi pępowinowej z tymi ze szpiku kostnego, poniżej przedstawiono szerzej porównanie użycia mezenchymalnych komórek macierzystych ze sznura pępowinowego i ze szpiku w medycynie regeneracyjnej, gdyż jest to bardzo ciekawy temat, o którym warto wspomnieć przy okazji omawiania hematopoetycznych komórek macierzystych. Wybrano choroby, które należą do najczęściej występujących w społeczeństwie polskim, jak choroby sercowo-naczyniowe oraz cukrzyca.

6.1. Komórki macierzyste w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego

Ze względu na niewielką liczbę komórek macierzystych w mięśniu sercowym, kardiomiocyty nie ulegają procesowi regeneracji po ich śmierci, np. w wyniku zablokowania naczynia wieńcowego i zawału serca [18]. Wykazano możliwość przywrócenia uszkodzonych kardiomiocytów do ich funkcji dzięki przeszczepionym mezenchymalnym komórkom macierzystym. W badaniach stwierdzono, że zastosowanie tych komórek hamowało apoptozę kardiomiocytów, stymulowało angiogenezę, hamowało zapalenie mięśnia sercowego i wykazywało aktywność terapeutyczną w eksperymentalnych modelach kardiomiopatii rozstrzeniowej [19, 20]. Jeśli chodzi o wykorzystanie komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych – przeprowadzono badanie nad ich użyciem w leczeniu niewydolności serca [21]. Wykazano, że śródbłonkowe komórki progenitorowe, które mają zdolność inicjowania neowaskularyzacji, mogą zmniejszać niedokrwienie mięśnia sercowego. W szpiku kostnym obecna jest również frakcja jednojądrzastych komórek macierzystych składająca się z różnych subpopulacji komórek, które mogą uczestniczyć w naprawie i regeneracji chorego mięśnia sercowego oraz inicjować neowaskularyzację poprzez ekspresję angiogennych czynników wzrostu [22, 23]. Wyniki przeprowadzonego badania były zachęcające, jednak wciąż konieczne jest przeprowadzenie badań na większej liczbie osób.

6.2. Komórki macierzyste w leczeniu cukrzycy

Mezenchymalne komórki macierzyste z materiału pępowinowego posiadają właściwości, które pozwalają na regenerację komórek beta wysepek trzustkowych oraz przywrócenie ich funkcjonalności w przypadku cukrzycy. Do wspomnianych wyżej właściwości należy m.in. bardzo niski poziom markerów powierzchniowych, co pozwala komórkom na pozostanie niewykrytymi przez układ odpornościowy. Jest to szczególnie korzystne w leczeniu cukrzycy typu I – ze względu na jej autoimmunologiczny charakter. Co więcej, te komórki wydzielają insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF1), który stymuluje komórki wysepek trzustkowych [14]. Dodatkowo we krwi pępowinowej można znaleźć wiele limfocytów T regulatorowych, które mogą być wykorzystane do przywrócenia obwodowej tolerancji wobec komórek beta trzustki dzięki temu, iż tłumią aktywność limfocytów autoreaktywnych [25]. Obecnie podkreśla się możliwość wykorzystania mezenchymalnych komórek macierzystych ze szpiku pępowinowego w terapii komórkowej w leczeniu cukrzycy typu I – ze względu na ich zdolność do różnicowania się *in vitro* do komórek produkujących insulinę.

W kontekście użycia mezenchymalnych komórek macierzystych ze szpiku prowadzono kilka badań nad ich wykorzystaniem w przypadku powikłań cukrzycy. Niestety, powikłania cukrzycy, takie jak mikroangiopatia czy neuropatia, mają niekorzystny wpływ na komórki macierzyste szpiku kostnego, zakłócając ich homeostazę. Dzieje się to m.in. poprzez przebudowę niszy komórek macierzystych szpiku kostnego, co polega na zwiększonej adipogenezie. Zmniejsza to stosunek masy kostnej bełczkowatej do tkanki tłuszczowej [26]. Adipocyty zakłócają funkcjonowanie niszy w jamie szpikowej m.in. przez uwalnianie mediatorów oksydacyjnych i zapalnych, aktywację szlaku AGE i modyfikację środowiska metabolicznego [27]. Jednak naukowcy przedstawiają zachęcające wyniki badań nad zastosowaniem terapii komórkowej w leczeniu takich

powikłań cukrzycy jak: retinopatia, neuropatia czy nefropatia [26]. Wciąż jednak konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań wielośrodkowych, aby jednoznacznie ocenić skuteczność terapii komórkowej w leczeniu powikłań cukrzycy.

7. Zestawienie ważnych klinicznie cech komórek macierzystych z krwi pępowinowej i powiązanych struktur oraz ze szpiku kostnego

Komórki macierzyste ze szpiku kostnego oraz ze sznura pępowinowego i krwi pępowinowej można porównać pod względem wielu cech istotnych klinicznie. W tym podrozdziale skupiono się na najważniejszych z nich. W tabeli 1 podsumowano przytoczone w tym podrozdziale cechy kliniczne komórek macierzystych z krwi pępowinowej i powiązanych struktur oraz ze szpiku kostnego.

Jeśli chodzi o objętość preparatu zawierającą odpowiednią ilość komórek macierzystych do udanego przeszczepu, to jest ona wyższa w przypadku preparatu szpiku kostnego i wynosi około 1200 ml, a w przypadku krwi pępowinowej 80-120 ml [1]. Liczba komórek macierzystych przypadających na jednostkę objętości jest większa w przypadku materiału pępowinowego. Kolejną cechą, która przemawia za komórkami macierzystymi z pępowiny jest czas potrzebny na dopasowanie, pobranie i przetwarzanie komórek macierzystych, który jest w tym przypadku krótszy niż czas potrzebny w przypadku materiału szpikowego. Ważnym atutem komórek macierzystych z krwi pępowinowej i sznura pępowinowego jest tzw. „dostępność z półki”, czyli z banku komórek macierzystych. Dzięki temu są one szybciej dostępne, gdy są potrzebne. Takie rozwiązanie nie jest wykorzystywane w przypadku szpiku kostnego.

Procedura pobrania i przeszczepienia szpiku kostnego, jak wskazują publikacje, jest droższa od procedury pobrania i przeszczepienia materiału pępowinowego. Warto wspomnieć, iż jest ona również bolesna i wymaga znieczulenia, w przeciwieństwie do bezbolesnego i szybkiego pobrania krwi pępowinowej i sznura pępowinowego. W sytuacji przeszczepienia komórek macierzystych do organizmu biorcy – czas potrzebny na wszczepienie komórek jest dłuższy w przypadku wszczepiania się komórek macierzystych z materiału pępowinowego (około miesiąca) niż ze szpiku kostnego (około 2 tygodni).

W kontekście doboru biorcy i dawcy przeszczepu komórek macierzystych – w przypadku przeszczepiania szpiku kostnego bada się 10 antygenów transplantacyjnych, a w przypadku komórek macierzystych z krwi pępowinowej – tylko 6. Pobrany materiał z komórkami macierzystymi ze szpiku kostnego od osoby dorosłej wystarcza przeciętnie dla biorcy o masie 70-80 kg, natomiast 1 porcja krwi pępowinowej pozwala na wykonanie przeszczepienia u pacjenta ważącego do około 30 kg, co w praktyce oznacza dziecko do około 12. roku życia [8]. Warto wspomnieć, że porcje krwi pępowinowej można łączyć ze sobą, szpikiem lub krwią obwodową.

Klinicznie istotnym zjawiskiem jest choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD). Ogólnie ryzyko jej wystąpienia jest wyższe w przypadku przeszczepienia szpiku kostnego. Jednak w zależności od tego, skąd pochodzą komórki macierzyste z pępowiny, czyli czy jest to przeszczep autologiczny, np. w przypadku bankowania prywatnego i podania preparatu z własnego materiału, czy allogeniczny, czyli np. z banku publicznego, ryzyko to jest różne. Jest ono wyższe w przypadku przeszczepu allogenicznego. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi nie zawsze jest niechcianą reakcją terapii komórkowej. Czasami jest korzystna, np. w przypadku białaczki, o czym wspomniano w podrozdziale 4.

Tabela 1. Podsumowanie ważnych klinicznie cech komórek macierzystych z krwi pępowinowej i powiązanych struktur oraz ze szpiku kostnego

Porównywana cecha	Komórki macierzyste ze szpiku kostnego	Komórki macierzyste z krwi pępowinowej
Liczba komórek macierzystych na jednostkę objętości we krwi	mniejsza	większa
Koszt procedury pobrania i przeszczepienia	wyższy	niższy
Czas potrzebny na dopasowanie, pobranie i przetwarzanie komórek macierzystych	dłuższy	krótszy
Objętość preparatu zawierająca odpowiednią ilość komórek macierzystych do udanego przeszczepu	1200 ml	80-120 ml
Wskaźnik ryzyka wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi	wyższy	zależy od rodzaju komórek macierzystych: przeszczep allogeniczny – wyższy; przeszczep autologiczny – niższy
Czas potrzebny na wszczepienie komórek	krótszy (ok. 2 tyg.)	dłuższy (ok. 1 miesiąc)
Ryzyko przeniesienia zakażenia	dawca, nawet jeśli jest w rejestrze, musi zgłosić się do potwierdzenia zgodności, a potem do pobrania	zależy od rodzaju komórek macierzystych: przeszczep allogeniczny – wyższe, przeszczep autologiczny – niższe
Zgodność pomiędzy biorcą a dawcą	10 antygenów trasplantacyjnych	6 antygenów transplantacyjnych
Bolesność procedury pobrania	wymaga znieczulenia, ból i dyskomfort po pobraniu	zabieg jest bezbolesny

Źródło: opracowanie własne na podstawie [1, 8].

8. Podsumowanie

Rozwój genetyki, biologii molekularnej oraz powstanie nowych instrumentów badawczych pozwoliły na określenie potencjału, jaki dają komórki macierzyste. Wciąż jednak potrzeba czasu, nakładów pieniężnych oraz wielośrodkowych badań, aby możliwe było jeszcze bardziej dogłębne zbadanie komórek macierzystych ze szpiku kostnego, jak i z materiału pępowinowego, w celu zastosowania ich w terapii komórkowej, w medycynie regeneracyjnej. Jednak już dzisiaj znamy praktyczne zastosowanie części z nich, które są skutecznie wykorzystywane w klinice. Powstanie takich instytucji jak banki komórek macierzystych otworzyło perspektywy bankowania materiału pobranego podczas porodu: krwi pępowinowej, sznura pępowinowego oraz krwi łożyskowej. Powstały banki prywatne i publiczne.

Od 1984 roku wykonuje się w Polsce przeszczepianie szpiku kostnego. Natomiast nieco później, bo w 2000 roku wykonany został pierwszy w Polsce przeszczep komórek macierzystych z krwi pępowinowej. W tym rozdziale starano się porównać charakterystykę procedur pobierania, przeszczepiania oraz możliwości terapeutyczne, jakie

dają komórki macierzyste ze szpiku kostnego i z materiału pępowinowego. Nie da się jednoznacznie powiedzieć, która metoda jest ogólnie lepsza, gdyż ich cechy, możliwości, jakie dają muszą być odpowiednio dobrane do potrzeb pacjenta i konkretnej sytuacji klinicznej. Jeśli chodzi o bankowanie krwi pępowinowej i sznura pępowinowego, odpowiedź jest tym bardziej złożona. Towarzystwa naukowe nie zalecają bankowania krwi pępowinowej i sznura pępowinowego w sektorze prywatnym, głównie z powodu niedostatecznego uregulowania prawnego pod względem kontroli jakości pobranego materiału, a także procesu bankowania. Natomiast zachęcają do bankowania publicznego, do dawstwa materiału pobranego podczas porodu. Jednak medycyna nie jest czarno-biała. Bankowanie prywatne powinno też być rozważone w niektórych przypadkach. Przykładem takiej sytuacji może być występowanie białaczki u rodzeństwa dziecka, od którego może być pobrany materiał podczas porodu. Jak już wielokrotnie wspomniano, medycyna regeneracyjna z użyciem terapii komórkowych jest dziedziną prężnie się rozwijającą. Niestety, jeśli chodzi o powszechne użycie w praktyce klinicznej komórek macierzystych, czy to z materiału pępowinowego, czy ze szpiku kostnego – musimy jeszcze na to poczekać.

Literatura

1. Dib N., Taylor D.A., *Stem cell therapy and tissue engineering for cardiovascular repair. From basic research to clinical applications*, Springer Science, Business Media, Singapore 2006, s. 3-5.
2. Larghero J., Marolleau J.P., Soulier J., Filion A., Rocha V., Benbunan M., Gluckman E., *Hematopoietic progenitor cell harvest and functionality in Fanconi anemia patients*, Blood, 8, 2002, s. 3051.
3. Machowicz R., *Historia przeszczepiania szpiku kostnego w Polsce*, Journal of Oncology, 5, 2014, s. 460-465.
4. Alatyat S.M., Alasmari H.M., Aleid O.A., Abdel-Maksoud M.S., Elsherbiny N., *Umbilical cord stem cells. Background, processing and applications*, Tissue and Cell, 65, 2020, s. 101351.
5. Styczyński J., *Przeszczepianie krwi pępowinowej*, Forum Pediatrii Praktycznej, 13, 2017, s. 49-55.
6. Haider Kh H., Ashraf M., *Bone marrow stem cells in the infarcted heart*, Coronary Artery Disease, 2, 2005, s. 99-103.
7. www.szpik.info [data dostępu: 9.01.2022].
8. www.pbkm.pl [data dostępu: 9.01.2022].
9. Brown C., McKee C., Bakshi S., Walker K., Hakman E., Halassy S., Svinarich D., Dodds R., Govind C.K., Chaudhry G.R., *Mesenchymal stem cells. Cell therapy and regeneration potential*, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 9, 2019, s. 1738-1755.
10. Omori A., Manabe M., Kudo K., Tanaka K., Takahashi K., Kashiwakura I., *Influence of obstetric factors on the yield of mononuclear cells, CD34+ cell count and volume of placental/umbilical cord blood*, Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1, 2010, s. 52-57.
11. Takahashi T.A., Rebulli P., Armitage S., Van Beckhoven J., Eichler H., Kekomäki R., Letowska M., Wahab F., *Multi-laboratory evaluation of procedures for reducing the volume of cord blood: influence on cell recoveries*, Cytotherapy, 3, 2006, s. 254-264.
12. Jaatinen T., Laine J., *Isolation of mononuclear cells from human cord blood by Ficoll-Paque density gradient*, Current Protocols in Stem Cell Biology, 2(1), 2007.

13. Tanhehco Y.C., Bhatia M., *Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapy in sickle cell disease: where are we now?* Current Opinion in Hematology, 6, 2019, s. 448-452.
14. Xu L., Liu Z., Wu Y., Yang X., Cao Y., Li X., Da W., Wu X., *Clinical evaluation of haploidentical hematopoietic combined with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in severe aplastic anemia*, European Journal of Medical Research, 1, 2018, s. 12.
15. Li X.Y., Sun X., Chen J., Qin M.Q., Luan Z., Zhu Y.P., Fang J.P., *Hematopoietic stem cell transplantation for children with β -thalassemia major: multicenter experience in China*, World Journal of Pediatrics, 1, 2018, s. 92-99.
16. Kurtzberg J., Prasad V.K., Carter S.L., Wagner J.E., Baxter-Lowe L.A., Wall D., *Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies*, Blood, 10, 2008, s. 4318-4327.
17. Boelens J.J., Aldenhoven M., Purtill D., Ruggeri A., Defor T., Wynn R., *Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning*, Blood, 19, 2013, s. 3981-3987.
18. Ma L., Cui B., Feng X., Law F., Jiang X., Yang L., Xie Q., Huang T., *Human umbilical cord Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells differentiation into nerve-like cells*, Chinese Medical Journal, 23, 2005, s. 1987-1993.
19. www.pbkm.pl [data dostępu: 9.01.2022].
20. Ichim T.E., Solano F., Brenes R., Glenn E., Chang J., Chan K., Riordan N.H., *Placental mesenchymal and cord blood stem cell therapy for dilated cardiomyopathy*, Reproductive Biomedicine Online, 6, 2008, s. 898-905.
21. Roura S., Pujal J.M., Gálvez-Montón C., Bayes-Genis A., *The role and potential of umbilical cord blood in an era of new therapies: a review*, Stem Cell Research & Therapy, 1, 2015, s. 123.
22. Kocher A.A., Schuster M.D., Szabolcs M.J., Takuma S., Burkhoff D., Wang J., *Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function*, Nature Medicine, 7, 2001, s. 430-436.
23. Davani S., Marandin A., Mersin N., Royer B., Kantelip B., Herve P., *Mesenchymal progenitor cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a rat cellular cardiomyoplasty model*, Circulation, 108, 2003, s. 253-258.
24. Zhou Y., Hu Q., Chen F., Zhang J., Guo J., Wang H., Gu J., Ma L., Ho G., *Human umbilical cord matrix-derived stem cells exert trophic effects on β -cell survival in diabetic rats and isolated islets*, Disease Models & Mechanisms, 12, 2015, s. 1625-1633.
25. He B., Li X., Yu H., Zhou Z., *Therapeutic potential of umbilical cord blood cells for type 1 diabetes mellitus*, Journal of Diabetes, 6, 2015, s. 762-773.
26. Sun Y., Shi H., Yin S., Ji C., Zhang X., Zhang B., Wu P., Shi Y., Mao F., Yan Y., Xu W., Xu W., *Human mesenchymal stem cell derived exosomes alleviate type 2 diabetes mellitus by reversing peripheral insulin resistance and relieving β -cell destruction*, ACS Nano, 8, 2018, s. 7613-7628.
27. Dong X.N., Qin A., Xu J., *In situ accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) in bone matrix and its correlation with osteoclastic bone resorption*, Bone, 49, 2011, s. 174-183.

Komórki macierzyste z krwi pępowinowej i szpiku kostnego – porównanie procedur ich pobierania, charakterystyki oraz możliwości terapeutycznych

Streszczenie

Komórki macierzyste od dłuższego czasu cieszą się zainteresowaniem badaczy z różnych dziedzin nauki, nie tylko ze względu na swoje właściwości przekształcania się w wyspecjalizowane komórki różnych tkanek, ale również z tego powodu, iż mogą one służyć jako nośniki leku do wybranej lokalizacji w organizmie. Jednym ze źródeł komórek macierzystych może być krew pępowinowa oraz powiązane struktury, jak sznur pępowinowy (galareta Whartona) i krew łożyskowa. Komórki macierzyste ludzkiej krwi pępowinowej, w przeciwieństwie do embrionalnych, nie są kontrowersyjne pod względem etycznym. U dorosłych osób komórki macierzyste mogą być pozyskane m.in. ze szpiku kostnego. Warto wspomnieć, iż pod pojęciem „przeszczepu szpiku” mieści się także przetoczenie hematopoetycznych komórek macierzystych wyizolowanych z krwi obwodowej, po wcześniejszym ich zmobilizowaniu za pomocą cytokin lub cytostatyków.

Komórki macierzyste z różnych źródeł różnią się właściwościami. W celu porównania ich specyfiki dokonano analizy danych pochodzących z kilku publikacji i podręczników. W tym rozdziale skupiono się głównie na porównaniu hematopoetycznych komórek macierzystych z krwi pępowinowej i szpiku kostnego. Wydaje się, iż komórki z krwi pępowinowej oferują większe możliwości terapeutyczne względem szerszego spektrum chorób. Jednakże procedura pobrania i zaaplikowania szpiku kostnego pozostaje bardziej dostępnym rozwiązaniem w wielu ośrodkach, np. z powodów ekonomicznych.

Praca ma na celu porównanie właściwości komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej oraz tych ze szpiku kostnego pod kątem tego, czy warto pobierać krew pępowinową podczas porodu i bankować ją. Temat komórek macierzystych z krwi pępowinowej wciąż jest niecałkowicie zbadany. W pracy poszukiwano odpowiedzi na pytanie o to, w czym lepsze są komórki macierzyste pochodzące z krwi pępowinowej, gdyż w ostatnich latach ich bankowanie stało się bardzo popularne. Z powodu możliwości, jakie dają te komórki, zagadnienie powinno być w przyszłości zgłębiane.

Słowa kluczowe: krew pępowinowa, komórki macierzyste, szpik kostny, medycyna regeneracyjna

Stem cells from the umbilical cord blood and bone marrow – comparison of their collection procedures, characteristics and therapeutic possibilities

Abstract

Stem cells have been popular in various fields of science for a long time, not only because of their properties of differentiation into specialized cells of various tissues, but also because they can serve as drug carriers to a selected location in the body. One of the sources of stem cells can be umbilical cord blood and related structures such as umbilical cord (Wharton's jelly) and placental blood. Unlike embryonic stem cells, human umbilical cord blood stem cells are not ethically controversial. In adults, they can be obtained for instance from the bone marrow. It is worth mentioning that the term "bone marrow transplant" also includes the transfusion of hematopoietic stem cells isolated from peripheral blood, after mobilizing them with cytokines or cytostatics.

Stem cells from different sources exhibit different properties. In order to compare their specificity, data from several publications and textbooks was analyzed. It seems that umbilical cord cells provide greater therapeutic potential for a wider spectrum of diseases. This chapter focuses mainly on the comparison of umbilical cord blood and bone marrow in the context of obtaining hematopoietic stem cells. However, the bone marrow collection and application procedure remains a more accessible solution in many centers, for instance for economic reasons.

The aim of the work is to compare the properties of umbilical cord blood stem cells with those from the bone marrow, in terms of whether the material collected during delivery is worth collecting and banking. The issue of umbilical cord blood stem cells is still not fully recognized. The study searched for answers why umbilical cord-derived stem cells are possibly better, as their banking has become very popular in recent years. Due to the possibilities offered by these cells, it should be explored in the future.

Keywords: umbilical cord blood, stem cells, bone marrow, regenerative medicine

Oczekiwanie na transplantację serca na przykładzie pacjentów pediatrycznych Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

1. Wprowadzenie

1.1. Rys historyczny

Wiek XIX obfitował w wiele przełomowych odkryć, które pozwoliły na znaczący postęp w chirurgii. Wprowadzenie aseptyki, antyseptyki oraz narkozy znacząco poprawiło rokowania pacjentów chirurgicznych. W pierwszej połowie XX wieku zakres operacji rozszerzył się z jamy brzusznej na klatkę piersiową, natomiast druga połowa tego stulecia to rozwój chirurgii serca [1]. Wraz z postępem rodziły się marzenia o możliwości zastępowania niewydolnych organów innymi – zdrowymi i sprawnymi. W tę dziedzinę wiele wniosły badania nagrodzonego w 1912 roku Nagrodą Nobla francuskiego chirurga Alexisa Carrela, który w Instytucie Rockefellera w Nowym Jorku pracował nad techniką łączenia naczyń krwionośnych. Kilka dekad później Norman Shumway wraz z Richardem Lowerem opracowali technikę ortotopowego przeszczepiania serca u psów. Największym wyzwaniem, z którym się borykali, było odrzucanie przeszczepionego narządu prowadzące do zgonu zwierzęcia kilka dni po zabiegu [2]. W Polsce podobne badania prowadzone były pod przewodnictwem

¹ spawlak@sccs.pl, Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

² michal.krawiec@interia.eu, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

³ s72038@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁴ s75320@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁵ jsliwka@sum.edu.pl, Oddział Kardiologii, Transplantacji Serca i Mechanicznego Wspomagania Krążenia u Dzieci, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu.

⁶ a.wierzyk@sccs.pl, Oddział Kardiologii, Transplantacji Serca i Mechanicznego Wspomagania Krążenia u Dzieci, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu.

⁷ karolina.lau@sum.edu.pl, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁸ jzembala@sum.edu.pl, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu; Śląski Park Technologii Medycznych Kardio-Med Silesia.

⁹ jjosko@sum.edu.pl, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

prof. Jana Witolda Molla [1]. W Republice Południowej Afryki (RPA) 3 grudnia 1967 roku prof. Christiaan Neethling Barnard, wykorzystując technikę opracowaną przez Normana Shumwaya, wykonał przeszczepienie serca u 53-letniego chorego, który przeżył 18 dni po zabiegu. Już 3 dni później prof. Adrian Kantrowitz w Nowym Jorku, ośmielony wydarzeniami z RPA, podjął się pierwszej transplantacji serca u noworodka. Dziecko zmarło 612 godzin po operacji [3-5]. Natomiast kolejny pacjent prof. Barnarda (zoperowany miesiąc później) przeżył już 19 miesięcy z nowym sercem. Wiedza na temat odrzucania obcych tkanek i działania leków immunosupresyjnych była coraz większa. Przeprowadzone zabiegi oraz wprowadzenie nowego leku hamującego odrzucanie – cyklosporyny – otworzyło nowy rozdział medycyny [2, 7].

W Polsce pierwszej próby przeszczepienia serca podjął się prof. Jan Moll z Akademii Medycznej w Łodzi 4 stycznia 1969 roku – 13 miesięcy po pierwszej transplantacji serca Barnarda przeprowadził pierwszą w kraju transplantację serca. Niestety, 3 godziny po zabiegu pacjent zmarł. Mocno krytykowany przez opinię publiczną oraz środowisko medyczne, profesor nie podjął się dalszych prób. Kolejny krok nastąpił dopiero po objęciu przez Zbigniewa Religę (wówczas jeszcze docenta) Kliniki Kardiologii w Zabrze (Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach) w Wojewódzkim Ośrodku Kardiologii w Zabrze (tzw. WOKu, obecnie Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze). Pierwsza udana transplantacja serca w Polsce odbyła się 5 listopada 1985 roku. Biorcą narządu był 62-letni rolnik z Krzepic, który – mimo powodzenia zabiegu – zmarł kilka dni po operacji [6]. Dnia 8 lutego 1988 roku zespół kardiologów z Wojewódzkiego Ośrodka Kardiologii w Zabrze przeszczepił serce pierwszemu w Polsce niepełnoletniemu biorcy, którym był 15-letni chłopiec operowany z powodu skrajnej niewydolnością krążenia w przebiegu pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej [7]. Po otrzymaniu nowego serca pacjent przeżył wiele lat.

Kardiologia i transplantologia uważane są za jedno z najszybciej rozwijających się gałęzi medycyny. Dynamiczny postęp tych dziedzin wynika z konieczności odpowiedzi na aktualne, stale rosnące potrzeby medyczne i społeczne. Liczne badania naukowe i kliniczne, prowadzone m.in. w zakresie transplantologii dziecięcej, służą optymalizacji doboru dawcy-biorcy, zwiększeniu trafności doboru, poprawie bezpieczeństwa, efektywności leczenia i jakości życia pacjentów przed i po przeszczepie, jak również polepszeniu rokowania.

1.2. Aspekty prawne i etyczne

Transplantacja serca stanowi obecnie złoty standard leczenia schyłkowej niewydolności serca, zalecany w przypadku, gdy wszystkie inne metody leczenia zawiodły. W Polsce temat transplantacji narządów zawsze wzbudzał kontrowersje i burzliwe dyskusje. Kiedy prof. Moll i prof. Religa dokonywali pierwszych pobrań serca od zmarłych dawców, nie istniały jeszcze przepisy prawne regulujące kwestie przeszczepiania narządów. Pojęcie „śmierci mózgu” wprowadzone zostało w 1984 roku, natomiast ustawa dotycząca transplantacji pojawiła się dopiero w 2005 roku i po nowelizacjach obowiązuje do dziś [8]. Zawarty jest w niej model tzw. zgody domniemanej, co oznacza, że każda osoba, która za życia nie wyraziła sprzeciwu ofiarowania swoich narządów, po swojej śmierci zgadza się zostać dawcą [9]. W przypadku osób niepełnoletnich taki sprzeciw za ich życia mogą wyrazić opiekunowie prawni, a powyżej 16.

roku życia – także sam małeletni [8]. Niezależnie jednak od regulacji prawnych, jeśli tylko jest to możliwe, lekarze pytają rodzinę o zgodę na pobranie narządów.

Poza aspektami prawnymi pojawiają się również dylematy etyczne. Jakie są granice transplantologii? Jak daleko można się posunąć dla ratowania życia? Czy można wykorzystywać narządy pozyskane od zwierząt? Czy wraz z rozwojem nowych technologii medycznych możliwa będzie produkcja sztucznych, spersonalizowanych narządów?

Odrębną kwestię stanowią dylematy religijne. W Katechizmie Kościoła Katolickiego czytamy: *Oddawanie narządów po śmierci jest czynem szlachetnym i godnym pochwały* [10]. Podobne stanowisko zajmują wyznawcy prawosławia, protestantyzmu, islamu, judaizmu, buddyzmu i hinduizmu. Z kolei Romowie, wierząc, że dusza zmarłego pozostaje w ciele przez rok po śmierci, niechętnie podchodzą do tematu transplantacji. Świadkowie Jehowy dopuszczają możliwość wykorzystania przeszczepu, o ile zostanie on oczyszczony z obcej krwi [11].

Wielu ludzi, bez względu na wiarę, doświadcza obaw dotyczących przedwczesnego uznania śmierci potencjalnego dawcy lub błędu przy orzekaniu o zgonie wynikającego z niedoskonałości testów diagnostycznych [12]. Niedobór dawców i zwiększająca się lista oczekujących biorców nasila takie obawy. Nierzadko z powodu wątpliwości, własnych przekonań lub braku wystarczającej wiedzy rodzina zmarłego odmawia zgody na pobranie narządów [13]. Dlatego tak ważna jest edukacja i szeroko prowadzone akcje społeczne mające na celu podniesienie świadomości na temat transplantacji narządów i tkanek.

Idee transplantologii wśród pacjentów pediatrycznych wymagają ciągłej edukacji. Dotyczy to zarówno osób ze środowiska chorych, samych pacjentów, jak i całego społeczeństwa. Niewątpliwie przyczyniają się do tego działania takich jednostek jak: Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu – SCCS, Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do Spraw Transplantacji „Poltransplant” lub Fundacja dla Transplantacji „Zostaw serce na ziemi”. Duże znaczenie mają także wydarzenia cykliczne, do których można zaliczyć coroczne obchody Światowego Dnia Donacji i Transplantacji (26 października) oraz Ogólnopolskiego Dnia Transplantacji (26 stycznia).

Do wyjątkowych akcji promujących transplantologię dziecięcą można zaliczyć powstanie muralu na ścianie Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu. Wizerunek pluszowego misia przytulającego serce został namalowany przez Wojciecha Brewkę w październiku 2021 roku. Autor grafiki wyraził nadzieję, że mural stanie się inspiracją do rozmów rodziców z dziećmi na temat transplantacji – prowadzonych z należytą delikatnością [14].

W 1985 roku Aleksander Trzaska (dziennikarz Polskiego Radia Katowice) zrealizował reportaż nt. drugiego w Polsce przeszczepienia serca. Materiał został zatytułowany „Tylko jedna matka płacze”. W reportażu możemy usłyszeć wypowiedź brata jednego z pacjentów po transplantacji serca. Mówi on: *Dzięki takiej ofierze czyjaś matka oplakuje śmierć, jednak druga matka się cieszy... Z kolei z ust profesora Zbigniewa Religi padają słowa: Co to znaczy dać komuś 15 lat życia? Lub inaczej: Co znaczy dać komuś 5 lat życia? To jest bardzo dużo!*

Niemal 4 dekady później słowa te wciąż napawają optymizmem i motywują do przekraczania kolejnych barier. Obecnie pacjenci po transplantacjach serca przeżywają średnio 20-30 lat. Każdy ofiarowany organ należy traktować jako szczególny dar, obejmując pacjentów i ich bliskich profesjonalną opieką medyczną i psychologiczną.

1.3. Dobór dawcy

W Polsce w 2020 roku przeprowadzono 145 transplantacji serca, w tym 5 u niepełnoletnich biorców, co stanowiło niespełna 3,5% zabiegów tego typu [15]. Na świecie liczba przeszczepów pediatrycznych wynosi około 10% wykonywanych procedur. Tylko w roku 2020 na listę oczekujących zgłoszono kolejnych 23 małoletnich biorców [15]. W związku z ogromnym deficytem narządów kwalifikacja do zabiegu transplantacji musi przebiegać z niezwykłą starannością.

Podobnie jak u dorosłych, także w przypadku pacjentów pediatrycznych powodzenie transplantacji zależy od wielu czynników, w tym od cech dawcy. Pierwszym warunkiem, który musi być spełniony, jest zgodność immunologiczna. Dawca i biorca muszą wykazywać zgodność w układzie grup krwi AB0. Czynnik Rh nie jest brany pod uwagę, gdyż nie wpływa on istotnie na odległe wyniki transplantacji [16]. Kolejnym ważnym parametrem jest dobór serca pod względem jego wielkości. Pośrednio w celu oszacowania rozmiaru narządu można posługiwać się wzrostem, wskaźnikiem masy ciała lub powierzchni ciała. Wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (ISHLT, ang. *International Society for Heart and Lung Transplantation*) rekomendują, aby dobierać dawców i biorców tak, aby stosunek masy ciała wynosił 0,7-1,2 dla osób tej samej płci lub mężczyzn do kobiet, natomiast kobiet do mężczyzn: 0,8-1,2 [17]. W przypadku przeszczepów pediatrycznych na podstawie przeprowadzonych badań zakres też został rozszerzony i wynosi 0,7-1,3, co pozwala na zwiększenie puli potencjalnych dawców. Odpowiednie dopasowanie narządu pod względem wielkości jest niezbędne nie tylko z powodów technicznych (zbyt duże serce może nie zmieścić się w dziecięcej klatce piersiowej), ale również pozwala uniknąć poważnych powikłań w okresie pooperacyjnym [16]. Wiek dawcy powinien być zbliżony do wieku biorcy, jednak z uwagi na deficyt dawców aspekt ten częściowo można pominąć. Zdarza się, że starsze dzieci otrzymują serca od młodych dorosłych, o ile spełnione jest kryterium masy ciała i zbliżony obwód klatki piersiowej.

W przypadku pobrania narządu od dzieci należy zwracać szczególną uwagę na czas transportu. Dziecięcy mięsień sercowy jest bardziej wrażliwy na niedokrwienie i mniej odporny na uszkodzenia w czasie reperfuzji, stąd też czas od pobrania do wszczepienia serca nie może przekraczać 4 godzin [7]. Wciąż niejasny jest wpływ wielu chorób współistniejących dawcy, które to choroby potencjalnie mogą wpływać na przeżywalność dzieci po przeszczepieniu [16].

2. Cel

Celem niniejszej pracy było poznanie czynników rzutujących na czas oczekiwania na transplantację serca u dzieci: określenie, czy (i w jaki sposób) takie parametry jak wiek, wzrost, masa ciała lub grupa krwi wpływają na czas oczekiwania na przeszczepienie w tej grupie.

3. Materiał i metody

Na potrzeby pracy przeprowadzono retrospektywną analizę danych dotyczących wszystkich przeszczepów serca (OHT, ang. *orthotopic heart transplantation*) wykonanych u dzieci (wiek < 18 lat) w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu (SCCS) w okresie od 8 lutego 1988 roku do 30 września 2021 roku. Biorcami było 122 pacjentów, w tym 55 dziewczynek i 67 chłopców. Dane dotyczące wieku biorców uzyskano dla

108 pacjentów. Średni wiek biorców w momencie transplantacji wynosił 11,08 lat (mediana 12,30 lat), najmłodszy biorca miał 197 dni. Rozkład wieku w momencie transplantacji był następujący: 4,5% (n = 5) niemowlęta (wiek < 1. roku życia), 35,5% (n = 38) dzieci (wiek 1-10 lat) i 60,0% (n = 65) młodzież (wiek 11-18 lat). Przed transplantacją 26 dzieci wymagało mechanicznego wspomagania krążenia ze średnim czasem wspomagania 240 dni (mediana 193 dni). Dane dotyczące grup krwi uzyskano dla 107 pacjentów. Dzieci z grupą krwi A stanowiły 49,5% (n = 53) pacjentów i były najliczniejszą grupą w badanej populacji, z grupą krwi 0 i B odpowiednio 24,3% (n = 26) i 20,6% (n = 22). W analizowanej populacji było tylko 5,6% (n = 6) dzieci z grupą AB. Średni wiek dawców wynosił 18,4 roku (mediana 15,6 roku), najmłodszy dawca miał 270 dni, najstarszy w tej grupie 48 lat. Średni czas oczekiwania na transplantację wynosił 226 dni (mediana 128 dni). Najwięcej pacjentów przeszczepiono z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej (53,2%, n = 59). Kardiomiopatia przerostowa i restrykcyjna były wskazaniem do odpowiednio 19,8% (n = 22) i 10,8% (n = 12) transplantacji. Mniej liczną grupę stanowili pacjenci z niewydolnością krążenia po uprzednim leczeniu wrodzonych wad serca. Schorzenia prowadzące do skrajnej niewydolności serca (a w konsekwencji do konieczności transplantacji) wraz z częstością ich występowania zostały przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1. Rozkład wad serca wśród biorców pediatrycznych w Śląskim Centrum Chorób Serca (uzyskano dane dla 111 pacjentów)

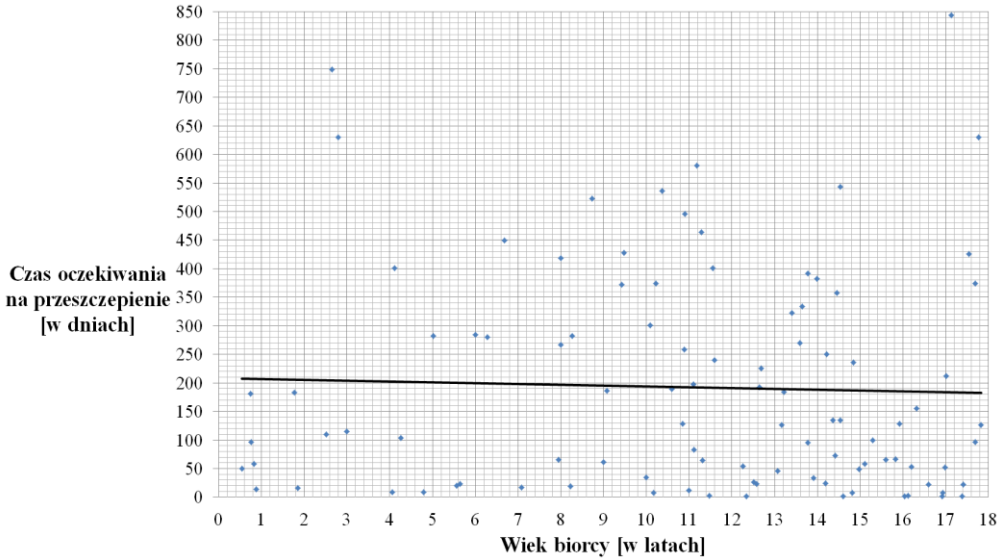
Wada	Częstość występowania danej wady serca w badanej grupie n (%)
kardiomiopatia rozstrzeniowa	59 (53,2%)
kardiomiopatia przerostowa	22 (19,8%)
kardiomiopatia restrykcyjna	12 (10,8%)
zespół hipoplazji lewego serca (HLHS)	4 (3,6%)
przełożenie wielkich pni tętniczych (TGA)	4 (3,6%)
zespół hipoplazji prawego serca (HRHS)	2 (1,8%)
inne	8 (7,2%)

Źródło: opracowanie własne.

4. Wyniki

4.1. Zależność między wiekiem biorcy a czasem oczekiwania na OHT

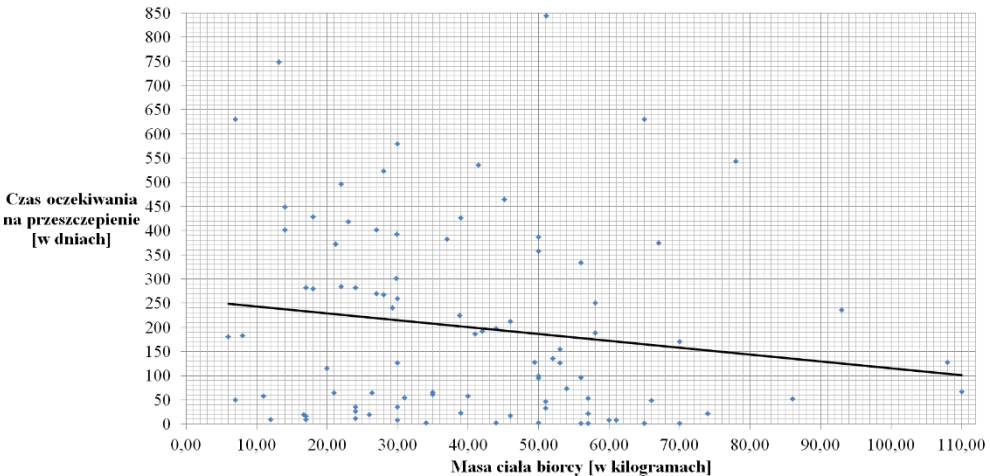
W przypadku 108 pacjentów otrzymano dane umożliwiające zbadanie zależności między wiekiem biorcy a czasem oczekiwania na przeszczepienie serca. Zaobserwowano, że wyznaczona linia trendu czasu oczekiwania na przeszczepienie wykazywała tendencję spadkową w miarę zwiększania się wieku biorców. Zmiany te ilustruje wykres 1.



Wykres 1. Zależność czasu oczekiwania na przeszczepienie serca od wieku biorcy
[opracowanie własne]

4.2. Zależność między masą ciała biorcy a czasem oczekiwania na OHT

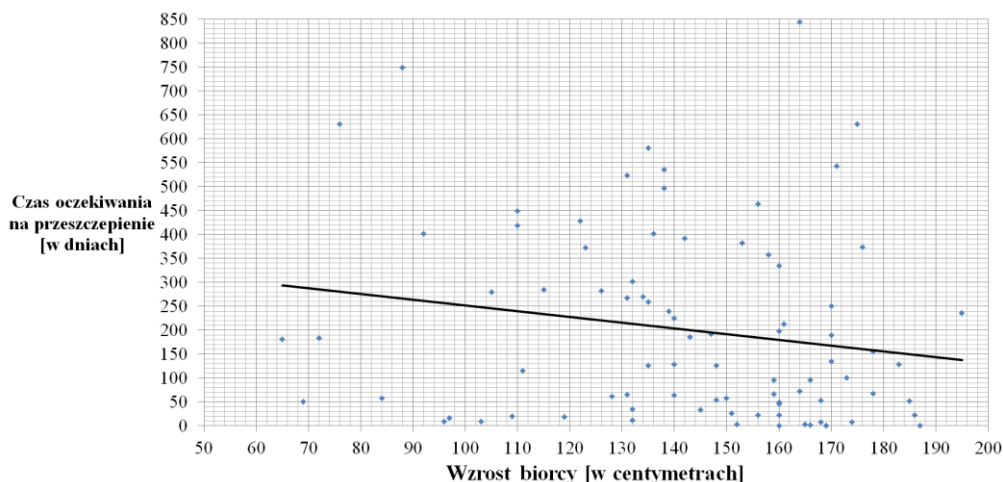
W przypadku 91 pacjentów otrzymano dane umożliwiające zbadanie zależności między masą ciała biorcy a czasem oczekiwania na przeszczepienie serca. Zaobserwowano, że wyznaczona linia trendu czasu oczekiwania na przeszczepienie wykazywała tendencję spadkową w miarę zwiększania się masy ciała biorców. Zmiany te ilustruje wykres 2.



Wykres 2. Zależność czasu oczekiwania na przeszczepienie serca od masy ciała biorcy
[opracowanie własne]

4.3. Zależność między wzrostem biorcy a czasem oczekiwania na OHT

W przypadku 84 pacjentów otrzymano dane umożliwiające zbadanie zależności między długością ciała biorcy a czasem oczekiwania na przeszczepienie serca. Jednocześnie zaobserwowano, że wyznaczona linia trendu czasu oczekiwania na przeszczepienie wykazywała tendencję spadkową w miarę zwiększania się wzrostu biorców. Zmiany te ilustruje wykres 3.



Wykres 3. Zależność czasu oczekiwania na przeszczepienie serca od wzrostu biorcy [opracowanie własne]

4.4. Zależność między grupą krwi biorcy a czasem oczekiwania na OHT

Zgodność krwi w układzie AB0 stanowi podstawowe kryterium immunologiczne doboru dawcy i biorcy serca [7]. Rozkład grup krwi u analizowanych biorców serca oczekujących na przeszczepienie w SCCS przedstawiał się podobnie jak rozkład grup krwi w populacji Polski [18]. Najwięcej było chorych z grupą krwi A, a najmniej z grupą krwi AB. Dane te przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Grupy krwi w układzie grupowym AB0 wraz z częstością występowania wśród biorców pediatrycznych w Śląskim Centrum Chorób Serca (uzyskano dane dla 107 pacjentów)

Grupa krwi w układzie grupowym AB0	Liczba pacjentów n (%)
0	26 (24,3%)
A	53 (49,5%)
B	22 (20,6%)
AB	6 (5,6%)

Źródło: opracowanie własne.

Czas oczekiwania na przeszczepienie w zależności od grupy krwi przeanalizowano u 105 chorych. W tym celu wyznaczono mediany i kwartyłe czasu oczekiwania pacjentów z różnymi grupami krwi.

Czas oczekiwania wszystkich pacjentów na przeszczepienie serca mieścił się w zakresie: od 1 dnia do ponad 6 lat (mediana 128 dni).

Najniższą wartość mediany czasu oczekiwania oraz kwartyli I mieli biorcy z najczęściej występującą grupą krwi A (odpowiednio: 96 dni i 23 dni). Ponadto wartości mediany oraz obu kwartyli dla pacjentów z tą grupą krwi były niższe od tych wyliczonych dla wszystkich badanych pacjentów SCCS. Mediana oczekiwania na przeszczepienie u biorców z grupą krwi A wynosiła 93 dni – w porównaniu do 128 dni w całej analizowanej grupie pacjentów. Kwartyli I czasu oczekiwania u biorców z grupą krwi A w porównaniu do wszystkich analizowanych chorych wynosiły odpowiednio: 23 i 35. Natomiast kwartyli III wynosiły odpowiednio: 280 dni i 323 dni.

Co ciekawe, to właśnie biorca z grupą krwi A oczekiwał na przeszczep serca najdłużej (2284 dni). Była to dziewczynka z atrezią zastawki trójdzielnej, po wcześniejszej operacji Fontana. Po transplantacji przeżyła niestety tylko niecałe pół roku.

Z kolei najwyższe wartości mediany czasu oczekiwania (354 dni) oraz obu kwartyli (kwartyli I – 96,25; kwartyli III – 394,25) obserwowano u biorców z najrzadziej występującą grupą krwi – AB. Przekraczały one wartości obliczone dla wszystkich pacjentów. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli 3.

Tabela 3. Czas oczekiwania na przeszczepienie serca u biorców pediatrycznych posiadających różne grupy krwi w układzie grupowym AB0 (uzyskano dane dla 105 pacjentów)

	0	A	B	AB	ogółem
minimalny czas oczekiwania (dni)	3,00	1,00	2,00	1,00	1,00
maksymalny czas oczekiwania (dni)	932,00	2284,00	1007,00	630,00	2284,00
mediana czasu oczekiwania (dni)	204,50	96,00	132,00	354,00	128,00
kwartyli I czasu oczekiwania (dni)	59,25	23,00	64,25	96,25	35,00
kwartyli III czasu oczekiwania (dni)	394,25	280,00	196,50	394,25	323,00

Źródło: opracowanie własne.

Znaczenie doboru tkankowego w transplantacjach serca jest dyskutowane. Z jednej strony udowodniono, że biorcy przeszczepu serca zgodni z dawcami w zakresie antygenów głównego układu zgodności tkankowej HLA-DRB mają znacznie większą szansę tolerowania przeszczepu. Niestety w praktyce klinicznej, ze względu na duży deficyt dawców, fakt ten zostaje pominięty [7].

Podstawowym kryterium immunologicznym doboru dawcy i biorcy serca jest zgodność w zakresie grup głównych krwi układu AB0. Częstość występowania antygenów układu AB0 jest różna w zależności od badanej populacji. W Polsce najczęściej występuje grupa krwi A (40%), dalej 0 (33%), B (19%) i AB (8%) [18].

Podobnie prezentują się dane pacjentów pediatrycznych SCCS, którzy oczekiwali na przeszczepienie serca. Dominującą grupą krwi była grupa A, którą miało blisko 50% biorców. Najmniej (poniżej 6%) biorców miało grupę krwi AB.

Istnieją doniesienia sugerujące możliwość pokonania tej bariery immunologicznej. Anne Dipchand dowodzi, że niemowlęta doświadczają najlepszego długoterminowego przeżycia po pediatrycznym przeszczepieniu serca z medianą przeżycia wynoszącą 20,7 roku. Istnieje przekonanie, że jest to częściowo spowodowane niedojrzałością i podatnością układu odpornościowego niemowląt. Obserwacje te przyczyniły się do rozwoju transplantologii serca niezgodnego w układzie grupowym krwi ABO u dzieci, a nawet u dorosłych. W pewnych przypadkach, przy dużym ryzyku odrzucenia, konieczne jest wdrożenie zabiegów takich jak plazmafereza, immunoadsorpcja lub hamowanie dopełniacza (ekulizumab) w celu osiągnięcia pożądanego wyniku [19].

5. Wnioski

Przeanalizowano dane biorców i dawców serca w grupie pacjentów pediatrycznych, u których zabieg przeszczepienia serca wykonano w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu w latach 1988-2021. Najczęstszą przyczyną wykonania transplantacji była kardiomiopatia rozstrzeniowa. Czas oczekiwania na przeszczepienie wykazuje tendencję spadkową w miarę zwiększania się wieku biorcy w grupie pacjentów poniżej 18. roku życia. Czas oczekiwania na transplantację także wykazywał tendencję spadkową w miarę zwiększania się masy ciała oraz wzrostu biorców. Mediana czasu oczekiwania na operację OHT była najniższa dla pacjentów posiadających najczęściej występującą grupę krwi (A), wyższe były mediany czasu oczekiwania dla grup 0 i B, zaś najdłużej czekali pacjenci z grupą krwi AB.

Podziękowania

Autorzy pracy pragną serdecznie podziękować Panu prof. dr. hab. n. med. Marianowi Zembali, Dyrektorowi Naczelnemu Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu, za umożliwienie przeprowadzenia badań; Panu lek. med. Pawłowi Kiczmerowi za pomoc w opracowaniu uzyskanych wyników oraz Panu mgr. Andrzejowi Ochojskiemu za wsparcie w procesie korekty tekstu.

Literatura

1. Sterkowicz S., *Historia pierwszych transplantacji serca w Polsce*, Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, 6, 2009, s. 313-316.
2. Sterkowicz S., *Historia Medycyny. Czterdzieści lat później. Transplantacja serca – wczoraj, dziś i jutro*, Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, 4, 2007, s. 423-427.
3. Morales D.L., Dreyer W.J., Denfield S.W., Heinle J.S., McKenzie E.D., Graves D.E., Price J.F., Towbin J.A., Frazier O.H., Cooley D.A., Fraser C.D. Jr., *Over two decades of pediatric heart transplantation: how has survival changed?*, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 133, 2007, s. 632-639.
4. Barnes A., Gibson W., *Pediatric heart transplant*, Seminars in Pediatric Surgery, 30, 2021, s. 151039.
5. Kantrowitz A., Haller J.D., Joos H., Cerruti M.M., Carstensen H.E., *Transplantation of the heart in an infant and an adult*, The American Journal of Cardiology, 22, 1968, s. 782-890.
6. Nawrat Z., *ImplantExpert*, M-Studio, Zabrze 2011, s. 13.
7. Hyla-Klekot L., Chodór B., Kucharska G., Głowacki J., *Wybrane aspekty transplantacji serca u dzieci*, Postępy Nauk Medycznych, 5, 2007, s. 192-201.
8. Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz. U. z 2005 r., nr 169, poz. 1411).

9. Ochotny P., *Dawstwo narządów w świetle polskiej ustawy transplantacyjnej*, *Studia Ecologiae et Bioethicae*, 1, 2019, s. 45-52.
10. <http://www.katechizm.opoka.org.pl/> [data dostępu: 10.01.2022].
11. Kotwicka J., *Stanowiska religii wobec pobierania i przeszczepiania narządów*, <https://www.transplantologia.edu.pl/artykuly/stanowiska-religii-wobec-pobierania-i-przeszczepiania-narzadow/> [data dostępu: 29.12.2021].
12. Marciniak P., *Etyczne granice transplantacji*, *Rocznik Teologii Katolickiej*, 2, 2003, s. 75-88.
13. Sroczek M., Starszak K., *Tematyka transplantologii dziecięcej wśród rodziców, na terenie województwa śląskiego*, *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu*, 57, 2019, s. 75-88.
14. <https://www.facebook.com/FundacjaBGK/posts/1221642451646905> [data dostępu: 28.12.2021].
15. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny*, 29, 2021.
16. Conway J., Ballweg J.A., Fenton M., Kindel S., Chrisant M., Weintraub R.G., Danziger-Isakov L., Kirk R., Meira O., Davies R.R., Dipchand A.I., *Review of the impact of donor characteristics on pediatric heart transplant outcomes*, *Pediatric Transplantation*, 24, 2020.
17. Costanzo M.R., Dipchand A., Starling R., Anderson A., Chan M., Desai S., Fedson S., Fisher P., Gonzales-Stawinski G., Martinelli L., McGiffin D., Smith J., Taylor D., Meiser B., Webber S., Baran D., Carboni M., Dengler T., Feldman D., Frigerio M., Kfoury A., Kim D., Kobashigawa J., Shullo M., Stehlik J., Teuteberg J., Uber P., Zuckermann A., Hunt S., Burch M., Bhat G., Canter C., Chinnock R., Crespo-Leiro M., Delgado R., Dobbels F., Grady K., Kao W., Lamour J., Parry G., Patel J., Pini D., Towbin J., Wolfel G., Delgado D., Eisen H., Goldberg L., Hosenpud J., Johnson M., Keogh A., Lewis C., O'Connell J., Rogers J., Ross H., Russell S., Vanhaecke J., *The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients*, *The Journal of Heart and Lung Transplantation. The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 29, 2010, s. 914-956.
18. Łaguna P., Michalewska B., *Grupy krwi*, <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.14.1> [data dostępu: 29.12.2021].
19. Dipchand A.I., *Current state of pediatric cardiac transplantation*, *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 7, 2018, s. 31-55.

Oczekiwanie na transplantację serca na przykładzie pacjentów pediatrycznych Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Streszczenie

Dnia 3 grudnia 1967 roku zespół chirurga Christiaana Barnarda wykonał pierwszą na świecie udaną transplantację serca. Następnie 5 listopada 1985 roku w Zabrzu doszło do skutecznego przeszczepienia serca w Polsce. Od czasu tego wydarzenia powstało wiele prac, w których analizowano różne aspekty związane z transplantacją serca, jednak dotyczyły one głównie dorosłych pacjentów.

Intencją niniejszej pracy było porównanie czasu oczekiwania pediatrycznych biorców przeszczepów serca, w zależności od wieku oraz grupy krwi, na przykładzie pacjentów Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu (SCCS). W tym celu retrospektywnie przeanalizowano dane 122 pacjentów z lat 1988-2021.

W toku badań ustalono, że najmłodszy biorca przeszczepu wykonanego w historii SCCS miał 6 miesięcy, zaś najmłodszy dawca – niecałe 9 miesięcy. Natomiast najstarszy dawca serca ukończył 48 lat.

Mediana wieku biorców pediatrycznych wynosiła 12,30 roku, zaś mediana wieku dawców – 15,60 roku. Najczęstsza grupą krwi u biorców w układzie grupowym AB0 była grupa A – miało ją 53 biorców spośród 107 możliwych do oceny (49,5%). Najrzadziej występowała grupa AB – miało ją 6 biorców (5,6%).

Minimalny czas oczekiwania na przeszczepienie wyniósł 1 dzień, a maksymalny – 2284 dni. W miarę wzrostu wieku biorców spadał czas oczekiwania na transplantację. Starsi biorcy byli poddawani przeszczepieniu szybciej niż młodszy pacjenci. Czas oczekiwania różnicował się w zależności od grupy krwi biorcy. Pacjenci z grupą krwi A czekali od 1 dnia do 2284 dni (z medianą 96 dni), zaś pacjenci z grupą krwi AB – od 1 dnia do 630 dni (z medianą 354 dni).

Podsumowując, starsi pacjenci krócej oczekiwali na transplantację serca niż biorcy w młodszym wieku. Pacjenci z grupą krwi A szybciej otrzymywali przeszczep niż ci z rzadziej występującymi grupami. Najdłużej na przeszczepienie czekali pacjenci z grupą krwi AB.

Słowa kluczowe: przeszczepienie serca, dawca narządu, Śląskie Centrum Chorób Serca, pacjenci pediatryczni

Waiting of pediatric patients for heart transplantation based on the experience of the Silesian Center for Heart Diseases in Zabrze

Abstract

On December 3rd, 1967, the team of surgeon Christiaan Barnard performed the world's first successful heart transplant. On November 5th, 1985, in Zabrze, the first heart transplant was successfully performed in Poland. Since that event, many studies have analyzed various aspects of heart transplantation; however, they mainly concerned adult patients.

This study intended to compare the waiting time of pediatric heart transplant recipients with respect to their age and blood group. For this purpose, the data of 122 patients who underwent heart transplant in the Silesian Center for Heart Diseases in Zabrze (SCCS) between 1988 and 2021 were retrospectively analyzed.

The study found that the youngest recipient of heart transplant performed in SCCS was 6 months old. The youngest donor was less than 9 months old, and the oldest – 48 years old. The median age of pediatric recipients was 12.30 years, and the median age of donors – 15.60 years.

Blood group A was the most common of the AB0 blood group system; it was reported in 53 out of 107 evaluated patients (49.5%). Conversely, the AB group was the least frequent – 6 recipients (5.6%) had it.

The minimum waiting time for transplantation was 1 day, and the maximum was 2284 days. As the age of recipients increased, the waiting time for transplantation decreased. Older recipients underwent transplantation faster than younger patients. The waiting time varied depending on the recipient's blood group.

Patients with blood group A waited from 1 to 2284 days with a median of 96 days, and patients with blood group AB waited from 1 to 630 days, with a median of 354 days.

Overall, older patients had shorter waiting time for heart transplant than younger recipients. Patients with blood group A received the transplant faster than those with less common groups. Patients with blood group AB waited the longest for heart transplantation.

Keywords: cardiac transplantation, donor organ, Silesian Center for Heart Diseases, pediatric patients

Szczątki ludzkie jako muzealia – aspekty prawno-administracyjne w Polsce

1. Wprowadzenie

Zgodnie z polskim porządkiem prawnym zwłoki i szczątki ludzkie w sposób obligatoryjny podlegają pochowaniu w miejscach do tego specjalnie wyznaczonych. Przepisy normalizujące to zawarte są w ustawie o cmentarzach i chowaniu zmarłych (dalej jako UstCm) [1]. Obecnie obowiązująca ustawa pochodzi z 1982 roku, w związku z tym jest to akt prawny o dość długim okresie obowiązywania. Tym samym niektóre przepisy tej ustawy są już przestarzałe i nie przystają do współczesnych realiów funkcjonowania cmentarzy i praktyki funeralnej [2, 3].

Praca składa się z czterech części. W pierwszej autor przedstawia status prawno-rzeczowy zwłok i szczątków ludzkich na podstawie kodeksu cywilnego [4] z odniesieniem tych przepisów do statusu muzealiów, jakimi są zwłoki i szczątki ludzkie. W drugiej części autor przedstawia miejsce samych muzealiów w polskim systemie prawnym, głównie w oparciu o ustawę o muzeach [5]. W trzeciej części autor podejmuje próbę odpowiedzi na pytanie, czy szczątki ludzkie można uznać za zabytek ruchomy, zabytek archeologiczny i czy w związku z tym przysługuje im ochrona prawna należąca zabytkom. W kolejnej części autor podejmuje problematykę roszczeń restytucyjnych co do szczątków ludzkich, będących muzealiami, jakie wysuwane są przez przedstawicieli ludności rdzennej. Następnie przedstawiono wybrane regulacje prawne dotyczące sposobu postępowania, eksponowania, restytucji, przechowywania, konserwacji tego rodzaju muzealiów, ze szczególnym uwzględnieniem regulacji zawartych w Human Tissue Act [6]. Pracę kończą wnioski będące reasumpcją przeprowadzonych wywodów.

Celem opracowania jest ocena zasadności i legalności porządku prawnego dotyczących rzeczonych w temacie pracy kwestii, ze szczególnym uwzględnieniem postulatów *de lege ferenda* ujętych już w projektach ustawodawcy (głównie chodzi o projekt nowej ustawy o cmentarzach i chowaniu zmarłych). Jako wstępną tezę należy przyjąć brak wystarczających regulacji w zakresie prawa administracyjnego, pozwalających na swobodne dysponowanie muzealiami tego typu w Polsce. Wydaje się, że najlepsze rozwiązania w tej materii funkcjonują obecnie w krajach anglosaskich, w szczególności w Wielkiej Brytanii, w związku z funkcjonowaniem ustaw Human Tissue Act – regulujących kompleksowo sprawy korzystania, użytkowania, eksponowania tego rodzaju muzealiów. Można stwierdzić, że kompleksowe regulacje funkcjonujące w krajach systemu *common law*, będące konsekwencją licznych roszczeń restytucyjnych w stosunku do szczątków ludzkich eksponowanych w muzeach, są lepszym rozwiązaniem legislacyjnym niż zastosowanie regulacji o charakterze rozproszonym zawartych w licznych ustawach, co wydaje się być cechą systemu prawa kontynentalnego (Francja, Niemcy, Hiszpania, Polska).

¹ pilarzlukasz@gmail.com, Oddział Otolaryngologii, Szpital Wielospecjalistyczny Sp. z o.o. w Gliwicach, Śląska Izba Lekarska w Katowicach, ORCID: 0000-0003-4138-9211.

W pracy wykorzystano z metody dogmatyczno-prawnej – poddając analizie wybrane przepisy obecnie obowiązującego porządku prawnego w Polsce – oraz metody komparatystycznej – porównując przepisy z przepisami innych krajów.

Podstawową funkcją muzeów jako jednostek prezentujących dziedzictwo kulturowe jest prezentacja muzealiów do celów dydaktycznych, naukowych i poznawczych. Wśród licznych rodzajów muzeów znajdują się również takie, które posiadają w swoim inwentarzu muzealia o specyficznym statusie – będące zwłokami, szczątkami bądź prochami ludzkimi. Ich specyficzny status związany jest z koniecznością stosowania odmiennych form ich eksponowania. W muzealnictwie określa się je jako eksponaty „o szczególnej wrażliwości”². Do tego typu muzeów³ zaliczamy w szczególności muzea anatomiczne, anatomii patologicznej, historii naturalnej, historii medycyny i antropologiczne. Tego rodzaju muzea będą w swoim inwentarzu zawierały preparaty anatomiczne, zakonserwowane części ciała, komórki, tkanki, narządy, kości, czaszki czy wreszcie całe szkielety. Drugi typ muzeów to muzea związane z szeroko rozumianą archeologią i naukami pokrewnymi. Będą to muzea prezentujące różnego rodzaju mumie, sarkofagi, miejsca grzebalne, pozostałości cmentarzysk, eksponaty pochodzące z miejsc grzebalnych. Do tej grupy zaliczamy muzea archeologiczne, paleontologiczne, etnograficzne [6]. Trzecia grupa muzeów to muzea antropologiczne, składające się z muzealiów prezentujących tematykę rozwoju osobniczego człowieka. Będą one zawierały podobne eksponaty jak w przypadku muzeów archeologicznych. Czwarta kategoria dotyczy miejsc, które posiadają status quasi-muzeów. Są to wszelkiego rodzaju katakumby, podziemne cmentarzyska czy kaplice, które nie mają statusu muzeów, ale udostępniają zwiedzającym szczątki ludzkie jako eksponaty specyficznego rodzaju. Na terytorium Polski tego rodzaju instytucje nie występują, za szczególnie przykład można uznać kaplicę czaszek, zabytek sakralny znajdujący się w Kudowie-Zdroju, w dzielnicy Czerwna. Wiele tego rodzaju quasi-muzeów znajduje się na terytorium Republiki Włoskiej, jak chociażby katakumby w Neapolu czy katakumby świętego Kaliksta w Rzymie i okolicach. Piąta kategoria to wszystkie te muzea, które prezentują relikwie pierwszego stopnia pod jakąkolwiek postacią. Będą to muzea diecezjalne i archidiecezjalne, muzea klasztorne czy też same kościoły, które z pewnością za muzea nie mogą zostać uznane. W Polsce znakomita większość relikwii jest zachowana i prezentowana w formie szczątkowej, to znaczy jako kawałki pobranych tkanek, rzadziej jako tak zwane relikwie większe⁴ (w rozumieniu nieobowiązującego już Kodeksu Pio-Benedyktyńskiego z 1917 roku; obecnie relikwie znaczne – *insignes reliquiae* [7]) w postaci całych części ciała czy też zwłok, jak ma to miejsce na przykład w Hiszpanii, Francji czy we Włoszech. Następną kategorią to wszelkiego rodzaju wystawy prezentujące całe zwłoki ludzkie bądź ich szczątki w jakiegokolwiek przetworzonej postaci –

² Owa „szczególna wrażliwość” związana jest z pietyzmem i szacunkiem, jakie należne są szczątkom ludzkim z uwagi na godność człowieka. Zagadnienia te jednak z powodu konieczności wkroczenia w obszar etyki nie będą przez autora rozważane – ze względu na ramy tematyczne tekstu.

³ konieczność wyszczególnienia rodzajów muzeów zawierających w swoim inwentarzu muzealia ze szczątkami ludzkimi podyktowana jest zakreśleniem kryteriów włączenia do obszaru badawczego jednostek muzealnych.

⁴ W obecnym porządku kanonicznym obowiązuje Instrukcja Kongregacji Spraw Kanonizacyjnych Autentyczność i Przechowywanie z 8 grudnia 2017 roku, według której obowiązuje podział relikwii na dwie kategorie: znaczne, czyli ciała świętych i błogosławionych, znaczne ich części, duża ilość popiołów pochodzących z ich kremacji oraz relikwie nieznaczne, czyli małe fragmenty ciała błogosławionych i świętych, przedmioty, które były w bezpośrednim kontakcie z tymi osobami.

preparatów anatomicznych, przekrojów ludzkiego ciała, plastynatów. W tym wypadku mowa jest o wystawach, które nie mają statusu muzeów, a jednocześnie organizowane są w miejscach, które, chociażby ze względu na wymogi sanitarne, mogą wzbudzać poważne wątpliwości co do ich legalności. Takie wystawy organizowane są chociażby w starych magazynach, halach targowych czy innych miejscach użyteczności publicznej (jak sklepy wielkopowierzchniowe czy galerie handlowe) nieprzeznaczonych wyraźnie do tego celu. Ostatnia kategoria związana jest z prezentowaniem szczątków ludzkich w postaci wysoce przetworzonej jako bioart. Są to wystawy przedstawiające dzieła sztuki wykonane z tkanek ludzkich bądź zwierzęcych. Do bioartu, w rozumieniu autora, zaliczamy po pierwsze dzieła sztuki stworzone z ludzkiego materiału biologicznego w postaci komórek i tkanek uzyskanych w drodze hodowli tkankowych, po drugie eksponaty, które nie prezentują części ciała człowieka czy szczątków ludzkich jako takich, ale inne rzeczy materialne, które zostały z nich wykonane, na przykład obrazy namalowane farbami zmieszanyymi z prochami ludzkimi, diamenty wytworzone w warunkach wysokiej temperatury z węgla pochodzącego z prochów spopielonych ciał ludzkich [8].

Istnienie możliwości eksponowania szczątków ludzkich jako muzealiów budziło wątpliwości doktryny prawnej, jak i natury etycznej już od dawnych czasów. Inną kwestią etyki prezentowania takich eksponatów jest moralność sposobu ich pozyskiwania. Są bowiem takie muzea, wśród których eksponaty zostały pozyskane podczas działań wojennych czy zwykłej grabieży w czasie okresu kolonialnego. Ze względu jednak na ramy niniejszego opracowania nie będą one szerzej omawiane [8]. Nie ulega jednak wątpliwości, że stały się one przyczyną coraz częściej obserwowanych (od lat 90. ubiegłego wieku) roszczeń restytucyjnych dotyczących zwrócenie szczątków i zwłok ludzkich – prezentowanych przez muzea jako eksponaty i muzealia – prawowitym właścicielom celem ich należytego i godnego pochówku. Za przykład należy podać roszczenia wysuwane przez plemiona wywodzące się od Aborygenów i Maorysów w stosunku do muzeów, które prezentują szczątki ich przodków. Ze szczególnie dużym nasileniem tego typu roszczenia obserwowane są w krajach anglosaskich, które w przeszłości były częścią Imperium Brytyjskiego lub jego koloniami i terenami zależnymi. Zasady restytucji dóbr kultury, muzealiów, szczątków ludzkich przez przedstawicieli plemion w imieniu ich przodków są w doktrynie prawa międzynarodowego uznawane za realizację praw człowieka trzeciej generacji, a na gruncie prawa prywatnego – jako realizacja ochrony dóbr osobistych. Wydaje się, że zasadniczą podstawą prawną dla tego rodzaju roszczeń jest ochrona dóbr osobistych osób najbliższych zmarłego, jak i realizacja trzeciej kategorii praw człowieka grup etnicznych i całych plemion w prawie międzynarodowym publicznym [9]. Innym punktem zapalnym budzącym wątpliwości w doktrynie prawa jest prezentowanie szczątków ludzkich w postaci tak zwanego bioartu. Są to specyficzne dzieła sztuki wywodzące się ze sztuki nowoczesnej, zawierające w składzie eksponatu komórki i tkanki z hodowli komórkowych. W 1996 roku australijscy naukowcy Oron Catts i Ionat Zurr na Uniwersytecie Zachodniej Australii utworzyli projekt *The Tissue Culture & Art Project*. Ionat Zurr w 2000 roku obroniła doktorat zatytułowany *Groving Semi-Living Art* [10].

Ekspozycja szczątków ludzkich w muzeach, mimo że jest legalna, od czasu do czasu budzi wątpliwości w kwestii znieważenia zwłok. Tego typu wątpliwość pojawiła

się w przypadku chociażby Muzeum Czynu Niepodległościowego w Krakowie – w związku z prezentacją czaszki i prochów gen. L. Okulickiego [11].

Inny z kolei problem dotyczy statusu szczątków ludzkich znajdujących się w kolekcjach anatomicznych muzeów uczelnianych, co budzi wątpliwości doktryny. najczęściej katedry te nie pozbywają się tego typu eksponatów, gdyż ich tożsamość ze względu na wiek jest nie do ustalenia. Przykładem mogą być chociażby ciała płodów przechowywane w formalinie, pozyskiwane jeszcze w 2. połowie XX wieku, kiedy przepisy na to zezwalały. Niektóre katedry anatomii patologicznej (czy anatomii prawidłowej) posiadają w swoich zasobach kolekcje anatomiczne o charakterze najczęściej prywatnym [12].

2. Status prawno-rzeczowy zwłok i szczątków ludzkich

Podstawowe pytanie prawne, jakie powinno pojawić się na początku wywodu, a które w doktrynie prawa cywilnego nadal jest zadawane, brzmi: czy zwłoki i szczątki ludzkie, będące przecież fizyczną pozostałością po żywym człowieku, należy uznać za rzeczy w rozumieniu kodeksu cywilnego? Nie można bowiem odmówić zwłokom i szczątkom ludzkim ich materialnego charakteru, bez względu na to, w jakiej postaci szczątki ludzkie zostały zastane. Jeśli zatem w sensie fizycznym zwłoki i szczątki ludzkie stanowią przedmioty zmaterializowane, to czy za takie należy je uznać w sensie cywilnoprawnym? Poddanie bowiem zwłok i szczątków ludzkich pod władzę reżimu prawnego zbioru desygnatów rzeczy materialnych rodzi pewne konsekwencje. W rozumieniu przepisów Kodeksu cywilnego [2] rzeczami są tylko przedmioty materialne. Opierając się na tej definicji w sensie logicznym, należałoby przypisać zwłokom ludzkim – bez względu na ich zastaną postać – przymiot rzeczy materialnej. Jediną przeszkodą, jaką napotyka ustawodawca (nie tylko w polskim, ale i w innych systemach prawnych), jest problem faktycznego przedłużenia godności człowieka na okres *post mortem*. Ponieważ godność ludzka jest pewnego rodzaju aksjomatem, mającym swe podstawy jurydyczne w samej Konstytucji [13]. Musi zatem siłą rzeczy dotyczyć także zwłok, które są pozostałością po żyjącym człowieku. W związku z powyższym, mimo że samo pojęcie „godność” odnosi się przede wszystkim do człowieka żyjącego od momentu narodzin do naturalnej śmierci, do dziś wyodrębnił się jednolity pogląd, iż godność ta powinna być również przedłużona na okres postmortalny. Ma to swoje umocowanie w samej aksjologii godności jako cechy immanentnie związanej z człowiekiem zarówno żywym, jak i martwym. Owa godność w sensie prawnym, socjologicznym oraz kulturowym znajduje swój wyraz w postaci pietyzmu wobec zwłok ludzkich [14]. To powoduje pewne obowiązki nałożone na społeczność ludzką wobec zmarłych już osób. Wyraża się to w ukształtowanych przez stulecia obrzędach i praktykach pogrzebowych. Ma też swoje ugruntowanie w postawach antropologicznych, socjologicznych i kulturowych. Z nich z kolei ustawodawca zaczerpnął obowiązek wyrażony w przepisach prawa dotyczących takiego, a nie innego traktowania zwłok i szczątków ludzkich. W związku z tym, mimo że z legalnej definicji kodeksowej rzeczy wynika, że zwłoki i szczątki ludzkie nie są rzeczami, nie można wprost stosować do nich przepisów dotyczących rzeczy ani łączyć z nimi skutków prawnych przewidzianych w kodeksie cywilnym dla rzeczy. Wszystkie przymioty dotyczące rzeczy, jakimi dysponuje Kodeks cywilny, takie jak chociażby własność, posiadanie, przedmiot obrotu – nie mogą mieć zastosowania wprost do zwłok ludzkich. Dotyczy to ciała ludzkiego jako całości.

Wszystkie czynności prawne, których przedmiotem są zwłoki ludzkie, są bezwzględnie nieważne [14]. Doktryna prawa cywilnego uczyniła jednak pewne wyjątki. W tej grupie znajdują się:

1. Części ciała odłączone od ciała człowieka, bez względu na ich wielkość. Nie ma zatem znaczenia, czy będą nimi całe części ciała ludzkiego odłączone od całości, czyli kończyna górna, kończyna dolna, głowa, cały narząd lub bloki narządowe (płuca, serce, trzewia jamy brzusznej, wątroba, mózg), tkanki ludzkie bez względu na postać, w jakiej zostały odłączone. Wynika z tego, że status rzeczy będzie miała tkanka bezpośrednio wypreparowana z narządu, utrwalona w formalinie, tkanka poddana obróbce histologicznej w postaci bloczka parafinowego, czy w końcu sam preparat histologiczny ścięty na mikrotomie i położony na szkiełku. W końcu za rzeczy – jeżeli istnieją ku temu rozsądne powody – można uznać same komórki w stanie wyizolowanym, na przykład w hodowlach komórkowych. Praktycznie jednak ten ostatni przypadek raczej nie ma podstaw bytu. Z logicznego punktu widzenia trudno bowiem nadawać status rzeczy komórkom nabłonka obecnym na przykład w wymazie z policzka [15].

2. Szkielety – dotyczy to zarówno całych skompletowanych szkieletów, jak i pojedynczych kości wypreparowanych z ciała bez względu na sposób preparatyki. Taki status będą miały w pełni skompletowane szkielety, jak i pojedyncze kości znalezione w ziemi jako szczątki ludzkie podczas badań archeologicznych.

3. Preparaty anatomiczne – dotyczy to wszystkich części ciała ludzkiego odizolowanych od całości zwłok, bez względu na sposób preparatyki, a zatem nie ma tutaj znaczenia, czy są one poddane procesom plastynacji i wystawiane na wolnym powietrzu, czy zatopione w formalinie i prezentowane w różnego rodzaju naczyniach. Od razu rodzi się pytanie: czy takim preparatem anatomicznym uznanym za rzecz mogą być spreparowane całe ciała płodów ludzkich na różnym etapie ich rozwoju? Tego rodzaju preparaty są często eksponowane w muzeach. Dotyczy to płodów zarówno prawidłowo rozwiniętych, w poszczególnych fizjologicznych etapach rozwoju okresu prenatalnego (zarodek, embriion, płód), jak i płodów patologicznych. Z jednej strony możemy je uznać za całe zwłoki, gdyż płód, nawet poroniony, będzie uznany już za człowieka, ale z drugiej strony – jako część ciała kobiety ciężarnej. W pierwszym przypadku będziemy mówić o całych zwłokach, w drugim zaś przypadku o części ciała kobiety ciężarnej odłączonej od całości [15]. W obecnie obowiązującym porządku prawnym nie znajdziemy definicji legalnej pojęcia preparatu anatomicznego ani w aktach na poziomie ustawowym, ani w aktach wykonawczych [19]. Pod względem prawidłowego stanowienia prawa najlepsza sytuacja zakłada istnienie definicji legalnych pojęć celem umożliwienia stosowania dyrektywy wykładni języka prawnego, a nie konieczności stosowania języka specjalistycznego.

4. Komórki krwi odtwórcze szpiku, które są uznawane w doktrynie jako szczególny rodzaj rzeczy.

5. Krew pępowinowa.

6. Tkanki, narządy pobrane od dawcy. W tym wypadku należy odpowiednio zastosować przepisy dotyczące pobierania, przechowywania, transportowania komórek, tkanek i narządów ludzkich przeznaczonych do celów transplantacyjnych. W polskim systemie prawa przepisy te znajdują się w ustawie o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz. U. Nr 169, poz. 1411) [16]. W akcie tym ustawodawca przytoczył definicje legalne komórek, tkanek i narządów ludzkich.

Jest to jedyne miejsce w polskim systemie prawnym, gdzie znajdują się definicje legalne tych trzech pojęć. Jako komórkę – zgodnie z art. 2, ust. 1, pkt 1 – należy rozumieć najmniejszą strukturę morfologiczną i czynnościową organizmu zdolną do podstawowych czynności życiowych, występującą pojedynczo lub grupowo, nie powiazaną ze sobą tkanką łączną [16]. Z kolei zgodnie z pkt 15 jako tkankę należy rozumieć zespół komórek o wyspecjalizowanych funkcjach, powiazanych ze sobą substancją międzykomórkową. Zgodnie z pkt 9 za narząd należy rozumieć wyodrębnioną istotną część ludzkiego ciała zbudowaną z różnych tkanek, zdolną do utrzymywania swojej struktury ukrwienia i możliwości pełnienia autonomicznych funkcji fizjologicznych [16]. Definicje legalne zawarte w tej ustawie zostały skonstruowane na użytek celów, jakim służy sama ustawa [17]. Trudno zatem odnosić ich konstrukcję bezpośrednio do prawidłowego rozumienia pojęcia narządu w postaci preparatu anatomicznego. Nie posiada on bowiem zdolności do utrzymania swojej struktury ukrwienia i możliwości pełnienia autonomicznych funkcji fizjologicznych. Dlatego też ustawodawca każe kwalifikować go jako szczątki ludzkie. Z punktu widzenia zasad logiki jest to prawidłowe rozumowanie ustawodawcy.

Pojęcia „zwłoki” i „szczątki ludzkie” posiadają w polskim systemie prawnym swoje definicje legalne, jednak nie zostały one wyrażone na poziomie ustawowym, lecz na poziomie rozporządzenia. Jest rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 grudnia 2001 roku w sprawie postępowania ze zwłokami i szczątkami ludzkimi (dalej jako RozPostZwł) – tj. Dz. U. z 2021 r., poz. 1910 [18]. Rozporządzenie to posiada swoją delegację ustawową w art. 11 ust. 5a UstCm. Zgodnie z § 8 RozPostZwł za zwłoki ludzkie uważa się ciała osób zmarłych i dzieci martwo urodzone bez względu na czas trwania ciąży. Z kolei za szczątki ludzkie: po pierwsze – popioły powstałe w wyniku spopielenia zwłok, po drugie – pozostałości zwłok wydobytych przy kopaniu grobu lub w innych okolicznościach, w końcu po trzecie – części ciała ludzkiego odłączone od całości. Ustawodawca zatem podzielił szczątki ludzkie na trzy grupy. Popioły powstałe ze spopielenia zwłok ludzkich stanowią najbardziej zdematerializowaną postać tychże zwłok. W drugiej kolejności za szczątki ludzkie uznane są wszelkie pozostałości wydobyte podczas kopania grobu. Ustawodawca nie określa tutaj ram czasowych, w jakich szczątki te miałyby być wydobyte z grobu. Zatem mogą to być pozostałości ciała ludzkiego zarówno przed okresem całkowitego zeszkieletowacenia, jak i po tym okresie [19]. Mogą to więc być z jednej strony same kości, z drugiej zaś strony znajdujące się w trakcie procesów rozkładu części zwłok [20]. Za szczątki ludzkie jednak należy uznać jedynie te części materii, które ewidentnie stanowią części ciała ludzkiego, a nie są przedmiotami złożonymi do grobu razem ze zwłokami bezpośrednio do nich przylegającymi, jak chociażby części ubrań. Za szczątki ludzkie trudno tym samym uznać wszelkie przedmioty pochodzenia niebiologicznego wszczepione bądź zaimplementowane do ciała ludzkiego za życia, jak na przykład rozrusznik serca, endoprotezy stawu biodrowego, szyny kostne, protezy naczyńniowe, sztuczne zastawki, zęby wykonane z metali szlachetnych. Ustawodawca dopuszcza dwie możliwości znalezienia takich szczątków [21]. Pierwsza dotyczy kopania grobu, należy ją odnieść do ekshumacji. Druga możliwość przewidziana przez ustawodawcę to inne okoliczności. Należy przez to rozumieć wszystkie inne przypadkowe odkrycia pozostałości ciała człowieka bez względu na miejsce ich odnalezienia. Nie ma przy tym znaczenia środowisko, w którym szczątki zostały odnalezione. Mogą to zatem być szczątki odkopane podczas prac

ziemnych, zarówno w sposób przypadkowy, podczas robót budowlanych, jak i w sposób pośrednio zamierzony, na przykład podczas prac wykopaliskowych na stanowiskach archeologicznych, gdzie takich szczątków można się spodziewać. Mogą to być również szczątki ludzkie odnalezione na powierzchni gruntu, ukryte lub porzucone w zaroślach, w wodzie, w grotach, jaskiniach, studniach lub innych przypadkowych miejscach. Okoliczności te zatem zawsze muszą zwrócić uwagę na możliwość przestępczego spowodowania śmierci takiej osoby.

Trzecią opcją przewidzianą przez ustawodawcę są części ciała ludzkiego odłączone od całości [15, 22]. Mogą to być części ciała odłączone w sposób celowy, na przykład podczas sekcji zwłok lub ich preparowania – w tym sensie za szczątki ludzkie będziemy uznawać narządy ludzkie wydobyte z jam ciała podczas sekcji zwłok lub części ciała odłączone od całości podczas preparowania ich na cele dydaktyczne podczas zajęć anatomii. Odłączenie tych części ciała może odbywać się również w sposób niezamierzony [15]. W tym wypadku w pierwszej kolejności należy mieć na względzie wszelkie katastrofy w ruchu lądowym, wodnym i powietrznym. Często bowiem podczas takich katastrof dochodzi do wielokrotnego rozczłonkowania zwłok ludzkich, a ich pozostałości należy uznać za szczątki ludzkie w rozumieniu RozPostZwł. W nowym projekcie ustawy o cmentarzach i chowaniu zmarłych [30] ustawodawca zawiera w słowniku ustawowym nowe definicje nieco zmodyfikowanych kluczowych dla tej ustawy pojęć. Zgodnie z art. 2, pkt 38 szczątki ludzkie to pozostałości lub fragmenty zwłok; zgodnie z pkt 40 za zwłoki uważa się ciało osoby zmarłej lub części ciała pozwalające na jej identyfikację, w tym dzieci martwo urodzone bez względu na czas trwania ciąży; zgodnie z pkt 32 za popioły ludzkie uważa się popioły powstałe w wyniku spopielenia zwłok lub szczątków ludzkich; zgodnie z pkt 34 preparat anatomiczny to zwłoki lub szczątki ludzkie trwale zakonserwowane przeciw rozkładowi, wykorzystywane do celów naukowych lub dydaktycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Taki zabieg należy ocenić pozytywnie, gdyż porządkuje on wreszcie pewne zamieszanie terminologiczne i umieszcza definicje legalne w akcie rangi ustawowej, a nie (jak było dotychczas) w rozporządzeniu.

Szczątki ludzkie pozyskane we wszystkich trzech możliwych opcjach mogą uzyskać status muzealiów. Muzealiami zatem mogą być szczątki w postaci prochów ludzkich, w postaci części odłączonych od ciała ludzkiego (preparat anatomiczny zakonserwowany w formalinie), części ciała ludzkiego wydobyte z grobu lub w nim pozostawione (znaleziska archeologiczne, sarkofagi, mumie, relikwie). Definicja legalna pojęcia „muzealium” zawarta jest w art. 21 ustawy o muzeach [22]. Zgodnie z nią muzealiami są rzeczy ruchome i nieruchomości stanowiące własność muzeum i wpisane do inwentarza muzealiów. Muzealia stanowią dobro narodowe. W przypadku muzeum nieposiadającego osobowości prawnej – muzealiami są rzeczy ruchome i nieruchomości stanowiące własność podmiotu, który utworzył muzeum oraz wpisane do inwentarza muzealiów. Na tle przytoczonej definicji powstaje co najmniej kilka pytań. Czy, skoro muzealia stanowią dobro narodowe, również szczątki ludzkie znajdujące się w zasobach muzealnych można zaliczyć do zbioru desygnatów tego pojęcia? Jeśli tak, to czy taka kwalifikacja daje możliwość działań restytucyjnych i zwrotu osobom trzecim? W związku z powyższym pojawia się pytanie o ważenie dóbr, z jednej strony dobra publicznego, jakim jest ochrona narodowego dziedzictwa kultury (jeśli do takiego można zaliczyć eksponaty w postaci szczątków ludzkich), z drugiej zaś strony dobra prywat-

nego w postaci ochrony dóbr osobistych osób najbliższych na czele z prawem do pochówku. Biorąc pod uwagę zakres obowiązków i zadań narzuconych przez ustawodawcę jednostce organizacyjnej, jaką jest zgodnie z art. 1 ustawy muzeum, należy zadać pytanie: czy szczątki ludzkie można uznać za kulturalne dziedzictwo ludzkości o charakterze materialnym? Jeśli tak, to czy zwłoki ludzkie można uznać za zabytek ruchomy w rozumieniu ustawy z dnia 23 lipca 2003 r. o ochronie zabytków i opiece nad zabytkami (Dz. U. z 2020 r., poz. 282 i 782) [24]. Pozytywna odpowiedź na to pytanie w przypadku obydwu ustaw powoduje powstanie licznych praw i obowiązków związanych z zasadami postępowania wobec muzealiów z jednej strony, z drugiej zaś wobec zabytków ruchomych. Nie wchodząc w szczegóły, można wymienić kilka przykładów: możliwość wpisania do rejestru zabytków tego typu muzealium, możliwość skreślenia z inwentarza na podstawie pozwolenia w przypadku wydania na podstawie art. 39, ust. 1 lub art. 43, ust. 1 ustawy z dnia 25 maja 2017 r. o restytucji narodowych dóbr kultury (Dz. U. z 2019 r., poz. 1591) [25] pozwolenia na stały wywóz za granicę rzeczy wpisanej do inwentarza muzealiów, jakimi są szczątki ludzkie.

3. Czy szczątki ludzkie są zabytkiem?

Częstym pytaniem budzącym wątpliwości w doktrynie jest próba kwalifikacji szczątków ludzkich jako zabytku. Analizując dostępne orzecznictwo, w szczególności sądów administracyjnych, należy stwierdzić, że na tak postawione pytanie trzeba odpowiedzieć negatywnie. Szczątki ludzkie nie są zabytkiem. Definicja zabytku zawarta jest w art. 3, ust. 1 ustawy o ochronie zabytków i opiece nad zabytkami [24] i nie pozwala traktować ludzkich szczątków jako zabytku. W rozumieniu ustawy [24] zabytek oznacza nieruchomość lub rzecz ruchomą, ich części lub zespoły będące dziełem człowieka lub związane z jego działalnością i stanowiące świadectwo minionej epoki bądź zdarzenia, których zachowanie leży w interesie społecznym ze względu na posiadaną wartość historyczną, artystyczną lub naukową. W związku z tak ukształtowaną przez ustawodawcę treścią definicji legalnej zabytku nasuwają się liczne wątpliwości w kontekście ustosunkowania się do wzajemnych relacji pomiędzy prawnym rozumieniem pojęcia zabytku i szczątków ludzkich. Po pierwsze szczątki ludzkie z pewnością nie mogą być zakwalifikowane jako nieruchomości, ale jedynie jako rzecz ruchoma. Po drugie nie są one dziełem człowieka ani wytworem jego działalności. Taką kwalifikację można przyjąć jedynie w sytuacji rozważania, czy sposób pochówku, specyfikę ułożenia ciała w grobie, zastosowanie charakterystycznych metod balsamowania zwłok można uznać za przejaw działalności człowieka posiadający wartość historyczną, artystyczną lub naukową. Takie pytanie można zadać chociażby podczas badania sposobu pochówku zwłok w kontekście różnych praktyk i tradycji pogrzebowych, na przykład cywilizacji starożytnych (sposoby balsamowania i przygotowywania mumii) czy przy pracach archeologicznych, podczas odkrycia masowych grobów osób pomordowanych w związku z działalnością systemów totalitarnych. Ten ostatni przykład niewątpliwie stanowi świadectwo minionej epoki bądź zdarzenia, których zachowanie leży w interesie społecznym ze względu na posiadaną wartość historyczną. Trudno również za wytwór działalności człowieka uznać różnego rodzaju wady anatomiczne płodów prezentowane jako preparaty anatomiczne w muzeum anatomii patologicznej, co najwyżej za wytwór ludzkiej działalności można uznać specyficzny sposób ich wypreparowania, prezentacji czy metod konserwacji. To samo dotyczy się wystaw, na których prezentowane

są zwłoki ludzkie pieczołowicie wypreparowane i utrwalone metodą plastynacji. Sprawa statusu szczątków ludzkich i próby ich zakwalifikowania jako zabytku w szczególności pojawiają się w związku z wchodzeniem w kompetencje osób prywatnych poszukujących rzeczy mających wartość historyczną. Pojawia się konflikt kompetencji w ramach prac poszukiwawczych z organami do tego celu specjalnie ustawowo powołanymi. Najczęściej dotyczy on sporów z Instytutem Pamięci Narodowej w zakresie dalszego postępowania z odnalezionymi przypadkowo szczątkami ludzkimi w sytuacjach, w których domniemywa się, iż są to szczątki osób, które zginęły związku z działaniami reżimów totalitarnych. Badania archeologiczne czy poszukiwania zabytków to zespół czynności, których podjęcie wymaga zezwolenia właściwego organu administracji, jak również specjalistycznej wiedzy oraz umiejętności. Często jednak podejmowane są w ramach zajęć hobbystycznych przez osoby prywatne, niekoniecznie wykwalifikowane i posiadające odpowiedni zasób wiedzy w tym zakresie [26, 27]. Może to doprowadzić do sytuacji kwalifikacji czynności przez nich podjętych jako znieważenie zwłok i szczątków [24].

Szczałki ludzkie mogą zostać uznane za dobro kultury [25]. Zgodnie z polskim prawem zwłoki nie mogą uzyskać statusu zabytków, ale preparaty szczątków ludzkich są już w stanie posiadać taki status. Szczałki ludzkie mogą być również częścią zabytków lub zabytków archeologicznych. W takich przypadkach ich publiczne eksponowanie podlega ograniczeniom [26]. Obecnie szczególne problemy prawne dotyczą szczątków ludzkich, które zostały włączone do zachodnich zbiorów muzealnych w czasach kolonialnych. Przedstawione przykłady pokazują, że w tradycji pogrzebowej różnych kultur integralność ludzkich zwłok i popiołów nie była i nadal nie jest uważana za wartość samą w sobie [25].

4. Szczałki ludzkie jako zabytek archeologiczny

W rozumieniu ustawy o ochronie zabytków i opiece nad zabytkami [24] zabytek archeologiczny to zabytek nieruchomy będący powierzchniową, podziemną lub podwodną pozostałością egzystencji i działalności człowieka, złożoną z nawarstwień kulturowych i znajdujących się w nich wytworów bądź ich śladów; albo zabytek ruchomy, będący takim wytworem. Odnosząc się do tak skonstruowanej przez polskiego ustawodawcę definicji legalnej, można przyjąć założenie, że zwłoki i szczątki ludzkie są w istocie powierzchniową, podziemną lub podwodną pozostałością egzystencji człowieka. Zatem wszelkie miejsca, w których odnaleziono zwłoki i szczątki ludzkie, bez względu na miejsce ich odnalezienia – co sugeruje również definicja legalna – mogą zostać uznane za zabytek archeologiczny, pod warunkiem jednak, że przemawia za tym kontekst historyczny, naukowy czy kulturowy. Nie można bowiem za zabytek archeologiczny uznać żadnych przypadkowo odkrytych szczątków ludzkich bez uprzedniej możliwości przypisania im związku ze wspomnianymi elementami. Jak ważne są to sprawy świadczy wyrok Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie [28], w którym sformułowano przesłankę ustawową definicji zabytku archeologicznego. Stanowisko organu, że

sam fakt znalezienia pojedynczych kości ludzkich dyskwalifikuje przeprowadzone badania nieinwazyjne gruntu, które wykluczyły istnienie na omawianym terenie miejsc regularnego pochówku, a nie pojedynczych elementów szczątków ludzkich, jest sprzeczne z zasadami logicznego myślenia i niekonse-

kwentne, skoro organ przyjął, że przesłanka ustawowa definicji zabytku archeologicznego – cmentarzyska – została spełniona wobec stwierdzenia istnienia nawarstwień antropogenicznych związanych z funkcjonowaniem kirkutu, a nie w związku ze znalezieniem ułamków szczątków ludzkich.

Sprawa dotyczyła szczątków odnalezionych w mogile podczas prac archeologicznych. Z dokumentów Instytutu Pamięci Narodowej znajdujących się w aktach sprawy nie wynika też, by na omawianym terenie znajdowała się mogiła zbiorowa:

Taka mogiła znajduje się natomiast na części dawnego cmentarza żydowskiego w granicach działki o nr. ew. (...), wpisanej do rejestru zabytków decyzją (...) Wojewódzkiego Konserwatora Zabytków w (...) z (...) listopada 1999 r. Ze sporządzonej w sprawie opinii Narodowego Instytutu Dziedzictwa wynika, że swoje ustalenia – iż na omawianych działkach poniżej poziomu gruntu znajdują się nawarstwienia antropogeniczne związane z funkcjonowaniem kirkutu i że są to przede wszystkim jamy grobowe kryjące szczątki ludzkie i zapewne różne przedmioty wkładane zmarłym do grobu – Instytut opiera na podstawie map przedstawiających dawną lokalizację cmentarza [28].

Organ odwoławczy w uzasadnieniu zaskarżonej decyzji nie wyjaśnił w przekonujący sposób, dlaczego uznał za nieistotne dla rozstrzygnięcia sprawy wyniki przeprowadzonych badań georadarowych. Stanowisko organu, że sam fakt znalezienia pojedynczych kości ludzkich dyskwalifikuje przeprowadzone badania nieinwazyjne gruntu, które wykluczyły istnienie na omawianym terenie miejsc regularnego pochówku, a nie pojedynczych elementów szczątków ludzkich, jest sprzeczne z zasadami logicznego myślenia i niekonsekwentne, skoro organ przyjął, że przesłanka ustawowa definicji zabytku archeologicznego – cmentarzyska – została spełniona wobec stwierdzenia istnienia nawarstwień antropogenicznych związanych z funkcjonowaniem kirkutu, a nie w związku ze znalezieniem ułamków szczątków ludzkich.

Zgodnie z art. 19 ustawy o cmentarzach i chowaniu zmarłych przepisy dotyczące ekshumacji i przewożenia zwłok nie odnoszą się do archeologicznych prac wykopaliskowych dotyczących grobów i cmentarzysk położonych poza terenem cmentarza objętych niniejszą ustawą. Niewątpliwie groby i cmentarzyska należy uznać za obiekty archeologiczne podlegające ochronie na podstawie ustawy o ochronie zabytków i opiece nad zabytkami [1]. W ramach prowadzonych prac wykopaliskowych i archeologicznych może dojść do naruszenia dóbr osobistych osób najbliższych, jak również do samego znieważenia zwłok i szczątków ludzkich, co podlega kwalifikacji na podstawie normy usankcjonowanej opisaną w dyspozycji przepisu art. 162 k.k. [29]. Pomijając wątki ochrony prawnokarnej i cywilistycznej w kwestii zwłok i szczątków ludzkich uznanych za obiekty archeologiczne, a tym samym za zabytki archeologiczne i w dalszej kolejności za muzealia – należy mieć na względzie szczególnie status prawny, jaki owym zwłokom i szczątkom ludzkim nadaje ustawodawca.

Z kolei zgodnie z brzmieniem art. 53d ustawy o Instytucji Pamięci Narodowej [30], jeżeli w wyniku prowadzonych prac poszukiwawczych odkryto zwłoki, szczątki lub prochy ludzkie albo ustalono (lub powzięto podejrzenie), że szczątki, czy też prochy ludzkie znajdują się w określonym miejscu – prezes Instytutu Pamięci Narodowej zawiadamia o tym prokuraturę właściwej miejscowo oddziałowej komisji, a dalsze czynności, w tym oględziny miejsca i oględziny zwłok, odbywają się na zasadach, które określa kodeks

postępowania karnego [30]. W kontekście wspomnianego wyroku należy odróżnić dwie różne sytuacje odkrycia szczątków podczas prac ziemnych. Pierwszy przypadek to każde przypadkowe odnalezienie szczątków ludzkich podczas prac niezwiązanych z działalnością archeologiczną, najczęściej dotyczy to prac budowlanych związanych z budową konkretnych obiektów. W takim przypadku ustawa o ochronie zabytków nakazuje obligatoryjnie powiadomić właściwego miejscowo konserwatora zabytków o odnalezieniu szczątków i wstrzymanie prac. Wydaje się, że taki reżim nałożony przez ustawodawcę ma swoje uzasadnienie, w praktyce jednak zdarzają się przypadki, gdzie wydobyte szczątki nagminnie wysyłane są do zakładu medycyny sądowej celem oględzin, po czym okazuje się, że nie są to szczątki ludzkie. Drugi przypadek dotyczy sytuacji, w których cel prac wykopaliskowych związany jest z wysokim prawdopodobieństwem odnalezienia takich szczątków. Dotyczy to prowadzenia prac archeologicznych w miejscach, co do których istnieją udokumentowane fakty historyczne, że mogą się tam znajdować szczątki ludzkie. Są to chociażby miejsca dawnych walk, bitew czy masowych mordów. Przykład takich prac stanowią wykopaliska prowadzone w miejscach, gdzie można spodziewać się odkrycia dużej ilości szczątków ludzkich, bądź miejsca, w których jest to wysoce prawdopodobne, jak. przy odkrywaniu posadzki w kościołach podczas wykonywania prac remontowych [31].

5. Roszczenia restytucyjne co do szczątków ludzkich będących muzealiami

Szcątki ludzkie uznane za muzealia i znajdujące się w zasobie danego muzeum mają szczególny status. Wynika z niego konieczność świadomości, że niewłaściwe ich wykorzystywanie czy eksponowanie może rodzić roszczenia osób najbliższych, jak też całych społeczności, na podstawie przepisów o ochronie dóbr osobistych związanych z naruszeniem spokoju zmarłego przez eksponowanie jego szczątków w przestrzeni publicznej, a niewątpliwie taką przestrzenią publiczną są instytucje kultury i muzea wszelkiego rodzaju oraz wystawy, nawet jeśli nie posiadają statusu właściwego dla muzealiów.

Jak wskazuje słusznie J. Mazurkiewicz, nawet

uznanie szczątków ludzkich za obiekt archeologiczny, potem zaś muzealny, nie usprawiedliwia jakiegokolwiek innego naruszenia dóbr osobistych zmarłego, poza tym, który wynika z uznania ich za taki obiekt. Z takim stanowiskiem wiążą się znane przejawy troski o godny pochówek szczątków stanowiących dotąd eksponaty [32].

Można powiedzieć, że status prawny, jaki ustawodawca kreuje w stosunku do szczątków ludzkich traktowanych jako muzealia czy zabytki archeologiczne, w żaden sposób nie może naruszać ani dóbr osobistych zmarłego i osób najbliższych, ani ogólnych zasad postępowania z martwym ciałem człowieka. Reżim ochronny, jaki został nadany zarówno zabytkom archeologicznym, jak i muzealiom nie powinien budzić wątpliwości w przypadkach, w których są nimi szczątki ludzkie. Zasady postępowania z muzealiami i zabytkami archeologicznymi określone w odpowiednich ustawach nie naruszają przecież zasad postępowania ze szczątkami ludzkimi. Eksponowanie szczątków ludzkich jako muzealiów stanowi jeden z wyjątków od zasady ustawowego nakazu pochowania zwłok ludzkich również w nowym projekcie ustawy [33]. Rozwiązanie takie zaakceptowane zostało w porządkach prawnych większości państw, nie wzbudza

w dyskursie wątpliwości ani prawnych, ani etycznych. Jest to praktyka powszechnie akceptowalna, mająca swoje umocowanie w ustawach.

W ujęciu prawnym pojęcie restytucji stosuje się do trzech sytuacji. Po pierwsze do przypadków odzyskania dóbr zagrabionych podczas okupacji i zajęcia terenów podczas działań wojennych; po drugie dotyczy odzyskania dóbr pozyskanych w sposób nielegalny, wbrew obowiązującemu zakazowi bądź bez stosownego pozwolenia; w końcu po trzecie – odnosi się do przypadku rozpadu federacji, kiedy nowo powstałe terytorium dąży do zgromadzenia największej ilości dóbr [35]. W polskim porządku prawnym znajdujemy definicję legalną pojęcia restytucja dóbr kultury na gruncie ustawy o restytucji dóbr kultury [25].

W doktrynie wskazuje się wiele przykładów roszczeń restytucyjnych dotyczących muzealiów będących szczątkami ludzkimi [36-38]. Najczęściej roszczenia takie pochodzą od ludów tubylczych, które domagają się prawa do ich zwrotu, argumentując to więzami kulturowymi i tradycją. W Stanach Zjednoczonych po uchwaleniu ustawy federalnej z 1990 roku odnoszącej się do tubylczych Amerykanów i repatriacji (NAGPRA) podjęto działania mające na celu zwrot (Indianom i Hawajczykom) muzealiów będących szczątkami ludzkimi, które były przechowywane w muzeach [36]. Spory te dotyczą szczątków ludzkich nawet bardzo wiekowych. Przykładem najbardziej znanego sporu sądowego był spór o szkielet zmarłego ponad 9000 lat wcześniej człowieka z Kennewick. Najczęstszym argumentem Indian w tej kwestii jest fakt świętości szczątków społeczności rdzennych ludów indiańskich [36]. Roszczenia indiańskie popierało Ministerstwo Zasobów Naturalnych i Spraw Indiańskich, co ostatecznie zakończyło spór poprzez zwrot szkieletów [32]. Podobne spory sądowe zakończone decyzją nakazującą zwrot szczątków i ich pochówku dotyczą szczątków indiańskich, aborygeńskich i maoryskich [32]. W związku z tym, że wszystkie te kraje znajdują się w systemie *common law*, wypracowane w tym obszarze pierwsze precedensy spowodowały pojawianie się kolejnych spraw o podobnych rozstrzygnięciach sądowych. Spory tego typu nie dotyczą jednak krajów kultury prawa kontynentalnego. Przykładem jest chociażby Francja. Rozstrzygnięcia sądów francuskich były odmowne. Przykładowo wyrok sądu w Rouen anulował decyzję o zwrocie do Nowej Zelandii przechowywanej mumii pokrytej tatuażami głowy maoryskiego wojownika [39]. Ekspонат ten znajdował się na stanie muzeum od 1875 roku. W spór zaangażowało się ministerstwo kultury, które uważało, że głowa Maorysa należy do Francji, a decyzja pozytywna o zwrocie może spowodować niebezpieczny precedens, stając się zagrożeniem dla dziedzictwa kulturowego całego kraju (z uwagi na liczne ekspozyty archeologiczne będące szczątkami ludzkimi, znajdujące się chociażby w zasobach Luwru). Wyrokiem sąd w Rouen przychylił się do zdania ministerstwa i anulował decyzję władz miasta, nakazując wydanie decyzji przez specjalną Komisję do spraw Dziedzictwa Narodowego [40].

Podobny spór pochodzi z Niderlandów, a dotyczy szpitala Uniwersyteckiego w Lejdzie. W tym przypadku decyzją wyroku sądu muzeum uniwersyteckie musiało zgodzić się na odesłanie głów dawnych wojowników plemiennych do Afryki, w szczególności afrykańskiego wodza plemienia do Ghany. Ponadto szpital uniwersytecki zobowiązał się do prowadzenia z ambasadą Ghany rozmów na temat dalszych zwrotów ekspozatów, zwłaszcza głowy wodza Badu Bonsu II [41]. Władze Ghany dowiedziały się w październiku 2008 roku, że głowa wodza plemienia znajduje się w kolekcji anatomicznej szpitala w Lejdzie. Podobne sprawy mają miejsce w Wielkiej Brytanii,

a dotyczą Muzeum Narodowego Walii, Muzeum Królewskiego Towarzystwa Chirurgów oraz Muzeum Historii Przyrody. Wśród tych spraw znajdują się również sprawy o głowy wodzów miejscowych plemion Aborygenów i Maorysów, które zostały pozyskane w czasie dominacji kolonialnej w XIX wieku. Podobne roszczenia wysuwane są także w stosunku do Muzeum Egipskiego w Kairze, a dotyczą sporów o godziwą ekspozycję mumii. Sprawa restytucji muzealiów stała się również przedmiotem jednego z traktatów pokojowych w Wersalu po zakończeniu pierwszej wojny światowej. Na mocy artykułu 246 ust. 2 Traktatu pokoju między mocarstwami sprzymierzonymi a Niemcami podpisanego w Wersalu 28 czerwca 1919 roku zawarto postanowienie o zwrocie czaszki sułtana wywiezionej do Niemiec za czasów protektoratu niemieckiego z Afryki Wschodniej. Czaszka miała zostać wydana przez Niemcy rządowi Jego Cesarzowskiej Mości Monarchy Brytanii⁵ [42]. Wśród innych państw europejskich najwięcej spraw restytucyjnych dotyczących zwrotu szczątków ludzkich znajdujących się w zasobach muzealnych, zakończonych pozytywnie, pochodzi ze Szwecji – dotyczy to zwrotu szkieletów i czaszek plemion aborygeńskich pochodzących z Australii [34].

6. Human Tissue Act

6.1. Human Tissue Act a status szczątków ludzkich w postaci muzealiów na przykładzie Wielkiej Brytanii

Szczałki ludzkie mają wyjątkowy status w zbiorach muzealnych. Mają potencjał, aby wnieść wkład w dobro publiczne poprzez badania, nauczanie, a także (w stosownych przypadkach) w formie ekspozycji przez ich prezentowanie jako muzealiów. W wielu przypadkach mają one również osobiste, kulturowe, symboliczne, duchowe lub religijne znaczenie dla jednostek lub grupy osób. Nakłada to szczególną odpowiedzialność na te muzea, które je posiadają. Dlatego też w muzealnictwie zalicza się je do tak zwanych „ekspozycji o szczególnej wrażliwości”. Należy pamiętać, że ustawa powstała na gruncie ukształtowanej w systemie *common law* zasady *no property in human body*. Ogólna zasada – nie ma własności ciała ludzkiego – posiada jednak wyjątki na podstawie przepisów szczególnych, derogujących zasadę ogólną. Rozwój nauk medycznych, a co za tym idzie również komercjalizacja wyników badań naukowych, która w krajach anglosaskich w ostatnich dziesięcioleciach rozwinęła się bardzo mocno, skłoniły do wyjątków od tej zasady. Pierwszym jest element ciała przetworzony pracą ludzką (na przykład wypreparowany pracą ludzką narząd). Drugi wyjątek związany jest z uprawnieniami quasi-właścicielskimi przysługującymi krewnym. Trzeci wyjątek dotyczy muzealiów, które w postaci zwłok, szczątków ludzkich i prochów ludzkich stanowią własność muzeum. Ten ostatni wyjątek w sposób szczególny jest przedmiotem zainteresowania ustawodawstwa angielskiego na gruncie HTA [43].

⁵ Por. treść artykułu: *W ciągu sześciu następujących miesięcy po uprawomocnieniu się niniejszego Traktatu, Niemcy będą obowiązkowo zwrócić Jego Królewskiej Mości Królowi Hedżas 1. Oryginał Koranu, który należał do Kalifa Osmana i został wywieziony z Medyny przez władze tureckie dla ofiarowania byłemu Cesarzowi Wilhelmowi II. 2. Czaszkę Sultana Makaoua, wywiezioną za czasów protektoratu niemieckiego z Afryki Wschodniej i przewiezioną do Niemiec, w tym samym terminie Niemcy wydadzą Rządowi Jego Cesarzowskiej Mości Monarchy Brytanii. 3. Przedmioty będą wydane w miejscu i w warunkach, jakie ustalą Rządy, którym mają być one zwrócone. Podobne postanowienie zawierał także Traktat pokoju między Mocarstwami Sprzymierzonymi i Stowarzyszonymi i Austrią, podpisany w Saint-Germain-en-Laye 10 września 1919 r., (Dz. U. z 1925 r. nr 17, załącznik).*

W Wielkiej Brytanii istnieje długa tradycja odkrywania historycznych i prehistorycznych szczątków ludzkich, zwykle w postaci szkieletów, celem zbadania i włączenia do zbiorów muzealnych i wystaw. Szczątki człowieka były również przechowywane jako okazy w kolekcjach prywatnych, do nauczania medycznego i w muzeach. Wiele z nich ma teraz setki lat [43].

Muzea i inne instytucje przechowujące szczątki ludzkie powinny zapewnić, że wszelkie działania, jakie podejmują w odniesieniu do szczątków ludzkich, są zgodne z prawem. Prawo w odniesieniu do tkanek ludzkich ostatnio zmieniono w następstwie Human Tissue Act – Ustawy o tkankach ludzkich z 2004 roku [44], której głównym celem jest uregulowanie usuwania, przechowywania i wykorzystywania tkanek ludzkich do działań, które obejmują badania naukowe i publiczne udostępnianie, również w celach komercyjnych. Oddzielne ustawy Human Tissue Act obowiązują w Anglii, Walii, Szkocji i Irlandii Północnej, jednak różnice pomiędzy nimi mają charakter marginalny⁶.

Ustawa o tkankach ludzkich wymaga, aby czynności regulowane w Human Tissue Act były podejmowane wyłącznie za uprzednią zgodą osoby, od której pobrano tkankę. Co istotne, istniejące w zasobach muzealnych szczątki ludzkie starsze niż 100 lat podlegają zwolnieniu z wymogu uzyskania zgody. W praktyce oznacza to, że działalność muzeów i innych instytucji posiadających zbiory starszych szczątków ludzkich w dużej mierze wykracza poza reżim zgody ustawy – ze względu na wiek lub pochodzenie większości szczątków w zbiorach [44].

Human Tissue Act tworzy również Human Tissue Authority, które ma zarządzać systemem licencjonowania i wydawać kodeksy postępowania. W przypadku, gdy muzea i inne kolekcje przechowują szczątki osób, które zmarły mniej niż 100 lat temu, we właściwym czasie może być wymagane posiadanie licencji na dalsze przechowywanie i wykorzystywanie takich materiałów oraz przestrzeganie kodeksów postępowania wydanych przez Human Tissue Act. Ludzkie szczątki osób, które zmarły ponad 100 lat temu oraz działania podejmowane w związku z takimi szczątkami będą wykraczać poza wymogi określone w Human Tissue Act z 2004 roku.

6.2. Kwestie prawne wynikające z decyzji o zbyciu szczątków ludzkich

Muzea zmierzające do zbycia szczątków ludzkich, niezależnie od tego, czy dzieje się to w odpowiedzi na wniosek restytucyjny, powinny zapewnić taką możliwość. Art. 47 Human Tissue Act z 2004 roku przyznaje dziewięciu muzeom narodowym prawo do wycofania szczątków ludzkich, jeżeli są to szczątki osoby, która, jak można przypuszczać, zmarła mniej niż 1000 lat przed datą wejścia w życie art. 47. Wcześniej muzea te nie miały możliwości zbycia ludzkich szczątków, z wyjątkiem bardzo ograniczonych okoliczności. Nie uważa się, że inne muzea podlegają ustawowemu zakazowi pobierania szczątków ludzkich. Niewykluczone jednak, że dokumenty konstytucyjne muzeum utworzonego na przykład jako spółka lub trust mogą zawierać ograniczenia dotyczące możliwości zbycia szczątków ludzkich. W związku z tym zachęca się muzea, aby dążyły do usunięcia wszelkich takich ograniczeń [44].

Przechowywanie i wykorzystywanie szczątków ludzkich oraz rozpatrywanie związanych z nimi roszczeń nastroczało w praktyce trudności prawne. Prawo Anglii i Walii nie uznaje pojęcia własności (tj. prawa własności) co do ludzkich zwłok lub tkanek,

⁶ W związku z powyższym autor na potrzeby niniejszej pracy w uproszczeniu będzie posługiwał się Human Tissue Act w ogólności dla całej Wielkiej Brytanii.

z wyjątkiem przypadków, w których szczątki zostały poddane obróbce lub zmienione poprzez zastosowanie odpowiednich technik. W związku z tym powodom (a właściwie muzeom) może być trudno dochodzić praw własności do szczątków. Jednakże jurysdykcje inne niż Anglia i Walia mogą uznawać pewne prawa dotyczące szczątków ludzkich lub prawo do pochówku.

Muzea mogą być zmuszone do rozważenia Ustawy o Prawach Człowieka z 1998 roku, która zabrania organom publicznym działań niezgodnych z prawami ustanowionymi w tej ustawie. Załącznik 3 do Raportu Grupy Roboczej ds. Szczątków Ludzkich zawiera dalsze omówienie praw człowieka w związku z wykorzystywaniem szczątków ludzkich oraz związanych z nimi trudności dochodzenia takich praw. Muzea mogą również być zmuszone do rozważenia możliwości poddania ich decyzji kontroli sądowej, tj. uprawnienia sądów do kontroli procesu decyzyjnego organów pełniących funkcje i obowiązki publiczne w celu zapewnienia, że jest on zgodny z prawem, racjonalny i proceduralnie właściwy.

Human Tissue Act uznaje zgodę jako zasadę regulującą przechowywanie i wykorzystanie tkanek ludzkich i należy zauważyć, że ustawa nawiązuje przede wszystkim do kwestii medycznej w Wielkiej Brytanii [44].

Reżim zgody w ustawie dotyczy tylko tkanek i utrzymuje się do 100 lat, a zgoda dotyczy zastrzeżonej listy osób określonej w ustawie. W przypadku starszych szczątków jednak zasada zgody staje się bardziej problematyczna z powodów zarówno etycznych, jak i praktycznych. Ponadto ustawodawstwo brytyjskie nie uznaje koncepcji praw grupowych. Prawa człowieka mogą egzekwować tylko jednostki. W tym kontekście w wytycznych przyjęto za zasadę uzyskanie zgody na wykorzystywanie szczątków ludzkich w muzeach. Ważne jest, aby muzea były skłonne wziąć pod uwagę poglądy wszystkich zainteresowanych, ale żaden z nich nie będzie miał automatycznie pierwszeństwa. Instytucje religijne i inne mogą mieć również szczególne podejście w stosunku do starszych szczątków pochodzących z cmentarzysk znajdujących się pod ich opieką [43].

6.3. Kwestie prawne wynikające z decyzji o nabyciu szczątków ludzkich

Ze względu na zasady prawne, które odnoszą się konkretnie do własności ciał i części ciała, szczątki ludzkie należą do odrębnej kategorii przedmiotów w zbiorach muzealnych. Jednak muzea będą nadal formalnie dodawać ludzkie szczątki do swoich kolekcji, o ile muzeum będzie przekonane, że może przechowywać szczątki w sposób zgodny z prawem, zaś ich pochodzenie zostało jasno ustalone, ponadto nie ma podejrzania o nielegalny handel, a szczątki mają potencjalną wartość dla muzeum lub szerszej społeczności naukowej [33]. Muzea powinny postrzegać posiadanie szczątków ludzkich pod kątem praw i obowiązków wynikających z ich dzierżenia. Pozyskiwanie szczątków w wieku poniżej 100 lat będzie dodatkowo podlegać kompetencjom ustawy o tkankach ludzkich z 2004 roku. Ustawa reguluje kilka sposobów nabycia własności szczątków ludzkich o statusie muzealiów:

1. Nabycie przez przeniesienie. Przeniesienie szczątków ludzkich z innej instytucji jest zgodne z prawem, chociaż muzea mają prawo odmówić udostępnienia im materiałów. Dokumentacja ewidencji przekazania do muzeum powinna to wykazać, jak również miejsce pochodzenia szczątków, ich historię, kopie powiązane go

materiału archiwalnego, informacje o proveniencji i wszystkie inne istotne okoliczności towarzyszące, o ile są znane.

2. Nabycie przez darowiznę. Procedura pozyskiwania powinna obejmować mechanizm wiarygodnego potwierdzenia, że każda darowizna jest odpowiednio autoryzowana i udokumentowana.
3. Nabycie przez wykopaliska. Po pochowaniu w Anglii, Walii lub Irlandii Północnej ciało ludzkie jest chronione prawem. Burial Act z 1857 roku uznaje za przestępstwo ekshumację ciała bez uprzedniego uzyskania legalnego upoważnienia.

Eksploracja cmentarzysk i ekshumacja pochowanych na nich szczątków podlegają kontroli na terenie Wielkiej Brytanii. Tam, gdzie w grę wchodzi grunt podlegający jurysdykcji Kościoła anglikańskiego, zezwolenie trzeba zdobyć od władz Kościoła. Opublikowano szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania ze szczątkami ludzkimi pozyskanymi z terenów należących do Kościoła anglikańskiego (CofE/EH 2005). Pozostałości usunięte w trakcie prac archeologicznych, wykopaliska (w tym te wynikające z prac rozwojowych) podlegają licencji lub wymaga się zezwolenia z Departamentu Spraw Konstytucyjnych, które może określać ramy czasowe dla wszelkich badań naukowych i zawierać wymagania dotyczące ewentualnego ponownego pochówku [44]. Przekazanie wydobytych szczątków ludzkich do muzeum jest dozwolone pod warunkiem, że wykopaliska i usunięcie szczątków ludzkich zostały przeprowadzone zgodnie z wymogami prawnymi i opublikowanymi normami zawodowymi badań archeologicznych, określonymi przez Instytut Archeologów Terenowych. W przypadku ekshumacji takich szczątków z terenu znajdującego się pod jurysdykcją Kościoła anglikańskiego – należy skonsultować się z odpowiednimi władzami Kościoła.

6.4. Tło porównawcze

Human Tissue Act z 2004 roku stała się wzorcową regulacją powielaną następnie w większości krajów anglosaskich. Obecnie tego typu regulacje znajdziemy w Anglii, Walii, Szkocji i Irlandii Północnej, ponadto Australii, Nowej Zelandii czy Indiach. System oparty na przepisach Human Tissue Act jest zatem charakterystyczny dla krajów z kręgu kultury *common law*. Z kolei w krajach kultury kontynentalnej prawa zarówno z obszaru kultury romańskiej, jak i germańskiej posiadają regulacje funkcjonujące w oparciu o ustawy szczegółowe dotyczące kwestii ochrony dziedzictwa kulturalnego i muzealnictwa. Przykładowo we Francji zgodnie z art. L111-1 Code du Patrimoine [45] za skarby narodowe ustawodawca francuski uważa: 1) własność należąca do zbiorów muzeów francuskich; 2) archiwa publiczne powstałe w wyniku selekcji przewidzianej w artykułach L. 212-2 i L. 212-3, a także mienie sklasyfikowane jako archiwa historyczne; 3) mienie sklasyfikowane jako zabytki zgodnie z księgą VI; 4) inne mienie stanowiące część ruchomej domeny publicznej w rozumieniu artykułu L. 2112-1 ogólnego kodeksu mienia osób publicznych; 5) inne aktywa o dużym znaczeniu dla dziedzictwa narodowego z punktu widzenia historii, sztuki, archeologii lub znajomości języka francuskiego i języków regionalnych. Wywóz czasowy lub stały poza obszar celny dóbr kultury innych niż narodowe, które mają znaczenie historyczne, artystyczne lub archeologiczne i należą do jednej z kategorii określonych dekretem Rady Stanu, wymaga uzyskania zaświadczenia wydanego przez organ administracyjny. Kodeks potwierdził jednocześnie zasadę utrzymywaną przez francuską judykaturę, że ruchomości stanowiące część zbiorów muzealnych Francji stanowią własność pod-

miotu publicznego i są jako takie niezbywalne [45-47]. Podobnie stan prawny wygląda w Hiszpanii – regulowany ustawą o hiszpańskim dziedzictwie historycznym z 1985 roku (*Ley del Patrimonio Histórico Español*) [48]. Zasada ta pozwala w szczególności zagwarantować trwałość zbiorów artystycznych [49]. Zasada niezbywalności zbiorów publicznych jest *de facto* realizowana w większości krajów europejskich (poza Francją również w Belgii, Hiszpanii, we Włoszech i w Niemczech). Pomimo takich regulacji rządy tych państw podejmują incydentalne działania zmierzające do oddania cennych eksponatów, zawierających również szczątki ludzkie, rządów państw ich prawowitych spadkobierców. Przykładem są chociażby działania Berlińskiego Stowarzyszenia Postkolonialnego żądającego, aby muzea i uniwersytety w Niemczech zaprzestały badań nad ludzkimi szczątkami z epoki kolonialnej – sprawa dotyczy restytucji prawie 1200 czaszek z dawnych kolonii Niemieckiej Afryki Wschodniej [50].

7. Wnioski

W trakcie przeprowadzonych analiz zmierzających do określenia prawnego statusu szczątków ludzkich w zasobach muzealnych można dojść do szeregu wniosków. Przede wszystkim wartością chronioną zarówno prawem publicznym (a w szczególności administracyjnym), jak i prawem prywatnym od strony ochrony dóbr osobistych jest godność osoby ludzkiej, szacunek i pietyzm wobec zmarłych członków społeczności, a tym samym ochrona wartości religijnych, tradycyjnych i kulturowych mniejszości oraz realizacja prawa do prywatności. To ostatnie związane jest w sposób szczególny z prawem do kultywowania pamięci o zmarłych przodkach, czego wyrazem jest możliwość godnego ich pochówku, z należnym pietyzmem i szacunkiem. Jednak nie we wszystkich państwach eksponowanie szczątków ludzkich jest dostatecznie uregulowane w ten sposób, aby nie budzić wątpliwości prawnych. W krajach systemu regulacji opartych na ustawach *Human Tissue Act* prawo wydaje się być efektywne w realizacji restytucji tego rodzaju eksponatów. Wydaje się, że najlepsze rozwiązania legislacyjne w tym zakresie posiadają państwa systemu *common law*, w szczególności Wielka Brytania. Z kolei w krajach systemu kontynentalnego, gdzie w porządkach krajowych nie znajdziemy kompleksowych regulacji ustawowych, lecz rozproszone, restytucja jest znacząco utrudniona. Wynika to po pierwsze z braku kompleksowych ustaw skonstruowanych na wzór *Human Tissue Act*, po drugie z ochrony jaką prawodawca przyznaje wszystkim bez wyjątku dobrom kultury, które stanowią niezbywalną własność państwową.

Należy stwierdzić, że w Polsce regulacje dotyczące statusu muzealiów w postaci szczątków ludzkich mają charakter rozproszony, zawarty w wielu ustawach. Są to przepisy dopuszczające wyjątki od obowiązku pochówku takich szczątków, ujęte w ustawie o cmentarzach i chowaniu zmarłych, następnie przepisy określające status szczątków odkrytych podczas prac archeologicznych, w końcu przepisy dotyczące samych muzealiów określone w ustawie o muzeach. Z uwagi na fakt, że w czasie powstania niniejszego tekstu prace legislacyjne nad nową ustawą o cmentarzach i chowaniu zmarłych nie zostały jeszcze zakończone – można zasugerować jeszcze ustawodawcy polskiemu pewne postulaty *de lege ferenda* uzupełniające przepisy o kwestie dotyczące szczątków ludzkich w polskich muzeach. Niewątpliwie wzorem powinny stać się regulacje obowiązujące już od wielu lat w krajach anglosaskich. Ewentualne obawy, jakie mogą powstać w związku z możliwą narastającą liczbą roszczeń restytucyjnych,

wydają się nie mieć uzasadnienia na gruncie polskim. Po pierwsze ustawodawca polski nie jest na tyle restrykcyjny (jak chociażby ustawodawca francuski) i nie zastosował zasady absolutnej niezbywalności dóbr kultury, dotyczącej wszystkich rodzajów zabytków. Ponadto doktryna prawa polskiego nie przychyliła się w większości do uznania tego rodzaju eksponatów za zabytek będący dobrem kultury. Pamiętać jednak należy, że Polska, ratyfikując prawo międzynarodowe dotyczące kwestii ochrony światowego dziedzictwa kultury, musi jednocześnie wypełniać swoje zobowiązania w obszarze ochrony dóbr kultury zgodnie z wymogami konwencji międzynarodowych.

Literatura

1. Ustawa z dnia 31 stycznia 1959 r. o cmentarzach i chowaniu zmarłych (Dz. U. z 2011 r. Nr 118, poz. 687 z późn. zm.).
2. Stepień M., *Od relikwii do biomasy – status ludzkiego materiału biologicznego w świetle medycyny prawa i etyki*, [w:] *Wybrany prace z obszaru prawa ekonomii i nauk społecznych*, Chodźko E., Szymczyk P. (red.), Lublin 2018, s. 160-161.
3. Opinia do ustawy o cmentarzach i chowaniu zmarłych, <http://www.zgwrp.pl/stanowiska-zgromadzen-ogolnych-i-kongresow/60-stanowiska-i-opinie-zgw-rp/2382-opinia-do-ustawy-o-cmentarzach-i-chowaniu-zmarlych> [data dostępu: 24.11.2021].
4. Ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. – Kodeks cywilny (Dz. U. z 2016 r., poz. 380 z późn. zm.).
5. Ustawa z dnia 21 listopada 1996 r. o muzeach (Dz. U. z 2020 r., poz. 902).
6. Human Tissue Act 2004, <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2004/30/contents> [data dostępu: 13.12.2021].
7. *Codex Iuris Canonici Pii X Maximi iussu digestus Benedicti Papae XV auctoritate promulgatus*, 27.05.1917, Acta Apostolicae Sedis, cz. 2, 9, 1917, s. 1-593.
8. Rozynek M., *Bioart, czyli mariaż sztuki i nauki*, *Tutoring Gedanensis*, 3(1), 2018, s. 29-32.
9. Lamparska J., *Imperium maych piekieł. Mroczne tajemnice obozu Gross-Rosen*, Kraków 2019, s. 90-93.
10. Rudnicki Z., *Deklaracja praw ludów tubylczych ONZ jako instrument soft law w międzynarodowym systemie prawa*, [w:] *Prawo międzynarodowe – idee a rzeczywistość*, Cała-Wacinkiewicz E. (red.), Warszawa 2018, s. 156-158.
11. Stepień M., *Od relikwii do biomasy – status ludzkiego materiału biologicznego w świetle medycyny prawa i etyki* [w:] *Wybrane prace z obszaru prawa ekonomii i nauk społecznych*, (red.) Chodźko E., Szymczyk P., Lublin 2018, s. 160-161.
12. Trzeciński M., *Poszukiwacze nie wiedzą, że nie mogą być właścicielami dziedzictwa narodowego*, <https://sip.lex.pl/#/external-news/1795670507?keyword=szcz%C4%85tki%20ludzkie%20muzeum&cm=STOP> [data dostępu: 24.11.2021].
13. Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 r. (Dz. U. Nr 78, poz. 483 z późn. zm.).
14. Księżak P., Robaczyński W., *Skuteczność woli zmarłego co do jego pochówku i sprawowania kultu jego pamięci*, *Palestra*, 9-10, 2012, s. 27-38.
15. Barcik J., Pilarz Ł., *Wykorzystanie zwłok i szczątków ludzkich przez studentów do celów dydaktycznych a przestępstwo znieważenia zwłok z artykułu 262 § 1 KK*, *Czasopismo Prawa Karnego i Nauk Penalnych*, 20(4), 2016, s. 91.
16. Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz. U. Nr 169, poz. 1411).
17. Kawalko A., Witczak H., *Zarys prawa – prawo cywilne*, Warszawa 2008, s. 46.
18. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 grudnia 2001 r. w sprawie postępowania ze zwłokami i szczątkami ludzkimi (t.j. Dz. U. z 2021 r., poz. 1910).

19. Wrześniewska-Wal I., *Sekcja zwłok jako szczególny rodzaj interwencji medycznej*, [w:] *Problematyka umierania i śmierci w perspektywie medyczno-kulturowej*, red. Hartmann J., Szabat M., Warszawa 2016, s. 232.
20. Haberko J., Uhrynowska-Tyszkiewicz I., *Ustawa o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów. Komentarz*, Warszawa 2014, s. 49-51.
21. Darmorost E., *Ustawa o cmentarzach i chowaniu zmarłych*, Warszawa 2014, s. 39-40.
22. Ustawa z dnia 21 listopada 1996 r. o muzeach (Dz. U. z 1997 r. Nr 5, poz. 24).
23. Barbasiewicz A., *Ustawa o muzeach. Komentarz*, Warszawa 2021, s. 55.
24. Ustawa z dnia 23 lipca 2003 r. o ochronie zabytków i opiece nad zabytkami (t.j. Dz. U. z 2021 r., poz. 710 z późn. zm.).
25. Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o restytucji narodowych dóbr kultury (Dz. U. z 2019 r., poz. 1591).
26. Trzeciński M., *Współczesne metody poszukiwania ukrytych zwłok*, Acta Universitatis Lodziniensis. Folia Jurica, 83, 2018, s. 78.
27. Trzeciński M., *Zabytek, zabytek archeologiczny, dziedzictwo archeologiczne*, [w:] *Przestępczość przeciwko zabytkom archeologicznym. Problematyka prawnokryminalistyczna*, Warszawa 2010.
28. Wyrok WSA w Warszawie z 4.09.2019 r., VII SA/Wa 223/19, LEX nr 3038606, <https://sip.lex.pl/#/jurisprudence/523132302/1/vii-sa-wa-223-19-przeslanka-ustawowa-definicji-zabytku-archeologicznego-wyrok-wojewodzkiego-sadu...?cm=URELATIONS> [data dostępu: 24.11.2021].
29. Ustawa z dnia 6 czerwca 1997 r. – Kodeks karny (Dz. U. Nr 2020, poz. 1444 z późn. zm.).
30. Ustawa z dnia 18 grudnia 1998 r. o Instytucie Pamięci Narodowej – Komisji Ścigania Zbrodni przeciwko Narodowi Polskiemu (Dz. U. 2021.177 z dnia 28.01.2021).
31. Trzeciński M., *Kryminalistyka i archeologia sądowa w procesie poszukiwania ukrytych zwłok*, Warszawa 2021, s. 52-53.
32. Mazurkiewicz J., *Non omnis moriar. Ochrona dóbr osobistych zmarłego w prawie polskim*, Wrocław 2010, s. 643-644.
33. Projekt ustawy o cmentarzach i chowaniu zmarłych, <https://www.monitorowanieprawa.pl/opiniowane-akty-prawne/2723-projekt-ustawy-o-cmentarzach-i-chowaniu-zmarlych.html> [data dostępu: 2.12.2021].
34. Mazurkiewicz J., Szymaniec P., „*Nie wszystkim umrę, wiele ze mnie tu zostanie...*”. *Aspekty prawne szczątków ludzkich jako dóbr kultury i integralności zwłok w tradycji kulturowej*, Studia Prawnoporównawcze, 19(45), 2019, s. 179-197.
35. Gerecka-Żołyńska A., *Restytucja dóbr kultury a wolny rynek sztuki*, Ruch Prawniczy, Ekonomiczny i Socjologiczny, 58(2), 1996, s. 43.
36. Dittwald A.M., *Walka plemion indiańskich o zwrot szczątków przodków i kulturowego dziedzictwa – przykłady restytucji z Ameryki północno-zachodniej*, Muzealnictwo, 53, 2012, s. 77-87.
37. Folga-Januszewska D., *Dzieje pojęcia muzeum i problemy współczesne – wprowadzenie do dyskusji nad nową definicją muzeum ICOM*, Muzealnictwo, 61, 2020, s. 39-57.
38. Michalik M., *Instytucja muzeum, praktyka muzealna oraz muzealia w ujęciu teorii postkolonializmu – wstępne rozpoznanie*, Muzealnictwo, 59, 2018, s. 28-33.
39. Top 10 Famous Stolen Body Parts, http://content.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1988719_1988728_1988731,00.html [data dostępu: 12.01.2022].
40. Wyrok Administracyjnego Sądu Apelacyjnego w Douai, 24/07/2008, 08DA00405, tekst wyroku dostępny na stronie: <https://www.legifrance.gouv.fr/ceta/id/CETATEXT000019649277/> [data dostępu: 12.01.2022].

41. *Badu Bonsu II; the King whose head was preserved in a jar in a laboratory*, <https://www.ghanaweb.com/GhanaHomePage/NewsArchive/Badu-Bonsu-II-the-King-whose-head-was-preserved-in-a-jar-in-a-laboratory-847618> [data dostępu: 22.01.2022].
42. Traktat Pokoju z dnia 28 czerwca 1920 r. między mocarstwami sprzymierzonymi i skojarzonymi z Niemcami, podpisany w Wersalu dnia 23 czerwca 1919 r.
43. Bristol B., Hey A., *The future regulation of human tissue*, *Medical Law Review*, 13, 2005, s. 170-221.
44. Human Tissue Act 2004, <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2004/30/contents> [data dostępu: 13.12.2021].
45. Code du Patrimoine, version au 01 janvier 2022. En vigueur depuis le 24 février 2004, <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGITEXT000006074236/> [data dostępu: 13.12.2021].
46. LOI n° 2016-925 du 7 juillet 2016 relative à la liberté de la création, à l'architecture et au patrimoine [archive], sur legifrance.gouv.fr (consulté le 16 juillet 2017).
47. Ordonnance n° 2017-651 du 27 avril 2017 relative aux immeubles et objets mobiliers classés ou inscrits au titre des monuments historiques, sur legifrance.gouv.fr (consulté le 16 juillet 2017).
48. Ley 16/1985, de 25 de junio, de Patrimonio Histórico Español, BOE núm. 155 de 26 de junio de 1985.
49. Ławicka A., *Prawna ochrona dóbr kultury w hiszpańskich muzeach państwowych*, *Muzealnictwo*, 59, 2018, s. 48-53.
50. Stec P., *Komercjalizacja muzealiów*, *Muzealnictwo*, 47, s. 212, https://nimoz.pl/files/articles/191/muz_47-calosc.pdf [data dostępu: 13.12.2021].

Szczątki ludzkie jako muzealia – aspekty prawno-administracyjne w Polsce

Streszczenie

Praca dotyczy problematyki specyficznych rodzajów muzealiów jakimi są szczątki ludzkie (mumie, pozostałości grobowców, preparaty anatomiczne). W pracy przy zastosowaniu metody dogmatyczno-prawnej dokonano analizy polskich przepisów prawa regulujących kwestie pozyskiwania, eksponowania, używania, restytucji eksponatów muzealnych, jakimi są szczątki ludzkie. Szczególną uwagę zwrócono na status prawny martwego ciała człowieka w kontekście możliwości eksponowania go w przestrzeni publicznej, roszczenia restytucyjne skierowany do muzeów i jednostek kultury w celu zwrotu tego rodzaju eksponatów, aby umożliwić pochówek. Przedstawiono także regulacje w innych krajach, ze szczególnym uwzględnieniem krajów anglosaskich – na przykładzie Wielkiej Brytanii i obowiązującej tam Human Tissue Act.

Słowa kluczowe: szczątki ludzkie, zwłoki ludzkie, muzea

Human remains as museum pieces – legal, administrative aspects in Poland

Abstract

The work concerns the issue of specific types of museum objects, which are human remains (mummies, remains of tombs, anatomical preparations). In the work, using the grammatical and legal method, an analysis of the legal provisions governing the issue of obtaining exhibition and use of the restitution of museum exhibits, which are human remains, was performed. Special attention was paid to the legal status of the dead human body in the context of the possibility of exhibiting it in public space, restitution claims directed to museums and cultural institutions for the return of such exhibits, the price of enabling burial. regulations in other countries are also presented, with particular emphasis on Anglo-Saxon countries on the example of Great Britain and its Human Tissue Act.

Keywords: human remains, human remains, museums

Zakaz komercjalizacji ciała ludzkiego a zdolność patentowa elementu wyizolowanego z ciała ludzkiego

1. Zarys metodologiczny

Zasadniczym celem niniejszej pracy jest przedstawienie prawnych powiązań między zakazem komercjalizacji ciała ludzkiego a możliwością opatentowania elementu wyizolowanego z ciała ludzkiego, z uwzględnieniem aksjologii dotyczącej przytoczonych zagadnień. Właściwą metodą badawczą jest metoda dogmatyczno-prawna, jako że praca opiera się na analizie oraz wykładni przepisów prawa międzynarodowego, unijnego oraz polskiego, a także poglądów wyrażonych w doktrynie i judykaturze. W warstwie aksjologicznej autor bierze pod rozwagę wpływ przyjętych rozwiązań na takie wartości jak godność człowieka czy integralność jego ciała, a w warstwie ekonomicznej – oddziaływanie przepisów na procesy gospodarcze.

Wybór takiego celu badawczego uzasadnia chęć zgłębienia wyżej wskazanych powiązań na gruncie prawnym, aksjologicznym i ekonomicznym. Mimo że na wskazany temat powstały już liczne prace², autor niniejszej zdecydował się na przedstawienie własnego stanowiska, uwzględniając szanse oraz zagrożenia płynące z przyjętych przez prawodawcę rozwiązań. Analizowane akty prawne to przede wszystkim Europejska Konwencja Bioetyczna [1], Karta Praw Podstawowych [2], Dyrektywa 98/44/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie ochrony prawnej wynalazków biotechnologicznych (dalej: Dyrektywa) [3] oraz ustawa Prawo własności przemysłowej (dalej: p.w.p.) [4].

Pracy przyświeca założenie, że zdolność patentowa elementu ciała ludzkiego jest wyjątkiem od zakazu komercjalizacji ciała ludzkiego. Przyjmując tę wyjściową tezę, autor przybliży siatkę pojęciową związaną z przywołanym zagadnieniem, a także wysuwa przypuszczenia co do *ratio legis* wprowadzonego wyjątku, jego dopuszczalności oraz pozytywnego i negatywnego znaczenia. Autor formułuje wnioski *de lege ferenda* oraz stawia otwarte pytania, które mogą stanowić podstawę do własnego sformułowania wniosków *de lege ferenda* przez czytelnika.

2. Siatka pojęciowa

Dla porządku zasadne jest ustalenie znaczenia istotnych pojęć dla niniejszej pracy, a także ustalenie powiązań między nimi.

Biotechnologia jest interdyscyplinarną dziedziną nauki wykorzystującą procesy biologiczne na skalę przemysłową. Jej rozwój niewątpliwie wpływa na współczesną medycynę – zwłaszcza przez badania medyczne oraz biologiczne, które są potrzebne do poszerzenia wiedzy oraz bezpiecznego dopuszczenia na rynek określonych produktów. W prawie definicja legalnej biotechnologii zawarta jest w art. 2 Konwencji o różnorodności biologicznej, zgodnie z którym *oznacza każde rozwiązanie technologiczne, które*

¹ m.papis4@student.uw.edu.pl, Wydział Prawa i Administracji, Uniwersytet Warszawski.

² Część z nich autor wskazuje w wykazie literatury do niniejszej pracy.

wykorzystuje systemy biologiczne, żywe organizmy lub ich pochodne do wytworzenia lub modyfikowania produktów lub procesów [5].

Do zadań przedstawicieli tej dziedziny należy m.in. wykonywanie badań biotechnologicznych. Jako że w biotechnologii poznanie odbywa się przez wykorzystywanie żywych organizmów, badania te w sposób nieuchronny prowadzą do ingerencji w te organizmy – w tym w organizm ludzki. W związku z tym przybliżenia wymagają dwa pojęcia.

Pierwszym z nich jest **ciało ludzkie** [6]. Zgodnie z definicją słownikową w naukach biologicznych pojęcie to oznacza *mięśnie, skórę i tkankę tłuszczową obrastającą szkielet człowieka* lub *organizm ludzki jako całość*. Potocznie podkreśla się, że są to wszystkie części materialne (fizyczne struktury czy narządy), które razem składają się na organizm człowieka, czyli biologiczny substrat człowieka. Z kolei w sferze filozoficznej wskazuje się, że razem z duszą ludzką tworzy ono byt ludzki.

Drugim ważkim pojęciem jest **element (część³) ciała ludzkiego**. Żeby zrozumieć to pojęcie i tym razem należy przytoczyć słownikową definicję. Słowo „element” oznacza *część składową jakiejś całości* [7]. Prawodawca, używając tego słowa, nie nadaje mu konkretnej definicji, pozostawiając określenie desygnatów adresatom norm. Jest to, jak się wydaje, błąd. Część całości, jaką jest ciało ludzkie, można bowiem rozumieć na wiele sposobów. Atomy tworzą cząsteczki, cząsteczki – komórki, komórki wytwarzają tkanki, które tworzą narządy, a te z kolei – układ narządów. Ciało ludzkie jest bez żadnych wątpliwości tworem złożonym; co za tym idzie – na każdym poziomie tej złożoności inaczej można rozumieć wyrażenie „element ciała ludzkiego”. Brak sprecyzowania, który poziom ma na myśli prawodawca (np. komórki, czy całe organy), prowadzi do wniosku, że nie należy niepotrzebnie zawężać interpretacji. Jeśli prawodawca nie określił wprost, co według niego oznacza część ciała ludzkiego, przestrzeń do wykładni jest otwarta. Częścią ciała w znaczeniu prawnym będzie więc zarówno szeroko cała „część” w potocznym znaczeniu (na przykład ręka, noga, tułów), jak i wężej: drobne struktury biologiczne (na przykład komórki).

To, co istotne dla zakresu przedmiotowych rozważań, ma miejsce dla obu tych pojęć w płaszczyźnie prawnej. Zgodnie z art. 45 k.c. rzeczami są tylko przedmioty materialne. Ta zrębowa definicja znajduje swoje rozwinięcie w doktrynie; *rzeczami w rozumieniu prawa cywilnego są materialne części przyrody w stanie pierwotnym lub przetworzonym, na tyle wyodrębnione (w sposób naturalny lub sztuczny), że w stosunkach społeczno-gospodarczych mogą być traktowane jako dobra samoistne* [8]. Chociaż ciało ludzkie istnieje fizycznie, nie budzi wątpliwości w doktrynie fakt, że z uwagi na godność, integralność i naturę osoby ludzkiej – nie jest rzeczą – czy to żywe, czy to martwe (zwłoki⁴). Kwestią sporną jest już natomiast status prawny części ciała ludzkiego. Przykładowo K. Pietrzykowski [9] twierdzi, że *należy przyjąć, że nie są rzeczami również części ciała ludzkiego, nawet „odłączone”*. Argument ten ma swoje uzasadnienie w etyce. Z kolei S. Rudnicki przyjmuje, że *organy ludzkie odłączone od ciała dawcy (...) są rzeczami w rozumieniu art. 45*. Będąca przedmiotem analizy niniejszej pracy, różnica między pojmowaniem cała ludzkiego jako całości a jako jego części rysuje się więc

³ W niniejszej pracy autor używa tych pojęć zamiennie. Podobnie czyni to prawodawca w różnych aktach prawnych na poziomie międzynarodowym oraz krajowym.

⁴ Autor przychyliła się do słów Leszka Boska: *nie wydaje się, aby zwłoki ludzkie miały być inaczej traktowane niż ciało ludzkie, skoro uznaje się je często za fizyczną pozostałość osoby*.

już na etapie ich prawnej kwalifikacji. Pomocna nie okazuje się w rozwikłaniu tej kontrowersji szczególna regulacja dotycząca części transplantologicznych ciała ludzkiego, znajdująca się w ustawie o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów. W świetle przepisów tej ustawy jasne jest jedynie, że ich kwalifikacja jako rzeczy równałaby się z ich skategoryzowaniem jako *res extra commercium*, tj. przedmiotów, które nie podlegają obrotowi prawnemu. Wobec tak ogólnikowej definicji rzeczy w Kodeksie cywilnym, a także oparcia kwalifikacji części ciała ludzkiego jako rzeczy bądź nie-rzeczy na definicji doktrynalnej – należy się przychylić ponownie do poglądu, że dopóki ustawodawca jasno nie wytyczy granic, nie można odmówić rozumieniu „rzeczy” szerokiego znaczenia w oparciu wyłącznie o subiektywne względy etyczne. Jednocześnie trafne jest stanowisko doktryny, że – jako rzecz – części ciała ludzkiego powinny być traktowane jako *res extra commercium* – przedmiot materialny, wyodrębniony, ale taki, który nie może samodzielnie występować w obrocie.

3. Zakaz komercjalizacji ciała ludzkiego

Ze wskazanego wyżej powszechnego przekonania, że ciało ludzkie nie jest rzeczą w rozumieniu prawa, wynikają konkretne konsekwencje – mianowicie w ramy prawne został ujęty zakaz komercjalizacji ciała ludzkiego. Aby zrozumieć istotę tego zakazu, potrzebne jest przeprowadzenie wywodu logicznego, który przybliży pojęcie komercjalizacji oraz przyczynę jej odniesienia do ciała ludzkiego.

Komercjalizacja rozumiana jest słownikowo jako *nadawanie czemuś komercyjnego charakteru* [11] czy *proces podporządkowywania jakiejś części życia społecznego lub gospodarczego regułom komercyjnym, handlowym* [12]. W naukach ekonomicznych wskazuje się, że jest to proces urynkowienia, którego cel stanowi osiągnięcie wymiernych korzyści. Obecnie pojęcie to funkcjonuje również na innych płaszczyznach wskutek postępującego procesu „komercjalizacji wszystkiego”. Z uwagi na kapitalistyczne przekonanie, że wszystko da się przeliczyć na pieniądze, słowo „komercyjny” zostało rozciągnięte na większość dziedzin życia jednostki i społeczeństwa [13]. Chęć osiągnięcia zysku nie opiera się już wyłącznie na spieniężaniu rzeczy namacalnych – przykładem może być chociażby wszechobecna komercjalizacja wizerunku.

Pojęcie to znajduje również odzwierciedlenie w naukach biologicznych, medycznych. W odniesieniu do ludzkiego organizmu komercjalizacja zakłada pewną wymierność ekonomiczną za ludzkie ciało. Może być ono komercyjnie wykorzystane na wiele sposobów. Znamiona takiego działania widoczne są chociażby w przypadku rynku organów, surogacji, odpłatnego dawstwa krwi, narządów czy poddawania się badaniom, a także w patentowaniu elementów ludzkiego ciała, o czym będzie jeszcze mowa. Przedmiotem niniejszej pracy nie będzie jednak ocena legalności ani słuszności wszystkich wskazanych działań. Mają one jedynie zobrazować, że również w kontekście samej istoty ludzkiej obecna jest komercjalizacja. Trafnie wskazuje się w doktrynie, że *ciało ludzkie jest cennym surowcem obficie wykorzystywanym w przemyśle farmaceutycznym i biotechnologicznym*⁵.

Wobec – z jednej strony – rozwijającego się procesu czerpania korzyści z wszystkiego, co możliwe, a z drugiej – szczególnej istotności człowieka oraz potrzeby ochrony pewnych podstawowych wartości, widać jasno, gdzie narodził się zakaz komercja-

⁵ Bosek L., *Problem komercjalizacji ciała ludzkiego w świetle Konwencji o Biomedycynie*, <https://diametros.uj.edu.pl/serwis/?l=1&p=wyk55&m=45&ik=20&ij=1>.

lizacji ciała ludzkiego. Nerozerwalnie jest on powiązany z tzw. teorią jedności, uznającą ciało osoby żyjącej za nieodłączną część osoby; ciało jest przejawem osoby i podlega takiej samej ochronie prawnej jak sama osoba [14]. Ciało człowieka – istoty rozumnej, obdarzonej godnością, będącej podmiotem praw i wolności – nie powinno stanowić źródła zysku. Już Immanuel Kant podnosił, że

człowiek i w ogóle każda istota rozumna istnieje jako cel sam w sobie, nie tylko jako środek, którego by ta lub owa wola mogła używać wedle swego upodobania, lecz musi być uważany zarazem za cel zawsze, we wszystkich swych czynach, odnoszących się tak do niego samego jak też do innych istot rozumnych [15, s. 60].

Współcześnie takie podejście podkreśla np. nieodpłatny charakter dawstwa narządów, honorowego dawstwa krwi czy podwyższony rygor bezpieczeństwa stawiany organizatorom i uczestnikom badań i eksperymentów medycznych. Wszystkie nieodpłatne działania jawnie przeciwstawiają się wykorzystaniu organizmu ludzkiego w celu osiągnięcia zysku.

Jako podstawę prawną zakazu komercjalizacji ciała ludzkiego przede wszystkim wskazać należy **Europejską Konwencję Bioetyczną** (przyjętą przez Radę Europy 4 kwietnia 1997 r. w Oviedo), która reguluje liczne wrażliwe i ważne dla bioetyki kwestie. Mimo faktu, iż Polska od czasu podpisania Konwencji w 1999 r. jeszcze jej nie ratyfikowała, zasługuje ona na uwagę jako akt prawa międzynarodowego, który wyznacza europejskie standardy dla ochrony praw człowieka w kontekście rozwoju medycyny, m.in. dla zgody medycznej interwencji w ludzki genom, badań naukowych, transplantacji czy klonowania. W rozdziale VII Konwencji „Zakaz osiągania zysku i wykorzystywanie części ciała ludzkiego” znajduje się art. 21, który wyraźnie stanowi, że **ciało ludzkie i jego części nie mogą, same w sobie, stanowić źródła zysku**. Już na poziomie literalnego brzmienia przepisu pojawiają się jednak dwie wątpliwości. Pierwsza: co oznacza owo „same w sobie” i jakie na tej podstawie mogą powstać wyjątki od ogólnej zasady. Druga: co dokładnie rozumieć przez wyrażenie „części ciała ludzkiego”.

Komplementarny do art. 21 Konwencji jest art. 3 Karty Praw Podstawowych, która to Karta stanowi zbiór fundamentalnych praw obowiązujących w Unii Europejskiej i jest źródłem prawa pierwotnego, co zobowiązuje ustawodawcę unijnego oraz krajowego do wprowadzania przepisów zgodnych z jej postanowieniami. Art. 3 Karty definiuje prawo człowieka do integralności – *każdy ma prawo do poszanowania jego integralności fizycznej i psychicznej*. Jednocześnie w ustępie 2 pojawia się wyróżnienie dziedzin medycyny i biologii, dla których ustawodawca zdecydował się zwrócić szczególną uwagę na delikatne kwestie zgody medycznej oraz szeregu zakazów: praktyk eugenicznych, reprodukcyjnego klonowania istot ludzkich, a także wykorzystania ciała ludzkiego i jego poszczególnych części jako źródła zysku. Karta Praw Podstawowych została przyjęta 7 grudnia 2000 r. podczas szczytu Rady Europejskiej w Nicei, a więc około trzech lat po uchwaleniu Europejskiej Konwencji Bioetycznej. Z uwagi na kluczową dla kontynentu europejskiego rolę tejsze, nie budzi zdziwienia niemal dosłowne przeniesienie jej zapisów do Karty. Jak zauważa L. Bosek:

art. 21 Konwencji rzutuje na wykładnię art. 3 ust. 2 Karty Praw Podstawowych Unii Europejskiej, a pośrednio i na regulacje niższej niż prawo pierwotne rangi europejskiego prawa wspólnotowego (dyrektywy, rozporządzenia, decyzje). Przepis Karty Praw Podstawowych ma identyczne brzmienie z art. 21 Konwencji i był na nim wzorowany. Nie bez znaczenia jest też to, że zasada niekomercjalizacji w Karcie Praw Podstawowych jest systematycznie i funkcjonalnie powiązana z zasadą ochrony godności człowieka – art. 3 ust. 2 Karty znajduje się w jej rozdziale I zatytułowanym GODNOŚĆ [16].

4. Komercjalizacja elementu ciała ludzkiego a zdolność patentowa

Brzmienie przywołanego art. 21 Europejskiej Konwencji Bioetycznej wskazuje na to, że w oczach Rady Europy status ciała ludzkiego oraz status części ciała ludzkiego jest taki sam. Jest to konstatacja istotna z dwóch powodów. Po pierwsze – na poziomie normy konwencyjnej nie ma między tymi pojęciami rozdzwiewku, jaki wyłonił się przy przeprowadzonej powyżej analizie definicji leksykalnych oraz kwalifikacji prawnej. Drugi powód zasługuje na szerszą uwagę. Jak się okazuje, prawodawstwo **Unii Europejskiej** wprowadza wyjątki od zasady niekomercjalizacji. Świadczy to o innym pojmowaniu przez organizacje ponadnarodowe zagadnień związanych z urynkowaniem ludzkiego organizmu.

Biotechnologia odgrywa coraz większą rolę w przemyśle. Zwieńczeniem przeprowadzonych badań medycznych czy biologicznych może być wytworzenie **wynalazku biotechnologicznego**. A jak znaczną rolę odgrywają wynalazki biotechnologiczne dla przemysłu Unii Europejskiej można stwierdzić, zagłębiając się w motywy dyrektywy w sprawie ochrony prawnej wynalazków biotechnologicznych. Zgodnie z nimi:

(1) Biotechnologia i inżynieria genetyczna odgrywają coraz ważniejszą rolę w licznych gałęziach przemysłu i ochrona wynalazków biotechnologicznych z pewnością ma fundamentalne znaczenie dla rozwoju przemysłowego Wspólnoty.

(3) Skuteczna i zharmonizowana ochrona we wszystkich Państwach Członkowskich jest istotna do celu utrzymania i wspierania inwestycji w dziedzinie biotechnologii.

(5) Różnice w ochronie prawnej wynalazków biotechnologicznych udzielanej przez ustawodawstwa i praktykę różnych Państw Członkowskich (...) mogą tworzyć bariery w handlu i przez to utrudniać właściwe funkcjonowanie rynku wewnętrznego [3].

Odpowiednie funkcjonowanie rynku wewnętrznego z perspektywy unijnej stanowi, jak się okazuje, dodatkowy czynnik do uwzględnienia w dyskusji nad komercjalizacją ludzkiego organizmu. W końcu ustanowienie rynku wewnętrznego, działanie na rzecz rozwoju Europy, zrównoważony wzrost gospodarczy, a także wspieranie postępu naukowo-technicznego są istotnymi celami Unii Europejskiej wymienionymi w art. 3 Traktatu o Unii Europejskiej [17].

„Wynalazek biotechnologiczny” ma swoją definicję legalną zarówno na gruncie Dyrektywy, jak i polskiej ustawy implementującej jej zapisy, tj. Prawa własności przemysłowej:

Art. 93³ pkt 1 p.w.p. *Ilekoć w rozdziale jest mowa o wynalazku biotechnologicznym – rozumie się przez to wynalazek w rozumieniu art. 24, dotyczący wytworu składającego się z materiału biologicznego lub zawierającego taki materiał albo sposobu, za pomocą którego materiał biologiczny jest wytwarzany, przetwarzany lub wykorzystywany* [4].

Ustawodawca nieprecyzyjnie posługuje się pojęciem „wynalazek w rozumieniu art. 24 [p.w.p.]”, jako że w art. 24 p.w.p. taki termin nie został zdefiniowany. Wobec tego zgodnie z dyrektywą domniemania języka potocznego wykładni językowej dla ustalenia zakresu pojęcia należy się posłużyć definicją słownikową – jest to *nowe, oryginalne rozwiązanie techniczne lub organizacyjne o charakterze użytkowym, którego powstanie ma znamiona aktu twórczego* [18]. W przywołanym przepisie wskazane są natomiast przesłanki zdolności patentowej wynalazku, analogiczne dla tych wskazanych w art. 3 Dyrektywy – aby dane dobro niematerialne posiadało zdolność patentową, musi być nowe, posiadać poziom wynalazczy oraz nadawać się do przemysłowego stosowania.

Z uwagi na wysokie znaczenie innowacyjności zarówno w dziedzinie biotechnologii, jak i przemysłu, podmiotom prowadzącym badania zależy na uzyskaniu wyłączności wobec ich wyników oraz ich spieniężeniu. Osiąganie korzyści z rezultatów badań, jakimi są właśnie wynalazki biotechnologiczne, pozwala również na zwrot kosztów ich przeprowadzenia.

Sposobem na uzyskanie prawa wyłącznego wobec wynalazku biotechnologicznego, podobnie jak i „zwykłego” wynalazku, jest jego opatentowanie. Zgodnie z art. 63 ust. 1 p.w.p. przez uzyskanie patentu nabywa się prawo wyłącznego korzystania z wynalazku w sposób zarobkowy lub zawodowy na całym obszarze Rzeczypospolitej Polskiej⁶. Po spełnieniu przesłanek z art. 93³ pkt 1 p.w.p. (w tym łącznie wszystkich z art. 24 p.w.p.) wynalazek biotechnologiczny może zostać objęty patentem, co pozwala jego właścicielowi na decydowanie, w jaki sposób z dokonanego rozwiązania zrobić jak największy użytek, w tym osiągnąć wymierny zysk. Za powstaniem praw własności przemysłowej stoi m.in. idea wynagradzania wysiłku twórczego – jak zauważa P. Kostański *instytucje prawa patentowego (...) mają zapewnić twórcy wynagrodzenie (materialne oraz satysfakcję niematerialną) za dotychczasowe dokonania (stworzenie wynalazku) oraz zachęcić go do dalszej aktywności i wysiłku twórczego* [19]. Komercjalizować opatentowany wynalazek można na kilka sposobów – właściciel może przykładowo wykorzystać go we własnym przedsiębiorstwie (oprzeć na nim własną działalność biznesową), udzielić licencji o odpłatnym charakterze (pozwolić innemu podmiotowi na wejście w obszar objęty prawem wyłącznym) czy go zbyć (przenieść na inny podmiot za wynagrodzeniem, tracąc prawo wyłączne).

Z przedstawioną problematyką ściśle związane jest zagadnienie możliwości patentowania wyników badań z wykorzystaniem ciała ludzkiego. Przez uzyskanie prawa do wyłącznego korzystania z wynalazku biotechnologicznego, który zawiera w sobie element istoty ludzkiej, możliwe byłoby osiąganie zysków z ludzkiego ciała – co, jak

⁶ Możliwe jest również uzyskanie patentu europejskiego, który co do zasady posiada w każdym umawiającym się państwie, dla którego został udzielony, ten sam skutek i podlega tym samym warunkom, co patent krajowy udzielony przez to państwo. Podstawą udzielania patentów europejskich jest Konwencja o udzielaniu patentów europejskich sporządzona w Monachium dnia 5 października 1973 r.

już wskazano, stałoby w sprzeczności z aksjologicznymi podstawami prawa, które znalazły wyraz w Konwencji Bioetycznej.

Z uwagi na powyższe – naturalną konsekwencją zakazu komercjalizacji ciała ludzkiego stało się nieprzyznanie mu zdolności patentowej. Zarówno Dyrektywa, jak i p.w.p. *expressis verbis* wyłączają zdolność patentową ciała ludzkiego.

Art. 93³ ust. 1 p.w.p. Za wynalazek nie uważa się ciała ludzkiego, w różnych jego stadiach formowania się i rozwoju oraz zwykłego odkrycia jednego z jego elementów, włącznie z sekwencją lub częściową sekwencją genu [4].

Jednak wobec rodzących się potrzeb związanych z rozwojem biotechnologii, ustawodawca unijny, a w ślad za nim krajowy, przyjął odmienne rozwiązanie dotyczące nie całego ciała ludzkiego, lecz wyizolowanego z niego elementu:

*Art. 93² ust. 1 pkt 2 p.w.p. Za wynalazki biotechnologiczne, na które mogą być udzielane patenty, uważa się w szczególności wynalazki (...) stanowiące **element wyizolowany z ciała ludzkiego lub w inny sposób wytworzony sposobem technicznym**, włącznie z sekwencją lub częściową sekwencją genu, nawet jeżeli budowa tego elementu jest identyczna z budową elementu naturalnego [4].*

Jak wskazuje powyższe, możliwe jest wyizolowanie elementu z ciała ludzkiego wymagające wkładu intelektualnego. Możliwe jest też wytworzenie tego elementu sposobem technicznym.

Takie działanie powoduje, że istniejący zakaz komercjalizacji przestaje dotyczyć dóbr prawnie chronionych. Ingerencja w naturę staje się oślalcalna; dzięki temu, że wyizolowany element może stanowić wynalazek posiadający zdolność patentową, wynalazki biotechnologiczne stały się sposobem na zarobkowe korzystanie z wyników badań z wykorzystaniem ludzkiego materiału biologicznego. Jest to więc *sensu largo* i tak komercjalizacja części ciała. Odczucie, że jest to odejście od konwencyjnej zasady, jest nieuniknione.

Nie budzi więc zdziwienia negatywny odbiór przywołanej regulacji. Sprzeciw niemalże od razu po ogłoszeniu Dyrektywy⁷ podniosło Królestwo Niderlandów, a poparły je Republika Włoska oraz Królestwo Norwegii. Królestwo Niderlandów wniosło o stwierdzenie nieważności Dyrektywy, podnosząc szereg zarzutów – jednym z nich było naruszenie prawa podstawowego poszanowania godności osoby ludzkiej w związku z wprowadzeniem art. 5 ust. 2 Dyrektywy. Skarżący wskazywał, że przyjęte przez ustawodawcę unijnego rozwiązanie jest równoznaczne z *instrumentalizacją żywej materii ludzkiej i szkodliwe dla godności osoby ludzkiej. Ponadto brak klauzuli nakazującej weryfikację zgody dawcy lub biorcy produktów uzyskanych środkami biotechnologicznymi stanowi zagrożenie dla prawa osób do samostanowienia*. Jednak w odpowiedzi na postawiony zarzut Trybunał w wyroku C-377/98 stwierdził:

Jeśli chodzi o należyte poszanowanie godności ludzkiej, to co do zasady gwarantuje je art. 5 ust. 1 dyrektywy, który zakazuje, aby ciało ludzkie, w różnych jego stadiach formowania się i rozwoju mogło stanowić wynalazek posiadający zdolność patentową.

⁷ Dyrektywa datowana jest na dzień 6 lipca 1998 r., a Królestwo Niderlandów wniosło o stwierdzenie jej nieważności w dniu 19 października 1998 r.

*Jeśli chodzi o elementy ciała ludzkiego, to również nie mają one same w sobie zdolności patentowej i ich odkrycie nie może być przedmiotem ochrony. Przedmiotem wniosku o udzielenie patentu mogą być jedynie wynalazki, które **łączą element naturalny z procesem technologicznym** umożliwiającym jego wyizolowanie lub wytworzenie w celu zastosowania przemysłowego.*

Z przepisów tych wynika, że w zakresie żywej materii pochodzenia ludzkiego dyrektywa ogranicza prawo do patentu w sposób wystarczająco rygorystyczny, aby zachowane były rzeczywiście nietykalność i nienaruszalność ciała ludzkiego, a tym samym, aby była zapewniona godność ludzka [20].

Trybunał kontynuował tę myśl w wyroku C-456/03. W przedmiotowej sprawie Republika Włosa uchybiła zobowiązaniom państwa członkowskiego przez brak właściwej transpozycji Dyrektywy, wobec którego to faktu wystąpiła przeciwko niej Komisja Wspólnot Europejskich (obecnie Komisja Europejska). Według Komisji Republika Włosa w ogólny sposób określiła warunki udzielenia patentu dla jakiegokolwiek wynalazku, nie determinując bezpośrednio zakresu ochrony prawnej wynalazków biotechnologicznych. W odpowiedzi Trybunał wskazał, że:

*Artykuł 5 ust. 2 dyrektywy zmierza do przyznania wyraźnego prawa w odniesieniu do zdolności patentowej elementów ciała ludzkiego. Pod tym względem, jeżeli nawet przepis ten przewiduje zwykłą możliwość opatentowania, nakłada on na państwa członkowskie (...) obowiązek zapewnienia, aby **krajowe prawo patentowe nie wykluczało zdolności patentowej elementów wyizolowanych z ciała ludzkiego, w celu popierania badań** mających na celu otrzymanie i izolowanie takich elementów istotnych w produkcji leków [21].*

5. Szanse

Odstąpienie od zakazu komercjalizacji wynika z faktu, że nauki biomedyczne patrzą na ciało człowieka przede wszystkim jako na przedmiot badań czy nośnik wiedzy. *Ciało ludzkie jest źródłem cennych zasobów (materiału biologicznego), używanych w biotechnologii, przemyśle farmaceutycznym, medycynie (transplantologii, reprodukcji wspomaganą medycynie), badaniach naukowych czy edukacji [22]* – a w tychże dziedzinach obrót handlowy wydaje się nieunikniony.

Pozytywne aspekty przyjętych rozwiązań skupiają się głównie wokół wątków ekonomicznych oraz korzyści dla ogółu społeczeństwa. Ustępstwo na rzecz zawłaszczenia patentowego otwiera drogę do masowego rozwoju nauki i przemysłu. Umożliwienie komercjalizacji wynalazków zawierających w sobie wyizolowane elementy ciała ludzkiego zachęca inwestorów do lokowania kapitału w obszar badań medycznych i biologicznych. Dzięki temu nie tylko powstają coraz to nowsze rozwiązania (np. leki), ale i trwające badania nie upadają przez brak środków na ich kontynuację. Należy zauważyć, że korzyść z dopuszczenia na rynek leku o wysokiej cywilizacyjnej istotności ma niebagatelne znaczenie dla całej populacji. Mechanizm maksymalizacji tychże korzyści w społeczeństwie kapitalistycznym działa w nieskomplikowany sposób – zysk napędza rozwój, a rozwój napędza zysk. Zakaz komercjalizacji odnoszący się w sposób bezwzględny również do części ciała człowieka spowodowałby ekonomiczną nieopłacalność rozpoczynania i kontynuowania badań, a co za tym idzie – spadek ich liczby lub ich całkowitą eliminację.

Nie można także zapomnieć, jak kluczową rolę pełnią badania w poszerzaniu wiedzy biologicznej oraz zapewnieniu bezpieczeństwa produktów dopuszczonych na rynek. Człowiek bierze w nich udział nie tylko jako wykonawca – ale również jako uczestnik. Do badań wykorzystywane są całe narządy (np. transplantacja), krew, elementy procesu prokreacji (np. nasienie, komórki jajowe), a także inne komórki i składniki uzyskiwane w sposób naturalny (np. włosy, paznokcie). Część z aktywności podejmowanych w ramach badań nie musi się konieczn­ie wiązać z ingerencją w ciało, a co za tym idzie – w integralność człowieka. Natomiast dzięki tym badaniom możemy być pewni, jakie produkty trafiają na rynek, jaką mają skuteczność, w jaki nowy sposób możemy zdiagnozować daną przypadłość, jak możemy zmieniać ludzkie ciało, by służyło nam lepiej przez całe życie, czy mamy szansę na zregenerowanie utraconych organów – a może nawet na to, by wytworzyć je od zera w warunkach laboratoryjnych i już nigdy nie musieć angażować drugiego człowieka, gdy zajdzie potrzeba przeszczepu.

Jakkolwiek więc wyjątek przewidziany w art. 5 ust. 2 Dyrektywy budzi sprzeciw etyczny, nie można nie przychylić się choćby częściowo do argumentacji, którą przyjął Trybunał w swoim orzecznictwie. Zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że w celu uzyskania przez element ciała ludzkiego zdolności patentowej konieczne jest podjęcie jakiegoś działania o wymiernym efekcie, jak izolacja lub wytworzenie sposobem technicznym. Za tą argumentacją przemawia również sformułowanie, którym posługuje się Europejska Konwencja Biotyczna, tj. że ciało ludzkie i jego części nie mogą „same w sobie” stanowić źródła zysku. Sugeruje to, że dokonanie wystarczających zmian w części organizmu ludzkiego jest przesłanką ucinającą dyskusję na temat dopuszczalności takiego proceduru.

6. Zagrożenia

Nie ma wątpliwości, że zagrożenia płynące z przyjętych rozwiązań mają głównie charakter aksjologiczny. W bioetyce nieustannie toczy się dyskusja na temat tego, co powinno stanowić wartość nadrzędną – nauka czy etyka.

Problematyka ochrony wartości, a przede wszystkim godności ludzkiej, znajduje swoje odzwierciedlenie w wielu aktach prawa jako wyraz aksjologii właściwej ogółowi społeczeństwa. We wspomnianej już Europejskiej Konwencji Bioetycznej doniosłość wartości widoczna jest już na etapie czytania preambuły, w której Sygnatariusze Konwencji jako motyw jej podpisania podają *świadomość szybkiego postępu w biologii i medycynie, przekonanie o konieczności poszanowania istoty ludzkiej, uznanie znaczenia zapewnienia godności istocie ludzkiej czy świadomość, że niewłaściwe wykorzystanie biologii i medycyny może zagrażać godności ludzkiej*. Znaczenie godności pokazuje jej umiejscowienie w całym akcie prawa – oprócz preambuły mowa o niej już w art. 1 Konwencji. Zgodnie z nim:

Strony niniejszej Konwencji chronią godność i tożsamość istoty ludzkiej i gwarantują każdej osobie, bez dyskryminacji, poszanowanie dla jej integralności oraz innych podstawowych praw i wolności wobec zastosowań biologii i medycyny.

Państwa – Strony podejmą w prawie wewnętrznym konieczne środki w celu zapewnienia skuteczności przepisów niniejszej Konwencji [1].

Analogicznie jak w przypadku ogólnego zakazu komercjalizacji ciała ludzkiego, postanowienia Konwencji znalazły swoje odzwierciedlenie w Karcie Praw Podstawowych, również w art. 1: *Godność człowieka jest nienaruszalna. Musi być szanowana i chroniona* [2].

Wydaje się, iż powszechnie akceptowalną tezą jest to, że traktowanie ciała ludzkiego jako źródła zysku narusza podstawy aksjologii człowieczeństwa [13]. Sam zakaz komercjalizacji ciała ludzkiego nie budzi więc sprzeciwu – wręcz przeciwnie, protesty wywołać mógłby jego brak jako bezpośrednie wymierzenie w ludzką godność oraz integralność ciała ludzkiego, a także lekceważenie tak ważkich kwestii przez prawodawcę. Natomiast to, czy czynienie z wyizolowanego elementu ciała ludzkiego źródła zysku jest społecznie akceptowalne, nie jest już oczywiste. Z pewnością istnieje grupa społeczna, która postawiłaby aksjologię ponad rozwój, kwestionując dopuszczalność zawłaszczenia patentowego elementu ciała ludzkiego z uwagi na ogólny zakaz komercjalizacji jego całości. Obok tej grupy wystąpiłaby również druga, dla której w imię rozwoju można uczynić ustępstwo w przyjętych założeniach aksjologicznych. Natomiast niezależnie od grupy, do której przynależność zadeklarowałaby jednostka, w głowie każdej w wyniku analizy kilku przedstawionych przepisów rodzi się szereg uniwersalnych, budzących dyskusję pytań: Czy godność ludzka i integralność ciała ludzkiego należą do rzeczy, które można wycenić? Czy komercjalizacja elementu wyizolowanego z ciała człowieka oznacza instrumentalne traktowanie istoty ludzkiej? Czy przeczy jej godności? Czy może powodować uprzedmiotowienie? I wreszcie, w dyskursie nad tym, co jest ważniejsze – przemysł i rozwój, czy jednostka, interes społeczny lub indywidualny – gdzie leży granica, której nie powinno się przekroczyć? Komercjalizacja ciała ludzkiego w medycynie i badaniach naukowych tworzy nowy obszar ryzyka, którego skutków nie jesteśmy w stanie antycypować [13].

W tym miejscu warto również wskazać, że część zagrożeń eliminuje sam ustawodawca. Zarówno w Dyrektywie, jak i w implementujących ją przepisach p.w.p. znajduje się szereg wyłączeń dla zdolności patentowej wynalazków biotechnologicznych. Zgodnie z art. 6 Dyrektywy *wynalazki uważa się za nie mające zdolności patentowej w przypadku, gdy ich handlowe wykorzystanie byłoby sprzeczne z porządkiem publicznym lub dobrymi obyczajami* [3]. Do tego katalogu p.w.p. dodaje jeszcze wynalazki biotechnologiczne sprzeczne z moralnością publiczną [4, art. 93³ ust. 2]. Oba akty prawne jako przykłady podają sposoby klonowania ludzi, sposoby modyfikacji tożsamości genetycznej linii zarodkowej człowieka oraz wykorzystanie embriionów ludzkich do celów przemysłowych lub handlowych.

7. Wnioski

Bezsporny jest fakt, że w wyniku badań z udziałem elementów ciała ludzkiego powstają osiągnięcia (np. metody diagnozowania chorób, leczenia, modyfikacji, regeneracji), które – jako nowe, o poziomie wynalazczym oraz nadające się do przemysłowego stosowania – spełniają przesłanki zdolności patentowej. Mimo istniejącego prawnego zakazu komercjalizacji ciała ludzkiego, wyizolowanie jego elementu wymagające wkładu intelektualnego powoduje, że komercjalizacja nie dotyczy już całego ciała, a wyizolowany element może stanowić wynalazek ze zdolnością patentową. Wynalazki biotechnologiczne stały się więc wytrychem na komercjalizację wyników badań z wykorzystaniem ludzkiego materiału biologicznego. Jako że biotechnologia

odgrywa coraz większą rolę w przemyśle, ich ochrona nabrała fundamentalnego znaczenia dla jego rozwoju.

Należy jednak dostrzec, że istnieje szereg obowiązujących regulacji prawnych odnoszących się do wartości takich jak godność ludzka czy integralność ciała ludzkiego. Wyjątki od ogólnego zakazu komercjalizacji ciała ludzkiego, jak się wydaje, stoją z nimi w sprzeczności. Ponadto wraz z oczekiwaną w wyniku badań biotechnologicznych poprawą jakości życia pojawiają się dylematy natury etycznej, związane przede wszystkim z trudnością postawienia granicy między pragnieniem dalszego rozwoju a lękiem przed traktowaniem ludzkości jako zasobu. Wiele się mówi na temat wyzwań, jakie XXI wiek przyniósł dla ochrony praw człowieka, podkreśla się ważność indywidualnych praw jednostki oraz przeczy pojmowaniu ludzkości jako zasobu, tym samym wracając do instynktownych wątpliwości, czy jakkolwiek część człowieka może stanowić źródło zysku. Ten konflikt natury etycznej pozostaje cały czas nierozwiązany. Aktualne pozostają nie tylko pozytywne dywagacje na temat szans, ale i postawione przy omawianiu zagrożeń pytania, na które autor nie jest w stanie udzielić jednoznacznej odpowiedzi.

De lege ferenda należy jednak skrytykować prawodawcę i wskazać obszar, który wymaga poprawy legislacyjnej, tj. luki oraz brak precyzji. Brak wielu definicji (np. „elementu ciała ludzkiego”) oznacza niejasne znaczenie pojęć i wskazuje na nieścisłość w tak nacechowanej etycznie kwestii. Nieznane są parametry izolacji elementu ciała ludzkiego, żadne granice, w jakich może się odbywać ani zasady, na których podstawie powinna następować. Prawodawca nie zabiera również głosu na temat, czy żywe lub martwe ciało ludzkie jest rzeczą w rozumieniu prawa cywilnego.

Doprecyzowanie terminologii nie jest w żadnym wypadku sztuką łatwą do wykonania, jako że przepisy nie są w stanie wyczerpać wszystkich ewentualności związanych z trudnościami moralnymi. Tym samym istnieje groźba nieuwzględnienia, niepotrzebnego zawężenia czy rozszerzenia definicji. Regulacje w obecnej postaci oznaczają jednak, że każda wczytująca się w przepisy osoba kształtuje prawo wedle swoich skojarzeń i przekonań, a to może prowadzić spiralnie do jeszcze większych dylematów natury etycznej. Brak regulacji zdaje się być więc na ten moment większym zagrożeniem niż ewentualne doprecyzowanie przepisów.

Jako że przyjęte przez prawodawcę rozwiązania budzą wątpliwości, być może zasadne byłoby wprowadzenie pewnych wytycznych etyczno-prawnych, a także uregulowanie kwestii zgody na wykorzystanie elementów ciała ludzkiego oraz udziału w zyskach z tego wykorzystania przez, mówiąc ogólnie, dawcę. Wytyczne mogłyby się okazać wskazówką przede wszystkim dla samych biotechnologów, którzy mierzą się z przedmiotowymi dylematami w swojej codziennej pracy. Uregulowanie kwestii zgody, a także, co za tym idzie, odpowiedzialności za jej brak, przesunęłoby natomiast oś dyskusji z paradygmatów etycznych natury ogólnej do problemu swobody dysponowania elementami własnego ciała w celu ich komercyjnego wykorzystania. Podobny efekt dałaby możliwość swobodnego kształtowania udziałów w zysku dawców. Tym samym etyczne dywagacje znalazłyby swoje ucieleśnienie w zindywidualizowanych stosunkach prawnych, zamiast oscylować wokół ogólnikowych twierdzeń i rozważań.

Literatura

1. Konwencja o ochronie praw człowieka i godności istoty ludzkiej w dziedzinie zastosowania biologii i medycyny (Europejska Konwencja Bioetyczna), https://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts_and_documents/ETS164Polish.pdf [data dostępu: 9.01.2022].
2. Karta Praw Podstawowych Unii Europejskiej (Dz.U. C 202 z 7.6.2016, str. 391-407).
3. Dyrektywa 98/44/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 lipca 1998 r. w sprawie ochrony prawnej wynalazków biotechnologicznych (Dz.U. UE.L.1998.213.13).
4. Ustawa z dnia 30 czerwca 2000 r. – Prawo własności przemysłowej (Dz.U. 2001 nr 49, poz. 508 z późn. zm.).
5. Konwencja o różnorodności biologicznej, sporządzona w Rio de Janeiro dnia 5 czerwca 1992 r. (Dz.U. 2002 nr 184, poz. 1532).
6. <https://sjp.pwn.pl/slovníki/cia%C5%82o.html> [data dostępu: 19.04.2022].
7. <https://sjp.pl/element> [data dostępu: 19.04.2022].
8. Gniewek E., Machnikowski P. (red.), *Kodeks cywilny. Komentarz*, wyd. 10, art. 45, Warszawa 2021.
9. Pietrzykowski K. (red.), *Kodeks cywilny. Komentarz*, t. 1, wyd. 10, art. 1-449¹⁰, 45, Warszawa 2020.
10. Rudnicki S., Dmowski S., *Komentarz do Kodeksu cywilnego. Księga pierwsza. Część ogólna*, Warszawa 2011.
11. <https://sjp.pwn.pl/sjp/komercjalizacja;2564012.html> [data dostępu: 9.01.2022].
12. <https://sjp.pl/komercjalizacja> [data dostępu: 9.01.2022].
13. Gałuszka M., *Komercjalizacja ciała ludzkiego w społeczeństwie ryzyka biomedycznego*, Acta Universitatis Lodziensis, Folia Sociologica, 55, 2015, <http://dx.doi.org/10.18778/0208-600X.55.03> [data dostępu: 9.01.2022].
14. Bosek L., *Gwarancje godności ludzkiej i ich wpływ na polskie prawo cywilne*, Wydawnictwo Sejmowe, Warszawa 2012, s. 345-365.
15. Kant I., *Uzasadnienie metafizyki moralności*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1953, http://filipbially.pl/wp-content/uploads/2019/10/kant_uzasadnienie_metafizyki_moralności.pdf [data dostępu: 9.01.2022].
16. Bosek L., *Problem komercjalizacji ciała ludzkiego w świetle Konwencji o Biomedycynie*, <https://diаметros.uj.edu.pl/serwis/?l=1&p=wyk55&m=45&ik=20&ij=1#p1> [data dostępu: 19.04.2022].
17. Traktat o Unii Europejskiej (Dz. U. C 202 z 7.06.2016 r., s. 15-45).
18. <https://encyklopedia.pwn.pl/haslo/wynalazek;3998913.html> [data dostępu: 19.04.2022].
19. Kostański P., *Prawa osobiste wynalazcy*, http://www.transformacje.pl/wp-content/uploads/2012/10/tpp_2-2012_kostanski.pdf.
20. Wyrok Trybunału z dnia 9 października 2001 r. w sprawie C-377/98, motywy 69-80, <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=46255&pageIndex=0&oclang=PL&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=456430> [data dostępu: 9.01.2022].
21. Wyrok Trybunału z dnia 16 czerwca 2005 r. w sprawie C-456/-3, motyw 70, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:62003CJ0456&from=EN> [data dostępu: 9.01.2022].
22. Soniewicka M., *Problem prawa własności do ciała ludzkiego i jego części po śmierci*, [w:] Pawlikowski J. (red.), *Ciało ludzkie w badaniach naukowych i praktyce medycznej. Ujęcie transdyscyplinarne*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2020, s. 91-103.

Zakaz komercjalizacji ciała ludzkiego a zdolność patentowa elementu wyizolowanego z ciała ludzkiego

Streszczenie

Biotechnologia jest interdyscyplinarną dziedziną nauki wykorzystującą procesy biologiczne na skalę przemysłową. Jej rozwój niewątpliwie wpływa na współczesną medycynę, zwłaszcza przez badania medyczne oraz biologiczne, które są potrzebne do poszerzenia wiedzy oraz bezpiecznego dopuszczenia na rynek określonych produktów. Wynikami badań z użyciem elementów ciała ludzkiego są osiągnięcia (np. metody diagnozowania chorób, leczenia, modyfikacji, regeneracji), które – jako nowe, o poziomie wynalazczym oraz nadające się do przemysłowego stosowania – mają zdolność patentową. Mimo bezwzględnego zakazu komercjalizacji ciała ludzkiego, izolacja jego części wymagająca wkładu intelektualnego powoduje, że komercjalizacja nie dotyczy już całego ciała, a wyizolowany element może stanowić wynalazek ze zdolnością patentową. Wynalazki biotechnologiczne stały się niejako sposobem na komercjalizację wyników badań z wykorzystaniem ludzkiego materiału biologicznego.

Słowa kluczowe: ciało ludzkie, komercjalizacja, wynalazek biotechnologiczny, zdolność patentowa

Prohibition of commercialisation of the human body and patentability of an element isolated from the human body

Abstract

Biotechnology is an interdisciplinary branch of science that uses biological processes on an industrial scale. Its development undoubtedly influences modern medicine, especially through medical and biological research, which are needed to expand knowledge and safely admit certain products to the market. The result of research with the use of elements of the human body are achievements (e.g. methods of disease diagnosis, treatment, modification, regeneration), which, as new, inventive and suitable for industrial application, are patentable. Despite the absolute prohibition of commercialization of the human body, isolation of its parts requiring intellectual input means that commercialization no longer concerns the whole body, and the isolated element may constitute a patentable invention. Biotechnological inventions have become a kind of commercialization of research results using human biological material.

Keywords: human body, commercialisation, biotechnological invention, patentability

Zaburzenia metabolizmu miedzi w przebiegu choroby Wilsona

1. Wstęp

Choroba Wilsona (ang. *Wilson disease* – WD) jest rzadką chorobą genetyczną charakteryzującą się zaburzoną metabolizmem miedzi. Dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny, przy czym objawy kliniczne mogą się pojawić zarówno u pacjentów z mutacją homozygotyczną, jak i złożoną heterozygotyczną, w przypadku, gdy występują dwa różne zmutowane allele. WD spowodowana jest mutacją w genie ATP7B, odpowiedzialnym za kodowanie transmembranowej ATP-azy transportującej Cu^{2+} [1]. ATP-aza ATP7B pośredniczy w wydalaniu miedzi do żółci oraz dostarcza miedź do syntezy ceruloplazminy, białka odpowiedzialnego za transport od 40% do nawet 70% miedzi we krwi [2]. Metabolizm miedzi zachodzi w wątrobie, jednak w przebiegu choroby Wilsona dochodzi do jego zaburzenia, akumulacji miedzi w hepatocytach, w następstwie czego dochodzi do uszkodzenia wątroby. Przy ciągłym spichrzaniu niezwiązanej z ceruloplazminą miedzi, zostaje ona uwolniona do krwioobiegu, prowadząc do wtórnej akumulacji w innych tkankach, szczególnie w mózgu, co prowadzi do zaburzeń psychicznych i neurologicznych [3]. Choroba charakteryzuje się różnicowanymi objawami, które najczęściej pojawiają się między 5. a 35. rokiem życia. Częstotliwość występowania szacowana jest na 1 przypadek na 30 000 osób [3, 4]. WD może być skutecznie leczona, jeżeli zostanie odpowiednio wcześniej rozpoznana oraz wprowadzone zostanie prawidłowe leczenie. W przeciwnym razie choroba może prowadzić do przedwczesnej śmierci pacjenta [5-10].

W poniższej pracy omówione zostały najważniejsze zagadnienia związane z chorobą Wilsona. Umieszczone w niej informacje mają charakter przeglądowy i stanowią podsumowanie obecnej wiedzy medycznej dotyczącej tej choroby.

2. Fizjologiczny metabolizm miedzi w komórkach wątroby

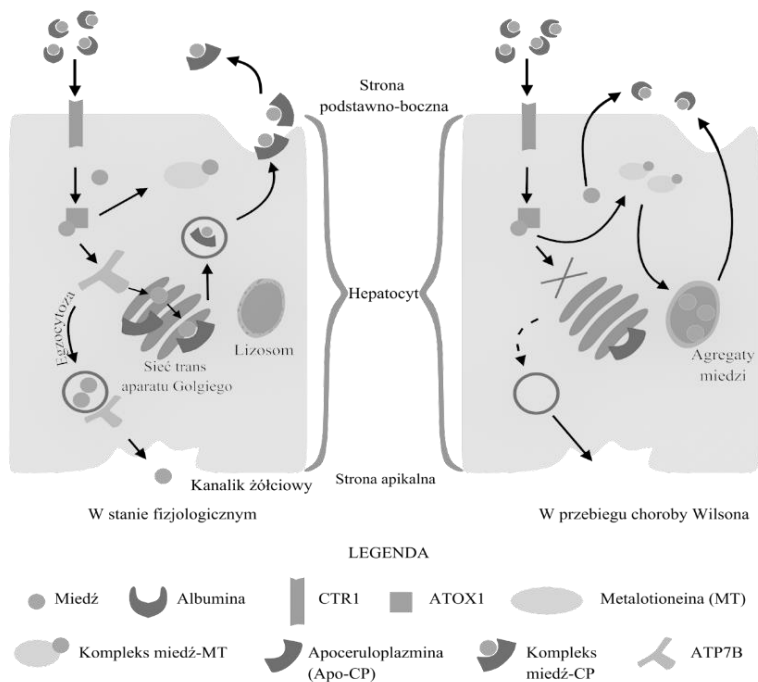
Wątroba to kluczowy organ odpowiedzialny za metabolizowanie miedzi. Dzięki temu narządowi wydalane jest 95% miedzi. Na poziomie błony komórkowej za wychwyt jonów miedzi odpowiedzialne jest głównie białko CTR1 (ang. *high affinity copper uptake protein 1*; SLC31A1). Jony miedzi po przejściu przez błonę komórkową trafiają do cytoplazmy, gdzie w następstwie działania białka chaperonowego ATOX1 zostają przyłączone do ATP-azy ATP7B (EC 3.6.3.4). Białko ATP7B odpowiedzialne jest za transport kationów miedzi do sieci trans aparatu Golgiego (ang. *trans-Golgi network*, TGN). Następnie Cu^{2+} ulegają przyłączeniu do apoceruloplazminy (nieaktywnej formy

¹ dewalska.aga@onet.eu, Instytut Inżynierii Środowiska i Biotechnologii, Wydział Przyrodniczo-Techniczny, Uniwersytet Opolski.

² patrycja.opielka@interia.pl, Instytut Inżynierii Środowiska i Biotechnologii, Wydział Przyrodniczo-Techniczny, Uniwersytet Opolski.

³ agarombel@uni.opole.pl, Zakład Biochemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski.

enzymu), syntezie do ceruloplazminy i transporcie do naczyń krwionośnych. Alternatywnym szlakiem metabolizowania miedzi w wątrobie jest produkcja żółci. Miedź, która nie została przekształcona w ceruloplazminę zostaje wydzielana z aparatu Golgiego przez egzocytozę i transportowana ATP7B przez błonę kanalikową do żółci, która wydalanana jest z kałem. Miedź, która nie ulega transportowi we wnętrzu komórki, magazynowana jest w niewielkich ilościach w metalotioneinie (MT) [6, 9, 11, 12]. Proces ten obrazuje rysunek 1.

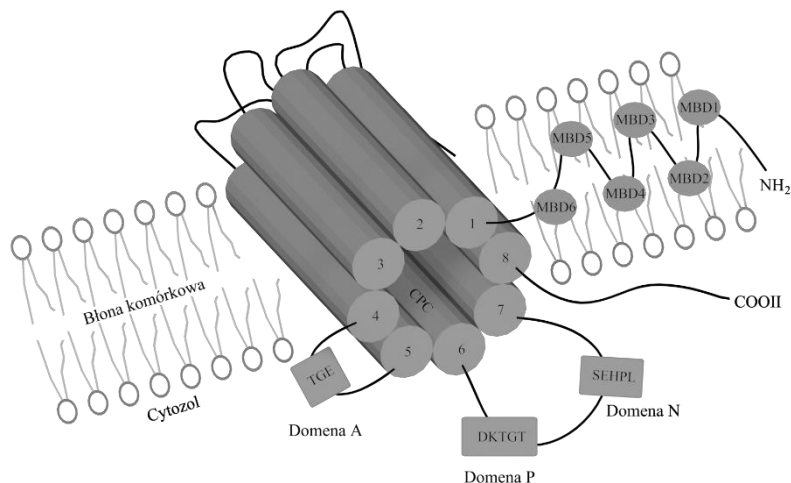


Rysunek 1. Schemat metabolizmu miedzi w komórce u osoby zdrowej oraz u osoby z chorobą Wilsona. Opracowanie własne na podstawie [6, 11]

3. Budowa ATP7B

ATP-azy to enzymy wykorzystujące energię powstającą w wyniku hydrolizy ATP wewnątrz błony komórkowej do aktywnego transportu wbrew gradientowi stężeń. ATP-azy posiadają różne struktury przestrzenne i chemiczne, odpowiednio dobrane do lokalizacji, w której występują. Jednym z typów są P-ATP-azy, które odpowiadają za homeostazę jonów miedzi, kadmu, ołowiu oraz cynku w komórkach. Specyficzność substratową do jonów miedzi posiada białko transportowe ATP-aza typu P-ATP7B. Enzym znajduje się w sieci trans aparatu Golgiego (TGN) wątroby i mózgu. Gen białka ATP7B ma wielkość 80 kpb i składa się z 21 egzonów. Zlokalizowany jest on na 13. chromosomie autosomalnym w pozycji 14.3 (13q14.3) [6, 11, 13-16].

Specyficzną budowę białka ATP7B przedstawia rysunek 2.



Rysunek 2. Schemat budowy ATP7B. Białko transportowe składa się z 6 domen MBD (MBD 1-6), które mają wysokie powinowactwo do miedzi. Dodatkowo enzym posiada 8 kanałów jonowych z motywem CPC (cysteina-prolina-cysteina) ułożonych wzdłuż błony komórkowej, które ułatwiają transport Cu (kanał 1-8). ATP-aza zawiera również 3 domeny: P (w tym miejscu zachodzi reakcja fosforylacji oraz znajduje się motyw DKTGT, który umożliwia hydrolizę ATP), N (domena wiążąca nukleotydy; w tym miejscu znajduje się motyw SEHPL, który wpływa na aktywność ATP-azy), A (domena, gdzie odbywa się defosforylacja acylofosforanu). Opracowanie własne na podstawie [3, 6, 11]

4. Patofizjologia

Choroba Wilsona jest autosomalnym, recesywnym zaburzeniem wynikającym z mutacji w genie kodującym enzym ATP7B. U pacjentów z WD zidentyfikowano ponad 500 mutacji, głównie mutacje zmiany sensu, nonsense, zmiany ramki odczytu. Mutacje mogą występować w dowolnej pozycji genu kodującego ATP7B, m.in. w eksonach, intronach, miejscach promotorowych. Dwie najczęstsze mutacje to R778L i H1069Q. R778L zlokalizowana jest w regionie transbłonowym wpływającym na transport miedzi przez błonę komórkową, H1069Q znajduje się w miejscu wiązania ATP redukującym fosforylację za pośrednictwem ATP [6, 7, 15, 17-19]. Zmiany w genie kodującym białko ATP7B powodują nieprawidłowe funkcjonowanie enzymu i brak jego współpracy z białkiem chaperonowym ATOX1. W efekcie miedź nie zostaje przekształcona do ceruloplazminy oraz nie jest wydalana razem z żółcią do jelit. Ceruloplazmina pozbawiona miedzi zostaje wydzielana z komórki, gdzie szybko ulega degradacji w krwiobiegu. Ponadto nieaktywna forma ceruloplazminy (apoceruloplazmina) z powodu niedostatecznego obciążenia miedzią również ulega degradacji [10, 14]. Metalotioneina ma możliwość wiązania tylko niewielkiej ilości miedzi, wskutek czego pierwiastek ten ulega gromadzeniu w komórkach hepatocytów [10, 11]. Finalnie stres oksydacyjny zaburza czynności i uszkadza lipidy, białka, kwasy nukleinowe komórek budujących wątrobę w procesie nazywanym reakcją Fentona.

Miedź zaliczana jest do metali przejściowych i może przyjmować różne stopnie utlenienia (I, II) [12]. Reakcja Fentona polega na wytworzeniu toksycznego rodnika hydroksylowego w reakcji utlenienia jednowartościowego kationu miedzi.



Toksyczny rodnik hydroksylowy znacząco przyczynia się do uszkodzeń mitochondriów. Reaktywne formy tlenu oraz peroksydacja lipidów powodują fragmentację fosfolipidów, głównego składnika budującego błony komórkowe. W efekcie, przepuszczalność błony komórkowej ulega modyfikacji, co może skutkować śmiercią komórki [20].

5. Obraz kliniczny

Objawy choroby Wilsona związane są z patologiczną akumulacją niezwiązanej z ceruloplazminą miedzi przez tkanki, które pobierają ją z krwi za pośrednictwem CTRL1 oraz transportera metali dwuwartościowych 1 (DMT1) [21, 22]. Wraz z postępującą akumulacją dochodzi do ujawnienia się oraz nasilenia objawów klinicznych, charakterystycznych dla WD. Najczęściej obserwowane zaburzenia dotyczą wątroby, jako głównego narządu odpowiedzialnego za metabolizowanie miedzi, ośrodkowego układu nerwowego oraz narządu wzroku [23]. U młodych osób, u których objawy chorobowe pojawiają się jeszcze przed okresem dojrzewania, dominują zaburzenia żołądkowo-jelitowe wraz z patologiami wątrobowymi lub hemolitycznymi. Z wiekiem objawy zaczynają się zaostrzać oraz mogą pojawić się zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego wraz z objawami pozapiramidowymi, obejmującymi dysfunkcje ruchowe, w tym m.in. drżenie, ruchy płasawicze czy mioklonie. Ponadto pacjenci mogą cierpieć na objawy dyzartryczne (prowadzące do zaburzeń mowy) oraz psychiczne [4, 5, 14].

5.1. Objawy wątrobowe

Wątroba jest narządem, który wykazuje największą ekspresję tkankową ATP7B, ponieważ odpowiada za homeostazę miedzi w organizmie. Zatem wszelkie zaburzenia metabolizmu tego pierwiastka prowadzą do jego akumulacji i w pierwszej kolejności do uszkodzenia hepatocytów. W związku z tym uszkodzenia wątroby stanowią najczęstszy symptom choroby, objawiający się nawet u 60% pacjentów [3]. U osób cierpiących na chorobę Wilsona mogą występować zarówno subtelne zmiany morfologiczne wątroby, ostra, samoograniczająca się choroba podobna do zapalenia wątroby, jak i nawracająca żółtaczka, ciężkie zapalenie wątroby, marskość wątroby, a nawet ostra niewydolność wątroby. Warto zaznaczyć, że stężenie miedzi w wątrobie chorego jest znacznie podwyższone w porównaniu do osoby zdrowej [5].

Rozmieszczenie miedzi w narządzie nie jest jednakowe i ulega zmianie wraz z postępowaniem choroby [23]. Początkowo miedź jest obecna w cytoplazmie hepatocytów, związana z metalotioneinami. Są to białka bogate w cysteinę i posiadają zdolność wiązania, magazynowania, a także detoksykacji metali ciężkich [24]. Gromadzenie miedzi w komórce prowadzi do spichrzania tego pierwiastka w lizosomach hepatocytów, co można wykryć za pomocą barwników: rodaniny, orceiny oraz siarczku srebra (barwienie Timm) [25]. Rosnące stężenie miedzi uszkadza również mitochondria, prowadząc do zaburzeń metabolizmu energetycznego w wątrobie oraz zmiany regulacji genów uczestniczących w biosyntezie cholesterolu – i w konsekwencji do stłuszczenia wątroby [3, 6, 17, 26]. Postępująca degradacja hepatocytów oraz ich śmierć mogą skutkować zapaleniem wątroby oraz jej zwłóknieniem poprzez odkładanie się miedzi w macierzy pozakomórkowej. Dodatkowo uszkodzone mitochondria uwalniają cytochrom c, a w komórkach dochodzi do aktywacji kwaśnej sfgingomielinazy poprzez miedź i do uwolnienia ceramidu, co w konsekwencji prowadzi do apoptozy hepatocytów [27]. Nieleczona choroba Wilsona w końcu prowadzi do rozwoju makronacyniowej marskości

wątroby, a hepatocyty tracą zdolność do magazynowania miedzi, skutkując jej uwolnieniem do krwioobiegu [3, 28]. Ostatecznie zarówno miedź spożywana, jak i sekrecjonowana z martwych hepatocytów trafia do pozostałych narządów, wywołując efekty toksyczne i prowadząc do pojawienia się nowych objawów.

5.2. Pierścień Kaysera-Fleischera (K-F)

Obecność pierścieni Kaysera-Fleischera jest jednym z kryteriów diagnostyki choroby Wilsona. Pierścieniem Kaysera-Fleischera nazwano zjawisko gromadzenia osadów miedzi w błonie Descemeta (błonie granicznej wewnętrznej) rogówki. Występuje w postaci złocistego lub złocistobrazowego przebarwienia. Pierścienie obserwowane są u 85-100% pacjentów z objawami neuropsychiatrycznymi. Dużo rzadziej pojawiają się u pacjentów z objawami wyłącznie wątrobowymi lub bez objawów [4]. Rozpoznanie pierścieni następuje poprzez badanie okulistyczne w lampie szczelinowej, która wytwarza silne źródło światła połączone z mikroskopem rogówkowym [6, 10, 11, 13, 17, 18]. Chociaż mogą być obserwowane w innych chorobach wątroby, to występują niezwykle rzadko i jasno wskazują na wtórną akumulację miedzi w organizmie. Spośród chorób, które również charakteryzują się występowaniem pierścieni Kaysera-Fleischera wymienia się:

- aktywne przewlekłe zapalenie wątroby [29, 30];
- pierwotną żółciową marskość wątroby [30];
- marskość kryptogenną [31];
- noworodkowe zapalenie wątroby [32].

Do innych objawów narządu wzroku występujących w przebiegu choroby Wilsona zalicza się kataraktę słonecznikową. Obserwuje się ją niezwykle rzadko. Wynika z tworzenia się złogów miedzi w centrum soczewki [4].

5.3. Objawy hemolityczne

Początkowym objawem WD może być ujemna hemolityczna niedokrwistość Coombsa. Jednak należy zwrócić uwagę, że znaczna hemoliza często jest powiązana z ciężką chorobą wątroby – rozpad hepatocytów prowadzi do uwalniania dużych ilości zakumulowanej miedzi, co nasila dodatkowo proces hemolizy [33]. W badaniu 220 pacjentów z chorobą Wilsona grupa 25 osób wykazywała hemolizę albo jako pojedynczy, ostry epizod, albo w postaci znacznie mniej nasilonej, ale przewlekłej [23]. Spośród innych objawów hematologicznych wymieniane są: leukopenia, trombocytopenia, nieznaczna niedokrwistość. Niektórzy pacjenci z objawami neurologicznymi zgłaszali również przemijające epizody żółtaczki [23, 34].

5.4. Objawy neurologiczne

Spektrum zaburzeń neurologicznych towarzyszące chorobie Wilsona jest bardzo szerokie i może zarówno stanowić jeden z pierwszych objawów klinicznych, jak i pojawić się kilka lat po pierwszych objawach ze strony wątroby. Pacjenci wykazują bardzo duże zróżnicowanie w nasileniu objawów – mogą postępować powoli i być bardzo subtelne, a nawet występować z przerwami, pozwalając na normalne funkcjonowanie, jak i mieć piorunujący przebieg i w ciągu kilku miesięcy doprowadzić do niepełnosprawności intelektualnej chorego [35, 36]. Zaburzenia neurologiczne mogą być klasyfikowane jako:

- zespół dystoniczny;
- ataksja;
- zespół akinetyczno-sztwywny (kojarzony z objawami zespołu Parkinsona);
- pseudosklerozę zdominowaną przez drżenie [36].

Postawienie diagnozy u pacjentów z WD o przebiegu neurologicznym jest bardzo trudne, bowiem chorzy mogą reprezentować kilka różnych zaburzeń, każdy o innym nasileniu. Dystonia może obejmować wszystkie części ciała i prowadzić do przykurczów, jednak może mieć łagodniejszy charakter, z zajęciem ogniskowym lub odcinkowym [36, 37]. Ataksja często dotyczy obszaru czaszki i objawia się zaburzeniami mowy, co wynika z niedowładu narządu mowy, dystonią ustno-gardłową lub ślinieniem. Często pojawiają się grymasy twarzy, problem z domknięciem szczęki oraz ściąganie warg [3, 23, 38]. Te zaburzenia często występują najwcześniej spośród pozostałych objawów OUN [36]. „Młodzięczy parkinsonizm”, czyli zespół drżenia i sztywności stanowi duże utrudnienie w kontrolowaniu ruchów, co prowadzi finalnie do znacznej niepełnosprawności. Jest to objaw bardzo charakterystyczny, który powinien budzić podejrzenia o chorobie Wilsona. Pseudosklerozę natomiast objawia się nieregularnym drżeniem, które przypomina „bicie skrzydeł”. Pacjenci, u których odpowiednie leczenie nie zostanie wprowadzone w porę stają się przykuci do łóżka, są z reguły przytomni, jednak nie są w stanie się porozumiewać, ani kontrolować swoich ruchów. Objawy tego typu u osób z zaawansowaną chorobą wątroby często prowadzą do mylnej diagnozy dotyczącej encefalopatii wątrobowej [23, 39, 40].

5.5. Objawy psychiatryczne

Objawy psychiatryczne i behawioralne występują często i mogą poprzedzać objawy neurologiczne aż u 1/3 pacjentów [23]. Dzieci początkowo stają się impulsywne, niestabilne emocjonalnie, mają pogorszone wyniki w nauce, pojawiają się zmiany osobowości, nieodpowiednie zachowanie, a nawet ekshibicjonizm seksualny [41]. Niestety objawy często kojarzone są z okresem dojrzewania, przez co są ignorowane. Wraz z wiekiem mogą zacząć się pojawiać cechy psychotyczne charakterystyczne dla schizofrenii, paranoi czy depresji oraz częste zmiany zachowania [42]. O ile u pacjentów z silnymi objawami ze strony OUN może dojść do poważnego pogorszenia funkcji poznawczych, to u pozostałych pacjentów z reguły te funkcje nie ulegają znacznemu upośledzeniu. Rozpoznanie choroby u pacjentów z objawami neuropsychiatrycznymi jest często utrudnione i bardzo opóźnione [43]. Wraz z tymi zaburzeniami mogą występować choroby wątroby, ale w większości przypadków nie są daleko posunięte i z reguły wykrywane są dopiero po kilku latach od pojawienia się pierwszych objawów. Około połowa pacjentów w badaniach wykazuje zaawansowane zwłóknienie lub marskość wątroby. Jednak w niektórych przypadkach objawy ze strony wątroby mogą być całkowicie nieobecne w biopsji [44].

5.6. Inne objawy

Z dużo rzadziej obserwowanych objawów wymienia się obrzęki, w tym hepatomegalię, gigantyzm [23], zaburzenia czynności nerek, do których należą aminoaciduria i kamica nerkowa, hiperkalcyduria oraz nefrokalcynoza [45, 46], powiększenie mięśnia sercowego [47, 48], choroby zwyrodnieniowe stawów [49], zaburzenia gruczołów, w tym niedoczynność przytarczyc [50] i zapalenie trzustki [51]. Choroba Wilsona prowadzi też do zaburzeń układu rozrodczego, powodując nieplodność oraz powtarzające się poronienia [52-55].

6. Diagnostyka

W przypadku choroby Wilsona dochodzi do akumulacji wolnej miedzi w wielu tkankach organizmu, co w następstwie prowadzi do uszkodzeń wielonarządowych. Dlatego ważne jest szybkie postawienie prawidłowej diagnozy oraz rozpoczęcie skutecznej terapii.

Diagnozę WD obierano na podstawie kryteriów Sternlieba, przy czym występować muszą przynajmniej 2 z 3: niski poziom ceruloplazminy w surowicy krwi obwodowej, obecność pierścieni Kaysera-Fleischera i/lub charakterystyczne objawy neurologiczne [56]. Niestety rozpoznanie tych trzech objawów jest możliwe wyłącznie w przypadku pacjentów z daleko posuniętą akumulacją miedzi w organizmie, a co za tym idzie – z wysoce zaawansowanym przebiegiem choroby. W związku z tym podczas 8. Międzynarodowego Spotkania na temat Choroby Wilsona i Choroby Menkesa (8th International Meeting on Wilson's Disease and Menkes Disease) wprowadzono dodatkowe kryteria, które obejmują [57]:

- ujemną niedokrwistość hemolityczną Coombsa;
- wysoką wartość miedzi w wątrobie przy jednoczesnym braku cholestazy;
- podwyższone wydalanie miedzi z moczem;
- wykrycie mutacji w przebiegu analiz molekularnych.

W przypadku wykrycia specyficznych objawów o nieznanym podłożu należy wykonać badania laboratoryjne, które wskażą odpowiednią diagnozę.

Najczęstszymi objawami informującymi o procesie patologicznym są choroby wątroby, które pojawiają się nawet u 60% pacjentów [3]. W pierwszej kolejności wykonywane są badania diagnostyczne mające na celu oznaczenie parametrów związanych z zaburzeniami czynności hepatocytów, m.in. badanie poziomu aminotransferaz, bilirubiny, cholinesterazy, amoniaku oraz parametrów syntezy albumin i czynników krzepnięcia krwi [3, 4]. W przypadku stwierdzenia uszkodzeń wątroby o niejasnym pochodzeniu bądź też w sytuacji występowania innych charakterystycznych objawów choroby Wilsona pacjent kierowany jest na badania metabolizmu miedzi. Przede wszystkim badaniu podlega poziom ceruloplazminy w surowicy krwi obwodowej – przy pomocy badań enzymatycznych, immunochemicznych lub nefelometrycznych [58]. U pacjentów z chorobą Wilsona poziom CP jest zwykle obniżony, jednak może też świadczyć o innych zaburzeniach, takich jak:

- dziedziczna aceruloplazminemia [59];
- nabyty niedobór miedzi [60];
- choroba Menkesa [61];
- zespół nerczycowy [62, 63];
- enteropatia białkogubna [64];
- niedożywienie białkowo-kaloryczne [65];
- poważnie upośledzone funkcje syntetyczne wątroby [4].

Zatem obniżony poziom ceruloplazminy prowadzi do rozszerzenia diagnostyki o następne badania laboratoryjne w celu wykluczenia powyższych stanów patologicznych. Należy jednak pamiętać, iż poziom CP uzależniony jest od wieku – u noworodków jest bardzo niski [66-68], w pierwszy roku życia osiąga poziom normalny dla osoby dorosłej, następnie w okolicach wieku od 2 do 3 lat osiąga maksimum i powraca do normy w wieku 12 lat. Od tej pory u osoby zdrowej ceruloplazmina utrzymuje się na

stałym poziomie około 0,20 g/L, choć w zależności od stosowanej metody diagnostycznej należy przyjąć odpowiednią wartość referencyjną. Norma ta nie ma zastosowania dla kobiet w ciąży oraz takich, które przyjmują estrogeny – w takim przypadku stosowane są odpowiednie przedziały referencyjne [68]. Warto również zaznaczyć, że spośród pacjentów, u których rozpoznano WD, tylko w przypadku 10-20% heterozygot zaobserwowano obniżone stężenie ceruloplazminy, natomiast aż 60% pacjentów z ciężką niewydolnością wątrobową wykazuje prawidłowy poziom w momencie postawienia diagnozy [69]. Dodatkowo u niektórych homozygotycznych pacjentów, u których stężenie ceruloplazminy było prawidłowe, stwierdzono ujemną aktywność oksydazy CP. Metody badające tę aktywność mogą być z powodzeniem stosowane u pacjentów i wykazują większą skuteczność niż testy immunologiczne, które mogą dawać pozornie prawidłowe wyniki, jednak nie wprowadzono jeszcze komercyjnych zestawów do wykonywania takich badań [70, 71].

Następnie wprowadzane są badania poziomu miedzi w organizmie – zawartość miedzi całkowitej w surowicy oraz stężenie wolnej miedzi w surowicy. Stężenie ceruloplazminy (g/L) po pomnożeniu o 47 stanowi około 90-95% całkowitej zawartości miedzi w surowicy ($\mu\text{mol/L}$) u osoby zdrowej (co wyprowadzone zostało za pomocą wzoru przez J.M. Walshe) [5]. U pacjentów z WD to stężenie jest znacząco zmniejszone przez brak lub niedobór holoceruloplazminy, natomiast wolna miedź przenika z wątroby do innych narządów, w związku z czym stężenie wolnej miedzi w surowicy ($\mu\text{g/dL}$) jest wysokie [4]. Pomiar bezpośredni wykonywany jest przy pomocy atomowej spektrometrii absorpcyjnej bądź spektrometrii mas z plazmą inukcyjnie sprzężoną po ultrafiltracji lub ekstrakcji do fazy stałej. Na podstawie tego pomiaru możliwe jest monitorowanie przebiegu leczenia pacjenta [72]. Dodatkowo badane jest też dobowe wydalanie miedzi z moczem, które wykazuje skuteczność zwłaszcza u pacjentów z objawami neurologicznymi, gdyż stężenie miedzi przekracza nawet $100 \mu\text{g}/24\text{h}$, przy czym za normę przyjmuje się $0-0,5 \mu\text{g}/24 \text{h}$. Takie badanie należy ściśle kontrolować, bowiem konieczne jest używanie pojemników, które nie będą powodować zanieczyszczenia próbek egzogenną miedzią (badanie nie ma zastosowania u pacjentów z niewydolnością nerek [4, 73-75]). Diagnostyka moczu pacjentów może wykazywać podwyższone stężenia miedzi również u osób z przewlekłą chorobą wątroby, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, ostrą niewydolnością wątrobową oraz cholestazą, w związku z czym podejmowano próby zwiększenia specyficzności tego badania wobec choroby Wilsona. Wstandaryzowaną metodą jest podawanie D-penicylaminy, jednak wyłącznie w populacji pediatrycznej. Początkowo dzieciom podawane jest 500 mg D-penicylaminy doustnie, następnie po 12 godzinach ponownie. W międzyczasie prowadzona jest zbiórka moczu. Dawka D-penicylaminy nie jest uzależniona od masy ciała pacjenta [76]. U pacjentów z potwierdzoną WD wykazano znaczne zróżnicowanie w wydalaniu miedzi w moczu w porównaniu z pacjentami z innymi schorzeniami, przy czym wzrost wydalania miedzi powyżej $1600 \mu\text{g}/24 \text{h}$ klasyfikowany jest jako wynik pozytywny. Niestety metoda ta jest niemiarodajna w przypadku pacjentów bezobjawowych. Niektórzy badacze sugerują również zmniejszenie progu wydalania miedzi z moczem dla choroby Wilsona do $0,64 \text{Imol}/24 \text{h}$, co miałyby zwiększyć czułość oraz wyeliminować konieczność stosowania stymulacji D-penicylaminą. W przypadku dorosłych pacjentów nie ustandaryzowano jednakowych dawek oraz czasu podawania D-penicylaminy, w związku z czym ta metoda nie jest zalecana jako marker diagnostyczny do wykrywania WD [77].

Kolejno wykonywany jest pomiar miedzi w hepatocytach. W pierwszej kolejności wykonywana jest biopsja wątroby, która stanowi procedurę silnie inwazyjną i potencjalnie ryzykowną dla pacjentów, u których zaobserwowano przedłużającą się koagulopatię związaną z ciężką niewydolnością wątroby [4]. Badanie to wykonuje się poprzez ususzenie tkanki wątrobowej, wytrawienie jej w kwasach, a następnie analizę z wykorzystaniem metody płomieniowej przez atomowy spektrofotometr absorpcyjny [45, 78].

Spośród wszystkich metod stosowanych u pacjentów, u których występuje podejrzenie choroby Wilsona, największą skutecznością charakteryzują się badania molekularne, które pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie mutacji w genie ATP7B. Jak wcześniej wskazano, większość metod diagnostycznych może prowadzić do nieprawidłowej diagnozy w związku z różnym podłożem zaburzeń metabolizmu wątrobowego. Choć metody molekularne są najbardziej wiarygodne, nie pozwalają na przewidzenie nasilenia objawów ani przebiegu choroby, ponieważ nie udało się ustalić bezpośredniej korelacji genotyp-fenotyp [4].

Na uwagę zasługuje fakt, iż opóźnienie w diagnozie u pacjentów z chorobą Wilsona wynosi średnio 2 lata od momentu pojawienia się objawów aż do rozpoznania i wprowadzenia leczenia. Jest to związane z rzadkim występowaniem choroby, a co za tym idzie – niską świadomością oraz zróżnicowanym obrazem klinicznym wśród pacjentów [36, 79, 80].

7. Leczenie

Leczenie choroby Wilsona ma na celu przywrócenie i utrzymanie równowagi miedzi w organizmie. Najskuteczniejszą metodą leczenia choroby jest przeszczep narządu, jednak najczęściej stosowane jest leczenie chelatujące (z wykorzystaniem m.in. soli cynku, D-penicylaminy, trientyny). W momencie ustąpienia objawów choroby – rozpoczyna się leczenie podtrzymujące prawidłowe stężenie miedzi w organizmie. Jeśli pacjent nie przechodzi operacji przeszczepu wątroby, faza podtrzymująca stanowi terapię przez całe życie. Aktualnie prowadzone są badania nad nowymi, bezpieczniejszymi środkami i metodami leczenia choroby Wilsona, między innymi z zastosowaniem terapii genowej [7, 8, 10, 13, 17]. Dostępne metody leczenia choroby Wilsona przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Rodzaje terapii choroby Wilsona

Sposób leczenia	Dawkowanie leków	Skutki uboczne
Siarczan cynku (Zincteral – lek stosowany w Polsce). Cynk w tej formie indukuje w erytrocytach i hepatocytach białko chelatujące miedź – metalotioneinę. Dodatkowo cynk utrudnia wychwyt miedzi z przewodu pokarmowego. Skuteczna i bezpieczna metoda leczenia podczas ciąży [7, 8, 11, 13, 16]	minimalna dawka dla osoby dorosłej: 50 mg/dwa razy na dobę	podrażnienie ścian żołądka, rzadko pogorszenie czynności wątroby, zapalenie trzustki

<p>d-Penicylamina (d-p, Cuprenil), organiczny związek chemiczny zaliczany do α-aminokwasów. W swojej budowie zawiera grupę sulfhydrylową, cysteinę oraz dwie grupy metylowe. Wolna grupa sulfhydrylowa chelatuje miedź [7, 11, 13, 16]</p>	<p>3 dawki 1,0-1,5 g na dobę w odstępach 1-2-godzinnych. Maksymalna dawka 20 mg/kg/doba</p>	<p>gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, małopłytkowość krwi, zespół toczniopodobny (krwiomocz, białkomocz), supresja szpiku kostnego, utrata smaku, objawy neurologiczne (10-50% pacjentów)</p>
<p>trientine, w Polsce stosowany trientine-syprine, organiczny związek chemiczny z grupy poliamin, otrzymywany z etylenodiaminy lub etyloaminy i amoniaku. Trientine składa się z stabilnego kompleksu złożonego z czterech atomów azotu, który chelatuje atomy miedzi. Lek jest alternatywą dla d-Penicylaminy, dlatego może być stosowany u osób z nietolerancją na ten lek. Posiada również mniejszą liczbę działań niepożądanych, niż d-p [7, 11, 13, 16]</p>	<p>dawka lecznicza: 750-1500 mg/24 h w 2-3 dawkach. Stosowanie na czczo – 1 godzina przed posiłkiem</p>	<p>spordyczne alergie na trientin (zmiany skórne). U pacjentów z marskością wątroby wykazano krwotoczne zapalenie żołądka, utratę smaku i wysypki, objawy neurologiczne</p>
<p>transplantacja wątroby z dzikim genem ATP-azy (ATP7B), najskuteczniejszy sposób leczenia zaawansowanego stadium choroby Wilsona ze zdekompenowaną marskością wątroby. Przeżywalność zabiegu 79-90% przypadków [8, 11, 13, 16, 17]</p>	<p>koniczność stosowania leków immunosupresyjnych u pacjentów po przeszczepie</p>	<p>przeszczep wątroby prowadzi do stanu przewlekłego ze względu na konieczność stosowania terapii immunosupresyjnej do końca życia</p>

Źródło: Opracowanie własne.

8. Podsumowanie

Wątroba to kluczowy organ odpowiedzialny za metabolizowanie miedzi. Dzięki temu narządowi wydalane jest 95% miedzi. Główny enzym odpowiedzialny za prawidłową gospodarkę miedzi w organizmie to ATP7B. W momencie występowania mutacji w genie kodującym ATP7B – miedź nie zostaje wydalana z organizmu, następuje jej gromadzenie w komórkach. Efektem zjawiska są objawy wątrobowe, neurologiczne i psychiczne. Choroba Wilsona może być śmiertelna, jeśli nie zostanie zdiagnozowana i leczona w odpowiednim czasie. Opracowanie diagnostyczne pacjenta z WD powinno zawierać: dokładny wywiad z pacjentem, objawy kliniczne, badania laboratoryjne (testy czynności wątroby, stężenie ceruloplazminy w surowicy, 24-godzinne wydalanie miedzi z organizmu, badanie okulistyczne z wykorzystaniem lampy szczelinowej, biopsje wątroby, pomiar czynności wątroby, badania obrazowe wątroby, testy genetyczne). Obecnie leczenie pacjentów z chorobą Wilsona obejmuje terapię zachowawczą i przeszczep wątroby. Aktualnie trwają również badania nad zastosowaniem terapii genowej w leczeniu WD [8, 11].

Literatura

1. Ferenci P., *Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing*, Human Genetics, 120, 2006, s. 151-159.
2. Linder M.C., *Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update*, Metallomics, 8, 2016, s. 887-905.
3. Członkowska A., Litwin T., Dusek P., Ferenci P., Lutsenko S., Medici V., Rybakowski J.K., Weiss K.H., Schilsky M.L., *Wilson disease*, Nature Reviews. Disease Primers, 4, 2018, s. 21.
4. Mak C.M., Lam C.W., *Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review*, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 45, 2008, s. 263-290.
5. Walshe J.M., *Wilson's disease: the importance of measuring serum caeruloplasmin non-immunologically*, Annals of Clinical Biochemistry, 40, 2003, s. 115-121.
6. Wu F., Wang J., Pu Ch., Qiao L., Jiang Ch., *Wilson's disease. A comprehensive review of the molecular mechanisms*, International Journal of Molecular Sciences, 16, 2015, s. 6419-6431.
7. Hedera P., *Clinical management of Wilson disease*, Annals of Translational Medicine, 7, 2019, s. 66.
8. Hedera P., *Update on the clinical management of Wilson's disease*, The Application of Clinical Genetics, 10, 2017, s. 9-19.
9. Roy S., McCann C.J., Ralle M., Ray K., Ray J., Lutsenko S., Jayakanthan S., *Analysis of Wilson disease mutations revealed that interactions between different ATP7B mutants modify their properties*, Scientific Reports, 10, 2020.
10. Chaudhry H., Anilkumar A., *Wilson disease*, Stat Pearls, 2021.
11. Stremmel W., Weiskirchen R., *Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action*, Annals of Translational Medicine, 9, 2021, s. 732.
12. Krzeptowski W., Pierzchała O., Lenartowicz M., *Metabolizm miedzi oraz charakterystyka dziedzicznych zespołów chorobowych, na tle niedoboru miedzi, spowodowanych zaburzeniami aktywności białka ATP7A*, Kosmos, 63, 2014, s. 395-413.
13. Roberts E., Schilsky M., *Diagnosis and treatment of Wilson disease. An update*, Hepatology, 47, 2008, s. 2089-2111.
14. Hermann W., *Classification and differential diagnosis of Wilson's disease*, Annals of Translational Medicine, 7, 2019, s. 63.
15. Forbes J., Cox D., *Functional characterization of missense mutations in ATP7B: Wilson disease mutation or normal variant?*, The American Journal of Human Genetics, 63, 1998, s. 1663-1674.
16. Pfeiffer R., *Wilson's disease*, Seminars in Neurology, 27, 2007, s. 123-132.
17. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G., *Wilson's disease and other neurological copper disorders*, The Lancet. Neurology, 14, 2015, s. 103-113.
18. Cocoş R., Şendroi A., Schipor S., Bohilţea L.C., Şendroi I., Raicu F., *Genotype-phenotype correlations in a mountain population community with high prevalence of Wilson's disease: genetic and clinical homogeneity*, PLOS One, 9, 2014.
19. Li M., Ma J., Wang W., Yang X., Luo K., *Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype-phenotype correlation in Chinese patients with Wilson disease*, BMC Gastroenterology, 21, 2021.
20. Sadowska-Bartosz I., Galiniak S., Bartosz B., *Reakcja Fentona*, Kosmos, 63, 2014, s. 309-314.
21. Cumings J. N., *The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration*, Brain, 71, 1948, s. 410-415.
22. Lin C., Zhang Z., Wang T., Chen C., Kang Y.J., *Copper uptake by DMT1: a compensatory mechanism for CTR1 deficiency in human umbilical vein endothelial cells*, Metallomics, 7, 2015, s. 1285-1289.

23. Palumbo C.S., Schilsky M.L., *Clinical practice guidelines in Wilson disease*, Annals of Translational Medicine, 7, 2019, s. 65.
24. Boga S., Ala A., Schilsky M.L., *Hepatic features of Wilson disease*, Handbook of Clinical Neurology, 142, 2017, s. 91-99.
25. Thirumoorthy N., Manisenthil Kumar K.T., Shyam Sundar A., Panayappan L., Chatterjee M., *Metallothionein: an overview*, World Journal of Gastroenterology, 13, 2007, s. 993-996.
26. Mounajjed T., Oxentenko A.S., Qureshi H., Smyrk T.C., *Revisiting the topic of histochemically detectable copper in various liver diseases with special focus on venous outflow impairment*, American Journal of Clinical Pathology, 139, 2013, s. 79-86.
27. Huster D., *Structural and metabolic changes in Atp7b mouse liver and potential for new interventions in Wilson's disease*, Annals of the New York Academy of Sciences, 1315, 2014, s. 37-44.
28. Lang P.A., Schenck M., Nicolay J.P., Becker J.U., Kempe D.S., Lupescu A., Koka S., Eisele K., Klarl B.A., Rübben H., *Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide*, Nature Medicine, 13, 2007, s.164-170.
29. Sternlieb I., *Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease*, Gastroenterology, 55, 1968, s. 354-367.
30. Fleming C.R., *Pigmented corneal rings in non-Wilsonian liver disease*, Annals of Internal Medicine, 86, 1977, s. 285.
31. Fleming C.R., Dickson E.R., Hollenhorst R.W., Goldstein N.P., McCall J.T., Baggenstoss A.H., *Pigmented corneal rings in a patient with primary biliary cirrhosis*, Gastroenterology, 69, 1975, s. 220-225.
32. Rimola A., Bruguera M., Rodes J., *Kayser-Fleischer-like ring in a cryptogenic cirrhosis*, Archives of Internal Medicine, 138, 1978, s. 1857-1858.
33. Frommer D., Morris J., Sherlock S., Abrams J., Newman S., *Kayser-Fleischer-like rings in patients without Wilson's disease*, Gastroenterology, 72, 1977, s. 1331-1335.
34. Ye X.N., Mao L.P., Lou Y.J., Tong H.Y., *Hemolytic anemia as first presentation of Wilson's disease with uncommon ATP7B mutation*, International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 8, 2015, s. 4708-4711.
35. Dzieżyc K., *Other organ involvement and clinical aspects of Wilson disease*, Handbook of Clinical Neurology, 142, 2017, s. 157-169.
36. Walshe J.M., Yealland M., *Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis*, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 55, 1992, s. 692-696.
37. Lorincz M.T., *Neurologic Wilson's disease*, Annals of the New York Academy of Sciences, 1184, 2010, s. 173-187.
38. Svetel M., Kozić D., Stefanova E., Semnic R., Dragašević N., Kostić V.S., *Dystonia in Wilson's disease*, Movement Disorders, 16, 2001, s. 719-723.
39. Lorincz M., *Recognition and treatment of neurologic Wilson's disease*, Seminars in Neurology, 32, 2013, s. 538-543.
40. Brewer G.J., *Neurologically presenting Wilson's disease*, CNS Drugs, 19, 2005, s. 185-192.
41. Svetel M., Potrebic A., Pekmezovic T., Tomic A., Kresojevic N., Jesic R., *Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease*, Parkinsonism Relat Disord, 15, 2009, s. 772-775.
42. Seniów J., Mroziak B., Członkowska A., Jędryka-Góral A., *Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease*, Clinical Neuropsychology, 17, 2004, s. 367-373.
43. Seniów J., Bąk T., Gajda J., Poniatowska R., Członkowska A., *Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease*, Journal of Hepatology, 17, 2002, s. 1077-1108.

44. Merle U., Schaefer M., Ferenci P., Stremmel W., *Clinical Presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson disease – a cohort study*, Gut, 56, 2007, s. 115-120.
45. Ferenci P., Steindl-Munda P., Vogel W., Jessner W., Gschwantler M., Stauber R., *Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson disease*, Clinical Gastroenterology and Hepatology, 3, 2005, s. 811-818.
46. Azizi E., Eshel G., Aladjem M., *Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease*, European Journal of Pediatrics, 148, 1989, s. 548-549.
47. Nakada S.Y., Brown M.R., Rabinowitz R., *Wilson's disease presenting as symptomatic urolithiasis: a case report and review of the literature*, The Journal of Urology, 152, 1994, s. 978-979.
48. Factor S.M., Cho S., Sternlieb I., Scheinberg I.H., Goldfischer S., *The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases*, Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histology, 397, 1982, s. 301-311.
49. Chu C.C., Huang C.C., Chu N.S., *Recurrent hypokalemic muscle weakness as an initial manifestation of Wilson's disease*, Nephron, 73, 1996, s. 477-479.
50. Golding D.N., Walshe J.M., *Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients*, Annals of the Rheumatic Diseases, 36, 1977, s. 99-111.
51. Carpenter T.O., Carnes Jr D.L., Anast C.S., *Hypoparathyroidism in Wilson's disease*, The New England Journal of Medicine, 309, 1983, s. 873-877.
52. Weizman Z., Picard E., Barki Y., Moses S., *Wilson's disease associated with pancreatitis*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 7, 1988, s. 931-933.
53. Klee J.G., *Undiagnosed Wilson's disease as cause of unexplained miscarriage*, Lancet, 2, 1979, s. 423.
54. Reuner U., Dinger J., *Pregnancy and Wilson disease. Management and outcome of mother and newborns – experiences of a perinatal centre*, Annals of Translational Medicine, 7, 2019, s. 56.
55. Tarnacka B., Rodo M., Cichy S., Członkowska A., *Procreation ability in Wilson's disease*, Acta Neurologica Scandinavica, 101, 2000, s. 395-398.
56. Scheinberg I., Sternlieb I., *Wilson's disease*, Major Problems in Internal Medicine, 23, 1984, s. 1-24.
57. Ferenci P., Caca K., Loudianos G., Mieli-Vergani G., Tanner S., Sternlieb I., Schilsky M., Cox D., Berr F., *Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease*, Liver International, 23, 2003, s. 139-142.
58. Merle U., Eisenbach C., Weiss K.H., Tuma S., Stremmel W., *Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease*, Journal of Hepatology, 51, 2009, s. 925-930.
59. Miyajima H., *Aceruloplasminemia, an iron metabolic disorder*, Neuropathology, 23, 2003, s. 345-350.
60. Tan J.C., Burns D.L., Jones H.R., *Severe ataxia, myelopathy, and peripheral neuropathy due to acquired copper deficiency in a patient with history of gastrectomy*, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 30, 2006, s. 446-450.
61. George S., Matthai S.A., Sosamma M.M., Sukumaran T.U., *Menkes' kinky hair syndrome*, Indian Journal of Pediatrics, 72, 2005, s. 891-892.
62. Stec J., Podracka L., Pavkovcekova O., Kollar J., *Zinc and copper metabolism in nephrotic syndrome*, Nephron, 56, 1990, s. 186-187.
63. Kamireddy R., Kavuri S., Devi S., Vemula H., Chandana D., Harinarayanan S., James R., Rao A., *Oxidative stress in pediatric nephrotic syndrome*, Clinica Chimica Acta, 325, 2002, s. 147-150.
64. O'Donnell D., Myers A.M., *Intestinal lymphangiectasia with protein losing enteropathy, toxic copper accumulation and hypoparathyroidism*, Australian and New Zealand Journal of Medicine, 20, 1990, s. 167-169.

65. Subotzky E.F., Heese H.D., Sive A.A., Dempster W.S., Sacks R., Malan H., *Plasma zinc, copper, selenium, ferritin and whole blood manganese concentrations in children with kwashiorkor in the acute stage and during refeeding*, *The Annals of Tropical Paediatrics*, 12, 1992, s. 13-22.
66. Pojerova A., Tovarek J., *Ceruloplasmin in early childhood*, *Acta Paediatrica*, 49, 1960, s. 113-120.
67. Shokeir M.H., *Investigations on the nature of ceruloplasmin deficiency in the newborn*, *Clinical Genetics*, 2, 1971, s. 223-227.
68. Mora F., Quesada T., Pena J., Osorio C., *Immunological and oxidase measurement of ceruloplasmin in pregnant women and newborn*, *Revista Espanola de Fisiologia*, 32, 1976, s. 103-106.
69. Kumar S., Thapa B., Kaur G., Prasad R., *Analysis of most common mutations R778G, R778L, R778W, I1102T and H1069Q in Indian Wilson disease patients. Correlation between genotype/phenotype/copper ATPase activity*, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 294, 2007, s. 1-10.
70. Blirup-Jensen S., Svendsen P.J., *A new international reference preparation for proteins in human serum*, *Upsala Journal of Medical Sciences*, 99, 1994, s. 251-258.
71. Johnson A.M., Whicher J.T., Ledue T.B., Carlstrom A., Itoh Y., Petersen P.H., *Effect of a new international reference preparation for proteins in human serum (certified reference material 470) on results of the College of American Pathologists Surveys for plasma proteins*, *The Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 124, 2000, s. 1496-1501.
72. Bohrer D., Do Nascimento P.C., Ramirez A.G., Mendonca J.K., De Carvalho L.M., Pombum S.C., *Comparison of ultrafiltration and solid phase extraction for the separation of free and protein-bound serum copper for the Wilson's disease diagnosis*, *Clinica Chimica Acta*, 345, 2004, s. 113-121.
73. Ricos C., Alvarez V., Cava F., Garcia-Lario J.V., Hernandez A., Jimenez C.V., Minchinela J., Perich C., Simon M., *Current databases on biological variation: pros, cons and progress*, *The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 59, 1999, s. 491-500.
74. Ricos C., Cava F., Garcia-Lario J.V., Hernandez A., Iglesias N., Jimenez C.V., Minchinela J., Perich C., Simon M., Domenech M.V., Alvarez V., *The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation*, *The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 64, 2004, s. 175-184.
75. Ricos C., Iglesias N., Garcia-Lario J.V., Simon M., Cava F., Hernandez A., Perich C., Minchinela J., Alvarez V., Domenech M.V., Jimenez C.V., Biosca C., Tena R., *Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences*, *Annals of Clinical Biochemistry*, 44, 2007, s. 343-352.
76. Da Costa C., Baldwin D., Portmann B., Lolin Y., Mowat A.P., Mieli-Vergani G., *Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease*, *Hepatology*, 15, 1992, s. 609-615.
77. Muller T., Koppikar S., Taylor R.M., Carragher F., Schlenck B., Heinz-Erian P., Kronenberg F., Ferenci P., Tanner S., Siebert U., Staudinger R., Mieli-Vergani G., Dhawan A., *Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children*, *Journal of Hepatology*, 47, 2007, s. 270-276.
78. McDonald J.A., Snitch P., Painter D., Hensley W., Gallagher N.D., McCaughan G.W., *Striking variability of hepatic copper levels in fulminant hepatic failure*, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 7, 1992, s. 396-398.
79. Poujois A., Woimant F., *Challenges in the diagnosis of Wilson disease*, *Annals of Translational Medicine*, 7, 2019, s. 67.
80. Mak C., Tam S., Fan S., Liu C., Lam C., *Wilson's disease: a patient undiagnosed for 18 years*, *Hong Kong Medical Journal*, 12, 2006, s. 154-158.

Zaburzenia metabolizmu miedzi w przebiegu choroby Wilsona

Streszczenie

Choroba Wilsona jest rzadką chorobą genetyczną charakteryzującą się zaburzonym metabolizmem miedzi. Dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Kluczowym organem odpowiedzialnym za metabolizowanie miedzi jest wątroba. Specyficzność substratową do jonów miedzi posiada białko transportowe ATP-aza typu P-ATP7B. Enzym przyczynia się do fizjologicznego transportu miedzi we wnętrzu komórki i jego wydalania z organizmu. Zmiany w genie kodującym białko ATP7B powodują nieprawidłowe funkcjonowanie enzymu i brak jego współpracy z białkiem opiekuńczym ATOX1. W efekcie miedź nie zostaje przyłączona do ceruloplazminy oraz nie jest wydalana do jelit. Następuje gromadzenie pierwiastka we wnętrzu komórek, które powoduje powstawanie reaktywnych form tlenu. Stres oksydacyjny uszkadza lipidy, białka i kwasy nukleinowe komórek, powodując powstanie objawów klinicznych. Najczęściej obserwowane zaburzenia dotyczą wątroby, ośrodkowego układu nerwowego oraz narządu wzroku. Uszkodzenia wątroby stanowią podstawowy symptom choroby. Objawy psychiatryczne i behawioralne występują często i mogą poprzedzać objawy neurologiczne aż u 1/3 pacjentów. Zaburzenia neurologiczne mogą być klasyfikowane jako: zespół dystoniczny, ataksja, zespół akinetyczno-szywny. Z dużo rzadziej obserwowanych objawów wymienia się: obrzęki, gigantyzm, zaburzenia czynności nerek, do których należą aminoacyduria i kamica nerkowa, hiperkalcyduria oraz nefrokalcynoza, powiększenie mięśnia sercowego, choroby zwyrodnieniowe stawów, zaburzenia gruczołów. Choroba Wilsona prowadzi też do zaburzeń układu rozrodczego. Im wyższe stężenie miedzi w organizmie, tym objawy kliniczne się nasilają, dlatego ważne jest szybkie postawienie prawidłowej diagnozy oraz rozpoczęcie skutecznej terapii. Najczęściej stosowane jest leczenie chelatujące miedź z organizmu. Najskuteczniejszą metodą leczenia zaawansowanego stadium choroby Wilsona ze zdekompenowaną marskością wątroby jest transplantacja wątroby z dzikim genem ATP-azy.

Słowa kluczowe: miedź, choroba Wilsona, choroba metaboliczna, ceruloplazmina, ATP7B

Copper metabolism disorders in the course of Wilson's disease

Abstract

Wilson's disease is a rare genetic disorder characterized by impaired copper metabolism. It is inherited in an autosomal recessive manner. The key organ responsible for copper metabolism is the liver. The substrate specificity for copper ions is possessed by the P-ATP7B transport protein ATPase. This enzyme contributes to the physiological transport of copper inside the cell and its excretion from the body. Changes in the gene encoding the ATP7B protein cause the enzyme to malfunction and not work with the ATOX1 chaperone protein. As a result, copper is not attached to ceruloplasmin and is not excreted in the intestines. There is an accumulation of the element inside the cells, which causes the formation of reactive oxygen species. Oxidative stress damages lipids, proteins and nucleic acids of cells, causing clinical symptoms. The most commonly observed disorders involve the liver, the central nervous system, and the organ of vision. Liver damage is the most common symptom of the disease. Psychiatric and behavioral symptoms are common and may precede neurologic symptoms in up to 1/3 of patients. Neurological disorders may be classified as dystonic syndrome, ataxia, and akinetic-rigid syndrome. Less common symptoms include: edema, gigantism, renal dysfunction such as aminoaciduria and nephrolithiasis, hypercalciuria and nephrocalcinosis, myocardial enlargement, degenerative joint disease, and glandular disorders. Wilson's disease also leads to disorders of the reproductive system. The higher the concentration of copper in the body, the more severe the clinical symptoms become, so it is important to make a correct diagnosis quickly and begin effective therapy. The most commonly used treatment is chelating copper from the body. The most effective treatment for advanced Wilson's disease with decompensated cirrhosis is liver transplantation with wild-type ATP-ase gene.

Keywords: copper, Wilson's disease, metabolic disease, ceruloplasmin, ATP7B

Próby identyfikacji tła genetycznego w chorobie zwyrodnieniowej stawów – najnowsze doniesienia

1. Wstęp

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ang. *osteoarthritis*, OA) jest aktualnie jedną z najczęstszych chorób cywilizacyjnych, a jej leczenie stanowi wyzwanie terapeutyczne [1, 2]. Występuje u ponad połowy osób po 40. roku życia, a niemal u co piątej osoby stwierdza się istotne ograniczenie sprawności z powodu jej istnienia. Większość postaci OA częściej występuje u kobiet, szczególnie OA stawów kolanowych i stawów rąk. Uszkodzenie stawu może przebiegać w sposób skąpoobjawowy, a nawet bezobjawowy przez lata [2]. Dynamiczny postęp technologiczny, jaki dokonuje się w badaniach nad ludzkim genomem, pozwala na lepsze poznanie uwarunkowań genetycznych tej choroby i poszerza możliwości diagnostyczne [1, 3]. Opisanie potencjalnych mechanizmów genetycznych w patogenezie OA stawów pozwoli na opracowanie nowych terapii czy leczenia celowanego, precyzyjnie skierowanego na określony szlak cytogenetyczny [3]. Niniejsza praca stanowi przegląd najnowszych doniesień dotyczących tła genetycznego OA.

2. Choroba zwyrodnieniowa stawów

Choroba zwyrodnieniowa stawów występuje jako postać pierwotna lub wtórna. W postaci pierwotnej przyczyna procesu chorobowego jest nieznaną, a częstość jej występowania zwiększa się z wiekiem [2]. Postać wtórna wywołana jest znaną przyczyną: urazem, wrodzonymi zaburzeniami budowy stawu, przebyłym zakażeniem, zapaleniem w przebiegu dny moczanowej lub innych chorób stawów (reumatoidalne zapalenie stawów) oraz chorobami metabolicznymi czy endokrynologicznymi (cukrzyca, choroby tarczycy) [2].

Dysplazja panewki stawu biodrowego, wrodzone dysplazje nasad kostnych oraz martwica aseptyczna kości należą do najlepiej poznanych wad rozwojowych związanych z rozwojem OA. Aktualnie trwają intensywne badania nad występowaniem zmian zwyrodnieniowych w chorobach metabolicznych (zwłaszcza w cukrzyca), nad poszukiwaniem interakcji genetycznych między tymi chorobami [3, 4]. Zmiany strukturalne w OA dotyczą przede wszystkim chrząstki stawowej, ale także tkanki kostnej oraz tkanek miękkich okołostawowych. Istotą choroby jest degradacja chrząstki stawowej, a czynnikami ryzyka, które mogą przyczynić się do szybszego powstawania i rozwoju zmian zwyrodnieniowych są m.in.: starszy wiek, płeć żeńska, nadwaga, otyłość, długotrwałe przeciążenia stawów, osłabienie mięśni szkieletowych oraz zaburzenia neurolo-

¹ empopielarska@gmail.com, autor korespondencyjny, Klinika Zaburzeń Narządu Ruchu, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Małopolski Szpital Ortopedyczno-Rehabilitacyjny im. Prof. B. Frańczuka, www.ka.edu.pl, www.kcr.pl.

giczne. Wpływ na ujawnienie i progresję OA u poszczególnych osób mają uwarunkowania genetyczne [3, 5].

Choroba zwyrodnieniowa stawów przyczynia się do wzrostu częstości występowania niepełnosprawności w Polsce. Zapadalność na OA rośnie wraz z wiekiem, gwałtownie po ukończeniu 50. roku życia, sięgając niemal 80% w grupie osób w wieku 80 lat i więcej. U około 20% osób w starszym wieku OA przyczynia się do poważnych problemów zdrowotnych, a także pogorszenia funkcjonowania w codziennym życiu [2, 5]. Przebieg kliniczny OA jest przewlekły i stopniowo postępujący, zwykle z okresami zaostrzeń wywołanymi odczynem zapalnym. Krótkotrwały ból i uczucie sztywności stawów po okresach bezruchu, takich jak sen czy dłuższa pozycja siedząca, są charakterystyczne dla wysięku o charakterze niezapalnym w przebiegu OA. W zaawansowanym okresie choroby dochodzi do destrukcji stawu, utraty funkcji i widocznego poszerzenia zarysów stawu. Możliwości diagnostyczne i terapeutyczne zależą od postaci OA. Badanie radiologiczne jest badaniem z wyboru do potwierdzenia rozpoznania i stopnia zaawansowania OA. Dzięki niemu można określić stopień zaawansowania zmian zwyrodnieniowych. Najczęstsze postaci OA to te z zajęciem kręgosłupa (zwłaszcza odcinek szyjny oraz lędźwiowo-krzyżowy), stawów rąk, kolan i bioder [2, 5].

Choroba zwyrodnieniowa może rozwijać się w wyniku wrodzonych defektów struktury kolagenu, między innymi w zespole Ehlersa-Danlosa, a także w wyniku uwarunkowanych genetycznie defektów metabolicznych prowadzących do gromadzenia się w tkankach nieprawidłowych metabolitów (hemochromatoza, ochronoza, choroba Gauchera, choroba Wilsona). Rola czynników genetycznych w patogenezie OA nie ogranicza się do opisanych wyżej, dobrze poznanych anomalii. Badania bliźniąt jednojajowych wykazują, że czynniki genetyczne mogą determinować rozwój zmian zwyrodnieniowych stawów kolanowych i stawów rąk u kobiet odpowiednio w 39% i 65% [3, 5]. Silny wpływ dziedziczenia obserwuje się także w przypadku OA stawów biodrowych. Występowanie zmian zwyrodnieniowych u jednego z bliźniąt jest związane z 4-6-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia zmian u drugiego z bliźniąt i blisko 2-krotnym wzrostem ryzyka endoprotezoplastyki [5]. Dotychczas nie zidentyfikowano genów odpowiedzialnych za dziedziczenie pierwotnej choroby zwyrodnieniowej. Badacze wykazali, że geny kodujące kolagen *COL3A1*, *COL4A3* oraz *COL4A4* – odpowiedzialne za OA stawu biodrowego – znajdują się na długim ramieniu chromosomu 2 [5-7]. Geny odpowiedzialne za rozwój zmian zwyrodnieniowych mogą znajdować się także na długim ramieniu chromosomu 11. Występowanie mutacji genu dla kolagenu typu IX *COL9A1* (6q12-q13) jest prawdopodobnie związane z podwyższonym ryzykiem rozwoju OA stawów kolanowych i biodrowych u kobiet. Znaczenie mutacji genów dla kolagenu typu I *COL1A1*, genu receptora witaminy D i genu receptora estrogenowego w rozwoju zmian zwyrodnieniowych są nadal intensywnie badane [6-9].

3. Metody biologii molekularnej i ich znaczenie w diagnostyce choroby zwyrodnieniowej stawów

Obecnie diagnostyka molekularna jest dynamicznie rozwijającą się multidyscyplinarną dziedziną nauki stanowiącą połączenie diagnostyki medycznej, biologii molekularnej i genetyki [1, 10, 11]. Metody oparte na analizie kwasów nukleinowych znalazły obecnie szerokie zastosowanie w diagnostyce chorób genetycznych czy nowotworowych, jak również infekcyjnych i pasożytniczych.

Techniki biologii molekularnej pozwoliły w ostatniej dekadzie również na postęp wiedzy, wyjaśniając potencjalne mechanizmy genetyczne w etiopatogenezie OA [10].

Pojedyncze cechy, na które wpływa wiele genów, są przekazywane potomstwu poprzez dziedziczenie wielogenowe. Każdy gen w określony sposób przyczynia się do stworzenia ogólnego końcowego fenotypu. Prace Mendla sugerowały, że są tylko dwa allele dla każdego genu. Obecnie wiadomo, że tak nie jest. Wszystkie organizmy mogą mieć allele wielokrotne, również na poziomie populacyjnym. Ponadto w obrębie genów istnieje dodatkowa różnica między allelami. Każda para alleli może mieć wiele stosunków dominacji. Wpływając na siebie nawzajem na różne sposoby, tworzą konkretny fenotyp. Przy tak wielu czynnikach trudno jest uzyskać dokładny obraz tego, w jaki sposób powstaje cecha oraz jakie geny i allele biorą udział w formowaniu ostatecznego fenotypu [1, 6, 11].

Diagnostykę molekularną można podzielić na dwa typy: diagnostykę bezpośrednią i pośrednią. Diagnostyka bezpośrednia polega na poszukiwaniu mutacji w zidentyfikowanych genach. Diagnostyka pośrednia jest oparta o analizę asocjacji bądź sprzężeń. Zasadniczo wyróżnia się dwa typy metod stosowanych w diagnostyce molekularnej: metody oparte o hybrydyzację oraz metody oparte o amplifikację DNA [10]. Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*), opracowana w 1983 roku przez Mullisa i współpracowników, umożliwia szybką, trwającą zaledwie kilka godzin syntezę miliardów kopii dowolnego fragmentu genomowego DNA. Badanie PCR polega na powielaniu *in vitro* fragmentów kwasów nukleinowych i pozwala na amplifikację specyficzną, wybranej do badań sekwencji, która następnie może posłużyć do analizy jakościowej lub ilościowej ekspresji genu [10]. Metody wykorzystujące PCR charakteryzują się wyższą czułością i specyficznością w porównaniu do starych metod detekcji DNA za pomocą krystalografii z użyciem promieni X, a ponadto oszczędzają czas i zmniejszają koszty analizy. Jednakże pewnym ograniczeniem jest konieczność znajomości sekwencji okalających docelowy fragment DNA, gdyż technika ta wymaga stosowania starterów wobec nich komplementarnych [10].

Inną szeroko stosowaną metodą biologii molekularnej łączącą amplifikację z analizą restrykcyjną, jest PCR – RFLP (polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych, ang. *restriction fragment length polymorphism*). Polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych jest wynikiem powstania dodatkowego miejsca cięcia dla konkretnych enzymów restrykcyjnych bądź utraty enzymu dotąd istniejącego. Analiza amplifikowanego i poddanego cięciu restrykcyjnemu materiału genetycznego odbywa się dzięki elektroforezie w żelu agarozowym lub poliakrylamidowym. Detekcja dwóch prążków o określonej długości w żelu świadczy o obecności danego miejsca restrykcyjnego, natomiast jednego – o jego zaniku. PCR – RFLP jest jedną z najprostszych metod detekcji mutacji punktowych [3, 12]. W ten sposób diagnostyka molekularna pozwala na analizę kwasów nukleinowych w celu zidentyfikowania podłoża danej choroby bądź predyspozycji do jej ujawnienia. Diagnostyka molekularna stała się nieocenionym narzędziem w wykrywaniu chorób uwarunkowanych zmianami w DNA i w naturalny sposób dotyczy ona chorób dziedzicznych [10]. Do najnowszych osiągnięć biologii molekularnej należą też mikromacierze DNA (ang. *DNA microarray*). Mikromacierz stanowi uporządkowany układ sond molekularnych unieruchomionych na nylonowych membranach albo płytkach szklanych bądź plastikowych. Podstawą tej techniki jest przygotowanie sond o ustalonych sekwencjach oraz specyficzności. Przeznaczony do

analizy DNA jest wyznakowany i poddany hybrydyzacji z sondami. Uzyskane podczas detekcji dane poddawane są analizie z zastosowaniem systemów informatycznych [10]. Technika ta jest stosowana m.in. do identyfikacji sekwencji oraz badania polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP, ang. *Single Nucleotide Polymorphism*), a ostatnie badania dotyczą także OA [12-15].

4. Przegląd najnowszych badań identyfikacji sekwencji genetycznych oraz SNP w chorobie zwyrodnieniowej stawów

W ciągu pięciu ostatnich lat przebadano wiele polimorfizmów pojedynczych genów w chorobie zwyrodnieniowej, na przykład: gen *SMAD3* w pozycji rs12901499, gen *IL1-RN VNTR*, gen *DNMT3* w rs2424905, gen *RANK* w rs1805034, gen *ADAMTS5* w rs3171407, rs229071 i rs229077, gen *TGF-β1* rs1982073 czy *IL-17A* w pozycji rs2275913, *IL-17F* w pozycji rs763780) oraz wiele innych [13, 14, 16-21, 23].

Jednym z istotniejszych procesów patofizjologicznych w strukturze stawu jest niszczenie kolagenu. Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) są grupą enzymów proteaz degradujących kolagen w stawie. Najogólniej MMP dzielą się na klasy kolagenaz, stromelizyn i żelatynaz. Metaloproteinaza macierzy 1 (MMP-1) degradowuje chrząstkę, co może prowadzić do rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów. Udowodniono, że polimorfizm genu *MMP-1* w pozycji rs1799750 zwiększa ryzyko choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego [22]. Poszukiwano również patomechanizmu wielu szlaków genetycznych odbywających się w tkankach stawu (m.in. regulujący produkcję kolagenu). Badano rolę transformującego czynnika wzrostu beta, TGF-β, który ogranicza degradację kolagenu, hamując MMP-1. Prawidłowa funkcja szlaków sygnalizacyjnych regulowanych przez TGF-β determinuje równowagę w obszarze produkcji kolagenu u człowieka. Poznanie przebiegu procesów kontrolowanych w szczególności przez tę cytokinę może przyczynić się do rozpoznania powstawania i przebiegu OA u ludzi. Dotychczas wyodrębniono 3 izoformy TGF-β: TGF-β1, TGF-β2 i TGF-β3. Ich aktywność wewnątrzkomórkowa poprzedzona jest związaniem z właściwym kompleksem receptorów na powierzchni komórki. W wyniku tego wiązania zostaje uruchomiony złożony proces aktywowania i tworzenia kompleksów czynników transkrypcji Smad2, Smad3, Smad4. Udowodniono, że polimorfizm genu *SMAD3* rs12901499 zwiększa ryzyko zachorowania na OA. Badano też powiązania genetyczne pomiędzy *STC1* (gen stanniokalcyny 1) a genem *COL11A1*, odpowiedzialnych za produkcję kolagenu. Obecnie przedmiotem badań jest ustalenie tego, czy interakcje pomiędzy nimi nie powodują zwiększonej częstości występowania choroby zwyrodnieniowej [1, 7, 13, 20, 22].

Jednocześnie polimorfizm genu *MATN3*, kodującego białko Matrilin-3 chrząstki, częściej występował u osób z OA rąk. Analiza genomu ludzkiego wykazała wpływ wielu innych genów: *STC1*, *ASPN* czy *TUG* na rozwój choroby zwyrodnieniowej. Wiele z tych genów jest odpowiedzialnych za ekspresję białek mitochondrialnych, białek chrząstki, białek regulujących metabolizm w komórkach stawu [19, 23, 25].

Aktualnie trwają badania nad ekspresją genów białek uczestniczących w procesach metabolicznych oraz regeneracyjnych komórek stawów [1, 3, 21, 23].

Badacze wykluczyli na przykład udział genu *CALM1* w pozycji rs12885713, kodującego białko kalmodulinę, która ma właściwości wiązania jonu wapnia i bierze udział w procesach metabolicznych komórek stawów. Jednocześnie potwierdzili znikomy

wpływ genu kodującego asporynę, która należy do białek bogatych w leucynę, biorących udział w budowie chrząstki stawowej. Wykazali również udział genu *TUG1* w pozycjach rs5749201, rs7284767 oraz rs886471, kodującego białko taurynę, która uczestniczy w procesach regeneracji tkanek. Wyżej wymienione geny mogą mieć wpływ na tworzenie zmian zwyrodnieniowych w chrząstce stawów [24-26].

Ponadto choroba zwyrodnieniowa stawów jest związana z procesem starzenia się tkanek. Charakteryzuje się degradacją chrząstki, stwardnieniem kości i utrzymującym się stanem zapalnym o niskim stopniu nasilenia w stawie [21, 23]. Starzenie się i urazy są czynnikami wyzwalającymi zmiany patologiczne, w których pośredniczą czynniki prozapalne, z których część jest wydzielana przez tkankę tłuszczową. Adipokiny, w tym adiponektyna, leptyna, rezystyna, chemeryna oraz cytokiny IL-6 i TNF- α , odgrywają ważną rolę nie tylko podczas stanu zapalnego, ale także w regulacji metabolicznej komórek stawów, w tym chondrocytów, osteoblastów, osteoklastów oraz mezenchymalnych komórek macierzystych. Wydaje się, że poznanie szlaków transdukcji sygnału adipokin w stawie może dostarczyć nowych informacji na temat potencjalnych leków o bardziej precyzyjnych mechanizmach oddziaływania w tej chorobie [27].

Fernández-Moreno i współpracownicy zainteresowali się cięższą postacią choroby zwyrodnieniowej u kobiet, badając DNA mitochondrialne, które w procesie dziedziczenia przekazywane jest wyłącznie przez matkę. Poznanie funkcji DNA mitochondrialnego, zwłaszcza haplogrupy J, pozwoli na nowe możliwości leczenia OA, zwłaszcza z zastosowaniem terapii genowej [28, 29]. Cięższy przebieg OA u kobiet wydaje się być związany również z ekspresją genów kodujących białka związane z estrogenami. W ciągu ostatnich pięciu lat genetycy badali polimorfizm genów biorących udział w produkcji estrogenów – *ESR*. Udowodnili ich znaczący wpływ na rozwój zmian zwyrodnieniowych u kobiet [9].

Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu SNP TaqI receptora witaminy D, czynnika hamującego migrację makrofagów w surowicy (MIF) oraz czynnika martwicy nowotworu- α (TNF- α) – mogą mieć udział w rozwoju i progresji choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Poznanie molekularnych procesów związanych z witaminą D pozwoli w przyszłości na nowe jej wykorzystanie w profilaktyce choroby zwyrodnieniowej stawów [8]. Inne badania wykazały, że witamina K odgrywa bardzo ważną rolę w patogenezie OA poprzez wpływ na zależne od niej białka w kościach i chrząstkach, a zatem może stanowić modyfikowalny czynnik ryzyka. Wariant genetyczny zależnego od witaminy K białka, które jest niezbędnym inhibitorem zwapnienia chrząstki, a mianowicie białka macierzy (MGP), wiązał się ze zwiększonym ryzykiem choroby zwyrodnieniowej stawów. W przyszłości, poznanie mechanizmów ekspresji genów białek zależnych od witaminy K pozwoli na nowe wykorzystanie dobrze znanych leków przeciwkrzepliwych (takich jak acenokumarol czy warfaryna) w prewencji choroby zwyrodnieniowej [31].

5. Wnioski

W ciągu ostatnich lat badania nad genomem ludzkim pozwoliły na wykrycie wielu nowych loci genów związanych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia OA. Jednocześnie badania epigenetyczne pozwoliły na odkrycie mechanizmów metylacji DNA, modyfikację histonów czy działanie regulatorowych RNA w komórkach chrząstki ludzkiej. Postęp w leczeniu OA, jak każdej choroby przewlekłej, nie jest możliwy bez

gruntownego poznania jej patomechanizmu. Metody diagnostyki molekularnej w badaniu uwarunkowań OA potwierdzają, że jej przyczyny są złożone – w powstawaniu i w rozwoju zmian stawowych uczestniczą różnorodne czynniki: biologiczne, biomechaniczne, metaboliczne, zapalne, immunologiczne, a ich względny udział w rozwoju choroby u poszczególnych chorych może być znacząco różny [3, 21, 23].

Postęp diagnostyki molekularnej pozwala na dokładną analizę genów u chorych, pojedynczych mutacji czy interakcji genów w celu zidentyfikowania podłoża genetycznego OA. Choroba zwyrodnieniowa stawów jest chorobą obciążająca pacjenta, jak i społeczeństwo – poprzez dysfunkcję ruchową, którą wywołuje. Dokładne poznanie wszystkich możliwych patomechanizmów OA jest kluczowe ze względu na jej częstość, konsekwencje i konieczność leczenia jako choroby cywilizacyjnej [1, 3].

Literatura

1. Aubourg G., Rice S.J., Bruce-Wootton P., Loughlin J., *Genetics of osteoarthritis*, Osteoarthritis Cartilage, 17, 2021, s. 632-634.
2. Zimmermann-Górska I., *Terapia w chorobach reumatycznych*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2018, s.373-392.
3. Rice S.J., Beier F., Young D.A., Loughlin J., *Interplay between genetics and epigenetics in osteoarthritis*, Nat Rev Rheumatol., 5, 2020, s. 268-281.
4. Eitner A., Wildemann B., *Diabetes and osteoarthritis and joint pain*, Bone Joint Res., 10, 2021, s. 307-309.
5. Hrycaj P.Z., Łacki J.K., *Od zwyrodnienia do zapalenia – współczesne poglądy na patogenę choroby zwyrodnieniowej stawów*, Nowa Medycyna, 2, 2002, s.115-121.
6. Ho K.W.D., Wallace M.R., Sibille K.T., Bartley E.J., Cruz-Almeida Y., Glover T.L., King C.D., Goodin B.R., Addison A., Edberg J.C., Staud R., Bradley L.A., Fillingim R.B., *Single nucleotide polymorphism in the COL11A1 gene associated with heat pain sensitivity in knee osteoarthritis*, Mol Pain, 13, 2017, s. 74-180.
7. Fernández-Torres J., Martínez-Nava G.A., Zamudio-Cuevas Y., Martínez-Flores K., Mijares-Díaz F., *Multifactor dimensionality reduction reveals a strong gene-gene interaction between STC1 and COL11A1 gens as a possible risk facto of knee osteoarthritis*, Mol. Biol. Rep., 47, 2020, s. 2627-2634.
8. Bergink A.P., Trajanoska K., Uitterlinden A.G., van Meurs J.B.J., *Mendelian randomization study on vitamin D levels and osteoarthritis risk: a concise report*, Rheumatology (Oxford), 60, 2021, s. 3409-3412.
9. Yazdi M.M., Jamalaldini M.H., Sobhan M.R., Jafari M., Mazaheri M., Zare-Shehneh M., Neamatzadeh H., *Association of ESRalpha Gene Pvu II T>C, XbaI A>G and BtgI G>A polymorphisms with knee osteoarthritis susceptibility. A systematic review and meta-analysis based on 22 case-Control studies*, Arch Bone Jt Surg., 5, 2017, s. 351-362.
10. Maniecka M., *ABC diagnostyki molekularnej*, www.laboratoria.net [data dostępu: 18.10.2021].
11. Sanak M. *Mortality in end-stage renal disease: the importance of the genetic background*, Pol Arch Med Wewn., 125, 2015, s. 505-506.
12. Zhang C.K., Lv M.B., Han B., Shao Z.W., *Research on the correlation between the polymorphism of the back-2 gene and osteoarthritis*, Eur Rev Med Pharmacol Sci., 22, 2018, s. 76-82.
13. Zhang L., Zhang L., Zhang H., Wang W., Zhao Y., *Association between SMAD3 gene rs12901499 polymorphism and knee osteoarthritis in a Chinese population*, J Clin Lab Anal., 15, 2018, s. 2018-2025.
14. Wang D.D., Gan Y.H., Ma X.C., Meng J.H., *Association between ADAMTS14 gene polymorphism and the temporomandibular joint osteoarthritis in Chinese Han females*, Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban., 18, 2018, s. 279-283.

15. Abdel Galil S.M., Ezzeldin N., Fawzy F., El-Boshy M., *The single-nucleotide polymorphism (SNP) of tumor necrosis factor α -308G/A gene is associated with early-onset primary knee osteoarthritis in an Egyptian female population*, Clin Rheumatol., 11, 2017, s. 2525-2530.
16. Xu B., Shi X.Q., Xing R.L., Xiao Y.C., Wu P., Wang P.M., *Meta-analysis of the association of IL1-RN variable number of tandem repeats polymorphism with osteoarthritis risk*, Acta Orthop Traumatol Turc., 53, 2019, s. 497-501.
17. Baohui W., Yindi S., Hongliang L., Yi C., Tao L., *Evaluation of relationship between DNA methyltransferase 3 β gene and the risk of hip osteoarthritis. A case-control study based on a Han Chinese populatio*, Int J. Rheum Dis., 23, 2020, s. 1404-1411.
18. Wang C., Luo L., Tian F., An N., Zhang Y., Hao R., Li D., Zhou Z., Xiao P., Guo L., *Effects of receptor activator nuclear factor κ B gene polymorphisms on the susceptibility to knee osteoarthritis. A case-control study*, Medicine (Baltimore), 98, 2019, s. 14933.
19. Ayanoglu T., Atalar H., Esen E., Ataoglu M.B., Turanlı S., Demircan K., *The role of ADAMTS genes in the end stage of hip osteoarthritis*, Acta Orthop Traumatol Turc., 53, 2019, s. 140-144.
20. Lu N., Lu J., Zhou C., Zhong F. *Association between transforming growth factor-beta 1 gene single nucleotide polymorphisms and knee osteoarthritis susceptibility in a Chinese Han population*, J Int Med. Res., 45, 2017, s. 1495-1504.
21. Joob B., Wiwanitkit V., *Association of IL-17A-197G/A and IL-17F-7488T/C polymorphisms and osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis*, Int J Rheum Dis., 23, 2020, s. 125-133.
22. Geng R., Xu Y., Hu W., Zhao H., *The association between MMP-1 gene rs1799750 polymorphism and knee osteoarthritis risk*, Biosci Rep., 39, 2019, s. 1201-1961.
23. Kooshkaki O., Atabati E., Shayesteh M., Salmani F., Sarab G.A., *The association between knee osteoarthritis and HLA-DRB1*0101 in the East of Iran*, Curr Rheumatol Rev., 16, 2020, s. 134-138.
24. Shi J., Gao S.T., Lv Z.T., Sheng W.B., Kang H., *The association between rs12885713 polymorphism in CALM1 and risk of osteoarthritis: A meta-analysis of case-control studies*, Medicine (Baltimore), 97, 2018, s. 12235.
25. Sobhan M.R., Mehdinejad M., Jamaladini M.H., Mazaheri M., Zare-Shehneh M., Neamatzadeh H., *Association between aspartic acid repeat polymorphism of the asporin gene and risk of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis*, Acta Orthop Traumatol Turc., 51, 2017, s. 409-415.
26. Zhicho J., Wang J., Jing Y., *TUG1 knockdown promoted viability and inhibited apoptosis and cartilage ECM degradation in chondrocytes via the miR-17-5p/FUT1 pathway in osteoarthritis*, Exp Ther Med., 20(6), 2020, s. 154.
27. Xie C., Chen Q., *Adipokines: new therapeutic target for osteoarthritis?* Curr Rheumatol Rep., 21, 2019, s. 71-77.
28. Fernández-Moreno M., Soto-Hermida A., Vázquez-Mosquera M.E., Cortés-Pereira E., Relaño S., Hermida-Gómez T., Pérttega S., Oreiro-Villar N., Fernández-López C., Garesse R., Blanco F.J., Rego-Pérez I., *Mitochondrial DNA haplogroups influence the risk of incident knee osteoarthritis in OAI and CHECK cohorts. A meta-analysis and functional study*, Ann Rheum Dis., 76, 2017, s. 1114-1122.
29. Valdes A.M., Goldring M.B., *Mitochondrial DNA haplogroups and ageing mechanisms in osteoarthritis*, Ann Rheum Dis., 76, 2017, s. 939-941.
30. Panda A.K., Padhi S., *Comment on: Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis. A meta-analysis*, Rheumatology (Oxford), 60, 2021, s. 215.
31. Boer C.G., Szilagyí I., Nguyen N.L., Neogi T., Meulenbelt I., Ikram M.A., Uitterlinden A.G., Bierma-Zeinstra S., Stricker B.H., van Meurs J.B., *Vitamin K antagonist anticoagulant usage is associated with increased incidence and progression of osteoarthritis*, Ann Rheum Dis., 80(5), 2021, s. 598-604.

Próby identyfikacji tła genetycznego w chorobie zwyrodnieniowej stawów – najnowsze doniesienia

Streszczenie

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest chorobą cywilizacyjną. Przyczynia się do wzrostu częstości występowania niepełnosprawności w Polsce. Rośnie wraz z wiekiem, gwałtownie po ukończeniu 50. roku życia, sięgając niemal 80% w grupie 80 lat i więcej. Najnowsze techniki biologii molekularnej pozwalają na dokładniejsze poznanie szlaków genetycznych w tej chorobie. Celem pracy był przegląd najnowszych doniesień na temat potencjalnego tła genetycznego w chorobie zwyrodnieniowej stawów. W przyszłości dzięki tej wiedzy będzie można stosować najnowsze leki, w tym terapię genową. Poznanie różnych interakcji genowych pozwoli również na opracowanie profilaktyki w tej chorobie.

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa stawów, gen, SNP

New possibilities of identifying the genetic background in osteoarthritis – the latest reports

Abstract

Osteoarthritis is a civilization disease. It is responsible for the increase in the incidence of disability in Poland. Biological disability increases with age, rapidly after the age of 50, reaching almost 80% in the group of 80 years and older. The latest molecular biology techniques allow for a more accurate understanding of genetic pathways in this disease. The aim of this work was to review the latest reports on the potential genetic background in osteoarthritis. In the future, with this knowledge, it will be possible to design and apply the novel drugs and strategies, including gene therapy. Understanding the different gene interactions will also allow the development of prevention in this disease.

Keywords: osteoarthritis, gen, SNP

Toczeń rumieniowaty układowy – patogeneza, epidemiologia i diagnoza

1. Wprowadzenie

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, ang. *Systemic lupus erythematosus*) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną związaną z tkanką łączną, z zajęciem licznych narządów, w tym nerek, serca i stawów. Po raz pierwszy został opisany przez Hargravesa w 1948 roku. Biorąc pod uwagę epidemiologię, SLE częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn, stosunek występowania wynosi 9 : 1, w literaturze opisywany jest nawet w stosunku 10 : 1, kobiety stanowią tym samym 70-90% pacjentów. Pomimo ostatnich postępów w terapii i odkryciu nowych czynników ryzyka dla SLE – dokładna patogeneta wciąż nie jest dobrze poznana. Predyspozycje genetyczne, hormonalne i czynniki środowiskowe wpływają na rozwój i aktywność choroby. Choroba charakteryzuje się niejednorodnością kliniczną w obrębie objawów klinicznych oraz diagnostyki serologicznej.

Rozwój SLE można podzielić na dwie fazy. Pierwszą z nich jest autoimmunizacja związana z szeregiem nowo powstałych autooprzeciwciał i zaburzeń w zakresie układu odpornościowego. Następnie zmiany immunologiczne zaczynają mieć wpływ na docelowy narząd, powodując jego uszkodzenie. Autooprzeciwciała powstałe w trakcie progresji choroby są patogenne i powodują uszkodzenie narządów poprzez odkładanie się kompleksów immunologicznych, aktywację składników dopełniacza i neutrofilii oraz zmianę funkcji komórek, prowadząc do apoptozy i wytwarzania cytokin, głównie prozapalnych. Profil autooprzeciwciał może czasami być pomocny w przewidywaniu przebiegu choroby i cech klinicznych.

Główną przyczyną zgonów są powikłania sercowo-naczyniowe oraz nerkowe. SLE jest choroba nieuleczalna, w praktyce klinicznej skupiamy się głównie na opóźnieniu postępu choroby i powikłań narządowych, a celem jest utrzymanie długotrwałej remisji. Podejście do pacjentów z SLE powinno być multidyscyplinarne ze względu na liczne zmiany narządowe, a współpraca między specjalistami jest istotnym punktem leczenia. Należy nadmienić, że podejście kliniczne uzależnione jest od zajętego narządu, gdyż pacjenci mają różnorodny przebieg choroby – na zmianę z progresją i remisjami [1, 2]. Chociaż perspektywy dla pacjentów z SLE uległy znacznej poprawie, pozostaje nadal wiele potrzeb w zakresie terapii, wczesnej diagnostyki oraz edukacji. Średni czas od pierwszego kontaktu z lekarzem do postawienia rozpoznania wynosi ok. dwóch lat.

Celem pracy był przegląd najnowszej literatury z ostatnich pięciu lat oraz przedstawienie najistotniejszych doniesień na temat toczenia rumieniowatego układowego w zakresie patogenety, epidemiologii i diagnostyki. Przegląd literatury został przeprowadzony w oparciu o publikacje indeksowane w bazach PubMed oraz ClinicalKey.

¹ dominikadyrcz@gmail.com, II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <http://kardiologia.zabrze.sum.edu.pl/>.

² bchowaniec@sum.edu.pl, II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <http://kardiologia.zabrze.sum.edu.pl/>.

³ bmorawiec@sum.edu.pl, II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <http://kardiologia.zabrze.sum.edu.pl/>.

2. Patogeneza

Patogeneza tocznia rumieniowatego układowego jest nadal słabo poznana, doszukuje się powiązań rozwoju choroby z wieloma czynnikami, m.in. genetycznymi, epigenetycznymi, immunologicznymi czy hormonalnymi. Wiele elementów układu komórkowego związanych jest z patogenezą SLE, głównie zaburzeń i mutacji w zakresie układu immunologicznego, procesu apoptozy, obecności specyficznych przeciwciał, układu dopełniacza, cytokin (w tym Interferon typu 1), immunokompleksów czy zaburzeń w zakresie kwasów nukleinowych. Nadaktywność w zakresie komórek B oraz produkcja przeciwciał prowadzą do powstawania immunokompleksów i rozwoju stanu zapalnego. Komórki B i T aktywują się wzajemnie, co prowadzi do potęgowania procesu autoimmunizacji.

Prawdopodobnie na rozwój SLE duży wpływ mają również czynniki środowiskowe, takie jak światło słoneczne, palenie papierosów, leki i czynniki zakaźne, zwłaszcza wirus Epsteina-Barr (EBV). Autoimmunizacja w SLE jest sumą interakcji czynników genetycznych i środowiskowych, które mają wpływ na komórki układu immunologicznego i powstawanie czynników zapalnych. [1, 3-5].

2.1. Czynniki genetyczne i epigenetyczne

Początkowe poszukiwania mutacji genów związanych z SLE pozwoliły odkryć ponad 40 możliwych loci w genomie. Większość genów związanych z podatnością na SLE jest odpowiedzialna za kodowanie w zakresie układu immunologicznego wrodzonego i nabytego. W ostatnich doniesieniach uzyskano informację na temat loci związanych z SLE – znajdujących się na niekodujących regionach genomu – i wykazano związek między zmiennością A > G w rs13259960 w SLEARN w długim niekodującym RNA a występowaniem SLE. Obniżona ekspresja antygenów HLA-DR i genu HLA-DR α związana jest z wysokim mianem przeciwciał anti-DNA w surowicy. Niedobory składników dopełniacza i mutacje w ich genach zwiększają ryzyko wystąpienia SLE, odpowiednio C1q, C1r, C1s (ryzyko > 90%), C4 (50%), C2 (20%) i TREX1.

Czynnikiem epigenetycznym związanym z SLE jest obniżenie poziomu metylacji genów związanych z odpornością, m.in. CD40LG, TNFSF7 (CD70), TGAL (CD11a), caHLA, IRF5, ITGAM, STAT4, BLK oraz CTLA4 i KIR2DL4, które mogą mieć wpływ na ich ekspresję w komórkach T. Niektóre mutacje genów powiązanych z SLE obejmują: HLA-DRB1, HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DRX, TNFAIP3, STAT-4, STAT-1, TLR-7, IRAK1/MECP2, IRF5-TNPO3, ITGAM. Również podwyższony poziom acetylacji H4 w monocytach jest związany z SLE. Główny składnik metylacji DNA, DNMT1 (metylotransferazy DNA 1) może być kontrolowany przez miR-21, miR-148a i miR-126.

Hipometylacja DNA CD40L – związana z inaktywacją chromosomu X – może być przyczyną częstszego występowania SLE u kobiet; należy zauważyć, że kobiety z zespołem Turnera (45, X0) wykazują niższą częstość występowania SLE niż pacjenci z zespołem Klinefeltera, a ryzyko SLE szacuje się na 14 razy większe w zespole Klinefeltera (47, XXY). Kobiety mają dziesięć razy większe ryzyko zachorowania na SLE niż mężczyźni.

Sugeruje się, że SLE może mieć charakter dziedziczny, a wysokie wskaźniki zgodności u bliźniąt jednojajowych (nawet ponad 50%) mogą potwierdzać tę tezę. Jednak nawet w przypadku bliźniąt jednojajowych zgodność choroby nie wynosi 100%, co wskazuje, że genetyka nie wyjaśnia w pełni ryzyka rozwoju SLE [6, 7].

2.2. Czynniki środowiskowe

Powszechnie uznany model etiologiczny SLE związany jest z ekspozycją środowiskową, która niejako ma wyzwać chorobę u osób predysponowanych genetycznie. Ekspozycja na światło słoneczne powoduje zaostrzenie zmian skórnych, a nadwrażliwość na światło jest charakterystycznym objawem związanym z SLE, a także jednym z kryteriów rozpoznania. Keratynocyty – jako komórki apoptotyczne – pod wpływem promieniowania UV uwalniają autoantygeny, m.in. Ro, La i RNP. Zaburzenia związane z usuwaniem produktów apoptozy prowadzą do powstania stanu zapalnego i produkcji licznych przeciwciał.

Uważa się również, że palenie papierosów stanowi ryzyko rozwoju SLE. Ostatnie dowody wskazują, że ryzyko zmniejsza się 5 lat po zaprzestaniu palenia. Dym papierosowy zwiększa ekspresję receptora błonowego Fas (CD95) na powierzchni komórek limfocytów B i CD4 T. Metaanaliza 13 badań kliniczno-kontrolnych, w których oceniano palenie papierosów jako czynnik ryzyka rozwoju SLE, wykazała, że łączny iloraz szans (OR) dla ryzyka SLE wynosił 1,56 wśród aktualnych palaczy w porównaniu z niepalącymi. Dla byłych palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi łączny OR dla ryzyka SLE wyniósł 1,23.

Leki oraz narażenie na substancje takie jak 5-azacytydina, prokainamid, hydralazyne i trimetoprim/sulfametoksazol czy krzemionka i rtęć mają wpływ na inhibicję metylacji DNA w limfocytach T CD4+. Ponad 100 leków jest związanych z wywołaniem tocznia polekowego.

Estrogeny i prolaktyna mogą być przyczyną autoimmunizacji i zwiększać produkcję czynnika aktywacji komórek B oraz modulować limfocyty i pDC. Stosowanie środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i hormonalna terapia zastępcza (stosowana w czasie i po menopauzie) mogą powodować progresję choroby. U pacjentów z SLE obserwuje się również podwyższony poziom prolaktyny. Z drugiej strony prawdopodobnie androgeny mogą mieć potencjał ochronny przed zachorowaniem, przemawia za tym niższa częstość występowania u mężczyzn.

Wirus Epsteina-Barr może stanowić jeden z czynników pobudzających oraz aktywujących komórki B i być przyczyną narządowych zmian w SLE. Nabyte zakażenie EBV pozostaje przez całe życie utajone w komórkach pamięci B. W przypadku aktywacji autoantygenów i składników nukleosomów dochodzi do interakcji między EBV i HRES-1/p28, co może powodować dyspersję epitopów [8-10].

3. Epidemiologia

Częstość występowania SLE szacuje się na 3-315 na 1 000 000, a skorygowana wynosi około 50-100 na 100 000. Najwyższy wskaźnik występuje w Ameryce Północnej: 23,2 na 100 000, a najniższy w Afryce: 0,3 na 100 000. W Polsce zanotowano ponad 60 000 (do 80 000) przypadków SLE, dokładne dane nie są znane. Płeć, rasa i wiek w momencie diagnozy mają znaczny wpływ na przebieg kliniczny i leczenie. SLE częściej rozpoznawany jest w wieku dorosłym – średni wiek rozpoznania to 35 lat (ze

szczytem w wieku 30-70 lat), u kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn: 9:1) i u osób rasy czarnej (dwa-cztery razy częściej). U kobiet po menopauzie występowanie w stosunku do mężczyzn spada, wynosząc 2:1. U mężczyzn rozpoznanie SLE jest stawiane w starszym wieku niż u kobiet i często ma cięższy przebieg. U dzieci występuje znacznie cięższy przebieg niż u dorosłych. SLE występuje znacznie częściej w przypadku rasy niekawkaskiej, czyli u Afroamerykanów, Latynosów i Azjatów. U Afroamerykanów rozpoznawalny jest w młodszym wieku i ma cięższy przebieg. W ostatnich 50 latach w krajach uprzemysłowionych zaobserwowano wzrost zachorowalności na SLE prawie 10-krotny, ale należy zwrócić uwagę, że w krajach słabo rozwiniętych rzadsza rozpoznawalność może wynikać bardziej z słabego dostępu do medycyny i braku odpowiednich narzędzi diagnostycznych niż rzekomej rzadkości występowania.

W badaniu populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii wykazano, że pacjenci z SLE mają prawie dwukrotnie większe ryzyko przedwczesnej śmierci niż osoby w tym samym wieku. Od 1999 roku śmiertelność znacząco uległa zmniejszeniu. Standardowy wskaźnik śmiertelności jest zwiększony ponad dwukrotnie u pacjentów z SLE w porównaniu z populacją ogólną. SLE charakteryzuje się jednym z najwyższych wskaźników śmierci z powodu sercowo-naczyniowego. Względne ryzyko udaru niedokrwinnego oraz zawału serca jest ponad dwukrotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną. Ryzyko zgonu jest istotnie zwiększone w przypadku zaburzeń nerek, chorób układu krążenia i infekcji, ale nie z powodu chorób nowotworowych. Główne typy nowotworów występujących w SLE to rak piersi, nowotwory hematologiczne, rak jelita grubego, rak płuc oraz nowotwory wątroby i dróg żółciowych [11-17].

4. Diagnoza

Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego jest ustalane na podstawie objawów klinicznych oraz diagnostyki serologicznej. Charakteryzuje się heterogennym przebiegiem z różnymi podtypami klinicznymi i serologicznymi. Przebieg choroby odznacza się naprzemiennym występowaniem remisji i zaostrzeń. Swoiste przeciwciała dla SLE mogą być obecne do pięciu lat wstecz od postawienia rozpoznania oraz pierwszych objawów klinicznych. W 90% przypadków najczęściej występują przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), wykrywane złotym standardem za pomocą testu immunofluorescencyjnego na komórkach HEp2 (HEp2-IFA). Dodatni wynik dla ANA wynosi ponad 90% dla SLE, ale swoistość przeciwciał wynosi tylko 20%. W SLE oznaczono ponad 200 różnych przeciwciał, jednak istotnych jest niewiele poniżej 20. Kluczowym przeciwciałem jest anty-dsDNA, mogą również występować przeciwciała anty-Sm, anty-SSA, anty-SSB, przeciwko histonom czy antyfosfolipidowe [2, 18].

4.1. Kryteria rozpoznania

Od prawie 40 lat stosowane są kryteria ACR (ang. *American College of Rheumatology*), zmodyfikowane w 1997 roku. ACR wymaga spełnienia czterech z dziesięciu kryteriów podczas dowolnego czasu obserwacji oraz nie wymaga podziału na kryteria kliniczne i serologiczne. Obejmuje takie kryteria jak: rumień w kształcie motyla na twarzy, nadwrażliwość na światło, rumień krążkowy, owrzodzenia w jamie ustnej, zapalenie stawów, zapalenie błon surowiczych, zapalenie nerek, zaburzenia neurologiczne, zaburzenie hematologiczne, zaburzenia immunologiczne oraz obecność przeciwciał ANA.

W 2012 roku przedstawiono nową klasyfikację SLICC (ang. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*). W przypadku SLICC kryterium rozpoznania SLE jest spełnione, gdy obecne są co najmniej cztery z siedemnastu kryteriów, w tym co najmniej jedno kryterium kliniczne i jedno kryterium immunologiczne lub toczniowe zapalenie nerek potwierdzone biopsją. Do kryteriów klinicznych należą: ostry toczeń skóry, przewlekły toczeń skóry, łysienie niebliznowaciejące, owrzodzenia jamy ustnej lub nosa, zapalenie stawów, zapalenie błony surowiczej, zapalenie nerek, zaburzenia neurologiczne, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia lub limfopenia, małopłytkowość. Kryteria immunologiczne to: podwyższone miano przeciwciał ANA, anty-dsDNA, anty-Sm, antyfosfolipidowych, niski poziom składników dopełniacza oraz bezpośredni test Coombsa.

W 2019 roku w celach badawczych opracowano kryteria EULAR (ang. *European League Against Rheumatism*), do których zaliczają się: miano przeciwciał ANA 1:80 i wyższych oraz uzyskanie co najmniej dziesięciu punktów, w tym spełnienie co najmniej jednego z kryteriów klinicznych, do których należą: temperatura powyżej 38,3°C, zmiany skórne (łysienie bez blizn, owrzodzenia jamy ustnej, podostry lub krążkowy toczeń skóry, ostry toczeń skóry), zapalenie stawów, zaburzenia neurologiczne, zapalenie błon surowiczych, zaburzenia hematologiczne, zaburzenia nerek, przeciwciała antyfosfolipidowe, niskie stężenie składników dopełniacza oraz obecność przeciwciał anty-dsDNA i anty-Sm.

Klasyfikacja SLICC nie ogranicza się do badań naukowych, a jest szeroko stosowana w praktyce klinicznej. Porównując klasyfikacje, wykazano, że kryteria SLICC charakteryzują się wyższą czułością (94,6% vs 89,6%) i podobną swoistością (95,5% vs 98,1%) jak kryteria ACR z 1997 roku. Porównując wszystkie trzy klasyfikacje, nie wykazano dużych różnic w czułości i swoistości, odpowiednio: SLICC 97% i 84%, EULAR 89% i 90% oraz ACR 83% i 96% [11, 19-22].

4.2. Kliniczna diagnoza

Objawy konstytucyjne są obserwowane u ponad 90% pacjentów z SLE i często są pierwszymi objawami, z jakimi zgłosił się pacjent; należą do nich: gorączka, zmęczenie, anoreksja oraz utrata masy ciała. Chociaż u ponad 40% pacjentów z SLE występowanie gorączki wiąże się z zaostrzeniem choroby, należy pamiętać również, że przyczyną gorączki mogą być infekcje, biorąc pod uwagę stan obniżonej odporności tych pacjentów. Z objawów klinicznych można wymienić zmiany skórne, zapalenie stawów, zaburzenia układu krążenia, nerek, układu oddechowego czy nerwowego prowadzące do niewydolności wielonarządowej. Najczęściej pierwsze objawy dotyczą skóry oraz układu mięśniowo-kostnego. Ponad 80% pacjentów z SLE ma zajęte obszary śluzówkowo-skinne, które są jedną z najlepiej poznanych cech klinicznych. Nie wszystkie objawy pojawiają się równocześnie, mogą występować następczo nawet po miesiącach lub latach.

Do stanów ostrych SLE należą: psychoza, drgawki, encefalopatia, zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wsierdzia, zapalenie płuc, ARDS, ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, kryza nadciśnieniowa, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie błon surowiczych, w tym opłucnej [3].

Zmiany specyficzne dla tocznia obejmują: ostry skóry toczeń rumieniowaty, charakteryzujący się rumieniem w kształcie motyla na twarzy i zmianami uogólnionymi,

następnie podostry skórny toczeń rumieniowaty, który obejmuje pierścieniowe i grudkowo-płaskonabłonkowe zmiany skórne oraz przewlekły skórny toczeń rumieniowaty, w którego skład wchodzi toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE) z przerostowo-brodawkowatymi zmianami, toczniowe zapalenie tkanki podskórnej i głębokiej. Najbardziej charakterystyczny objaw skórny – rumień w kształcie motyla na twarzy – jest zmianą w okolicy policzków i grzbietu nosa o charakterze rumieniowym z świądem. Rumień może mieć charakter plamy lub występować w postaci grudkowej, bez zajęcia fałdów nosowo-wargowych. Zwykle ma ostry początek i może powodować stwardnienie i łuszczenie skóry okolicy występowania. Podostry skórny toczeń charakteryzuje się światłoczułością oraz niebliznowacającą wysypką. Zmiany skórne są obserwowane u pacjentów z dodatnimi przeciwciałami anti-Ro (SS-A) w 90% przypadków.

Bezbolesne owrzodzenia jamy ustnej i nosa występują często w SLE. Najczęstszymi lokalizacjami są podniebienie twarde i błona śluzowa jamy ustnej okolicy policzka. Nadwrażliwość na światło występuje w ponad 90%. Łysienie w SLE może być spowodowane odmianą krążkową tocznia z bliznowacaniem lub łatwo łamliwym włosem toczniowym (bez bliznowacenia) w okolicy skroniowej i ciemieniowej.

Ponad 80% pacjentów z SLE ma zajęty układ mięśniowo-szkieletowy w trakcie trwania choroby – może przebiegać od postaci łagodnego bólu stawów, aż do deformujących zapaleń stawów. Toczniowe zapalenie stawów jest symetrycznym zapaleniem wielostawowym, które obejmuje głównie małe stawy rąk, nadgarstków i stawy kolonowe, ale może dotyczyć każdego innego stawu.

Niedokrwistość występuje u ponad 50% pacjentów z SLE i najczęściej jest to niedokrwistość związana z chorobą przewlekłą. Leukopenia wtórna, do neutropenii lub limfopenii są również bardzo częste i mogą mieć ciężki przebieg. Małopłytkowość może mieć postać od łagodnej do ciężkiej, często związana jest z przeciwciałami antyfosfolipidowymi i autoprzeciwciałami przeciw trombocytom, glikoproteinie IIb/IIIa lub receptorowi trombopoetyny. W SLE możliwe jest także wystąpienie limfadenopatii oraz splenomegalii, donoszono również o zaniku śledziony i asplenizmie [18].

4.2.1. Zaburzenia sercowo-naczyniowe i płucne

Najczęstszym zaburzeniem układu krążenia jest uszkodzenie zastawek, szczególnie niedomykalność mitralna. Na zastawkach mogą być obecne wegetacje prowadzące do zapalenia wsierdza typu Libmana-Sacksa i dysfunkcji zastawkowych.

Zapalenie osierdza związane z wysiękiem jest najczęstszą manifestacją sercową. Zapalenie osierdza często ma przebieg bezobjawowy, charakterystycznym objawem jest ból dolnej części mostka powiązany z tarciem opłucnej. Często towarzyszy mu zapalenie mięśnia sercowego, które jest rzadkim powikłaniem, zazwyczaj związanym z występowaniem przeciwciał anti-Ro (SS-A).

W przypadku dysfunkcji mięśnia sercowego dochodzi do rozwoju niewydolności serca oraz tachyarytmii.

Pacjenci z SLE są szczególnie narażeni na wystąpienie choroby wieńcowej z powodu zapalenia naczyń wieńcowych lub częściej – z powodu uogólnionej miażdżycy. SLE charakteryzuje się jednym z najwyższych wskaźników śmierci z powodu sercowo-naczyniowego. Względne ryzyko zawału serca wynosi 2,27, udaru 2,05, a miażdżycy aż 7,1. Miażdżycza związana jest zarówno z tradycyjnymi czynnikami ryzyka, jak

i aktywnością choroby, a także obecnością przeciwciał i immunokompleksów oraz działaniem niepożądanym związanym z terapią [23].

Najczęstszym powikłaniem w SLE związanym z układem oddechowym jest zapalenie opłucnej. Inne rzadkie powikłania płucne obejmują wysięk opłucnowy, ostre toczniowe zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, rozlany krwotok pęcherzykowy związany z zapaleniem naczyń włosowatych oraz nadciśnienie płucne związane z przeciwciałami antyfosfolipidowymi [18].

4.2.2. Objawy neuropsychiatryczne

Częstość występowania objawów neuropsychiatrycznych waha się w przedziale 10-80% w zależności od wieku. W SLE występuje zwiększone ryzyko drgawek. Występują również zaburzenia zachowania, uwagi i nastroju. Najczęstszym objawem są bóle głowy, pojawiające się w ponad 50% przypadków. Pacjenci z SLE są również narażeni na wysokie ryzyko udarów niedokrwiennych [18].

4.2.3. Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek wynikają zarówno z patogenezy SLE, jak i stosowanej terapii; obejmują postacie od łagodnego nerczycowego białkomoczu do rozlanego postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek prowadzącego do przewlekłej niewydolności nerek. Do objawów, które mogą wskazywać na zaburzenia w czynności nerek należą: nowo rozpoznane nadciśnienie tętnicze, krwimocz, białkomocz, obrzęk kończyn dolnych i podwyższony poziom kreatyniny. Przyczynami niewydolności nerek są mikrozakrzepy lub zakrzepica naczyń nerkowych. Drugim istotnym schorzeniem jest śródmiąższowe zapalenie nerek związane z odkładaniem kompleksów immunologicznych [18].

5. Wybrane biomarkery

Od ponad dekady poszukiwane są biomarkery, które mogłyby służyć w rozpoznawaniu, a przede wszystkim przewidywaniu zaostrzeń i monitorowaniu choroby. Wykryto wiele markerów, niestety tylko kilka stosowanych jest powszechnie w praktyce klinicznej. Biomarkery w SLE służą do oceny efektu terapii, klasyfikowania powikłań narządowych, diagnozowania i oceny aktywności choroby [24, 25]. Połączenie tradycyjnych biomarkerów specyficznych dla choroby oraz nowych może stanowić istotny punkt zwrotny w wyborze terapii celowanej oraz określeniu aktywności choroby.

Huang i wsp. zbadali przeciwciała przeciwko α -enolazie u 193 pacjentów z SLE, wykazali istotnie wyższe stężenie niż w grupie kontrolnej, a korelacja z rozpiętością rozkładu wielkości krwinek czerwonych istotnie była związana z skalą oceny aktywności choroby SLEDAI-2K (*ang. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*) [26].

Matsuoka i wsp. wykazali, że stężenie galektyny (Gal-9) w surowicy jest znacznie podwyższone w SLE (w porównaniu z grupą kontrolną) oraz że istotnie korelowała ona z aktywnością i powikłaniami narządowymi choroby. Gal-9 jest lektyną wiążącą β -galaktozyd, powiązana jest z sygnaturą genów dla IFN [27]. O aktywności choroby może również świadczyć zwiększone stężenie białka oddziałującego z syntetazą aminoacylotRNA-1 (AIMP1) w surowicy i istotna korelacja z skalą SLEDAI-2K [28]. Dodatkowo Niederkorn i wsp. zaobserwowali, że cytokina regulowana przez interferon (CXCL13)

koreluje z aktywnością choroby oraz sugerowali związek wyższego stężenia z prawdopodobną ewolucją do SLE u osób zdrowych [29].

W przypadku tocznia nerkowego odkryto, że stężenie CD163 w próbce moczu było wyższe w przypadku aktywnej choroby nerek [30]. W badaniu 40 pacjentów z SLE i grupy kontrolnej 23 osób zdrowych wykazano możliwą rolę ekspresji potrójnego kolagenu 1 (CTHRC1) jako markera aktywnej choroby. Wykazano również, że CTHRC1 koreluje z SLEDAI i jego poziom w surowicy był wyższy u pacjentów z SLE z zapaleniem stawów i anemią. W badaniu Urrego i wsp. udział wzięło 120 pacjentów z SLE, a markerami związanymi z uszkodzeniem układu moczowego były: transferyna i ceruplazmina, których stężenie istotnie wzrastało [31]. Czynnikiem aktywującym komórki B z rodziny czynników martwicy nowotworu (BAFF) może być potencjalnym biomarkerem czynnej choroby nerek w SLE, ale niestety wykrywany jest w małym odsetku chorych [32]. W literaturze badane również były takie markery jak chemokiny (MCP-1, RANTES, IFN, IP-10, IL-8) oraz cytokiny (CXCL10, CCL2, CXCL16, CXCL4, VCAM-1, ALCAM, NGAL, TNF, IL-17, IL-6, adiponektyna, osteoprotegeryna) [33, 34].

W przypadku chorób układu krążenia (CVD, *ang. cardiovascular disease*) zidentyfikowano kilka biomarkerów, w tym znane i powszechnie stosowane, takie jak wysoko czuła troponina sercowa T oraz nowe: stosunek granulocytów do lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL, *ang. high density lipoprotein*), monocytów do stężenia cholesterolu całkowitego, stężenie przeciwciał przeciwko paraoksynazie 1 do HDL, stężenie przeciwciał antykardiolipinowych i selektyny E związanych z ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w SLE i korelacją z aktywnością choroby. Fan i wsp. przeprowadzili badanie u 106 pacjentów z SLE, w tym 54 z rozpoznaniem nadciśnieniem płucnym (PAH). Oznaczyli stężenie Cysteiny 61 w surowicy, uzyskując istotnie wyższe wyniki w grupie z PAH [12, 23, 35-38].

6. Podsumowanie

Choroby autoimmunologiczne charakteryzują się heterogennym przebiegiem pod względem aktywności choroby, rokowania i odpowiedzi na obecne metody leczenia. W zakresie diagnostyki, mimo postępu i odkrywania nowych biomarkerów, nadal brakuje rozwiązań, które będą mogły pomóc w lepszej kontroli choroby i ocenie jej aktywności. Wykryto wiele markerów, niestety tylko kilka stosowanych jest powszechnie w praktyce klinicznej. Dotychczasowe badania pozwoliły na lepsze zrozumienie istoty SLE. Wczesna diagnoza i profilaktyka chorób układu krążenia mogą poprawić długoterminowe wyniki.

Literatura

1. Tiffin N., Adeyemo A., Okpechi I., *A diverse array of genetic factors contribute to the pathogenesis of systemic Lupus Erythematosus*, Orphanet Journal of Rare Diseases, 8(1), 2013, s. 1-8.
2. Kiriakidou M., Ching C.L., *Systemic Lupus Erythematosus*, Annals of Internal Medicine, 172(11), 2020, s. 81-96.
3. Fava A., Petri M., *Systemic lupus erythematosus. Diagnosis and clinical management*, Journal of Autoimmunity, 96, 2019, s. 1-13.
4. Generali E., Ceribelli A., Stazi M.A., Selmi C., *Lessons learned from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases*, Journal of Autoimmunity, 83, 2017, s. 51-61.

5. Vymetal J., Skacelova M., Smrzova A., Klicova A., Schubertova M., Horak P., Zadrazil J., *Emergency situations in rheumatology with a focus on systemic autoimmune diseases*, Biomedical Papers, 160(1), 2016, s. 20-29.
6. Fan Z., Chen X., Liu L., Zhu C., Xu J., Yin X., Sheng Y., Zhu Z., Wen L., Zuo X., Zheng X., Zhang Y., Xu J., Huang H., Zhou F., Sun L., Luo J., Zhang D., Chen X., *Association of the polymorphism rs13259960 in SLEAR with predisposition to Systemic Lupus Erythematosus*, Arthritis and Rheumatology, 72(6), 2020, s. 985-996.
7. Farivar S., Aghamaleki F.S., *Effects of major epigenetic factors on systemic lupus erythematosus*, Iranian Biomedical Journal, 22(5), 2015, s. 294-302.
8. Liu E., Perl A., *Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases*, Current Opinion in Rheumatology, 31(3), 2019, s. 307-315.
9. Bogdanos D.P., Sakkas L.I., *From microbiome to infectome in autoimmunity*, Current Opinion in Rheumatology, 29(4), 2017, s. 369-373.
10. Jiang F., Li S., Jia C., *Smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and cumulative meta-analysis*, Clinical Rheumatology, 34(11), 2015, s. 1885-1892.
11. Hartman E.A.R., van Royen-Kerkhof A., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J., Fritsch-Stork R.D.E., *Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis*, Autoimmunity Reviews, 17(3), 2018, s. 316-322.
12. López P., Rodríguez-Carrio J., Martínez-Zapico A., Pérez-Álvarez Á.I., Suárez-Díaz S., Mozo L., Benavente L., Caminal-Montero L., Suárez A., *Low-density granulocytes and monocytes as biomarkers of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus*, Rheumatology (United Kingdom), 59(7), 2020, s. 1752-1764.
13. Stojan G., Petri M., *Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update*, Current Opinion in Rheumatology, 30(2), 2018, s. 144-150.
14. Rekvig O.P., *Autoimmunity and SLE: factual and semantic evidence-based critical analyses of definitions, etiology, and pathogenesis*, Frontiers in Immunology, 11, 2020, s. 1-18.
15. Aringer M., Costenbader K., Daikh D., Brinks R., Mosca M., Ramsey-Goldman R., Smolen J.S., Wofsy D., Boumpas D.T., Kamen D.L., Jayne D., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N., Diamond B., Gladman D.D., Hahn B., Hiepe F., Jacobsen S., Khanna D., *2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology – classification criteria for systemic lupus erythematosus*, Annals of the Rheumatic Diseases, 78(9), 2019, s. 1151-1159.
16. Nusbaum J.S., Mirza I., Shum J., Freilich R.W., Cohen R.E., Pillinger M.H., Izmirly P.M., Buyon J.P., *Sex differences in systemic lupus erythematosus: epidemiology, clinical considerations, and disease pathogenesis*, Mayo Clinic Proceedings, 95(2), 2020, s. 384-394.
17. Rees F., Doherty M., Grainge M.J., Lanyon P., Zhang W., *The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus. A systematic review of epidemiological studies*, Rheumatology (United Kingdom), 56(11), 2017, s. 1945-1961.
18. Justiz Vaillant A.A., Goyal A., Bansal P., Varacallo M., *Systemic Lupus Erythematosus*, In Treasure Island (FL), 2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>.
19. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R., Bruce I.N., Isenberg D., Wallace D.J., Nived O., Sturfelt G., Ramsey-Goldman R., Bae S.C., Hanly J.G., Sánchez-Guerrero J., Clarke A., Aranow C., Manzi S., Urowitz M., *Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*, Arthritis and Rheumatism, 64(8), 2012, s. 2677-2686.
20. Aringer M., Leuchten N., Johnson S.R., *Diagnostico de lupus nuevo criterio. New Criteria for Lupus*, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220972/>.

21. Yu H., Nagafuchi Y., Fujio K., *Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus*, *Biomolecules*, 11(7), 2021, s. 1-16.
22. Aringer M., Johnson S.R., *Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century*, *Rheumatology* (United Kingdom), 59, 2020, s. 4-11.
23. Winau L., Hinojar Baydes R., Braner A., Drott U., Burkhardt H., Sangle S., D’Cruz D.P., Carr-White G., Marber M., Schnoes K., Arendt C., Klingel K., Vogl T.J., Zeiher A.M., Nagel E., Puntmann V.O., *High-sensitive troponin is associated with subclinical imaging biosignature of inflammatory cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(11), 2018, s. 1590-1598.
24. González L.A., Ugarte-Gil M.F., Alarcón G.S., *Systemic lupus erythematosus. The search for the ideal biomarker*, *Lupus*, 30(2), 2021, s. 181-203.
25. Gensous N., Marti A., Barnetche T., Blanco P., Lazaro E., Seneschal J., Truchetet M.E., Duffau P., Richez C., *Predictive biological markers of systemic lupus erythematosus flares: a systematic literature review*, *Arthritis Research & Therapy*, 19(1), 2017, s. 238.
26. Huang Y., Chen L., Zhu B., Han H., Hou Y., Wang W., *Evaluation of systemic lupus erythematosus disease activity using anti- α -enolase antibody and RDW*, *Clinical and Experimental Medicine*, 21(1), 2021, s. 73-78.
27. Matsuoka N., Fujita Y., Temmoku J., Furuya M.Y., Asano T., Sato S., Matsumoto H., Kobayashi H., Watanabe H., Suzuki E., Kozuru H., Yastuhashi H., Migita K., *Galectin-9 as a biomarker for disease activity in systemic lupus erythematosus*, *PLoS ONE*, 15(1), 2020, s. 1-17.
28. Ahn S.S., Hong S.H., Park Y., Jung S.M., Song J.J., Park Y.B., Lee S.W., Park S.G., *Serum aminoacyl-tRNA synthetase-interacting multifunctional protein-1 (AIMP1), a novel disease activity predictive biomarker of systemic lupus erythematosus*, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36(4), 2018, s. 533-539.
29. Niederkorn A., Frühauf J., Schwantzer G., Wutte N., Painsi C., Werner S., Stradner M., Berghold A., Hermann J., Aberer E., *CXCL13 is an activity marker for systemic, but not cutaneous lupus erythematosus: a longitudinal cohort study*, *Archives of Dermatological Research*, 310(6), 2018, s. 485-493.
30. Mejia-Vilet J.M., Zhang X.L., Cruz C., Cano-Verduzco M.L., Shapiro J.P., Nagaraja H.N., Morales-Buenrostro L.E., Rovin B.H., *Urinary soluble CD163: a novel noninvasive biomarker of activity for lupus nephritis*, *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(6), 2020, s. 1335-1347.
31. Urrego T., Ortiz-Reyes B., Vanegas-García A.L., Muñoz C.H., González L.A., Vásquez G., Gómez-Puerta J.A., *Utility of urinary transferrin and ceruloplasmin in patients with systemic lupus erythematosus for differentiating patients with lupus nephritis*, *Reumatologia Clinica*, 16(1), 2020, s. 17-23.
32. Vincent F.B., Kandane-Rathnayake R., Hoi A.Y., Slavin L., Godsell J.D., Kitching A.R., Harris J., Nelson C.L., Jenkins A.J., Chrysostomou A., Hibbs M.L., Kerr P.G., Rischmueller M., Mackay F., Morand E.F., *Urinary B-cell-activating factor of the tumour necrosis factor family (BAFF) in systemic lupus erythematosus*, *Lupus*, 27(13), 2018, s. 2029-2040.
33. Schwartz N., Rubinstein T., Burkly L.C., Collins C.E., Blanco I., Su L., Hojaili B., Mackay M., Aranow C., Stohl W., Rovin B.H., Michaelson J.S., Putterman C., *Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis. A multicenter cohort study*, *Arthritis Research and Therapy*, 11(5), 2009, s. 1-10.
34. Wu Q., Yang Q., Sun H., *Collagen triple helix repeat containing-1: a novel biomarker associated with disease activity in Systemic lupus erythematosus*, *Lupus*, 27(13), 2018, s. 2076-2085.
35. Kim S.Y., Yu M., Morin E.E., Kang J., Kaplan M.J., Schwendeman A., *High-density lipoprotein in lupus. Disease biomarkers and potential therapeutic strategy*, *Arthritis and Rheumatology*, 72(1), 2020, s. 20-30.

36. Chezel J., Costedoat-Chalumeau N., Laouénan C., Rouzaud D., Chenevier-Gobeaux C., Le Guern V., Mathian A., Belhadi D., de Almeida Chaves S., Duhaut P., Fain O., Galicier L., Ghillani-Dalbin P., Kahn J.E., Morel N., Perard L., Pha M., Saidoune F., Sarrot-Reynaud F., *Highly sensitive serum cardiac troponin T and cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (TROPOPLUS study)*, *Rheumatology*, 60(3), 2020, s. 1210-1215.
37. Domingues V., Magder L.S., Petri M., *Assessment of the independent associations of IgG, IgM and IgA isotypes of antiscardiolipin with thrombosis in SLE*, *Lupus Science and Medicine*, 3(1), 2016, s. 1-6.
38. Fan Y., Zhao J., Qian J., Hao Y., Wang Q., Gao L., Li M., Zeng X., Zhang Z., *Cysteine-rich protein 61 as a novel biomarker in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension*, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37(4), 2019, s. 623-632.

Toczeń rumieniowaty układowy – patogeneza, epidemiologia i diagnoza

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną związaną z tkanką łączną, z zajęciem licznych narządów, w tym nerek, serca i stawów. Częstość występowania SLE szacuje się na 3-315 na 1 000 000. Najczęstszą przyczyną śmierci są powikłania sercowo-naczyniowe. Z ostatnich doniesień uzyskano informację na temat loci związanych z SLE, znajdujących się na niekodujących regionach genomu i wykazano związek między zmiennością A > G w rs13259960 w SLEAR w długim niekodującym RNA a występowaniem tocznia rumieniowatego układowego. Wykryto wiele markerów, niestety tylko kilka stosowanych jest powszechnie w praktyce klinicznej. Od ponad dekady poszukiwane są biomarkery, które mogłyby służyć w rozpoznawaniu, a przede wszystkim przewidywaniu, zaostrzeń i monitorowaniu choroby. Zidentyfikowano kilka biomarkerów, w tym znane i powszechnie stosowe, takie jak wysokoczuła troponina sercowa T, a także nowe: stężenie przeciwciał przeciwko paraoksynazie 1 do lipoproteiny o wysokiej gęstości, stężenie przeciwciał antykardiolipinowych i selektyny E związanych z ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w toczniu rumieniowatym układowym. Choroby autoimmunologiczne charakteryzują się złożonością pod względem patogenezy, aktywności choroby, rokowania i odpowiedzi na obecne metody leczenia. Pomimo znacznego postępu w medycynie, toczeń rumieniowaty układowy nadal pozostaje wyzwaniem dla lekarzy klinicystów. Celem niniejszej pracy był przegląd najnowszych doniesień na temat patogenezy, epidemiologii oraz diagnostyki tocznia rumieniowatego układowego.

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, biomarkery, patogeneza, epidemiologia

Systemic lupus erythematosus - pathogenesis, epidemiology and diagnosis

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease associated with connective tissue and the involvement of multiple organs, including the heart, kidneys, and joints. The prevalence of SLE is estimated at 3-315/1,000,000 with cardiovascular complications being the most common cause of death. Recent reports have provided information on SLE-associated loci on non-coding regions of the genome and demonstrated an association between A<G variation at rs13259960 in SLEAR in the long non-coding RNA and the occurrence of SLE. Many markers have been detected. However, only a few are widely used in clinical practice. For more than a decade, there has been a search for biomarkers that could be useful in the diagnosis and, most importantly, in the prediction of exacerbations and monitoring of the disease. Several biomarkers have been identified, including well-known and widely used ones such as high-sensitivity cardiac troponin T and new biomarkers, including serum levels of antibodies against paraoxonase 1 and high density lipoprotein, antiscardiolipin antibodies and E-selectin associated with the risk of development of cardiovascular disease in SLE. Autoimmune diseases are characterized by complexity in terms of pathogenesis, disease activity, prognosis, and response to treatment. Despite significant medical advances, SLE still poses a challenge to clinicians. The aim of this study was to review the most recent reports on the pathogenesis, epidemiology and diagnosis of SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus, biomarkers, pathogenesis, epidemiology

Toczeń rumieniowaty układowy – dotychczasowe i nowe perspektywy leczenia oraz monitorowanie aktywności choroby

1. Wprowadzenie

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, ang. *Systemic lupus erythematosus*) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną. Początek choroby może być podstępny, z wieloma różnymi objawami z kilku narządów, co utrudnia wczesną i dokładną diagnozę. Celem leczenia jest utrzymanie najniższego stopnia aktywności choroby, zapobieganie powikłaniom narządowym, w szczególności nerkowym, diagnostyka i leczenie chorób współistniejących oraz profilaktyka chorób układu krążenia, głównej przyczyny śmierci. Pacjenci z SLE z powodu prezentowanych dolegliwości mogą być leczeni na różnych oddziałach, w tym reumatologii, dermatologii, nefrologii, neurologii, hematologii czy oddziale chorób wewnętrznych; zarówno na oddziałach dla dorosłych, jak i pediatrycznych. Najczęściej powikłania dotyczą nerek, serca i stawów. SLE powoduje znacząco skrócenie oczekiwanej długości życia. Leczenie dobierane jest indywidualnie w zależności od zajęcia poszczególnych narządów. Wiele leków stosowanych jest *off-label* [1]. W ciągu ostatnich 60 lat został zatwierdzony tylko jeden nowy lek – Belimumab [2]. Złożona patogenezą i różnorodnością objawów klinicznych są wyzwaniem terapeutycznym.

Terapia prowadzona jest poprzez leki o najmniejszym potencjale terapeutycznym, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz leki przeciwmalaryczne do intensywnego leczenia obejmującego leki cytotoksyczne oraz kortykosteroidy. Aktywność choroby można klasyfikować na podstawie objawów klinicznych (odzwierciedlają stan zapalny w narządach) lub aktywności serologicznej (zwiększone stężenie przeciwciał swoistych dla SLE takich jak dsDNA lub obniżone stężenie składników dopełniacza C3 i/lub C4) oraz za pomocą kryteriów SLEDAI (ang. *The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) [3, 4].

Pomimo że jest wiele skal i wskaźników aktywności choroby, nadal brakuje idealnego narzędzia, które całkowicie zaspokoiłoby potrzebę oceny progresji choroby. Dostępne są proste wskaźniki w skali wizualno-analogowej oraz skomplikowane skale liczące prawie 100 pytań, gdzie odpowiedziom według schematu przypisane są odpowiednie punkty i następnie są one sumowane. Możliwa jest zarówno ocena retrospektywna, jak i ocena aktualnej aktywności choroby. Nadal najnowszym narzędziem stosowanym w codziennej praktyce jest skala SLEDAI, która powstała ponad 20 lat temu.

¹ dominikadyrcz@gmail.com, II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <http://kardiologia.zabrze.sum.edu.pl/>.

² bchowaniec@sum.edu.pl, II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <http://kardiologia.zabrze.sum.edu.pl/>.

³ bmorawiec@sum.edu.pl, II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <http://kardiologia.zabrze.sum.edu.pl/>.

Celem pracy był przegląd najnowszej literatury z ostatnich 5 lat oraz przedstawienie najistotniejszych doniesień na temat tocznia rumieniowatego układowego w zakresie leczenia oraz monitorowania aktywności choroby. Przegląd literatury został przeprowadzony w oparciu o publikacje indeksowane w bazach PubMed oraz ClinicalKey.

2. Leczenie

Obecnie terapia opiera się na łączeniu leków przeciwmalarycznych, uważanych za podstawę leczenia SLE, a dodatkowo włączane są glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne [5, 6]. W latach 50. w terapii stosowane były 3 leki: aspiryna, glikokortykosteroidy (GCs) i hydroksychlorochina. Do dzisiaj wszystkie te leki stosowane są na różnym etapie terapii SLE. GCs są jednymi z najbardziej skutecznych leków, ale niestety powodują liczne działania niepożądane [7, 8].

2.1. Immunomodulatory

Immunomodulatory pełnią funkcję regulującą układ immunologiczny, który szczególnie w SLE wykazuje liczne zaburzenia. W terapii SLE do tej grupy należą: hydroksychlorochina (HCQ), witamina D oraz DHEA (dehydroepiandrosteron).

Hydroksychlorochina jest głównym lekiem stosowanym w leczeniu SLE od 1957 roku jeżeli nie ma przeciwwskazań, powinna być włączana w każdym przypadku. Wykazuje działanie modulujące odpowiedź immunologiczną przez hamowanie receptorów komórek B i TLR oraz aktywację TLR-3 i TLR-7, hamuje wytwarzanie cytokin, w tym Interferonu 1, przez zwiększanie pH w komórce. Jest jedynym lekiem z udowodnionym wzrostem przeżywalności, obniża istotnie ilość zaostżeń i wykazuje działanie zmniejszające uszkodzenie narządowe oraz ryzyko sercowo-naczyniowe. Nagłe odstawienie może wiązać się z ryzykiem zaostżenia. W połączeniu z GCs możliwe jest zmniejszenie dawki. Wskazana jest w zmianach skórnych oraz toczniowym zapaleniu stawów. Hydroksychlorochina posiada również właściwości przeciwzakrzepowe. Pacjenci powinni być pod szczególną kontrolą okulistyczną ze względu na ryzyko rozwoju nieodwracalnej makulopatii oraz retinopatii, będących działaniem niepożądanym leku. Toksyczność HCQ jest minimalizowana przez stosowanie maksymalnie dawek do 5 mg/kg dla należnej masy ciała.

DHEA wykazuje niższe wartości w SLE. Uczestniczy w regulacji cytokin prozapalnych i wykazuje działanie zmniejszające wytwarzanie przeciwciał w modelu mysim.

Witamina D posiada działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne, powinna być uzupełniania u wszystkich chorych z niedoborami. Niedobory istotnie wiążą się z zmianami zwłóknieniowymi w narządach, zwiększoną aktywnością choroby oraz zmęczeniem. Suplementacja witaminy D ma związek z redukcją białkomoczu i zwiększeniem miana składników dopełniacza. Optymalne stężenie witaminy D powinno wynosić powyżej 40 ng/ml [3, 9].

2.2. Kortykosteroidy

Kortykosteroidy wykazują działanie immunomodulujące na cały układ odpornościowy. W przypadku SLE stosowane są głównie do opanowania ciężkich zaostżeń choroby oraz uzyskania remisji. Należy zauważyć, że długie stosowanie GCs związane jest z uszkodzeniami narządowymi oraz zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. W zależności od dawki GCs, odpowiednio wysycany jest receptor; przykładowo dla

niskich dawek (< 7,5 mg) wysycenie wynosi < 50%, a dla dawek > 100 mg uzyskuje się całkowite wysycenie. Bezpieczne (powodujące mniej powikłań) dawki prednizonu to < 7,5 mg. W przypadku cytopenii o nasileniu w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego podstawą leczenia są kortykosteroidy, a jako lek zmniejszający dawkę steroidów można zastosować azatioprynę lub cyklosporynę-A. Wskazane są również w toczniu skórny, zapaleniu błon surowiczych, toczniowym zapaleniu płuc, śródmiąższowej chorobie płuc, zapaleniu mięśnia sercowego, zapaleniu tętnic wieńcowych, zapaleniu nerwu wzrokowego, aseptycznym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, chorobach demielinizacyjnych czy toczniowym zapaleniu nerek [3, 10-11].

2.3. Leki immunosupresyjne

Azatiopryna (AZA) poprzez odpowiedni metabolizm włączana jest do DNA i RNA, powodując zahamowanie ich syntezy, hamuje również syntezę w limfocytach T. Została wprowadzona do leczenia SLE w 1957 roku. Stosowana jest głównie w toczniu nerkowym. W porównaniu z GCs wykazuje zmniejszenie śmiertelności, częstości zaostżeń i potrzeby stosowania większych dawek GCs. Jednak ostatnie badania randomizowane wykazały, że zastosowanie mykofenolanu mofetylu wykazuje lepszy profil kontrolowania choroby i zapobiegania zaostżeniom. AZA pozostaje jednym z lepszych wyborów w przypadku zastosowania w czasie ciąży [12].

Cyklofosfamid wykazuje działanie hamujące wytwarzanie przeciwciał oraz wpływa na limfocyty B i T. Stosowany jest zarówno w postaci doustnej, jak i pozajelitowej. Stosowany głównie w toczniowym zapaleniu nerek [13].

Inhibitory kalcyneuryny, takie jak Takrolimus i Cyklosporyna, wykazują działanie w komórkach T i B, redukując cytokiny prozapalne, m.in. IL-1b, FN- γ , IL-6 i IL-10. W nerkach wykazują działanie zapobiegające utracie białka. Połączenie z mykofenolem mofetylu stosowane jest w leczeniu opornego zapalenia nerek. Zewnętrznie takrolimus jest skuteczny w zmianach skórnych [14].

Metotrexat wykazuje działanie hamujące syntezę, naprawę i replikację DNA oraz przeciwzapalne, w tym redukcję aktywowanych prozapalnych limfocytów T i reaktywnych form tlenu. Skutecznie działa w przypadku tocznia nerkowego, zapalenia stawów i skóry, zmniejsza aktywność choroby, zmniejsza zapotrzebowanie na wyższe dawki GCs oraz wpływa na przeciwciała ds-DNA i składniki dopełniacza. W połączeniu z GCs pozwala obniżyć ich dawkę [14].

Mykofenolan mofetylu wpływa hamująco na proliferację komórek T i B, aktywację limfocytów i monocytów w tkance objętej stanem zapalnym. Skutecznie działa w toczniu nerkowym i wykazuje lepszy profil terapeutyczny niż AZA. Ponadto, Mykofenolan mofetylu stosowany jest w leczeniu opornych zmian lub w ciężkich objawach, takich jak podostry toczeń skórny, objawy hemolityczne, niedokrwistość, małopłytkowość, zapalenie naczyń czy neuropsychiatryczny toczeń oraz choroby układu mięśniowo-szkieletowego. Należy pamiętać o jego potencjale teratogennym [15].

2.4. Leczenie biologiczne

Belimumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne – zmniejsza ilość krążących limfocytów B, które wiąże czynnik aktywujący komórki B (BAFF), zwiększa stężenie składników dopełniacza, zmniejsza miano przeciwciał anty-dsDNA. Jest jednym z nowszych leków, zatwierdzony po wielu latach do leczenia aktywnej postaci tocznia.

Wskazany szczególnie w toczniowym zapaleniu stawów, w przypadkach opornych na leczenie.

Rytuksymab działa deplecyjnie na obwodowe komórki B, szczególnie CD20, zwiększa stężenie składników dopełniacza i obniża miano przeciwciał anty-dsDNA. Wskazany w opornym na leczenie zapaleniu stawów oraz jako terapia drugiego i trzeciego rzutu dla postaci nerkowej oraz zaburzeń neurologicznych [12].

2.5. Terapia niefarmakologiczna

Terapie niefarmakologiczne stosowane w leczeniu SLE obejmują IVIG i plazmaferezę, zarezerwowane są w sytuacjach, gdzie inne terapie były bezskuteczne oraz w celu szybkiej poprawy stanu pacjenta. Zastosowanie znalazły w krwotoku pęcherzykowym i skórny toczniu.

2.6. Nowe leki

Anifrolumab jest przeciwciałem monoklonalnym blokującym receptory podjednostki 1 IFN typu I dla IFN- $\alpha/\beta/\omega$. Wykazuje działanie zmniejszające miano przeciwciał anty-dsDNA i zwiększające stężenie składnika C3 dopełniacza. Dwa badania III fazy (TULIP-1 i TULIP-2) oraz badanie fazy 2B (MUSE) dostarczają informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu w przypadku umiarkowanego/ciężkiego SLE [16, 17].

Atacicept hamuje limfocyty B i zmniejsza stężenie immunoglobulin. W randomizowanym badaniu kontrolnym wykazał działanie zmniejszające aktywność choroby [18]. W 2020 roku Morand i wsp. w badaniu ADDRESS II fazy włączyli do badania klinicznego 360 pacjentów z SLE, którzy byli leczeni ataciceptem w dawce 75 mg lub 150 mg, lub placebo przez 24 tygodnie. Wyniki są obiecujące dla dawki 150 mg [19].

Baricytynib jest zatwierdzony do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Jest inhibitorem JAK1 i JAK2, powodując inhibicję sygnału dla interferonu typu 1, IFN- γ , IL-6, IL-12 i IL-23. W badaniach klinicznych wykazał działanie redukujące zmiany skórne i zmniejszające zapalenie stawów. W badaniu 274 pacjentów Dorner i wsp. przez 24 tygodnie prowadzili podwójną ślełą próbę z placebo. Uzyskano spadek produkcji IL-12 i IL-6 [20, 21].

W retrospektywnym badaniu 12 pacjentów z opornym na leczenie SLE zastosowano bortezomib, który zredukował objawy kliniczne, w tym zmiany skórne, białkomocz, zapalenie stawów i zapalenie błony surowiczej. Mimo wszystko u dwóch pacjentów rozwinęła się ciężka neuropatia, która doprowadziła do przerwania próby klinicznej [22].

Epratuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym anty-CD22, które obniża poziom limfocytów B, powodując fosforylację CD22 oraz następnie obniża stężenie CD19, CD79 β i CD21. Pacjenci leczeni epratuzumabem w dowolnej badanej dawce w badaniu fazy 2b (EMBLEM) wykazywali istotną odpowiedź na leczenie w porównaniu z placebo. Niestety w fazie III badania EMBODY 1 i 2 nie spełniły oczekiwań [23].

Filgotynib jest inhibitorem JAK1, zatwierdzonym do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. W 16-tygodniowym badaniu na 5 pacjentach zaobserwowano redukcję utraty białka z moczem [24].

Obinutuzumab (białko monoklonalne anti-CD20) osiągnął pierwsze efekty w badaniu II fazy NOBILITY w toczniowym zapaleniu nerek. Od 2020 roku prowadzone jest badanie III fazy REGENCY w celu oceny leczenia toczniowego zapalenia nerek [23].

Rontalizumab to lek biologiczny, który nie zakończył z powodzeniem badania fazy II, ale analizy sugerowały poprawę w niektórych podgrupach pacjentów [25].

Sifalimumab jest lekiem biologicznym nakierowanym na IFN typu I. Jest w trakcie badania kliniczno-kontrolnego w fazie IIB, możliwe będzie zastosowanie w stanach od umiarkowanego do ciężkiego SLE [26].

Sirolimus (rapamycyna) poprawił parametry kliniczne i laboratoryjne w próbie klinicznej 43 pacjentów z opornym na leczenie SLE oraz obniżył wyniki zarówno w skali SLEDAI, jak i BILAG [27].

Tibulizumab jest zmodyfikowanym przeciwciałem przeciwko BAFF i IL-17, silnie antagonizował zarówno BAFF, jak i IL-17 *in vivo* oraz hamował rozwój limfocytów B u małp *Cynomolgus*. Badania kliniczne na ludziach jeszcze się nie rozpoczęły [28].

Tofacytynib jest inhibitorem JAK 1/3, który jest aktualnie w badaniu fazy IB u pacjentów w stanie od łagodnego do umiarkowanego SLE. Wyniki nie zostały jeszcze opublikowane [23].

Toralizumab i ruplizumab, oba białka monoklonalne anti-CD40L, odrzucone zostały w badaniach klinicznych z powodu niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [23].

Ustekinumab powoduje hamowanie produkcji IL-12, IL-23 i Th-17, które są nadmierne syntezowane w SLE, a także podwyższa stężenie składnika C3 dopełniacza i obniża poziom przeciwciał anti-dsDNA. Obecnie zatwierdzony jest do leczenia łuszczycy i nieswoistych zapaleń jelit. W badaniu wieloośrodkowym 102 pacjentów poddano randomizowanej próbie podwójnie ślepej (kontrolowanej placebo) dożylnie podanym ustekinumabem w dawce nasycającej 260, 390 lub 520 mg, w zależności od masy ciała, a następnie 90 mg podskórnie co 8 tygodni lub placebo. Po 24 tygodniach w grupie placebo zostało podane podskórnie 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, podczas gdy grupa badana nadal otrzymywała do 40. tygodnia lek w wyższych dawkach. Odpowiedź zaobserwowano w grupie badanej, ale w grupie placebo też odnotowano odpowiedź po zmianie z placebo na lek [29, 30].

Woklosporyna jest inhibitorem kalcyneuryny wykazującym zwiększone działanie w stosunku do starszych leków z tej grupy. Wskazana jest w aktywnej postaci nefropatii toczniowej. W randomizowanym badaniu wykazała istotne działanie zmniejszające filtrację kłębuszkową [31].

Szczepionka immunoterapeutyczna kinoid INF- α została podana 185 pacjentom z SLE w 36-tygodniowym randomizowanym badaniu w fazie IIB, kontrolowanym placebo w podwójnie ślepej próbie prowadzonej przez Houssiau i wsp. U 91% pacjentów pojawiły się przeciwciała w surowicy anti-IFN- α 2b oraz redukcja profilu genu IFN we krwi. Szczepionka pozwoliła również znacząco zredukować dawkę glikokortykosteroidów w terapii [32].

2.7. Profilaktyka

Zaleca się unikanie promieniowania słonecznego i stosowanie filtrów przeciwsłonecznych z SPF 50. Regularne ćwiczenia fizyczne mogą istotnie poprawić jakość życia. Modyfikacja tradycyjnych czynników ryzyka chorób układu krążenia – takich jak palenie papierosów, nadwaga i otyłość, dyslipidemie, cukrzyca oraz nadciśnienie tętnicze – ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu przedwczesnej śmierci [33].

3. Powikłania terapii

Długofalowo często obserwuje się działania niepożądane terapii, które wymagają ścisłego monitorowania. Znanym powikłaniem GCs w przypadku długotrwałego stosowania są liczne infekcje oraz osteoporoza, która często jest niewłaściwie leczona i późno rozpoznawana. Do innych powikłań kortykosterydoterapii należą: jaskra, zaćma, wzrost masy ciała, martwica jałowa kości, zakażenia oraz psychozy.

Drugim lekiem najczęściej stosowanym jest hydroksychlorochina, która może być przyczyną nieodwracalnej makulopatii i retinopatii.

Cyklofosfamid związany jest z ryzykiem zapalenie pęcherza moczowego, a nawet nowotworzenia tego narządu, jak również nieodwracalnego zaburzenia jajników/jąder i przemijającą mielosupresją.

Większość leków immunosupresyjnych stosowanych w SLE odpowiedzialna jest za działania niepożądane takie jak cytopenia czy hepatotoksyczność, a także zwiększone ryzyko raka pęcherza moczowego. Pacjenci powinni być odpowiednio i często monitorowani pod kątem działań niepożądanych tych leków [11].

4. Monitorowanie aktywności choroby

Aktywność choroby monitoruje się za pomocą wywiadu podmiotowego, badania fizykalnego oraz badań laboratoryjnych, w szczególności z zakresu hematologii, biochemii, analizy moczu, parametrów stanu zapalnego – odczynu opadania krwinek czerwonych (OB) lub białka C-reaktywnego (CRP), stężenia składników C3 i C4 dopełniacza oraz miana przeciwciał anti-dsDNA [34]. Zaostrzenie choroby może wystąpić podczas leczenia, zmniejszenia dawki leków lub w wyniku nieprzestrzegania zaleceń przez pacjenta. Znaczne zaostrzenia są zwykle związane z koniecznością wprowadzenia zmian w lekach. Do progresji choroby mogą również prowadzić infekcje, promieniowanie ultrafioletowe, leki (np. chinidyna, hydralazyna i prokainamid) i ciąża. Predyktorami zaostrzenia jest wzrost miana przeciwciał anti-dsDNA, białkomocz oraz podwyższone stężenie białka C-reaktywnego i OB.

Celem leczenia jest utrzymanie minimalnej aktywności choroby (MDA, ang. *minimal disease activity*) określanej jako SLEDAI <1 punktu, terapii niskimi dawkami hydroksychlorochiny, niskimi dawkami kortykosteroidów <5 mg na dzień (standardowych dawkach leków immunosupresyjnych oraz ujemną serologią). W długoterminowej ocenie pacjenci mieli bardzo dobre wyniki. W praktyce rozszerzono MDA do LDA (ang. *low disease activity*), definiowaną jako SLEDAI <2 punktów na lekach przeciwmalarycznych i dodatnią serologią (obecne podwyższone miano anti-dsDNA i/lub niskie stężenie składników dopełniacza C3 i C4) [35].

Wskaźnik niskiej aktywności choroby LLDAS (ang. *lupus low disease activity state*) definiowany jest jako SLEDAI-2K ≤ 4 (mniejszy od 4 punktów lub równy 4 punkty), bez aktywności w głównych narządach, brak nowych cech aktywności choroby w porównaniu z poprzednią oceną lub SLEDAI ≤ 1 (mniejszy od 1 punktu lub równy 1 punkt), aktualna dawka prednizolonu (lub ekwiwalentu) $\leq 7,5$ mg na dobę oraz dobra tolerancja standardowych dawek podtrzymujących leków immunosupresyjnych i leków biologicznych, z wyłączeniem leków eksperymentalnych. Osiągnięcie LLDAS związane jest z remisją i brakiem narastania uszkodzeń wielonarządowych oraz może stanowić cel leczenia SLE [36]. Tsang-A-Sjoe i wsp. wykazali, że LLDAS obserwowane w co

najmniej 50% rocznych wizyt w ambulatoryjnej opiece charakteryzowało się zmniejszeniem ryzyka narastania powikłań narządowych do 48% [37].

Do oceny aktywności służą skale: SLAM (SLAM-R, ang. *Systemic Lupus Activity Measure, Revised*), SLEDAI i BILAG (ang. *updated version of British Isles Lupus Assessment Group*). Powikłania narządowe określa się ilościowo za pomocą skali SLICC/ACR (SDI, SLICC/ACR, ang. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*) [38, 39].

Skala BILAG jest najstarszą skalą powstałą w 1984 roku. Aktualnie stosowana jest w IV wersji z 2009 roku, ocenia 97 parametrów. Indeks BILAG ocenia aktywność choroby biorąc pod uwagę objawy ze strony różnych narządów: objawy ogólne, śluzówkowo-skinne, neuropsychiatryczne, mięśniowo-szkieletowe, sercowo-naczyniowe, oddechowe, okulistyczne, żołądkowo-jelitowe, nerkowe i hematologiczne. Wynik A (aktywny/ciężki SLE) oznacza, że pacjent wymaga leczenia średnimi/wysokimi dawkami steroidów lub leków immunosupresyjnych i/lub wysokimi dawkami leków przeciwzakrzepowych. Wynik B (umiarkowany SLE) wymaga niższego dawkowania immunosupresyjnego. Wynik C (lekki SLE) oznacza niską aktywność choroby, wymagającą niewielkiego leczenia. Wynik D (brak aktywności SLE) – pacjent był aktywny w przeszłości, aktualnie remisja. Wynik E (brak historii) oznacza brak aktywności choroby [36, 40].

W 1992 roku powstała skala ECLAM (ang. *European Consensus Lupus Activity Measurements*), oceniająca dziesięć układów narządowych oraz badania laboratoryjne w ostatnim miesiącu leczenia, takie jak OB i składniki dopełniacza. ECLAM jest prostym wskaźnikiem, który można wykorzystać w badaniach retrospektywnych [41, 42].

Skala bostońska SLAM została opracowana w 1989 roku i uaktualniona w 2001 roku. Ocenia z ostatnich 30 dni objawy z 9 układów narządowych i obejmuje 7 pomiarów laboratoryjnych. Dobrze koreluje z kwestionariuszem jakości życia SF-36 z powodu subiektywności. Rzadko stosowana [38, 43].

Skala SLAQ (ang. *Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies*) wykorzystywana jest w badaniach epidemiologicznych i dużych kohortach. Została opracowana przez Karlsona i wsp. w kohorcie 93 pacjentów i porównana z skalą SLAM, wykazując dobrą korelację ($r = 0,62$, $p < 0,001$) [43].

W 1986 roku powstała skala SLEDAI, opublikowana dopiero w 1992 roku i zaktualizowana w 2002 roku. Najczęściej wykorzystywana w codziennej praktyce i umożliwiająca ocenę w badaniach retrospektywnych. Ocenia układy: neurologiczny, mięśniowo-szkieletowy, nerkowy, śluzówkowo-skinny, sercowy, oddechowy, naczyniowy i hematologiczny. Wyniki SLEDAI: brak aktywności (SLEDAI = 0 punktów), łagodna aktywność (SLEDAI 1-5 punktów), umiarkowana aktywność (SLEDAI 6-10 punktów), wysoka aktywność (SLEDAI 11-19 punktów), bardzo wysoka aktywność (SLEDAI ≥ 20 punktów) [36, 43].

Skala SDI, opracowana w 1996 roku, ocenia nieodwracalne powikłania narządowe u pacjentów z SLE bez względu na przyczynę. Zawiera 42 parametry, każda pozycja jest punktowana jako obecna lub nieobecna. Ocenia skumulowany efekt choroby od momentu rozpoznania. Indeks bierze pod uwagę 12 narządów lub układów narządowych. Zaburzenie musi być obecne ponad 6 miesięcy i jest ustalane na podstawie objawów klinicznych lub za pomocą prostych badań. W skali SDI nie można rozróżnić, czy uszkodzenie jest wynikiem choroby, powikłaniem terapii, czy innych

niezwiązanych przyczyn współistniejących, np. chorób współistniejących nie związanych z SLE [43, 44].

Skala LDIQ (ang. *Lupus Damage Index Questionnaire*) została opracowana przez Costenbadera i wsp. na podstawie skali SDI (uzupełnionej dodatkowo przez pacjenta), znalazła zastosowanie w praktyce klinicznej i epidemiologii. LDIQ składa się z 56 pytań oceniających każdy parametr obecny w skali SDI i jest przedstawiona w formie ankiety [43].

Skala BILD (ang. *Brief Index of Lupus Damage*) została opisana w 2011 roku przez Yazdany i wsp. Ocena uszkodzenia narządowe w SLE. Wypełniana jest samodzielnie przez pacjenta, składa się z 28 pytań [43].

W 1989 roku została również opracowana skala LAI (ang. *Lupus Activity Index*), najprostsza i najmniej rozbudowana, ocenia ostatnie 14 dni choroby. Obejmuje ocenę 8 organów lub objawów obejmujących: zmęczenie, zmiany skórne, zapalenie stawów i błon surowiczych oraz układ neurologiczny, nerkowy, płucny i hematologiczny, a także parametry laboratoryjne takie jak miano przeciwciał anti-dsDNA, białkomocz, stężenie składników dopełniacza oraz terapię kortykosteroidami/immunosupresyjną [38, 43].

Wskaźnik PGA (ang. *physician's global assessment*) nie jest typową skalą oceny aktywności choroby, ale może stanowić marker aktywności oceniany przez lekarza. Ocenia m.in. zmęczenie, które pominięte jest w pozostałych skalach. Ma postać 3- punktowej skali wizualnej, kalibrowanej w formie 0, 1, 2, 3 i wchodzi w skład skal: SRI, BICLA i LLDAS [36].

SRI (ang. *SLE responder index*) jest wskaźnikiem punktu końcowego. W zależności od badania klinicznego stosowane są SRI3, SRI4, SRI5 lub SRI6. Przykładowo SRI4 odpowiada poprawie skali SLEDAI o 4 punkty lub więcej. Łączy się z oceną w skali SLEDAI, BILAG i PGA, co jest czasochłonne [36].

Wskaźnik BICLA (ang. *BILAG-based composite lupus assessment*) stosowany jest wspólnie ze skalą BILAG. Ocenia poprawę wyniku od A do B, C lub D, brak progresji choroby, brak wzrostu punktacji w skali SLEDAI oraz odpowiedź na leczenie [36].

5. Rokowanie

Po wprowadzeniu do leczenia kortykosteroidami przeżywalność 5-letnia wzrosła z 50% do 75%, a po optymalizacji leczenia immunosupresyjnego wynosi aktualnie 85-90% [7]. Pomimo postępu w leczeniu całkowita śmiertelność w krajach rozwiniętych nie poprawiła się w ostatnich dziesięcioleciach. Całkowite prawdopodobieństwo przeżycia po rozpoznaniu SLE wynosi odpowiednio: powyżej 5 lat – 95%, powyżej 10 lat – 91%, powyżej 15 lat – 85% i powyżej 20 lat – 78% [45].

6. Podsumowanie

Rokowanie jest istotnie uzależnione od postępów w terapii. Niejednorodność obrazu klinicznego w SLE (jako jednej jednostki chorobowej) związana jest z trudnością wyboru terapii, a wręcz ogranicza zastosowanie schematów leczenia. Lepsze zrozumienie patogenezы może pomóc wybrać skuteczną terapię i zindywidualizować podejście oraz być krokiem w stronę poprawy rokowania. Mimo licznych badań randomizowanych i wprowadzenia nowych terapii – leczenie SLE pozostaje nadal bez istotnych

postępów. Należy wziąć pod uwagę, że badania kliniczne często prowadzone są na nielicznych grupach ze względu na rzadkość występowania SLE. W ostatnich latach badano ponad 20 różnych leków i tylko kilka z nich ma potencjał do włączenia do stałego leczenia w przyszłości.

Literatura

1. Vymetal J., Skacelova M., Smrzova A., Klicova A., Schubertova M., Horak P., Zadrazil J., *Emergency situations in rheumatology with a focus on systemic autoimmune diseases*, Biomedical Papers, 160(1), 2016, s. 20-29.
2. Mahieu M.A., Strand V., Simon L.S., Lipsky P.E., Ramsey-Goldman R., *A critical review of clinical trials in systemic lupus erythematosus*, Lupus, 25(10), 2016, s. 1122-1140.
3. Fava A., Petri M., *Systemic lupus erythematosus. Diagnosis and clinical management*, Journal of Autoimmunity, 96, 2019, s. 1-13.
4. Arnaud L., Tektonidou M.G., *Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus. Trends over time and major contributors*, Rheumatology (United Kingdom), 59, 2020, s. 29-38.
5. Golder V., Tsang-A-Sjoe M.W.P., *Treatment targets in SLE. Remission and low disease activity state*, Rheumatology (United Kingdom), 59, 2020, s. 19-28.
6. Trentin F., Zucchi D., Signorini V., Elefante E., Bortoluzzi A., Tani C., *One year in review 2021: Systemic lupus erythematosus*, Clinical and Experimental Rheumatology, 39(2), 2021, s. 231-241.
7. Ruiz-Arruza I., Ugarte A., Cabezas-Rodriguez I., Medina J.A., Moran M.A., Ruiz-Irastorza G., *Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus*, Rheumatology (Oxford, England), 53(8), 2014, s. 1470-1476.
8. Wallace D.J., *The evolution of drug discovery in systemic lupus erythematosus*, Nature reviews. Rheumatology, 11(10), 2015, s. 616-620.
9. Thong B., Olsen N.J., *Systemic lupus erythematosus diagnosis and management*, Rheumatology (United Kingdom), 56, 2017, s. 3-13.
10. Buttgereit F., Straub R.H., Wehling M., Burmester G.R., *Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases – an update on the mechanisms of action*, Arthritis and Rheumatism, 50(11), 2004, s. 3408-3417.
11. Justiz Vaillant A.A., Goyal A., Bansal P., Varacallo M., *Systemic Lupus Erythematosus*, In Treasure Island (FL), 2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>.
12. Basta F., Fasola F., Triantafyllias K., Schwarting A., *Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy – the old and the new*, Rheumatology and Therapy, 7(3), 2020, s. 433-446.
13. Bruni C., Shirai Y., Kuwana M., Matucci-Cerinic M., *Cyclophosphamide: similarities and differences in the treatment of SSc and SLE*, Lupus, 28(5), 2019, s. 571-574.
14. Kuhn A., Bonsmann G., Anders H.J., Herzer P., Tenbrock K., Schneider M., *The diagnosis and treatment of Systemic Lupus Erythematosus*, Deutsches Arzteblatt International, 112(25), 2015, s. 423-432.
15. Ruiz-Irastorza G., Bertias G., *Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs*, Rheumatology (United Kingdom), 59, 2021, s. 69-81.
16. Tummala R., Abreu G., Pineda L., Michaels M.A., Kalyani R.N., Furie R.A., Morand E.F., *Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials*, Lupus Science & Medicine, 8(1), 2021, s. 464.
17. Tanaka Y., Tummala R., *Anifrolumab, a monoclonal antibody to the type I interferon receptor subunit 1, for the treatment of systemic lupus erythematosus: an overview from clinical trials*, Modern Rheumatology, 31(1), 2021, s. 1-12.

18. Week T., Study P.I., Merrill J.T., Wallace D.J., Wax S., Kao A., Fraser P.A., Chang P., Isenberg D., Li A., *Efficacy and safety of atacicept in patients with systemic lupus erythematosus*, *Arthritis Rheumatol.*, 70(2), 2018, s. 266-276.
19. Morand E.F., Isenberg D.A., Wallace D.J., Kao A.H., Vazquez-Mateo C., Chang P., Pudota K., Aranow C., Merrill J.T., *Attainment of treat-to-target endpoints in SLE patients with high disease activity in the atacicept phase 2b ADDRESS II study*, *Rheumatology (United Kingdom)*, 59(10), 2020, s. 2930-2938.
20. Wallace D.J., Furie R.A., Tanaka Y., Kalunian K.C., Mosca M., Petri M.A., Dörner T., Cardiel M.H., Bruce I.N., Gomez E., Carmack T., Delozier A.M., Janes J.M., Linnik M.D., De Bono S., Silk M.E., Hoffman R.W., *Baricitinib for systemic lupus erythematosus : a double-blind , randomised , placebo-controlled , phase 2 trial*, *Lancet*, 392, 2018, s. 222-231.
21. Dörner T., Tanaka Y., Petri M.A., Smolen J.S., Wallace D.J., Dow E.R., Higgs R.E., Rocha G., Crowe B., Benschop R.J., Byers N.L., Silk M.E., De Bono S., Fantini D., Hoffman R.W., *Baricitinib-Associated changes in global gene expression during a 24-week phase II clinical systemic lupus erythematosus trial implicates a mechanism of action through multiple immune-related pathways*, *Lupus Science and Medicine*, 7(1), 2020, s. 1-10.
22. Segarra A., Arredondo K.V., Jaramillo J., Jatem E., Salcedo M.T., Agraz I., Ramos N., Carnicer C., Valtierra N., Ostos E., *Efficacy and safety of bortezomib in refractory lupus nephritis: a single-center experience*, *Lupus*, 29(2), 2020, s. 118-125.
23. Mathias L.M., Stohl W., *Systemic lupus erythematosus (SLE): emerging therapeutic targets*, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 24(12), 2020, s. 1283-1302.
24. Baker M., Chaichian Y., Genovese M., Derebail V., Rao P., Chatham W., Bubb M., Lim S., Hajian H., Gurtovaya O., Patel U., Tumlin J., *Phase II, randomised, double-blind, multicentre study evaluating the safety and efficacy of filgotinib and lanraplenib in patients with lupus membranous nephropathy*, *RMD Open*, 6(3), 2020, s. 1-10.
25. Kalunian K.C., Merrill J.T., Maciucia R., McBride J.M., Townsend M.J., Wei X., Davis J.C., Kennedy W.P., *A phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMab interferon- α) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE)*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 2015, s. 196-202.
26. Khamashta M., Merrill J.T., Werth V.P., Furie R., Kalunian K., Illei G.G., Drappa J., Wang L., Greth W., *Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus. A randomised, double-blind, placebo-controlled study*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(11), 2016, s. 1909-1916.
27. Lai Z.W., Kelly R., Winans T., Marchena I., Shadakshari A., Yu J., Dawood M., Garcia R., Tily H., Francis L., Faraone S.V., Phillips P.E., Perl A., *Sirolimus in patients with clinically active systemic lupus erythematosus resistant to, or intolerant of, conventional medications: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial*, *Lancet*, 391(10126), 2018, s. 1186-1196.
28. Benschop R.J., Chow C.K., Tian Y., Nelson J., Barmettler B., Atwell S., Clawson D., Chai Q., Jones B., Fitchett J., Torgerson S., Ji Y., Bina H., Hu N., Ghanem M., Manetta J., Wroblewski V.J., Lu J., Allan B.W., *Development of tibulizumab, a tetravalent bispecific antibody targeting BAFF and IL-17A for the treatment of autoimmune disease*, *mAbs*, 11(6), 2019, s. 1175-1190.
29. van Vollenhoven R., Hahn B., Tsokos G., Wagner C., Lipsky P., Hsu B., Chevrier M., Gordon R., Triebel M., Rose S., *Efficacy and safety of ustekinumab, an interleukin 12/23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2, randomised placebo-controlled study*, *Lancet*, 392, 2018, s. 1330-1339.
30. van Vollenhoven R.F., Hahn B.H., Tsokos G.C., Lipsky P., Fei K., Gordon R.M., Gregan I., Lo K.H., Chevrier M., Rose S., *Maintenance of efficacy and safety of Ustekinumab through one year in a phase II multicenter, prospective, randomized, double-blind*

- placebo-controlled crossover trial of patients with active systemic Lupus Erythematosus, Arthritis and Rheumatology*, 72(5), 2020, s. 761-768.
31. Rovin B.H., Solomons N., Pendergraft W.F., Dooley M.A., Tumlin J., Romero-Diaz J., Lysenko L., Navarra S.V., Huizinga R.B., Adzerikho I., Mikhailova E., Mitkovskaya N., Pimanov S., Soroka N., Bogov B.I., Deliyiska B., Ikononov V., Tilkiyan E., Almeida R., *A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis*, *Kidney International*, 95(1), 2019, s. 219-231.
 32. Houssiau F.A., Thanou A., Mazur M., Ramiterre E., Gomez Mora D.A., Misterska-Skora M., Perich-Campos R.A., Smakotina S.A., Cerpa Cruz S., Louzir B., Croughs T., Tee M.L., *IFN- α kinoid in systemic lupus erythematosus. Results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019, s. 347-355.
 33. Gomez A., Hani Butrus F., Johansson P., Åkerström E., Soukka S., Emamikia S., Enman Y., Pettersson S., Parodis I., *Impact of overweight and obesity on patient-reported health-related quality of life in systemic lupus erythematosus*, *Rheumatology (United Kingdom)*, 60(3), 2021, s. 1260-1272.
 34. Fernando M.M.A., Isenberg D.A., *How to monitor SLE in routine clinical practice*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(4), 2005, s. 524-527.
 35. Tselios K., Gladman D.D., Urowitz M.B., *How can we define low disease activity in systemic lupus erythematosus?* *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(6), 2019, s. 1035-1040.
 36. Ohmura K., *Which is the best SLE activity index for clinical trials?* *Modern Rheumatology*, 31(1), 2021, s. 20-28.
 37. Tsang-A-Sjoe M.W.P., Bultink I.E.M., Heslinga M., Voskuyl A.E., *Both prolonged remission and Lupus Low Disease Activity State are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus*, *Rheumatology (Oxford, England)*, 56(1), 2017, s. 121-128.
 38. Daca A., Bryl E., *Toczeń rumieniowaty układowy – kryteria diagnostyczne i kliniczne skale oceny aktywności choroby – rys historyczny*, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 7(5), 2013, s. 225-243.
 39. Romero-Diaz J., Isenberg D., Ramsey-Goldman R., *Measures of adult systemic lupus erythematosus. Updated Version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questi*, *Arthritis Care and Research*, 63(11), 2011, s. 37-46.
 40. Murphy C.L., Yee C.S., Gordon C., Isenberg D., *From BILAG to BILAG-based combined lupus assessment-30 years on*, *Rheumatology (United Kingdom)*, 55(8), 2016, s. 1357-1363.
 41. Castrejón I., Tani C., Jolly M., Huang A., Mosca M., *Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care*, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 32, 2014, s. 85-95.
 42. Nielsen P., *Coastal and estuarine processes*, 2009, s. 1-360.
 43. Castrejón I., Rúa-Figueroa I., Rosario M.P., Carmona L., *THU0334 clinical composite measures of disease activity and damage to evaluate patients with systemic lupus erythematosus. A systematic literature review*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(3), 2013, s. 278.
 44. Feld J., Isenberg D., *Why and how should we measure disease activity and damage in lupus?* *Presse Medicale*, 43(6), 2014, s. 151-156.
 45. Durcan L., O'Dwyer T., Petri M., *Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults*, *Lancet*, 393(10188), 2019, s. 2332-2343.

Toczeń rumieniowaty układowy – dotychczasowe i nowe perspektywy leczenia oraz monitorowanie aktywności choroby

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną. Celem leczenia jest utrzymanie najniższego stopnia aktywności choroby, zapobieganie powikłaniom narządowym, w szczególności nerkowym, diagnostyka i leczenie chorób współistniejących oraz profilaktyka chorób układu krążenia, głównej przyczyny śmierci wśród pacjentów z SLE. W ciągu ostatnich 60 lat do leczenia został zatwierdzony tylko jeden nowy lek – belimumab. Obecnie terapia opiera się na łączeniu leków przeciwmalarycznych, uważanych za podstawę leczenia SLE, glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych. W ostatnich latach badano ponad 20 różnych leków biologicznych i immunosupresyjnych i tylko kilka z nich wykazuje potencjał, część na wczesnym etapie zostało odrzuconych ze względu na ciężkie działania niepożądane. Istotnym problemem jest również ocena aktywności choroby, gdyż dostępnych jest wiele różnych skal i wskaźników, ale nie są wystarczające w praktyce klinicznej. Rokowanie jest istotnie uzależnione od postępów w terapii. Niejednorodność obrazu klinicznego w SLE (jako jednej jednostki chorobowej) związana jest z trudnością wyboru terapii, a wręcz ogranicza zastosowanie schematów leczenia. Lepsze zrozumienie patogenezы może pomóc wybrać skuteczną terapię i zindywidualizować ją, a także być niezbędnym krokiem do poprawy rokowania. Celem niniejszego opracowania był przegląd najnowszej literatury na temat nowości w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego oraz oceny aktywności choroby. Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, leki biologiczne, kortykosteroidy, terapia immunosupresyjna, SLEDAI-2K

Systemic lupus erythematosus – past and new perspectives of treatment and monitoring the disease activity

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease. The aim of treatment is to maintain the lowest level of disease activity, prevent organ complications (particularly renal complications), diagnose and treat comorbidities and to prevent cardiovascular disease, which is the main cause of death in SLE patients. Over the last 60 years, only one new drug (belimumab) has been approved for treatment. Current therapy is based on a combination of antimalarials (which are considered the mainstay of SLE treatment), corticosteroids and immunosuppressive drugs. More than 20 different biologic and immunosuppressive drugs have been tested in recent years. However, only a few of them showed some potential, and some were rejected at an early stage due to severe adverse effects. Assessment of the disease activity is also a significant problem since many different scales are available, but none is sufficient in clinical practice. Prognosis is significantly dependent on the progression of therapy. Heterogeneity of the clinical picture in SLE as a single disease is associated with the difficulty of therapy choice, and even limits the use of treatment regimens. Better understanding of the pathogenesis of SLE may help to choose an effective and individualized therapy, thus being a necessary step to improve the prognosis. The aim of this paper is to review the most recent literature on novel treatment for SLE and to assess disease activity.

Keywords: Systemic lupus erythematosus biological therapeutics, corticosteroids, immunosuppressive therapy, SLEDAI-2K

Higromycyna A – przydatność w leczeniu boreliozy i eliminowaniu *B. burgdorferi* ze środowiska

1. Cel pracy

Celem pracy jest omówienie tematu choroby z Lyme (boreliozy) z uwzględnieniem najnowszych doniesień naukowych, szczególnie dotyczących sposobu leczenia. W 2021 roku zespół naukowców pracujących pod kierunkiem Kemisa Lewisa z Uniwersytetu w Bostonie opublikował dane wskazujące na skuteczność stosowania znanego z innych zastosowań antybiotyku – higromycyny A – w leczeniu boreliozy. Rozpatrzenie tematu zastosowania higromycyny A w leczeniu boreliozy poprzez podjęcie go w szerszej perspektywie może pomóc w lepszym zrozumieniu mechanizmu działania leku nie tylko w kontekście jednostkowym (danego organizmu), ale i środowiskowym (szansa na eradykację krętków *Borrelia burgdorferi* ze środowiska) [1].

2. Wstęp

Borelioza z Lyme to choroba zakaźna, zapalna, którą wywołują krętki z rodzaju *Borrelia* przenoszone przez kleszcze z rodzaju *Ixodes*. Jest to choroba wielonarzędowa. Najwięcej zachorowań stwierdza się na obszarach endemicznych, związanych z bytowaniem kleszczy: w Stanach Zjednoczonych, Europie Środkowej, Skandynawii czy Rosji.

W Polsce w 1996 roku zostało zarejestrowanych 751 przypadków zachorowań na boreliozę. Od tamtego czasu nastąpił postęp w zakresie diagnostyki, co przełożyło się na wzrost odnotowywanych przypadków zachorowań – przykładowo w 2004 roku zarejestrowano już 3817 zachorowań (najwięcej w województwie podlaskim) [2]. Zgodnie z dokumentem „Raport końcowy zawierający trendy i prognozy umieralności i chorobowości z powodu chorób klimatozależnych, a także wnioski i rekomendacje dla jednostek systemu ochrony zdrowia w zakresie adaptacji do zmian klimatu” Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Programu Zdrowia w 2016 roku w Polsce odnotowano 21 201 zachorowań, w 2017 roku – 21 512, a w 2018 roku – 20 150. Spadek częstości zachorowań o 5% w 2018 roku w stosunku do roku 2017 był najprawdopodobniej wynikiem mniejszej liczby zachorowań odnotowanych w pasie województw centralnej i północnej Polski. Wpływ na to mogły mieć gorące i suche miesiące w okresie wiosennym i letnim. Czynniki klimatyczne mogą wpływać zarówno na aktywność kleszczy, jak też na liczbę osób, które przebywają w miejscach, gdzie są one obecne. Najczęściej występujące w Polsce kleszcze z gatunku *Ixodes ricinus* są podatne na wysychanie i w związku z tym prawdopodobnie ich aktywność i przeżywalność jest niższa na obszarach o wyższych temperaturach i z niskim poziomem opadów w okresie letnim [3].

¹ Wydział Medyczny, Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie.

² Wydział Medyczny, Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie.

³ Wydział Medyczny, Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie.

Z danych, opublikowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, wynika, że w okresie od 1 stycznia do 15 maja 2021 roku zanotowano w Polsce 1809 przypadków boreliozy [4].

Na osi czasu historii choroby z Lyme można znaleźć wiele wydarzeń. W roku 1909 powiązано występowanie rumienia wędrującego z ukąszeniem przez kleszcza. Pierwszy opis neuroboreliozy opublikowano w roku 1922; wyizolowanie krętków z kleszczy *Ixodes dammini* miało miejsce w 1982 roku. Krętki te zostały później nazwane *Borrelia burgdorferi*. Wykrycie swoistych przeciwciał klasy IgM oraz IgG przeciwko *Borrelia burgdorferi* miało miejsce rok później. Lata 90. XX wieku w Polsce to czas opisów ognisk endemicznych boreliozy, zaś w roku 1988 podjęto pierwsze próby zastosowania szczepionki przeciwko *Borrelia burgdorferi* [2].

Na początku 1990 roku pojawiły się dwie szczepionki, które opierały się na wykorzystaniu rekombinowanego białka powierzchniowego *Borrelia burgdorferi*, tzw. białka zewnętrznego A (OspA), jako immunogen. Wyniki badań były obiecujące. W 1998 roku FDA (ang. *Food and Drug Administration*) zatwierdziła jedną z tych szczepionek (producent drugiej nie zwrócił się do FDA z prośbą o licencję). Szczepionka miała liczne niedoskonałości, a jej długotrwała skuteczność w zapobieganiu zakażeniom była podawana w wątpliwą w związku z brakiem danych dotyczących czasu utrzymywania się odporności poszczepiennej oraz wymaganej dla podtrzymania odporności częstości przyjmowania dawek przypominających i ich możliwego wpływu na organizm ludzki [5].

Obecnie w leczeniu boreliozy stosowane są przede wszystkim antybiotyki. Antybiotykoterapia trwa zwykle od 14 do 28 dni [6]. W przypadku neuroboreliozy dla uzyskania efektu terapeutycznego wymagany jest dłuższy czas stosowania antybiotyków (przynajmniej miesiąc) [7]. Długotrwała antybiotykoterapia wywiera negatywny wpływ na mikrobiom jelitowy i przyczynia się do rozwoju antybiotykooporności bakterii. Dlatego trwają poszukiwania nowych – bardziej skutecznych i bezpiecznych metod leczenia.

W oparciu o dane opublikowane w październiku 2021 roku można zakładać, że przełom w leczeniu boreliozy dokona się dzięki zastosowaniu znanego od dawna, lecz nieco zapomnianego, antybiotyku – higromycyny A. Dotychczas ukazały się zaledwie dwie publikacje dotyczące przydatności higromycyny A w leczeniu boreliozy (obie w 2021 roku). Pierwsza z nich nosi tytuł „Ponowne odkrycie higromycyny A w leczeniu boreliozy” [8], druga: „Selektywny antybiotyk na chorobę z Lyme” [9] (podane tytuły zostały przetłumaczone z języka angielskiego na polski).

Zatem podjęty w niniejszej pracy temat jest dość nowy i ważny z punktu widzenia możliwości skutecznego leczenia boreliozy.

3. Metodologia

Praca na charakter przeglądowy. Przegląd piśmiennictwa naukowego został dokonany z zastosowaniem bazy PubMed NCBI (ang. *National Centre of Biotechnological Information*) oraz innych źródeł i materiałów związanych z tematem pracy w sposób pośredni lub bezpośredni. W pracy uwzględniono nowe doniesienie naukowe zespołu badaczy Kemisa Lewisa z Bostonu z 2021 roku.

4. Borelioza

4.1. Patogeneza

Postępujące ocieplenie klimatu sprzyja wzrostowi częstości występowania chorób przenoszonych przez wektory (w tym chorób odkleszczowych – przede wszystkim boreliozy, kleszczowego zapalenia mózgu, ludzkiej anaplazmozy, ludzkiej babeszjozy), tzw. TBD (ang. tick-borne diseases) [6].

Jedną z najczęściej występujących chorób przenoszonych przez kleszcze jest borelioza, której wektorem najczęściej jest kleszcz pospolity (łac. *Ixodes ricinus*). Innymi wektorami mogą być obrzeżki gołębie (łac. *Argas reflexus*) oraz kleszcze łukowe (łac. *Dermacentor reticulatus*) [10].

Nader niekorzystnym zjawiskiem okazuje się być rozszerzanie swojego zasięgu przez populację kleszczy w Europie do wyższych szerokości i wysokości geograficznych. Z tym wiąże się wzrost liczby stwierdzanych przypadków chorób odkleszczowych u ludzi, który może również częściowo wynikać z poprawy w zakresie diagnostyki oraz z coraz większej świadomości dotyczącej boreliozy jako choroby przenoszonej przez kleszcze. Kleszcze są kompetentnymi wektorami takich patogenów jak wirusy, bakterie oraz pasożyty, które powodują poważne infekcje zarówno u ludzi, jak i zwierząt. Borelioza z Lyme jest wywoływana przez krętki *Borrelia burgdorferi* sensu lato.

Cechą charakterystyczną krętków jest to, że zazwyczaj są długie i cienkie. Ponadto w porównaniu z większością innych bakterii są bardzo ruchliwe. Prace laboratoryjne wykazały też, że *Borrelia* mają rzadki wzór syntezy ściany komórkowej. Cechy organizacji komórkowej są również złożone, co dotyczy morfologii i fragmentacji genomu (wysoka fragmentacja); prawdopodobnie znajdują one przełożenie w infekcyjności, trwałości i przenoszeniu bakterii [11].

Spośród około 18 genogatunków [6] *Borrelia*, trzy: *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* oraz *Borrelia afzelii* stanowią zagrożenie dla człowieka. *Borrelia bavariensis*, wykryta w 2009 roku, obecnie także jest uważana za chorobotwórczą dla człowieka. *Borrelia bissettii* oraz *Borrelia valaisiana* są potencjalnie patogenne. Rola *Borrelia lusitaniae* jest niejasna z uwagi na nietypowe manifestacje kliniczne, które nie obejmują znanych cech boreliozy [6].

W cyklu życiowym kleszcza wyklucie się z jaja poprzedza wystąpienie 3 odrębnych stadiów rozwojowych: larwy, nimfy oraz osobnika dorosłego. Każde przejście między poszczególnymi stadiami wymaga posilenia się krwią przed kolejną wylinką. Bakterie *Borrelia burgdorferi* sensu lato krążą między osobnikami *Ixodes ricinus* a ich żywicielami – kręgowcami. Kleszcze zarażają się podczas pobierania krwi ptaków lub ssaków, w której zawarte są patogeny. Patogeny te będą przenoszone na następnego żywiciela wraz z kolejnym posiłkiem kleszcza. Przenoszenie *Borrelia burgdorferi* na ludzi ma miejsce poprzez ugryzienie przez zarażonego kleszcza. Według badań Rauter i Hartunga dorosłe kleszcze są dwa razy częściej zakażone krętkami *Borrelia Burgdorferi* niż nimfy (20% postaci dorosłych w porównaniu do 11% nimf *Ixodes ricinus*) [6]. Według innych źródeł większość przypadków ludzkiej boreliozy przenoszą nimfy. Wyjątkiem jest gatunek euroazjatyckiego *Ixodes persulcatus* – w przypadku którego za przenoszenie boreliozy odpowiedzialne są głównie dorosłe samice. Wynika to z tego, że nimfy są liczniejsze niż osobniki dorosłe oraz z tego, że mogą być one bardziej agresywne – aby wejść w kolejną fazę rozwoju muszą jak najszybciej nasycić się krwią

żywiela. Ukąszenia larwy kleszczy nie stanowią znacznego ryzyka, gdyż te rzadko przenoszą infekcje [12, 13].

Odnotowane przypadki boreliozy w Europie wywoływane były głównie przez krętki *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi*. Krętki rozprzestrzeniają się w okolicy miejsca wniknięcia po przedostaniu się do skóry i wywołują wczesną zmianę skórą, tzn. rumień wędrujący. Kolejne dni lub tygodnie zajmuje im przedostanie się z krwią lub chłonką do wielu narządów. Wyizolować krętki można z mięśnia sercowego, siatkówki, mięśni, szpiku, śledziony, wątroby, płynu mózgowo-rdzeniowego i mózgu. Charakterystyczne jest to, że gatunki *Borrelia* różnią się tropizmem narządowym. Późne objawy skórne boreliozy (przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn) przypisuje się zakażeniu *Borrelia afzelii*; występują one niemal wyłącznie w Europie. Neuroborelioza najczęściej występuje u osób zakażonych *Borrelia garinii* (najczęstsze występowanie w Europie). Zapalenie stawów wywołuje każdy z 3 gatunków *Borrelia* [14] Miejscem bytowania krętków z rodzaju *Borrelia* jest cytoplazma różnych komórek. Może to wpływać negatywnie na skuteczność leczenia antybiotykami. Niepowodzenia w zakresie antybiotykoterapii zdarzają się najczęściej u osób dorosłych. Lipoproteiny zewnętrznej otoczki bakterii, które są wydzielane do otoczenia, wiążą swoiste przeciwciała. Prowadzi to do zaburzenia odpowiedzi immunologicznej i utrudnia eliminację zakażenia (możliwe jest przejście zakażenia w postać przewlekłą). Stwarza to jednocześnie problemy diagnostyczne. Odpowiedź immunologiczna może rozwijać się z opóźnieniem, gdyż swoistych przeciwciał nie wykrywa się w okresie pierwszych trzech-czterech tygodni po zakażeniu. Dodatkowo ograniczone reakcje krzyżowe między różnymi gatunkami krętków z rodzaju *Borrelia* powodują, że odpowiedź humoralna nie chroni przed ponownym zakażeniem.

Zjawiska immunologiczne odgrywają podstawową rolę w patogenezie stawowej postaci boreliozy z Lyme. Proces zapalny rozpoczyna się od aktywacji monocytów i innych komórek układu odpornościowego. Dochodzi do tego poprzez wbudowanie białek Osps krętka do receptora TLR (ang. *Toll-like receptor*), który znajduje się na makrofagach, z następczym wydzielaniem cytokin prozapalnych i chemokin. Pobudzone monocyty i limfocyty naciekają, a fibroblasty wytwarzają cytokiny, chemokiny, metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej i cząsteczki adhezyjne. W wyniku tego dochodzi do pojawienia się silnego miejscowego zapalenia z naciekiem zapalnym oraz proliferacją błony maziowej. Krętki z rodzaju *Borrelia* rzadko zdarza się izolować ze stawów. DNA tej bakterii wykrywa się metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej PCR (ang. *polymerase chain reaction*) w płynie stawowym w > 80% przypadków nieleczonych antybiotykami. Krętki mogą bytować wewnątrzkomórkowo w synowocytach, co prowadzi do przewlekłego procesu zapalnego. Antygeny zgodności tkankowej HLA-DR4 lub DR2 i przeciwciała anty-Osp A zwiększają ryzyko przewleknięcia się zapalenia stawów. Przyczyną wystąpienia przewlekłego procesu zapalnego przypuszczalnie jest immunologiczna reakcja krzyżowa między Osp A i autoantygenem. [14] Wyłącznie w wyjątkowych przypadkach można wyizolować ze stawów gatunki rodzaju *Borrelia*, których DNA wykrywa się metodą PCR w płynie stawowym. Przebywanie na terenach bytowania kleszczy w rejonach endemicznego występowania choroby okazuje się być głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na boreliozę. Ryzyko zachorowania zwiększa się drastycznie po przekroczeniu czasu kontaktu z patogenem od jednej do dwóch dob od ukąszenia, w szczególności przy ukłuciu delikatnej skóry

(zgięcia), podobnie jak w wyniku niepotrzebnego drażnienia kleszcza, polegającego na np. przypalaniu, smarowaniu tłuszczem, alkoholem lub benzyną, wyciskaniu itp., co zwiększa ilość śliny i wymiocin wydalanych do krwi [14, 15].

4.2. Epidemiologia

Zgodnie ze statystykami prowadzonymi przez WHO (ang. *World Health Organization*) do grup najwyższego ryzyka chorób odkleszczowych (w tym boreliozy) należą osoby zamieszkałe w okolicy obszarów leśnych oraz związane zawodowo z terenami endemicznymi, zalesionymi. Zagrożony może być też personel wojskowy, leśnicy, rolnicy oraz myśliwi. Niektóre sposoby spędzania czasu rekreacyjnego takie jak piknikowanie, wędrowanie po lesie oraz przebywanie na łąkach czy w ogrodach znacznie zwiększają częstość zachorowań na boreliozę. Ryzyko zarażenia patogenem jest związane także ze zróżnicowaną częstością jego występowania w środowisku w różnych regionach geograficznych.

Zapadalność na boreliozę w naszej szerokości geograficznej w ostatnich latach wyraźnie wzrasta, co jest prawdopodobnie związane z przenikaniem gatunków zwierząt będących wektorami krętków na tereny zurbanizowane, jak również z wydłużonym czasem aktywności sezonowej kleszczy, związanym z ociepleniem klimatu.

Choroba z Lyme jest jedną z najczęściej przenoszonych chorób przez kleszcze na terenach leśnych klimatu umiarkowanego w Europie, Azji oraz Ameryce Północnej. Rocznie odnotowywane są dziesiątki tysięcy klinicznych przypadków boreliozy. Liczba ta z dużym prawdopodobieństwem jest zaniżona. Raporty sugerują, że każdego roku przypadki zakażeń boreliozą mogą być liczone w setkach tysięcy. Najniższy współczynnik zakażeń boreliozą przez kleszcze na kontynencie europejskim występuje w Europie Środkowej na terenach Czech, Austrii, Szwajcarii, południowych Niemiec, Słowenii oraz Słowacji [15].

Borelioza jest chorobą odzwierzęcą utrzymującą się na obszarach zwanych „ogniskami naturalnymi”. Czynniki chorobotwórcze przenoszone są przez wektory utrzymywane w krążeniu. W związku z tym na epidemiologię infekcji mają wpływ nie tylko wewnętrzne cechy patogenu, ale także zachowanie oraz ekologia jego wektorów oraz żywicieli. Należy również wspomnieć o licznych czynnikach środowiskowych o charakterze abiotycznym (takich jak temperatura, wilgotność powietrza czy dostęp do światła słonecznego) lub biotycznym (takich jak naturalna dostępność gospodarza, kompetencje transmisyjne gospodarza, wskaźnik kontaktu wektor – gospodarz oraz odporność gospodarza). Te czynniki mają wpływ na epidemiologię infekcji. Wobec tego przewidywanie ryzyka infekcji dla ludzi może być dokonane na podstawie analizy wielu zmiennych [15].

4.3. Metody prewencji

Jako że borelioza z Lyme jest w Europie przenoszona w największym stopniu przez kleszcza, działania prewencyjne opisujące czynności mające na celu zmniejszenie ryzyka zachorowania na boreliozę będą się odnosiły właśnie do tego wektora. W ramach prewencji zalecane jest dostosowywanie ubrania do obecności wektora w środowisku podczas rekreacyjnego spędzania czasu na wolnym powietrzu. Odzież wierzchnia powinna mieć ciasne rękawy oraz nogawki, które zapobiegają znalezieniu przez kleszcze miejsca wejścia do przestrzeni pomiędzy tkaniną a ciałem. Najprostszym sposobem okazuje się

nałożenie skarpetek na spodnie. Można się także zaopatrzyć w specjalne ubrania ochronne i różne repelenty, które – stosowane bezpośrednio na skórę lub na ubranie – zmniejszają ryzyko ugryzienia. Stosując takie środki należy mieć na uwadze, iż nigdy nie są one całkowicie skuteczne, a czas ich działania jest ograniczony do kilku godzin. Ekspozycja powinna być zawsze pretekstem do przejrzenia ciała w poszukiwaniu kleszczy. Największy problem stanowią mogą wczesne stadia rozwojowe takie jak larwy czy nimfy, gdyż mają one wielkość poniżej jednego milimetra i są łatwe do przeoczenia. Im wcześniej wkłuty kleszcz zostanie usunięty, tym mniejsze jest ryzyko infekcji. Do usuwania wbitego kleszcza należy użyć pęsety z cienkimi końcówkami lub przyrządu do usuwania kleszczy. Powolne i równomierne wyciąganie wektora ze skóry powinno być poprzedzone silnym uchwyceniem kleszcza narzędziem. Miejsce ugryzienia powinno zostać zdezynfekowane [16].

4.4. Borelioza – charakterystyka kliniczna

Przebieg boreliozy może być bezobjawowy lub związany z występowaniem jedynie objawów skórnych pod postacią tak zwanego rumienia wędrującego (łac. *erythema migrans*, EM); choroba może się też ujawnić się w postaci rozsianej, z zajęciem wielu narządów i tkanek.

W przebiegu klinicznym boreliozy wyróżnić można następujące stadia: wczesne ograniczone, czyli rumień wędrujący (chłoniak limfocytowy skóry), wczesne rozsiane, czyli rumień wędrujący mnogi, wczesna neuroborelioza, zapalenie stawów, zapalenie mięśnia sercowego oraz stadium późne uogólnione, czyli ostatnie – charakteryzujące się przewlekłym zanikowym zapaleniem skóry, zapaleniem stawów lub zmianami neurologicznymi, które utrzymywać się mogą przez co najmniej 12 miesięcy [6].

4.4.1. Trzy stadia boreliozy

W stadium wczesnym ograniczonym zwykle występuje rumień pełzający, a w rzadkich przypadkach chłoniak skóry. Choroba ujawnia się u ponad połowy chorych [2]. U 30-60% zakażonych w miejscu ukąszenia pojawia się EM – przeważnie po 3-30 dniach. Takiemu rumieniowi towarzyszą objawy ogólne zapalenia, czyli np. podwyższona temperatura ciała, bóle głowy, stawów czy mięśni oraz ogólne złe samopoczucie. Drugi wspomniany objaw wczesnego stadium – chłoniak skóry – występuje u ok. 1% chorych [17].

Drugie stadium – wczesne rozsiane (narządowe) obejmuje zapalenie stawów, mięśnia sercowego, ale też neuroboreliozę (zapalenie układu nerwowego) [2]. Mogą pojawić się też problemy z narządem wzroku obejmujące: zapalenie spojówek, tęczówki i naczyńki czy siatkówki [19]. Warto podkreślić, że zaburzenia neurologiczne, czyli neuroborelioza w stadium wczesnym rozszanym może przebiegać jako porażenie lub niedowład nerwów czaszkowych. Najczęściej dotyczy to nerwu twarzonego. Ze strony układu nerwowego w tym stadium może pojawić się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy korzeni nerwowych i nerwów czaszkowych, ale też zespół Bannwartha. Objawy patologiczne ze strony układu sercowo-naczyniowego mogą obejmować nagłe zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, czyli tak zwany blok przedsionkowo-komorowy I oraz II stopnia oraz blok odnóg pęczka Hissa. Rzadziej występuje zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdZIA [6, 10].

W stadium późnym dochodzić może do trwałych uszkodzeń zajętych narządów. Charakterystyczne objawy dotyczą skóry czy układu nerwowego. W przypadku skóry może dojść do przewlekłego zanikowego zapalenia skóry kończyn [2]. Chorzy mogą być przewlekłe zmęczeni i mogą występować u nich przewlekłe zespoły bólowe. Ze strony układu nerwowego może wystąpić np. polineuropatia, zaburzenia pamięci i emocjonalne czy podostra encefalopatia [18].

Postać sercowa występuje u 5% chorych; w związku z tym, że borelioza jest szybciej rozpoznawana oraz skuteczniej leczona coraz rzadziej dochodzi do zapalenia mięśnia serca. Zmiany dotyczące układu mięśniowo-stawowego (ang. *Lyme arthritis*, LA) obejmują zazwyczaj duże stawy, np. kolanowe, skokowe, biodrowe. Natomiast przewlekłe zanikowe zapalenie skóry, tzw. ACA (łac. *acrodermatitis chronica atrophicans*), zwane inaczej chorobą Herxheimera, charakteryzuje się zmianami skóry dystalnych części ciała (jednostronne), które zwykle są poprzedzone sinicznym zapalnym stadium obrzękowym. Zmiany mogą też dotyczyć skóry twarzy i tułowia [18].

W przebiegu neuroboreliozy może wystąpić zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które jest bezpośrednim wynikiem ataku krętką *Borrelia burgdorferi* wobec układu nerwowego. Najcięższą zaś postacią neuroboreliozy jest zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (0,1% zakażonych), które może pojawić się w każdym okresie zapalenia mózgowo-rdzeniowych. Przypadki radikulopatii i polineuropatii częściej spotyka się w Europie. Najczęstsze (uznawane za charakterystyczne) objawy to niedowład czy porażenie nerwu VII (jedno- lub obustronne). Mogą się one pojawić jednocześnie z rumieniem wędrującym [19].

4.4.2. Objawy boreliozy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy boreliozy dzieli się na podmiotowe i przedmiotowe. Wśród tych pierwszych przykładami mogą być: nerwoból, ból korzeniowy czy parestezje, ból głowy, światłowstręt, jak również bóle stawów i okolic stawów czy mięśni. W zależności od zajęcia poszczególnych narządów czy układów mogą wystąpić też inne objawy.

W przypadku objawów przedmiotowych, związanych ze skórą, wyróżnia się: rumień pełzający (wędrujący), chłoniak limfocytowy (limfocytarny), przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn. W kontekście układu ruchu – zapalenie stawów, zapalenie mięśni o łagodnym przebiegu, ale też w stadium późnym: zapalenie kałek maziowych lub ścięgien. Jeśli objawy przedmiotowe dotyczą układu nerwowego – mówi się o neuroboreliozie. W tym przypadku charakterystyczne jest równoczesne lub stopniowe zajęcie różnych poziomów ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego: limfocytowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zwykle o łagodnym przebiegu), zapalenie nerwów czaszkowych, zapalenie korzeni nerwowych i nerwów obwodowych, przewlekłe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego lub przewlekła encefalopatia, polineuropatia obwodowa (zwykle symetryczna). W objawach przedmiotowych ze strony układu sercowo-naczyniowego występuje zapalenie mięśnia sercowego (5% chorych), które objawia się nagłym blokiem przedsionkowo-komorowym lub innymi zaburzeniami związanymi z przewodzeniem lub rytmem. Zwykle w stadium wczesnym rozsianym objawy stawowe współistnieją z neurologicznymi [2].

4.5. Borelioza – kryteria rozpoznania

Rozpoznanie boreliozy opiera się na historii ukłucia przez kleszcza i występowaniu objawów klinicznych. W diagnostyce laboratoryjnej stosuje się „dwuetapowy protokół diagnostyczny” [6]. Pierwszym etapem protokołu diagnostycznego jest test przesiewowy polegający na wykrywaniu przeciwciał klasy IgM i IgG metodą ELISA, drugim – test potwierdzenia metodą Western Blot, najlepiej z zastosowaniem antygenów rekombinowanych zamiast antygenów z lizatu komórkowego. Badania wykonywane metodami ELISA lub Western Blot mają podobną czułość, ale różnią się pod względem swoistości – drugi z wymienionych testów ma wyższą swoistość, a interpretacja jego wyników opiera się na stwierdzeniu obecności charakterystycznych prążków wskazujących na immunoreaktywność w stosunku do stosowanych w badaniu antygenów krętków z rodzaju *Borrelia* [20].

Wynik badania serologicznego może być fałszywie pozytywny w przypadku reakcji krzyżowych lub chorób z autoagresji. Fałszywie negatywny wynik badania serologicznego może mieć natomiast związek z zakażeniem przed czterema-sześcioma tygodniami czy też z brakiem odpowiedzi immunologicznej na wczesnym etapie zakażenia. Badania serologiczne nie pozwalają rozróżnić aktywnych zakażeń od tych już przebytych, a dodatni wynik testu bez objawów klinicznych nie ma wartości diagnostycznej [18].

Metodą laboratoryjną wykorzystywaną w diagnostyce boreliozy jest test PCR lub RT-PCR (ang. *Real-Time PCR*), który pozwala na wykrycie materiału genetycznego patogenu w badanym materiale biologicznym. Badanie jest jednak niewystandaryzowane. Nie uzyskano jak dotąd odpowiedzi na pytanie, czy wynik pozytywny badania krwi wskazuje na aktywną postać boreliozy. Istnieje prawdopodobieństwo, że może on być również spowodowany obecnością w krwi krążącego bakteryjnego DNA po zastosowaniu skutecznej antybiotykoterapii [21, 23]. Wykazano, że u pacjentów z klinicznie potwierdzoną boreliozą wykrycie zakażenia bakterią z rodzaju *Borrelia* metodą RT-PCR jest możliwe w płynie mózgowo-rdzeniowym, w płynie stawowym, a także w biopsji skóry [21, 24, 25].

Uważa się, że metoda PCR lub RT-PCR nie powinna być stosowana w diagnostyce boreliozy jako metoda pierwszego wyboru. Może być jednak pomocna w diagnostyce boreliozy jako „metoda lokalizacji” patogenu dzięki badaniu odpowiedniego materiału biologicznego – u pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych.

Wymienione w poprzednim rozdziale objawy kliniczne stanowią istotną komponentę w rozpoznaniu boreliozy.

4.6. Borelioza – leczenie

Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych opublikowanymi w 2018 roku – leczenie boreliozy z Lyme opiera się na antybiotykoterapii. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że nie jest zalecane profilaktyczne przyjmowanie antybiotyku w związku z ukłuciem przez kleszcza. Możliwe jednak są wyjątki od tej zasady, a zalecenia powinny być formułowane w odniesieniu do danego pacjenta.

Krętki *Borrelia burgdorferi* dostają się do organizmu ludzkiego ze śliną lub wymiocinami odżywiającego się dorosłego kleszcza lub nimfy. Bakteria *Borrelia burgdorferi* ma złożoną strukturę genetyczną, która zapewnia jej stosunkowo łatwą adaptację do warunków organizmu ludzkiego, związaną np. z przechodzeniem z ruchliwych form

aktywnych w formy nieruchome, tak zwane cysty. Ta ostatnia postać może być zachowana przez bakterię przez długi okres czasu, podczas którego nie jest możliwe zaobserwowanie u człowieka jakichkolwiek objawów choroby. Cysta pozbawiona jest ściany komórkowej – z uwagi na to skuteczność niektórych antybiotyków hamujących syntezę ściany komórkowej jest niska. Zaostrzenia oraz nawroty choroby pojawiają się w przypadku, gdy pewna część bakterii przechodzi w ruchliwe formy spiralne. Charakterystyczną cechą bakterii *Borrelia burgdorferi* jest długotrwały proces namnażania się, co wymusza wydłużony czas antybiotykoterapii od 14 dni do nawet 4 tygodni.

Stosowane są przede wszystkim antybiotyki takie jak: doksylicyna, amoksycyklina, cefuroksym, ceftriaksone czy cefotaksym. Wybór konkretnego z nich zależy od postaci klinicznej choroby. Uwzględnia się też kwestię tolerancji leku przez pacjenta. Drugi rzut antybiotyków obejmuje: klarytromycynę, azytromycynę i erytromycynę [6].

Wymienione powyżej antybiotyki drugiego rzutu to makrolidy, które działają bakteriostatycznie w mechanizmie wiązania się leku z podjednostką 50S rybosomu. Następuje unieczynnienie tRNA i przedwczesne zakończenie syntezy łańcucha peptydowego. W kontekście interakcji makrolitów z innymi lekami należy zaznaczyć, że wywierają one wpływ na aktywność cytochromu P450 i w związku z tym hamują metabolizm wielu leków, takich jak leki przeciwhistaminowe, mogą też nasilać działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych [26].

Z kolei doksylicyna, amoksycyklina, cefuroksym, ceftriaksone czy cefotaksym to tetracykliny, które blokują podjednostki 30S rybosomów u bakterii poprzez zablokowanie wiązania się aminoacylo-tRNA z miejscem A rybosomu i zahamowana zostaje biosynteza białka [6, 27].

Antybiotyki makrolidowe w porównaniu z tetracyklinami mają słabsze działanie, ale można je stosować w przypadku wystąpienia nietolerancji czy też przeciwwskazań do leków pierwszego rzutu (makrolidy nie są lekami pierwszego rzutu w boreliozy).

Neuroborelioza, będąca jedną z postaci boreliozy, leczona jest w zależności od postaci ceftriaksone lub doksylicyną [6].

Zespół naukowców Kimsa Lewisa z Uniwersytetu w Bostonie odkrył, że higromycyna A jest śmiertelna dla bakterii z rodzaju *Borrelia*, a nie jest toksyczna dla zwierząt. To doniesienie z 2021 roku wydaje się zatem przełomowe w kontekście walki z boreliozą na świecie [1].

Zagadnienie to zostało szerzej opisane w następujących podrozdziałach tego rozdziału monografii.

5. Higromycyna A – źródło, mechanizm działania

Higromycyna A to antybiotyk aminoglikozydowy wytwarzany przez promieniowca *Streptomyces higroscopicus*, będący pochodną mioinozytolu. Inne leki zaliczane do tej grupy to streptomycyna, spektynomycyna czy daktymycyna. Po raz pierwszy higromycyna wyizolowana została przed niemal siedemdziesięciu laty z glebowych promieniowców. Antybiotyk ten wykazuje słabą aktywność w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Z uwagi na stosunkowo słabe działanie w stosunku do wielu szczepów bakterii higromycyna A przez długi czas nie znalazła szerokiego zastosowania w leczeniu zakażeń bakteryjnych u ludzi. W latach 80. rozważano celowość jej stosowania w zwalczaniu u świń czerwonki wywoływanej przez krętka *Treponema hyodysenteriae* [28].

Mechanizm bakteriobójczego działania antybiotyków aminoglikozydowych opiera się na zakłócaniu syntezy białek, w tym także białek błony komórkowej. Antybiotyki te są zdolne do trwałego wiązania się z mRNA podjednostki 30S rybosomu bakteryjnego, co skutkuje zaburzeniem odczytu informacji genetycznej oraz procesu translacji – a tym samym hamowaniem rozwoju bakterii. Badając paromomycynę, streptomycynę czy spektynomycynę (należą do wspomnianych wyżej aminoglikozydów) wobec struktur krystalicznych rybosomalnego RNA (rRNA) – dokładnie 16S, okazało się, że aminoglikozydy oddziałują także z 16S rRNA oraz hamują translację [29]. U wielu bakterii w centrum katalitycznym transferazy peptydylowej występuje podregion 23S. Higromycyna A wiąże się z wysoce konserwatywnym – występującym u wielu bakterii – podregionem 23S rRNA, dzięki czemu może wywierać działanie uniwersalne.

Okazało się jednak, że antybiotyk ten wykazuje selektywną toksyczność w stosunku do bakterii z rodzaju *Borrelia*. Przyczyną tego zjawiska jest najprawdopodobniej brak zdolności krętków do syntezy puryn – ważnych m.in. dla syntezy kwasów nukleinowych – i konieczność ich pobierania ze środowiska. Transport puryn odbywa się z udziałem białek pełniących rolę transporterów nukleozydów purynowych (BmpEDFG), które są zdolne do przenoszenia nukleozydów purynowych przez ścianę komórkową do wnętrza krętków. Okazało się, że przez transportery BmpDEFG oprócz puryn importowana jest higromycyna A, która w przypadku bakterii nieposiadających takich transporterów nie może przechodzić do ich wnętrza – w związku z tym możliwe staje się jej działanie [9].

Dowodzono, że wzrost liczby cząsteczek transportera BmpEDFG w komórce zwiększa podatność *Borrelia burgdorferi* na higromycynę A, natomiast jej zmniejszenie – wzrost oporności.

6. Perspektywy zastosowania higromycyny A w leczeniu boreliozy oraz w eradykacji krętków ze środowiska

Warto postawić sobie pytanie, dlaczego – pomimo opracowanych metod leczenia antybiotykami – poszukiwane są nowe metody terapii boreliozy.

W tym kontekście istotny jest fakt, że – jak już wcześniej wspomniano – stosowana obecnie w leczeniu boreliozy intensywna i często długotrwała antybiotykoterapia wywiera niekorzystny wpływ na mikroflorę jelit i może wywołać jej zaburzenia, szczególnie gdy stosowane są antybiotyki o szerokim spektrum działania (dotyczy to zwłaszcza ostrej postaci boreliozy). Stosowane antybiotyki wykazują niską selektywność działania, co powoduje, że mogą wywierać niekorzystny wpływ na biocenozę jelitową – wyniki badań jednoznacznie wskazują na to, że antybiotykoterapia zmniejsza liczebność określonych bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* oraz *Bacteroides*. Z drugiej strony zaobserwowano wzrost liczebności enterobakterii (przedstawicielem jest *Clostridium difficile*) oraz drożdży *Candida albicans* [30]. Utrzymanie prawidłowego składu mikroflory jelitowej jest ważne z uwagi na udowodniony związek zaburzeń mikrobiomu z upośledzeniem wchłaniania jelitowego, nietolerancją i alergią pokarmową, niedoborami mikroelementów, obniżeniem odporności, jak też z chorobami układu krążenia czy zaburzeniami psychicznymi. Bakterie komensalne, wchodzące w skład mikrobiomu jelit, są zdolne do blokowania receptorów dla bakterii patogennych i utrudniają docieranie patogennych drobnoustrojów do warstwy nabłonka jelitowego [31]. Rozwój antybiotyków o wąskim spektrum działania jest zatem wysoce pożądany.

Szczególnie kłopotliwą konsekwencją terapii antybiotykami o szerokim spektrum działania jest ekspansja lekoopornych mutantów patogenów oportunistycznych takich jak enterokoki, co negatywnie wpływa na mikrobiom oraz przyczynia się do rozprzestrzeniania się lekooporności. Efektu takiego nie odnotowano w przypadku stosowania higromycyny A.

Jak wspomniano powyżej – higromycyna A wykazuje wysoką selektywność wobec krętków, w tym *Borrelia burgdorferi* [9]. Wysoką selektywność higromycyny A i jej działanie na krętki udowodniono w badaniach doświadczalnych, w których myszom zakażonym *Borrelia burgdorferi* podawano klinicznie istotne dawki higromycyny A, ceftriaksonu lub amoksyliny. Znaczące zmiany w składzie mikrobiomu spowodowały amoksylicyna i ampicylina – obserwowano wyraźny rozkwit *Enterococcus*, a po zastosowaniu amoksylicyny również zakwit *Bacteroides* u niektórych zwierząt. Higromycyna A wywoływała łagodniejsze zmiany w składzie mikrobiomu; co ciekawe – po jej zastosowaniu nastąpił wyraźny wzrost liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Lactococcus* – przyczyna zwiększenia ich liczebności pozostaje nieznaną.

Oprócz oszczędzania mikrobiomu, ważną cechą higromycyny A jest niskie ryzyko wystąpienia oporności krętków na ten antybiotyk, co w kontekście terapeutycznym jest niezwykle istotne, gdyż przy braku ryzyka rozwoju oporności bakterii na antybiotyk możliwe jest wdrożenie jego stosowania w przypadku ukąszenia przez kleszcza jeszcze przed potwierdzeniem infekcji [9].

Kolejna zaleta stosowania higromycyny A w leczeniu boreliozy dotyczy możliwości podawania doustnego oraz braku cytotoksyczności tego antybiotyku wobec ludzkich komórek. Dostępność doustna jest pożądaną właściwością antybiotyków, szczególnie gdy muszą być podawane przez dłuższy czas. Udowodniono, że nawet wysokie dawki higromycyny A nie wykazują właściwości cytotoksycznych wobec komórek człowieka, co jest najprawdopodobniej związane ze słabą penetracją tego antybiotyku przez błony komórkowe. Testowano to na wielu ludzkich liniach komórkowych, uzyskując imponujący indeks terapeutyczny *in vitro* [9].

Przeprowadzone przez zespół Lewisa badania pozwoliły stwierdzić, że higromycyna A nie wykazuje toksyczności również wobec komórek zwierząt – co stwarza możliwość podawania tego antybiotyku w karmie dzikim zwierzętom będącym rezerwuarem bakterii *Borrelia burgdorferi*. Potencjalnie mogłoby to umożliwić trwałe usunięcie tego patogenu ze środowiska, czego nie można osiągnąć, stosując szczepionki przeciwko boreliozy. Brak możliwości wyeliminowania bakterii ze środowiska wiąże się z koniecznością ponoszenia stałych wydatków na opiekę zdrowotną, związanych z kosztami leczenia boreliozy [32]. Brak szkodliwości higromycyny A wobec zwierząt, w tym brak wpływu na mikrobiom jelitowy, może mieć więc pozytywne przełożenie na sukces w walce z boreliozą na świecie. Dotychczas podejmowano próby walki z boreliozą poprzez zastosowanie szczepionek. W USA i Kanadzie istniała szczepionka przeciwko boreliozy o nazwie LYMErix. W 1998 roku została zatwierdzona dla pacjentów wysokiego ryzyka, jednak po czterech latach firma GlaxoSmithKline zaprzestała produkcji szczepionki ze względu na słabą sprzedaż. Obecnie szczepionki przeciwko boreliozy są dostępne w medycynie weterynaryjnej – szczepienia muszą być jednak co roku ponawiane [1, 9].

7. Podsumowanie

Borelioza to bakteryjna choroba zakaźna przenoszona przez kleszcze, wywoływana przez bakterie *Borrelia burgdorferi*. Według danych szacunkowych w USA choroba dotyka 300-500 tys. osób rocznie; w Polsce rocznie odnotowywanych jest ok. 21 tys. zakażeń. Leczenie boreliozy bywa trudne. Obecnie w leczeniu stosowane są antybiotyki o szerokim spektrum działania, które niszczą krętki, lecz są szkodliwe dla mikrobiomu jelitowego. Wciąż poszukuje się skutecznych i bardziej selektywnych metod leczenia skierowanego przeciwko *Borrelia burgdorferi*. Coraz częściej w medycynie odkrywa się przydatność znanych leków w nowych wskazaniach. Przykładem jest zidentyfikowana blisko 70 lat temu higromycyna A, która – według najnowszych danych z 2021 roku – może być przydatna w leczeniu boreliozy i może także przyczynić się do wyeliminowania *Borrelia burgdorferi* ze środowiska.

8. Wnioski

Zalety stosowania higromycyny A w boreliozie obejmują takie aspekty jak: selektywność działania wobec krętków *Borrelia burgdorferi*, możliwość podawania doustnego, brak negatywnego wpływu na mikrobiom jelitowy, brak cytotoksyczności dla ludzkich komórek, bezpieczeństwo dla zwierząt, nieznaczny wzrost oporności krętków na jej działanie. Potencjalne zastosowanie tego antybiotyku może więc dotyczyć zarówno profilaktyki (w przypadku ukąszenia przez kleszcza), jak i leczenia – po zdiagnozowaniu boreliozy. Wydaje się też prawdopodobne, że zastosowanie tego antybiotyku może się przyczynić do eradykacji krętków *Borrelia* ze środowiska i w związku z tym braku zachorowań u ludzi.

Podziękowania

Praca powstała dzięki dofinansowaniu ze środków Instytutu Nauk Medycznych Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie.

Literatura

1. Villanueva M.T., *Rediscovering hygromycin A for Lyme disease treatment*, Nature Review Drug Discovery, 20(12), 2021, s. 896.
2. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, s. 2142-2146.
3. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, *Raport końcowy zawierający trendy i prognozy umieralności i chorobowości z powodu chorób klimatozależnych, a także wnioski i rekomendacje dla jednostek systemu ochrony zdrowia w zakresie adaptacji do zmian klimatu*, https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2021/01/Raport-koncowy_dzialanie-7_z-uwagami-MZ_2020-12-30.pdf [data dostępu: 18.01.2022].
4. Lechowicz-Dyl K., *Od stycznia do połowy maja 2021 r. odnotowano w Polsce 1809 przypadków boreliozy*, Puls Medycyny, 2021, <https://pulsmedycyny.pl/od-stycznia-do-polowy-maja-2021-r-odnotowano-w-polsce-1809-przypadkow-boreliozy-1118043> [data dostępu: 18.01.2022].
5. Nigrovic L.E., Thompson K.M., *The Lyme vaccine: a cautionary tale*, Epidemiology and Infection, 135(1), 2007, s. 1-8.
6. Pancewicz S., Moniuszko-Malinowska A., Garlicki A., Grygorczuk S., Czupryna P., Dunaj J., *Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Standardy Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych*, 2018.

7. Zajkowska J.M., Hermanowska-Szpakowicz T., Grygorczuk S., Kondrusik M., Pancewicz S.A., Czeczuga A., Ciemerych M., *Neuroborelioza*, Polski Przegląd Neurologiczny, 2(1), 2006, s. 13-21.
8. Villanueva M.T., *Rediscovering hygromycin A for Lyme disease treatment*, Nature Reviews. Drug Discovery, 20(12), 2021, s. 896.
9. Leimer N., Wu X., Imai Y., Morrisette M., Pitt N., Favre-Godal Q., Inishi A., Jain S., Caboni M., Leus I.V., Bonifay V., Niles S., Bargabos R., Ghiglieri M., Corsetti R., Krumpoch M., Fox G., Son S., Klepacki D., Polikanov Y.S., Freliche C.A., McCarthy J.E., Edmondson D.G., Norris S.J., D'Onofrio A., Hu L.T., Zgurskaya H.I., Lewis, K., *A selective antibiotic for Lyme disease*, Cell, 184(21), 2021, s. 5405-5418.
10. Gniadek A., Walaszek H., *Choroby odkleszczowe i znaczenie profilaktyki w zapobieganiu zachorowaniom na boreliozę oraz kleszczowe zapalenie mózgu. Tick-borne diseases and the importance of prophylaxis for prevention of borreliosis and tick-borne encephalitis*, Tarnowskie Colloquia Naukowe, 2, 2017, s. 23-42.
11. Takacs C.N., Kloos Z.A., Scott M., Rosa P.A., Jacobs-Wagner C., *Fluorescent proteins, promoters and selectable markers for applications in the Lyme disease Spirochete Borrelia burgdorferi*, Applied and Environmental Microbiology, 84(24), 2018,.
12. Gray J., *The ecology of ticks transmitting Lyme borreliosis. Review*, Experimental and Applied Acarology, 22, 1998, s. 249-258.
13. Cunze S., Glock G., Klimpel S., *Spatial and temporal distribution patterns of tick-borne diseases (Tick-borne Encephalitis and Lyme Borreliosis) in Germany*, PeerJ, 9, 2021, s. 12422.
14. Flisiak R., Szechiński J., *Wybrane zagadnienia chorób zakaźnych, Borelioza z Lyme*, [w:] *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2021.
15. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, *Profilaktyka chorób odkleszczowych (borelioza). Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów*, Raport nr: OT.423.7.2019, Warszawa, maj 2020.
16. Hönig V., Švec P., Marek L., Mrkvička T., Dana Z., Wittmann M.V., Masář O., Szturcová D., Růžek D., Pfister K., Grubhoffer L., *Model of risk of exposure to Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis virus-infected ticks in the border area of the Czech Republic (South Bohemia) and Germany (Lower Bavaria and Upper Palatinate)*, International Journal of Environmental Research and Public Health, 16(7), 2019, s. 1173 [data dostępu: 18.01.2022].
17. von Baehr R., Becker W., Bennefeld H., Berghoff W., El-Mahgary N., Großmann W., Heesch W., Hillscher D., Hopf-Siedel P., Huismans B., Klemann W., Krahl M., Merkel L., Müller K., Neubert U., Nicolaus C., Nolte O., Rosin D., Schwarzbach A., Uebermuth C., Weitkus B., Prautzsch H., *Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme (choroby z Lyme). Wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Boreliozy*, Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V., Jena, Germany 2011.
18. Smoleńska Ż., Matyjasek A., Zdrojewski Z., *Borelioza – najnowsze rekomendacje w diagnostyce i leczeniu*, Forum Reumatologiczne, 2(2), 2016, s. 58-64.
19. Zajkowska J.M., Hermanowska-Szpakowicz T., Grygorczuk S., Kondrusik M., Pancewicz S.A., Czeczuga A., Ciemerych M., *Neuroborelioza*, Polski Przegląd Neurologiczny, 2(1), 2006, s. 13-21.
20. Byrska M., Stańczak A., *Wczesna borelioza – pośrednie metody serologiczne, objawy, badania diagnostyczne pierwszego wyboru, testy point of care*, [w:] Pancewicz S., Moniuszko-Malinowska A., Garlicki A., Grygorczuk S., Czupryna P., Dunaj J., *Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Standardy Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych*, 2018.

21. *Real-time PCR w diagnostyce boreliozy*, <https://www.google.com/url?q=https://boreliozaonline.pl/real-time-pcr-diagnostyce-boreliozy/&sa=D&source=docs&ust=1642423801460045&usg=AOvVaw0oruFdLlruj4NakQE4Mmeu> [data dostępu: 18.01.2022].
22. Bil-Lula I., Matuszek P., Pfeiffer T., Woźniak M., *Lyme borreliosis – the utility of improved real-time PCR assay in the detection of Borrelia burgdorferi infections*, *Advances in Clinical and Experimental Medicine: official organ Wrocław Medical University*, 24(4), 2015, s. 663-670.
23. Kondrusik M., Grygorczuk B., Skotarczak B., Wodecka B., Rymaszewska A., Pancewicz S., Zajkowska J., Swierzbinska R., Hermanowska-Szpakowicz T., *Molecular and serological diagnosis of Borrelia burgdorferi. Infection among patients with diagnosed erythema migrant*, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 14, 2007, s. 209-213.
24. Ivacic K.D., Reed P.D., Mitchell P.D., Ghebranious N., *A LightCycler TaqMan assay for detection of Borrelia burgdorferi sensu lato in clinical samples*, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 57, 2007, s. 137-143.
25. Webber B.J., Burganowski R.P., Colton L., Escobar J.D., Pathak S.R., Gambino-Shirley K.J., *Lyme disease overdiagnosis in a large healthcare system: a population-based, retrospective study*, *Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(10), 2019, s. 1233-1238.
26. Dzierżanowska D., *Antybiotykoterapia praktyczna*, Alfa Medica Press, Bielsko Biała, 2008, s. 140.
27. Murray R.K., Granner D.K., Rodwell V.W., *Biochemia Harpera ilustrowana*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, s. 455.
28. Nakagawa A., Fujimoto T., Omura S., Walsh J.C., Stotish R.L., George B., *Hygromycin A, an antitreponemal substance. II. Therapeutic effect for swine dysentery*, *The Journal of Antibiotics (Tokyo)*, 40, 1987, s. 1627-1635.
29. Tsunoda T., Takeshi M., *Comprehensive natural products III (third edition)*, *Chemistry and Biology*, Elsevier, Amsterdam 2020, s. 553-587.
30. Węgielska I., Suliburska J., *Wpływ leków na mikroflorę jelitową*, *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 7(1), 2016, s. 1-7.
31. Romano K.A., Vivas E.I., Amador-Nogues D., Rey F.E., *Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide*, *mBio*, 6(2), 2015, s. 2481.
32. Czechowicz K., *Nowy antybiotyk daje nadzieję na wyeliminowanie boreliozy*, <https://naukawpolsce.pl/aktualnosci/news%2C89888%2Cnowy-antybiotyk-daje-nadzieja-na-wyeliminowanie-boreliozy.html> [data dostępu: 18.01.2022].

Higromycyna A – przydatność w leczeniu boreliozy i eliminowaniu *B. burgdorferi* ze środowiska

Streszczenie

Borelioza to bakteryjna choroba zakaźna przenoszona przez kleszcze, wywołwana przez bakterie *Borrelia burgdorferi*. W Polsce rocznie odnotowywanych jest ok. 21 tys. zakażeń. Obecnie w leczeniu stosowane są antybiotyki o szerokim spektrum działania, które niszczą krętki, lecz są szkodliwe dla mikrobiomu jelitowego. Wciąż poszukuje się skutecznych i bardziej selektywnych metod leczenia, skierowanych konkretnie przeciwko *Borrelia burgdorferi*. Coraz częściej w medycynie odkrywa się przydatność znanych leków w nowych wskazaniach. Przykładem jest zidentyfikowana blisko 70 lat temu higromycyna A.

Praca na charakter przeglądowy. Przegląd piśmiennictwa naukowego został dokonany z zastosowaniem bazy PubMed NCBI (National Centre of Biotechnological Information) oraz innych źródeł i materiałów związanych z tematem pracy w sposób pośredni lub bezpośredni.

Pierwsza część publikacji dotyczy omawianej choroby, z uwzględnieniem jej obrazu klinicznego, metod diagnostycznych i leczenia. Następnie omówiono doniesienie naukowe z 2021 roku, zgodnie z którym higromycyna A: a) działa selektywnie w stosunku do bakterii Spirochaetes (krętki), b) jest mniej szkodliwa

niż inne antybiotyki dla mikrobiomu jelitowego, c) nie przyczynia się do rozwoju antybiotykoodporności, d) nie działa cytotoksycznie wobec komórek ludzkich – nawet w wysokich dawkach. Być może podawanie higromycyny A w pokarmie zwierzętom, które są rezerwuarami *Borrelia burgdorferi*, pozwoli na wyeliminowanie bakterii ze środowiska. W ostatniej części pracy przedstawiono podsumowanie oraz wnioski. Słowa kluczowe: borelioza, higromycyna A, leczenie

Hygromycin A – usefulness in the treatment of Lyme disease and elimination of *B. burgdorferi* from the environment

Abstract

Lyme disease is an infectious bacterial disease transmitted by ticks, caused by the bacteria *Borrelia burgdorferi*. In Poland, approx. 21 thousand people are registered annually. Infections. Currently, treatment uses broad-spectrum antibiotics that destroy the spirochetes but are harmful to the gut microbiome. Effective and more selective treatments are still being sought, specifically against *Borrelia burgdorferi*. Known drugs are increasingly useful for new indications in medicine. An example is hygromycin A.

Work is a review. The review of the scientific literature was carried out using the PubMed NCBI database (National Center of Biotechnological Information) and other sources and materials related to the topic of work, directly or indirectly.

The first part of the publication deals with the disease in question, taking into account its clinical picture, diagnostic methods and treatment. Then, the scientific report from 2021 was discussed, according to which hygromycin A: a) has a selective effect on Spirochaetes bacteria (spirochetes), b) is less harmful than other antibiotics for the intestinal microbiome, c) does not contribute to the development of antibiotic resistance, d) it is not cytotoxic to human cells – even in high doses. Perhaps feeding hygromycin A in the food to animals that are reservoirs of *Borrelia burgdorferi* will allow them to be eliminated from the environment. The last part of the work presents a summary and conclusions.

Keywords: Borreliosis, Hygromycin A, treatment

Zakażenia wewnątrzszpitalne – analiza wiedzy personelu medycznego z oddziałów intensywnej terapii

1. Wprowadzenie

Zakażenie to wniknięcie do organizmu oraz rozwój w nim biologicznego czynnika chorobotwórczego. Jest to proces patologiczny, który przebiega jako reakcja zapalna na obecność patogenów lub organizmów potencjalnie patogennych w warunkach prawidłowych, w sterylnym płynie ustrojowym. Możemy je podejrzewać klinicznie lub potwierdzić mikrobiologicznie [1, 2].

Do czynników wywołujących zakażenie szpitalne należą wirusy, bakterie, grzyby, priony, pierwotniaki, ale również i pasożyty [3].

Zakażenie nazywamy szpitalnym, jeśli pojawiło się w czasie od 48 do 72 godzin od momentu udzielenia świadczenia medycznego. Dotyczy ono zarówno chorego, jak i pracowników ochrony zdrowia. W przypadku zakażeń o długim okresie inkubacji, takich jak gruźlica, ludzki wirus niedoboru odporności (HIV) czy też wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) lub C (HCV) okres wylegania wynosi od 2 tygodni do wielu lat [4].

Zakażenia szpitalne możemy podzielić na:

- zakażenia egzogenne – spowodowane drobnoustrojami bytującymi w środowisku szpitalnym (np. aparatura, urządzenia sanitarne);
- zakażenia endogenne (oportunistyczne) – spowodowane własną florą bakteryjną chorego, w konsekwencji np. obniżonej odporności [4].

Istotnym problemem oddziałów intensywnej terapii są zakażenia patogenami alarmowymi. Są one wyjątkowo niebezpieczne ze względu na swoją oporność na antybiotyki oraz chemioterapeutyki, która to oporność skutkuje zawężeniem możliwości terapeutycznych. Szczepy wielolekooporne przyczyniają się do licznych, trudnych do leczenia zakażeń, znacząco zwiększających śmiertelność wśród pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii. Inwazyjne procedury oraz nadużywanie antybiotyków sprzyjają utrzymywaniu się oraz rozprzestrzenianiu bakterii opornych w oddziale. Szczególnie niebezpieczne są Enterobakterie, zdolne do wytwarzania karbapenemazy – enzymów rozkładających antybiotyki beta-latamowe, w tym karbapenemy, tzw. leki ostatniej szansy. Jedynym skutecznym lekiem w leczeniu tego typu zakażeń jest kolistyna [5].

Do patogenów izolowanych zaliczamy również szczepy *Streptococcus pneumoniae* odporne na penicylinę, szczepy *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę, a także enterokoki, które zyskały oporność na wankomycynę, linezolid oraz wysokie stężenia aminoglikozydów. Do innych przykładów patogenów alarmowych możemy zaliczyć

¹ xkarolina.kosowska@gmail.com, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie.

² azera@wum.edu.pl, Zakład Podstaw Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

³ mmusiol@wum.edu.pl, Zakład Podstaw Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

m.in. pałeczki niefermentujące – *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* – przyczyniające się często do występowania ognisk epidemicznych w szpitalach. Do przykładów niekorzystnych skutków antybiotykoterapii zaliczamy biegunkę poantybiotykowa oraz rzekomobłoniaste zapalenie jelita, które wywołane jest przez laseczkę *Clostridium difficile* [5].

Kluczowym problem antybiotykoterapii szpitalnej jest leczenie infekcji spowodowanych przez pałeczki jelitowe, zdolne do wytwarzania karbapenemaz. Ich wykrycie zobowiązuje do wdrożenia bezwzględnych procedur kontroli zakażeń, które będą zapobiegać rozprzestrzenianiu się tych patogenów [5].

Podstawowymi postaciami klinicznymi zakażeń występujących na OIT są:

- zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (VAP);
- zakażenie układu moczowego u chorego z cewnikiem w drogach moczowych;
- zakażenie łożyska naczyniowego (krwi) u chorego z cewnikiem w naczyniu centralnym [6].

Według danych zawartych w pracy pogładowej pt. „Problem szpitalnych zakażeń krwi u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii”, opublikowanych w kwartalniku „Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne”, przeprowadzone w 2007 roku Europejskie Badanie Częstości Występowania Zakażeń na Oddziale Intensywnej Terapii (EPIC II, ang. European Prevalence of Infection in Intensive Care), oceniające zagrożenia mikrobiologiczne na OIT, wykazało, że najczęstszymi patogenami wywołującymi zakażenia były bakterie Gram-ujemne – 62%, następnie drobnoustroje Gram-dodatnie – 47%, natomiast 17% to infekcje grzybicze. Badanie przeprowadzono w 75 krajach z całego świata, na 1265 oddziałach intensywnej terapii. Wśród bakterii Gram-ujemnych dominował *Pseudomonas* spp. (20%), natomiast najczęstszą odnotowaną bakterią Gram-dodatnią był *Staphylococcus aureus* (21%) [3].

Dane opublikowane w wyżej wymienionym kwartalniku wskazują również na częstość zakażeń występujących na OIT. Najczęstszymi z nich są zakażenia wywołujące zapalenie płuc, a tuż po nich zakażenia krwi, zakażenia dróg moczowych oraz zakażenia miejsca operowanego [3].

Skóra jest pierwszą i najważniejszą barierą, która pozwala ograniczyć rozwój drobnoustrojów. Ręce personelu medycznego stanowią główne źródło szerzenia się zakażeń wewnątrzszpitalnych, dlatego właściwa ich higiena jest najlepszą metodą zapobiegania przenoszeniu patogenów pomiędzy pracownikami ochrony zdrowia a pacjentami. W ograniczeniu rozprzestrzeniania się zakażeń istotną rolę spełnia właściwa dekontaminacja skóry rąk, a także prawidłowe stosowanie rękawiczek ochronnych [7, 8].

Higieniczne mycie rąk to pierwsza linia obrony przed licznymi wirusami i bakteriami. Zabieg ten polega na zmyciu z powierzchni skóry rąk zabrudzeń, częściowo eliminując z niej florę przejściową i stałą [8].

Niewłaściwa higiena rąk jest główną przyczyną zakażeń związanych z opieką zdrowotną, odpowiada za szerzenie się szczepów wieloantybiotykoopornych, a także sprzyja powstawaniu ognisk epidemiologicznych [9].

Zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez World Health Organization higieniczne mycie rąk przy użyciu mydła i wody powinno być wykonywane w przypadku, gdy:

- ręce zostaną zabrudzone, zanieczyszczone krwią czy też innymi płynami ustrojowymi;

- podejrzewane jest lub potwierdzone zostanie zakażenie organizmami przetrwalnikującymi, m.in. *Clostridium difficile*.

Do skuteczniejszych metod walki z drobnoustrojami zaliczamy odkażanie rąk, tzw. dezynfekcję. Czas trwania procedury dezynfekcji rąk powinien wynosić 20-30 sekund.

Mając bezpośredni kontakt z pacjentem, w czasie którego możemy oczekiwać, że dojdzie do kontaktu z krwią, płynami ustrojowymi czy też zostanie naruszona ciągłość skóry – należy zawsze stosować rękawice ochronne. Nie zastępują one higieny rąk, ale właściwie używane stanowią skuteczną barierę dla zakażeń związanych z opieką zdrowotną, tym samym zwiększając bezpieczeństwo personelu medycznego, jak i pacjentów [9].

Na oddziale intensywnej terapii pacjenci poddawani są licznym inwazyjnym procedurom, które nie są pozbawione efektów niepożądanych. Specyfika oddziału wpływa na występowanie wieloopornych szczepów licznych gatunków bakterii, a zakażenia szpitalne występują u 40-50% hospitalizowanych chorych. Pacjenci przebywający na oddziałach intensywnej terapii narażeni są na szpitalne zapalenie płuc (HAP), które to zapalenie często występuje u hospitalizowanych wentylowanych mechanicznie. Definiowane jest ono jako zapalenie płuc u chorego niezaintubowanego w chwili przyjęcia, które wystąpiło po upływie 48 godzin od momentu przyjęcia do szpitala. Zapalenie płuc związane z mechaniczną wentylacją płuc (VAP) to zapalenie płuc, które wystąpiło po upływie 48 godzin od momentu rozpoczęcia inwazyjnej wentylacji mechanicznej [10, 11].

Za wystąpienie szpitalnego zapalenia płuc oraz zapalenia płuc związanego z wentylacją odpowiedzialne są tlenowe pałeczki Gram-ujemne, tj. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* i gatunki z rodzaju *Acinetobacter* oraz gronkowce Gram-dodatnie, tj. *Staphylococcus aureus*. Flora bakteryjna jamy ustnej i płytek nazębnych zawiera bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne, a także grzyby. Drobnoustroje te, przeniesione do układu oddechowego, mogą wywołać odrespiratorowe zapalenie płuc, dlatego kluczowym elementem pracy zespołu terapeutycznego jest minimalizacja takich zakażeń poprzez m.in. prowadzenie kompleksowej higieny jamy ustnej, która odgrywa szczególną rolę w profilaktyce zakażeń płucnych [12, 13].

Leczenie szpitalnego zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną jest bardzo trudne, kosztowne i wiąże się z dużą śmiertelnością chorych hospitalizowanych. Chlorheksydyna stosowana do toalety jamy ustnej należy do najskuteczniejszych preparatów w jej dezynfekcji oraz usuwaniu płytki nazębnej. Niepodważalna jest także skuteczność chlorheksydyny w obniżeniu częstości występowania VAP. Brak skutecznej i kompleksowej higieny jamy ustnej u chorego zaintubowanego w czasie od 24 do 48 godzin prowadzi do kolonizacji jamy ustnej drobnoustrojami Gram-ujemnymi. W ciągu 72 godzin na zębach zaczyna tworzyć się płytka nazębna oraz twarde złogi bakteryjne. Leki sedatywne oraz dotchawicza wentylacja mechaniczna prowadzą do zahamowania i zablokowania naturalnych, prawidłowych mechanizmów obronnych chorego. Dzieje się to w wyniku fizycznej obecności rurki dotchawiczej, która blokuje śluzowo-rzęskowy mechanizm oczyszczania, prowadzi do zahamowania odruchu kaszlowego, zablokowania fagocytozy w pęcherzykach oraz jest bezpośrednią drogą dostępu drobnoustrojów do płuc w wyniku odsysania wydzieliny z drzewa oskrzelowego. U chorych sedowanych i zaintubowanych dochodzi do zmniejszenia bądź też całkowitego zaniku produkcji śliny, która sprzyja usuwaniu drobnoustrojów. Czynniki powodującymi zmniejszenie jej produkcji są leki, m.in. haloperidol, morfina,

furosemid oraz benzodiazepiny, a także zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i brak spożywania płynów. Nadmierne uszczelnienie mankietu rurki dotchawiczej może wywołać ognisko zapalne oraz wzrost patogenów. Drobnoustroje przedostają się do dolnych dróg oddechowych zwykle poprzez aspirację z ustnej części gardła bądź wydzieliny wokół mankietu rurki dotchawiczej, w wyniku czego płuca zostają zainfekowane przez patogeny. Ten cykl infekcji oraz rozmnażania się drobnoustrojów powtarza się. Jeśli bakterie pokonają obronę przeciwbakteryjną organizmu, u chorego dojdzie do rozwinięcia się odrespiratorowego zapalenia płuc [12, 13].

U chorych wentylowanych mechanicznie higiena jamy ustnej powinna być wykonywana codziennie i obejmować:

- odsysanie jamy ustnej i dróg oddechowych – u chorych wentylowanych powyżej czterech dni, a w szczególności u pacjentów zakażonych, należy stosować zamknięte systemy do odsysania, które zapobiegają przeniesieniu infekcji. Jest to szczególnie istotne u hospitalizowanych z rozpoznaniem zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), u których każdorazowe rozłączenie układu oddechowego prowadzi do utraty wartości dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego (PEEP) oraz zapadania się pęcherzyków płucnych, co często skutkuje natychmiastowym spadkiem saturacji. Odsysanie wydzieliny z okolicy podgłośniowej przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia VAP, dlatego jeśli jest taka możliwość, zaleca się stosowanie tej metody;
- ocenę wstępną – kontrola warg, języka, zębów oraz śliny;
- pozycję półleżącą – pozycja półleżąca Semi-Flower's (30-45°) zapobiega aspiracji treści do dróg oddechowych, szczególnie u osób żywionych enteralnie;
- mechaniczne usuwanie płytki nazębnej – powierzchnie zębów, dziąseł oraz języka powinno się szczotkować poprzez wykonywanie krótkich, okrężnych ruchów, co najmniej dwa razy dziennie;
- Ciśnienie w mankiecie rurki intubacyjnej – aby zapobiec przedostawaniu się bakterii występujących wokół mankieta rurki do dolnych dróg oddechowych, w mankiecie powinno być utrzymywanie ciśnienie od 20 mmHg do 30 mmHg;
- żywienie – zaleca się stosowanie żywienia enteralnego, które zapobiega zanikowi kosmków jelitowych [12].

Pielęgnacja jamy ustnej oraz dróg oddechowych jest niezbędna w sprawowaniu kompleksowej opieki u chorych wentylowanych mechanicznie. Przyczynia się do minimalizacji częstości powikłań związanych z wentylacją, m.in. zmniejsza występowanie odrespiratorowego zapalenia płuc u hospitalizowanych. Profilaktyka VAP powinna obejmować przede wszystkim edukację oraz ćwiczenia praktyczne, uświadamiające personelowi medycznemu ogrom problemu zakażeń, a tym samym celowość i istotę podejmowanych procedur [11].

Cewnikowanie żył obwodowych to bardzo częsta procedura stosowana w szpitalach, dzięki której możliwe jest bezpieczne podawanie wielu leków, przetaczanie płynów nawadniających czy produktów krwiopochodnych. Mimo wdrożenia do praktyki klinicznej nowoczesnych procedur inwazyjnych, stosowania najnowocześniejszej aparatury medycznej oraz licznych środków dezynfekcyjnych – istnieje ryzyko wystąpienia zakażenia krwi. Podstawowym czynnikiem przyczyniającym się do wystąpienia infekcji odcewnikowych jest fizjologiczna flora bakteryjna kolonizująca skórę chorego. Uzyskanie dostępu naczyniowego wiąże się z przerwaniem ciągłości skóry, dlatego

kluczowa jest dokładna dezynfekcja miejsca wkłucia przed wprowadzeniem cewnika obwodowego, jego prawidłowa pielęgnacja oraz właściwa stabilizacja kaniuli. Zgodnie z wytycznymi, które zostały opracowane przez Centres for Disease Control and Prevention (CDC), czas utrzymania cewnika obwodowego w naczyniu powinien wynosić od 72 do 96 godzin, co pozwala zminimalizować ryzyko wystąpienia stanu zapalnego żył obwodowych. W przypadku, gdy zostanie zaobserwowany stan zapalny wkłucie należy niezwłocznie usunąć [14, 15].

Ważnym elementem pielęgnowania linii naczyniowej jest opatrunek, który ochrania miejsce wkłucia. Jedną z najkorzystniejszych opcji jest korzystanie ze sterylnych, przezroczystych, półprzepuszczalnych opatrunków, stosowanych głównie w sytuacji wkłuc centralnych. Do takich możemy zaliczyć m.in. bakteriobójczy opatrunek firmy Tegaderm. Zapewnia on ochronę antybakteryjną, pozwala kontrolować miejsce wprowadzenia kaniuli, a także umożliwia stabilizację cewnika. Opatrunek tego rodzaju powinien być zmieniany co 7 dni oraz zawsze, gdy jest nieszczelny, wilgotny bądź zabrudzony [15].

Każda placówka ochrony zdrowia powinna powołać organy odpowiedzialne za nadzorowanie sytuacji epidemiologicznej w danym zakładzie [16].

Należą do nich: Zespół Kontroli Zakażeń (ZKZ) oraz Komitet Kontroli Zakażeń (KKZ) – sprawujący nadzór nad zakażeniami w sposób ciągły, gdzie szczególnie ważna jest wzajemna współpraca wszystkich jego członków.

W jego skład wchodzi:

- lekarz jako przewodniczący zespołu;
- pielęgniarka lub położna jako specjalista do spraw epidemiologii, w liczbie nie mniejszej niż 1 na 200 łóżek szpitalnych;
- diagnosta laboratoryjny jako specjalista do spraw mikrobiologii [16].

Obszary działania ZKZ powinny dotyczyć tworzenia systemu zapobiegania, a także zwalczania zakażeń szpitalnych, prowadzenia kontroli wewnętrznej wraz z prezentacją wyników oraz wniosków kierownikowi szpitala i komitetowi zakażeń szpitalnych, edukacji w zakresie kontroli zakażeń szpitalnych wśród personelu, prowadzenia konsultacji podejrzanych lub osób z rozpoznanym zakażeniem/chorobą zakaźną [16].

Komitet Kontroli Zakażeń (KKZ) – będący wewnętrzną jednostką nadzorczą, a także doradcą dla Zespołu Kontroli Zakażeń – odpowiedzialny jest m.in. za akceptowanie lub odrzucanie raportów ZKZ oraz zatwierdzanie budżetu. Komitet podejmuje także decyzje wpływające w sposób strategiczny na funkcjonowanie programu kontroli zakażeń. W skład KKZ wchodzi przewodniczący – dyrektor naczelny/zastępca ds. medycznych, członkowie ZKZ oraz kierownicy jednostek szpitala [16].

Funkcjonujący w Polsce system pasywny polega głównie na biernej obserwacji – brak w nim wiarygodnych analiz, informacji zwrotnych oraz aktywnych działań. Istotnym problemem są braki kadrowe oraz infrastruktura szpitali – głównie niewystarczająca liczba tzw. izolatek. Gwałtowne rozprzestrzenianie się szczepów *Clostridium difficile*, a także ogniska epidemiczne powodowane przez szczepy *Klebsiella pneumoniae* wytwarzające karbapenemazy i pałeczki niefermentujące, stanowią przykład nieprawidłowości systemów kontroli zakażeń szpitalnych. Skuteczne systemy kontroli mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia infekcji o 55-70%. Najważniejszym elementem efektywnego programu kontroli zakażeń jest wyszkolony personel, a edukacja ma na celu zmianę jego zachowania na zgodne z przyjętymi procedurami szpitalnymi. Bardzo

istotne jest także skuteczne monitorowanie zakażeń i funkcjonowanie procedur ich profilaktyki [16].

Aby skutecznie minimalizować rozprzestrzenianie się zakażeń wewnątrzszpitalnych, każdy zakład opieki zdrowotnej powinien określić kluczowe działania, które należy wdrożyć w oparciu o czynniki ryzyka zakażeń, obecną sytuację epidemiologiczną, analizę ekonomiczną, a także możliwości organizacyjne [17].

2. Cel Pracy

Celem badań była ocena wiedzy personelu medycznego pracującego na oddziałach intensywnej terapii na temat zakażeń wewnątrzszpitalnych.

3. Materiał i metody

Do grupy badanej zaliczono 146 osób personelu medycznego – 84 pielęgniarki oraz 62 lekarzy pracujących na oddziałach intensywnej terapii (zlokalizowanych na terenie Warszawy), którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Materiał badawczy został zebrany przy pomocy metody sondażu diagnostycznego, z wykorzystaniem autorskiego kwestionariusza ankiety. Opracowano go na podstawie najnowszych doniesień naukowych dotyczących tematyki zakażeń szpitalnych. Kwestionariusz został podzielony na dwie części. Pierwsza z nich odnosiła się do ogólnych informacji na temat respondenta i pozwoliła scharakteryzować badaną grupę: stanowisko pracy, wykształcenie, staż pracy w zawodzie oraz charakter szpitala, w którym respondenci są zatrudnieni. Druga to zasadnicza część ankiety, składająca się z 20 pytań zamkniętych jednokrotnego wyboru. Ta część, związana bezpośrednio z tematem pracy, dotyczyła wiedzy na temat zakażeń szpitalnych. Analizę wiedzy personelu medycznego na temat zapobiegania zakażeniom wewnątrzszpitalnym przeprowadzono w oparciu o siedem pytań dotyczących profilaktyki zakażeń. Pytania dotyczyły zapobiegania zapaleniu płuc związanego z wentylacją mechaniczną, higienicznego mycia rąk, czasu trwania procedury higieny rąk, najskuteczniejszego sposobu usunięcia sporów *Clostridium difficile*, stosowania niesterylnych rękawiczek ochronnych, czasu utrzymania kaniuli obwodowej oraz częstości zmiany opatrunku przezroczystego. Poziom wiedzy personelu medycznego na temat niebezpiecznych patogenów alarmowych badano na podstawie czterech pytań dotyczących definicji patogenów alarmowych oraz ich przedstawicieli, a także umiejętności rozszyfrowania skrótu MRSA oraz VRE. Uzyskane przez respondentów wyniki zostały zliczone pod względem ilościowym, a następnie zilustrowane w tabelach lub/i wykresach.

Analizę ilościową i jakościową wyników badań przeprowadzono i opracowano przy pomocy arkusza kalkulacyjnego Microsoft Office Excel 2013 oraz pakietu IBM SPSS Statistics 25. Przy jego użyciu wykonano analizy częstości, analizę podstawowych statystyk opisowych, testy Kołmogorowa-Smirnowa, testy Kruskala-Wallisa, testy *U* Manna-Whitneya oraz analizy korelacji rangowej ρ Spearmana. Za poziom istotności uznano klasyczny próg $\alpha = 0,05$.

Obliczono podstawowe statystyki opisowe badanych zmiennych ilościowych wraz z testami Kołmogorowa-Smirnowa sprawdzającymi normalność rozkładów badanych zmiennych. Wszystkie badane rozkłady były odmienne od rozkładu Gaussa. W takiej sytuacji postanowiono, że w niniejszej analizie wykonywane będą analizy statystyczne przy użyciu testów nieparametrycznych.

Badanie zostało przeprowadzone w okresie od 06.01.2021 r. do 29.03.2021 r. Ankieta miała charakter anonimowy, a udział w badaniu był dobrowolny. Wypełnienie ankiety było równoznaczne ze zgodą na udział w badaniu. Kryterium włączenia do badań było posiadanie prawa wykonywania zawodu lekarza bądź pielęgniarki oraz aktualna praca na oddziale intensywnej terapii na terenie warszawskich szpitali. Badanie zostało przeprowadzone osobiście, w formie elektronicznej, z wykorzystaniem Formularza Google. Każdemu z pytań przyporządkowano właściwą punktację. Prawidłowej odpowiedzi przypisano 1 punkt, nieprawidłowej natomiast 0 punktów. Kwestionariusz udostępniano sukcesywnie w 11 grupach mieszczących się na portalach społecznościowych, których członkami byli respondenci zaliczani do kryterium włączenia. Ankieta nie została zakwalifikowana z powodu nieprawidłowego wypełnienia.

4. Charakterystyka badanej grupy

W badaniu udział wzięło 146 osób personelu medycznego, z czego większość (57,5%) stanowiły pielęgniarki. Lekarze stanowili 42,5% badanej grupy.

W grupie badanego personelu medycznego najwięcej pielęgniarek posiadało licencjat pielęgniarstwa bez posiadanej specjalizacji (18,5%), natomiast w przypadku personelu lekarskiego najliczniejszą grupą byli lekarze posiadający specjalizację (24%).

Większość badanych to osoby ze stażem pracy w zawodzie poniżej 5 lat (34,9%), najmniej liczną grupą były osoby z ponad 30-letnim doświadczeniem w pracy zawodowej (2,7%).

Ponad połowa respondentów to personel medyczny pracujący w szpitalach klinicznych (67,1%). Najmniej badanych jest zatrudnionych w szpitalach miejskich (8,2%).

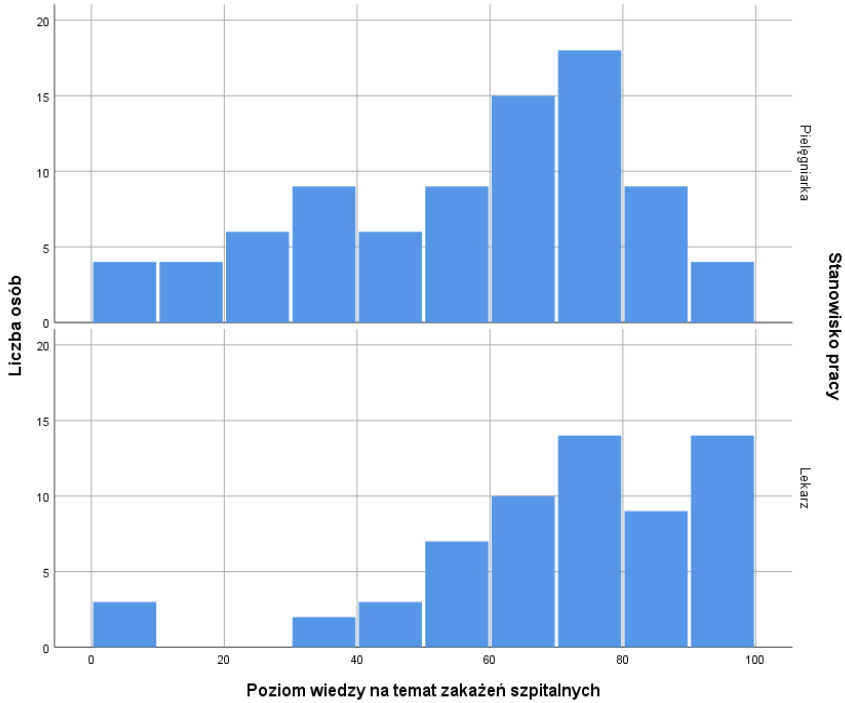
5. Wyniki badań

Do oceny poziomu wiedzy personelu medycznego na temat zakażeń wewnątrzszpitalnych przeanalizowano wyniki uzyskane na skali wiedzy o zakażeniach szpitalnych w oparciu o wszystkie pytania ankietowe. Hipotetycznie wyniki mieszczą się w przedziale od 0 do 20 punktów. Wyniki te przeliczono na skalę procentową, 0% oznaczało brak wiedzy (nieprawidłowe odpowiedzi na wszystkie postawione pytania), zaś 100% oznaczało udzielenie prawidłowej odpowiedzi na wszystkie postawione pytania. W badaniu brało udział 146 osób – 84 pielęgniarki i 62 lekarzy. Wyniki przedstawiono na rysunku 1 (w obu podgrupach).

Uzyskane wyniki są bardzo ciekawe. Choć w obu grupach najczęściej notowane są wyniki z przedziału od 70 do 80% poprawnych odpowiedzi, w przypadku lekarzy wyniki poniżej 50% pojawiały się skrajnie rzadko. Wyraźnie też wyróżniają się trzy osoby, które cechowały się skrajnie niskim poziomem wiedzy – od 0 do 10% poprawnych odpowiedzi. W przypadku pielęgniarek nie obserwuje się tak wyraźnego punktu odcięcia – wyniki wskazujące na niski poziom wiedzy odnotowano u około 1/3 wszystkich respondentów. Średni poziom wiedzy w grupie lekarzy wynosił 69,92%, zaś w grupie pielęgniarek 54,64%.

Następnie zweryfikowano, które konkretnie pytania okazały się dla badanych osób trudne bądź łatwe. Sprawdzone więc procent prawidłowych i nieprawidłowych odpowiedzi z poziomu wiedzy na temat zakażeń wewnątrzszpitalnych (rys. 2). Największą trudność sprawiało pytanie: „Jaki czas powinna wynosić, zgodnie z wymogami Centrum Kontroli i Prewencji Chorób, częstość zmiany opatrunku przezroczystego, np.

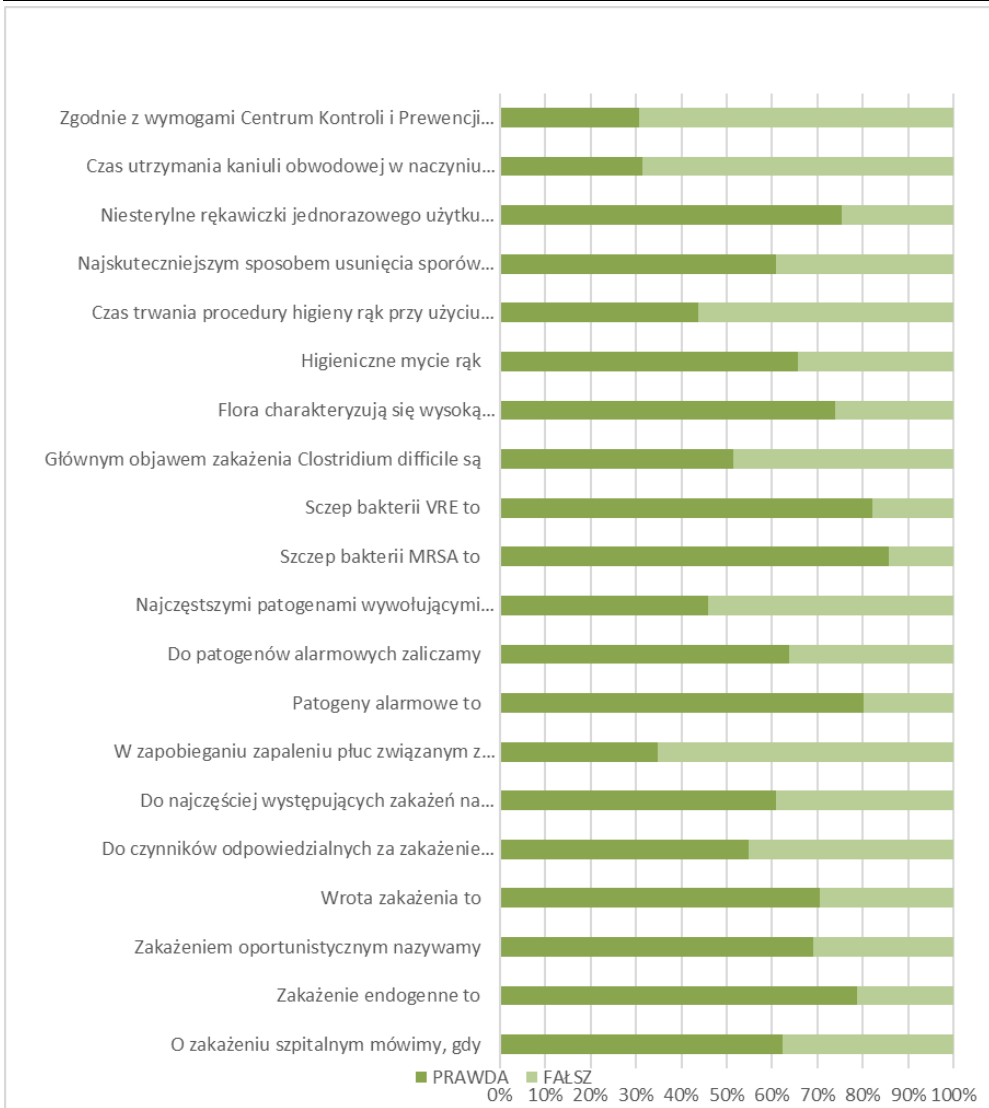
Tegaderm – jedynie 31% odpowiedzi było prawidłowych. Niewiele lepszy wynik odnotowano dla pytania o czas utrzymania kaniuli obwodowej w naczyniu. Z kolei najczęściej prawidłowych odpowiedzi, bo aż 86% udzielono na pytanie o to, czym jest szczep bakterii MRSA. Niewiele mniejszy odsetek prawidłowych odpowiedzi odnotowano w przypadku pytań o szczep bakterii VRE, patogeny alarmowe i zakażenie endogenne.



Rysunek 1. Poziom wiedzy personelu medycznego na temat zakażeń szpitalnych; źródło: badania własne

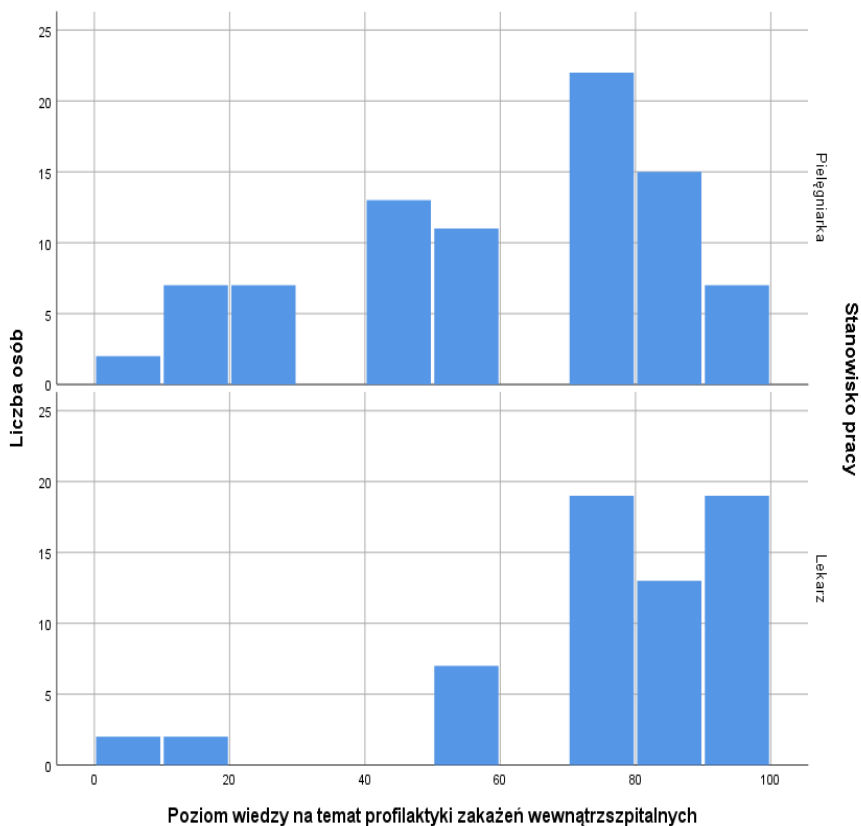
Następnie sprawdzono, czy lekarze i pielęgniarki potrafią zapobiegać zakażeniom wewnątrzszpitalnym, stosując prawidłowe zasady profilaktyki (rys. 3). W grupie pielęgniarek można wyróżnić trzy podgrupy. Pierwsza posiadała niską wiedzę na poziomie od 0 do 30%, kolejna osiągnęła wynik przeciętny od 40 do 60%, natomiast ostatnia wynik wysoki od 70 do 90%. Co ciekawe, grupy te były rozłączne – nie odnotowano żadnych osób uzyskujących wyniki z przedziału od 30 do 40% i od 60 do 70%.

W grupie lekarzy, podobnie jak w przypadku wcześniej prezentowanego poziomu wiedzy pielęgniarek, także i tym razem można łatwo wyznaczyć trzy podgrupy osób, choć dwie z nich były zdecydowanie mniej liczne. Pierwsza nie posiadała żadnej wiedzy bądź miała ją bardzo niską, druga charakteryzowała się wynikami nieco poniżej przeciętnej, z przedziału od 50 do 60% poprawnych odpowiedzi, zaś ponad 40 osób uzyskało zadowalające wyniki na poziomie 70-100%. Średni poziom wiedzy w grupie lekarzy wynosił 77,42 procenta, zaś w grupie pielęgniarek 60,03 procenta.

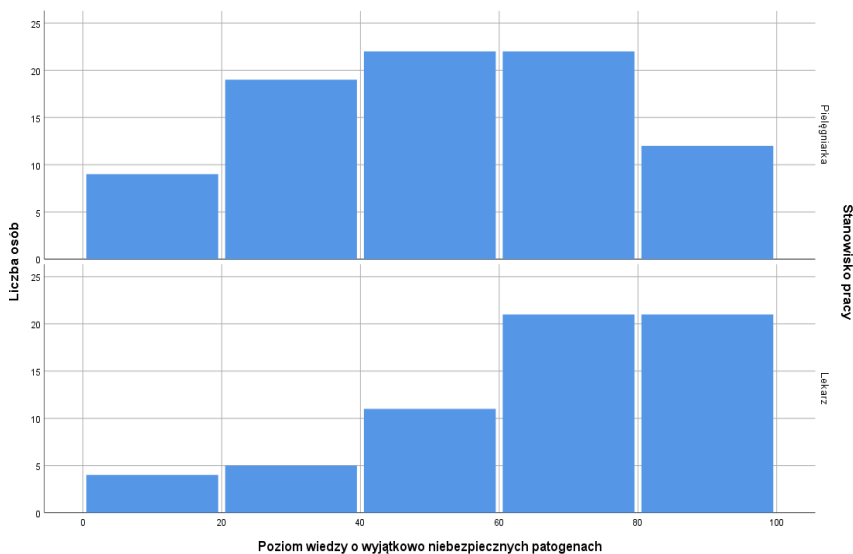


Rysunek 2. Udział prawidłowych odpowiedzi na pytania badające poziom wiedzy na temat zakażeń szpitalnych; źródło: badania własne

W kolejnym kroku postanowiono zbadać, czy personel medyczny potrafi wskazać wyjątkowo niebezpieczne patogeny alarmowe, mechanizmy ich oporności oraz główne szczepy odporne (rys. 4). Zarówno w grupie pielęgniarek, jak i lekarzy poziom wiedzy był silnie zróżnicowany. W obydwu grupach najwięcej osób uzyskiwało wyniki na poziomie od 60 do 80%, co wskazuje na zadowalający poziom wiedzy, jednakże w grupie pielęgniarek równie licznie notowano osoby uzyskujące od 40 do 60%, zaś w grupie lekarzy osoby uzyskujące wyniki z przedziału od 80 do 100%. Udział pielęgniarek o niskim i bardzo niskim poziomie wiedzy był większy niż w grupie lekarzy – średni poziom wiedzy w grupie lekarzy wynosił 70,16 proc, zaś w grupie pielęgniarek 52,68 proc.



Rysunek 3. Poziom wiedzy personelu medycznego na temat profilaktyki zakażeń wewnątrzszpitalnych; źródło: badania własne



Rysunek 4. Poziom wiedzy personelu medycznego na temat zakażeń wewnątrzszpitalnych; źródło: badania własne

W kolejnym kroku sprawdzono, czy wiedza personelu medycznego zależy od rodzaju szpitala, w którym pracowali respondenci. Ze względu na nierównoliczne grupy wykonano testy Kruskala-Wallisa. Nie odnotowano jednak wyniku istotnego statystycznie. Należy więc przyjąć, że poziom wiedzy personelu medycznego nie zależał w znaczący sposób od rodzaju szpitala, w którym osoby badane były zatrudnione.

Następnie przeanalizowano różnice w poziomie wiedzy na temat zakażeń szpitalnych a wykształceniem lekarzy. Zbadano zależność między wykształceniem lekarzy a ich wiedzą. Porównano więc osoby ze specjalizacją i bez specjalizacji. Ze względu na znaczną nierównoliczność porównywanych grup wykonano test *U* Manna-Whitneya. Nie odnotowano jednak wyników istotnych statystycznie. Należy więc przyjąć, że poziom wiedzy o zakażeniach szpitalnych nie był w znaczący sposób powiązany z posiadaniem przez lekarzy specjalizacji.

Następnie sprawdzono, czy zachodzi związek między stażem pracy a poziomem wiedzy na temat zakażeń szpitalnych. Wykonano analizę korelacji rangowej ρ Spearmana, która jednak nie okazała się być istotna statystycznie, $\rho = 0,12$; $p = 0,355$. Należy więc przyjąć, że poziom wiedzy o zakażeniach szpitalnych nie był znacząco powiązany ze stażem pracy przebadanych lekarzy.

W kolejnym kroku sprawdzono, czy istnieje zależność między stażem pracy oraz wykształceniem pielęgniarek a ich wiedzą na tematy zakażeń szpitalnych. Zbadano zależność między wykształceniem pielęgniarek a ich wiedzą. Wykonano analizę korelacji rangowej ρ Spearmana, która jednak nie okazała się być istotna statystycznie, $\rho = -0,19$; $p = 0,089$. Należy więc przyjąć, że poziom wiedzy o zakażeniach szpitalnych nie był w znaczący sposób powiązany z poziomem wykształcenia przebadanych pielęgniarek.

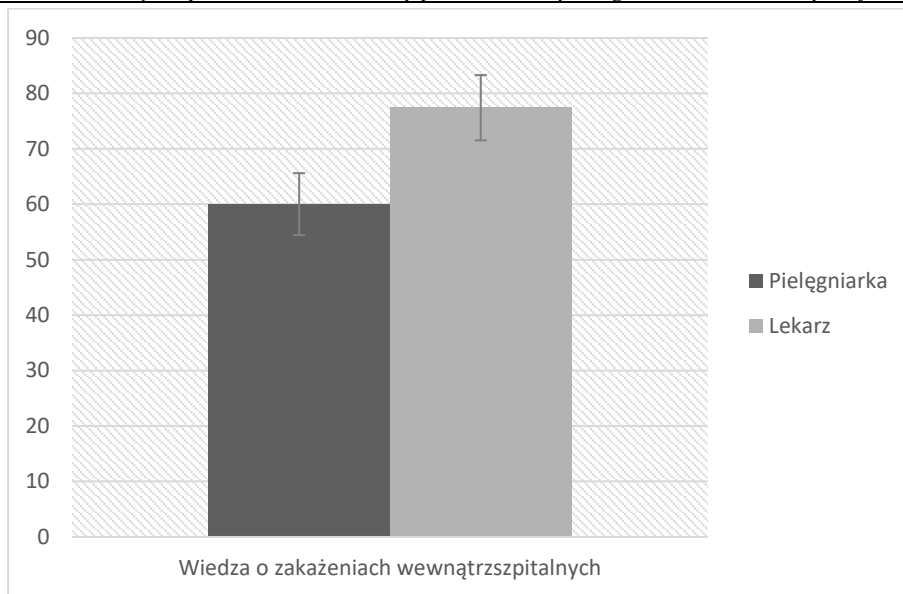
Następnie sprawdzono, czy zachodzi związek między stażem pracy a poziomem wiedzy na temat zakażeń szpitalnych. Wykonano analizę korelacji rangowej ρ Spearmana, która jednak nie okazała się być istotna statystycznie, $\rho = -0,10$; $p = 0,382$. Należy więc przyjąć, że poziom wiedzy o zakażeniach szpitalnych nie był w znaczący sposób powiązany ze stażem pracy przebadanych pielęgniarek.

W kolejnym kroku sprawdzono, czy lekarze oraz pielęgniarki potrafią zapobiegać zakażeniom wewnątrzszpitalnym, stosując prawidłowe zasady ich profilaktyki. Ze względu na znaczną nierównoliczność porównywanych grup wykonano testy *U* Manna-Whitneya (tab. 1). Odnotowano wynik istotny statystycznie. Wyższy wynik odnotowano w grupie lekarzy, co oznacza, że grupa ta cechowała się większą skutecznością zapobiegania zakażeniom wewnątrzszpitalnym. Siła odnotowanego efektu była umiarkowanie duża, na co wskazuje wartość współczynnika *r*. Wyniki zestawiono na rysunku 5.

Tabela 1. Zapobieganie zakażeniom wewnątrzszpitalnym w grupie lekarzy i pielęgniarek

	Pielęgniarka (n = 84)		Lekarz (n = 62)		<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>				
Poziom wiedzy na temat profilaktyki zakażeń wewnątrzszpitalnych	60,03	26,12	77,42	23,64	1551,5	-4,25	<0,001	0,35

n – liczba badanych; *M* – średnia; *SD* – odchylenie standardowe; *U* – wynik testu *U* Manna-Whitneya, *Z* – wynik testu *Z* dla testu Manna-Whitneya; *p* – poziom istotności; *r* – współczynnik korelacji.
Źródło: badania własne.



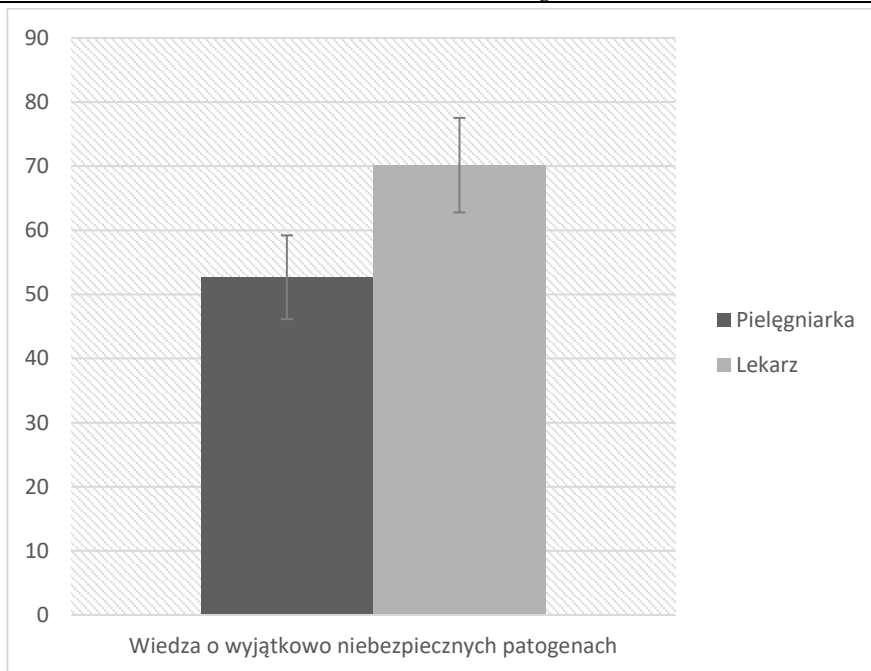
Rysunek 5. Zapobieganie zakażeniom wewnątrzszpitalnym w grupie lekarzy i pielęgniarek; źródło: badania własne

W ostatnim kroku sprawdzono, czy lekarze oraz pielęgniarki potrafią wskazać wyjątkowo niebezpieczne patogeny alarmowe, mechanizmy ich oporności oraz główne szczepy odporne. Ze względu na znaczną nierównoliczność porównywanych grup wykonano test U Manna-Whitneya (tab. 2). Odnotowano wynik istotny statystycznie. Wyższy wynik odnotowano w grupie lekarzy, co oznacza, że grupa ta posiadała większą wiedzę na temat wyjątkowo niebezpiecznych patogenów alarmowych. Siła odnotowanego efektu była umiarkowanie duża, na co wskazuje wartość współczynnika r . Wyniki zestawiono na rysunku 6.

Tabela 2. Wiedza na temat wyjątkowo niebezpiecznych patogenów alarmowych

	Pielęgniarka (n = 84)		Lekarz (n = 62)		U	Z	p	r
	M	SD	M	SD				
Wiedza o wyjątkowo niebezpiecznych patogenach	52,68	30,56	70,16	29,63	1749,5	-3,48	0,001	0,29

n – liczba badanych; M – średnia; SD – odchylenie standardowe; U – wynik testu U Manna-Whitneya; Z – wynik testu Z dla testu Manna-Whitneya; p – poziom istotności; r – współczynnik korelacji.
Źródło: badania własne.



Rysunek 6. Wiedza na temat wyjątkowo niebezpiecznych patogenów alarmowych; źródło: badania własne

6. Dyskusja

Poziom wiedzy personelu medycznego w obszarze zakażeń wewnątrzszpitalnych jest kluczowym elementem mającym wpływ na zdrowie i życie chorych, a także samego personelu sprawującego opiekę nad pacjentami. Wiedza medyków w tym zakresie oddziałuje na jakość oraz bezpieczeństwo udzielanych świadczeń [18].

W literaturze możemy znaleźć liczne publikacje dotyczące ogólnej wiedzy pielęgniarek z zakresu zakażeń wewnątrzszpitalnych przenoszonych drogą kontaktową (bez względu na oddział, w którym pracują) oraz wiele badań związanych z higieną rąk wśród personelu medycznego. Zdecydowanie mniej jest natomiast badań przeprowadzonych bezpośrednio wśród pielęgniarek pracujących na oddziałach intensywnej terapii, dotyczących ich wiedzy oraz profilaktyki w zakresie zakażeń szpitalnych, a żadne z odnalezionych publikacji nie dotyczyły wiedzy na ten temat personelu lekarskiego pracującego na OIT.

Doniesienia innych autorów oraz dostępna literatura dotycząca oceny wiedzy personelu medycznego odnośnie do zakażeń szpitalnych dowodzą, że medycy wykazują zróżnicowaną wiedzę w tym obszarze. Wiedza ta idzie w parze z poziomem wykształcenia oraz długością stażu pracy osób badanych. Kołpa i wsp. dowiedli w swoich badaniach wśród pielęgniarek, lekarzy i sanitariuszek, że poziom wiedzy respondentów zależał od wykształcenia oraz stażu pracy – najwyższy poziom wiedzy prezentowali pracownicy z wyższym lub średnim wykształceniem, najniższy – badani z wykształceniem zawodowym. Najniższym poziomem wiedzy wykazywali się badani z tytułem zawodowym lekarza medycyny. Zbliżony był natomiast poziom wiedzy respondentów z tytułem zawodowym magistra pielęgniarstwa, licencjata pielęgniarstwa lub pielęgniarki dyplomowanej [18]. Badania Chwedoruk i wsp. wśród pielęgniarek z wykształ-

ceniem wyższym oraz średnim zawodowym także wykazały, że poziom wiedzy badanych osób zależy od stopnia posiadanego wykształcenia – wyższy poziom wiedzy prezentowały pielęgniarki z wyższym wykształceniem. Nie jest to jednak zadowalający poziom [19]. W badaniach Niemczyk i wsp. na temat VAP, przeprowadzonych wśród pielęgniarek pracujących na oddziałach intensywnej terapii, respondenci z krótszym stażem pracy posiadali mniejszą wiedzę w zakresie omawianej kwestii. Badania te również potwierdziły, że im większe doświadczenie zawodowe pielęgniarek, tym także większy poziom wiedzy na temat zapobiegania odrespiratorowemu zapaleniu płuc u chorych wentylowanych mechanicznie [20]. Jarosik i wsp. w swoich badaniach także zaobserwowali zależność między wiedzą badanych pielęgniarek a ich wykształceniem i stażem pracy – najliczniejsza grupa respondentów respektujących i stosujących się do zasad higieny rąk prezentowała wykształcenie wyższe oraz dłuższy staż pracy od pozostałych [21]. Co zaskakujące, analiza badań własnych nie potwierdza doniesień innych autorów. Nie wykazuje ona zależności pomiędzy ogólnym poziomem wiedzy personelu medycznego na temat zakażeń szpitalnych a formalnym wykształceniem i długością stażu pracy zarówno pielęgniarek, jak i lekarzy pracujących na OIT.

Liczne badania powyższych autorów, prezentujące wiedzę personelu medycznego pracującego na różnych oddziałach, nie pozostawiają jednak złudzeń. Aby zapewnić jak najwyższą jakość i poziom świadczeń medycznych istnieje ciągła konieczność poszerzania wiedzy personelu medycznego poprzez regularne organizowanie szkoleń w tym zakresie oraz weryfikację zdobytej wiedzy [18, 22].

Przeprowadzone badania własne wykazały, że rodzaj szpitala, w którym personel medyczny był zatrudniony, nie miał wpływu na poziom jego wiedzy na temat zakażeń szpitalnych. W badaniu tym nie odnotowano wyniku istotnego statystycznie.

Badania własne dowiodły, że 62% personelu medycznego pracującego na oddziałach intensywnej terapii wie, czym jest zakażenie wewnątrzszpitalne. Prawidłowej odpowiedzi udzieliło 56% pielęgniarek i 71% lekarzy. Na pytanie dotyczące zakażeń endogennych właściwej odpowiedzi udzieliło 79% respondentów, w tym 71% pielęgniarek i 89% lekarzy. Z badań prowadzonych przez Laskowską i wsp. wynika, że 92% pielęgniarek, bez względu na miejsce pracy, podawała prawidłową definicję zakażenia szpitalnego. Własną florę bakteryjną jako źródło zakażeń endogennych poprawnie wskazało 86% badanych [23]. Według badań Chwedoruk i wsp., gdzie grupą badanych były pielęgniarki z oddziałów chirurgicznych, na pytanie dotyczące definicji zakażenia szpitalnego dobrze odpowiedziało 88% respondentów, a 68% badanych podawało poprawną definicję zakażenia endogennego [19]. W badaniach przeprowadzonych przez Budek wśród pielęgniarek bloków operacyjnych oraz pielęgniarek zatrudnionych w zabiegowych oddziałach szpitalnych stwierdzono, że 80% respondentów zna definicję zakażeń szpitalnych [24]. Badania Pietrzak i wsp. wykazały, że 93% personelu pielęgniarskiego wie, że zakażenie wywołane własną florą chorego to zakażenie endogenne [25].

Badania własne wykazały, że personel medyczny posiada zróżnicowany, ale wciąż niewystarczający, poziom wiedzy na temat zakażeń wewnątrzszpitalnych. Wyższy poziom wiedzy można zaobserwować wśród personelu lekarskiego i wynosi on 69,9%, natomiast wśród personelu pielęgniarskiego średni poziom wiedzy to 54,6%. Badania przeprowadzone przez Pierzak i wsp. również wskazują na niezadowalający poziom wiedzy. Wśród badanych tylko 64% odpowiedziało, że bezpośredni kontakt przez ręce w trakcie wykonywania zabiegów pielęgniarskich oraz leczniczych stanowi źródło

szerzenia się zakażeń szpitalnych [25]. Podobne wyniki uzyskali w swoim badaniu Kołpa i wsp. Udowodniono w nim, że pomimo uczestnictwa 89% badanych w szkoleniach dotyczących zakażeń szpitalnych, poziom wiedzy lekarzy, pielęgniarek i sanitariuszek był niewystarczający w tym zakresie [18]. W związku z niewystarczającym poziomem wiedzy pielęgniarek na temat zakażeń szpitalnych również w badaniach przeprowadzonych przez Chwedoruk i wsp., autorzy wskazują na pilną potrzebę podjęcia wszelkich działań edukacyjnych wpływających na podniesienie poziomu wiedzy pielęgniarek w tym obszarze [19].

W zapobieganiu występowania infekcji na oddziałach intensywnej terapii kluczowe znaczenie ma utrzymanie wysokiego poziomu higieny wśród personelu medycznego. Najskuteczniejszą metodą, wpływającą na ograniczenie transmisji zakażeń szpitalnych jest socjalne i higieniczne mycie rąk [19]. Niestety, z badań własnych wynika, że aż 56% personelu medycznego nie wie, ile powinien wynosić czas trwania procedury higieny rąk przy użyciu mydła i wody. Aż 62% pielęgniarek i 48% lekarzy udzieliło błędnej odpowiedzi na to pytanie. Natomiast 65% badanych prawidłowo twierdzi, że procedura ta częściowo eliminuje ze skóry florę przejściową i stałą. Prawidłowej odpowiedzi na to pytanie udzieliło 52% pielęgniarek i 84% lekarzy. Podczas zabiegów, w trakcie których można racjonalnie oczekiwać, że dojdzie do kontaktu z krwią, błoną śluzową, płynami ustrojowymi, innym materiałem potencjalnie zakaźnym lub naruszoną powłoką skóry, niesterylnych rękawiczek jednorazowego użytku używa 76% medyków (67% pielęgniarek i 87% lekarzy). Zgodnie z badaniami Chwedoruk i wsp. 83% pielęgniarek prawidłowo twierdzi, że zwykłe, socjalne mycie rąk usuwa zabrudzenia oraz pozwala w znacznym stopniu mechanicznie usunąć drobnoustroje należące do flory przejściowej, a 69% wskazuje mycie rąk jako najważniejszą metodę zapobiegania zakażeniom szpitalnym. Niepokojący jest fakt, że tylko 46% badanych wie, kiedy należy zastosować procedurę higienicznego mycia rąk, natomiast zaledwie 51% personelu pielęgniarskiego stosuje niesterylne rękawiczki jednorazowego użytku podczas zabiegów, w których ma miejsce kontakt z krwią bądź płynami ustrojowymi chorego [19]. Według badań prowadzonych wśród personelu pielęgniarskiego w latach 2006-2007 przez Garus-Pakowską i wsp. dla 71,2% pielęgniarek ręce są najistotniejszym wektorem rozprzestrzeniania się zakażeń szpitalnych, a 46,8% badanych uważa, że przejściowa flora bakteryjna skóry dłoni w znacznym stopniu odpowiada za zakażenia szpitalne [26]. W badaniach Jarosika i wsp. przeprowadzonych na grupie pielęgniarek 99% respondentów twierdzi, że zawsze stosuje rękawice ochronne podczas wykonywania czynności z naruszeniem ciągłości tkanek, np. pobierania krwi lub zakładania wenflonu [21]. Z badań Pietrzak i wsp. wynika natomiast, że tylko 51% pielęgniarek wskazuje mycie rąk jako najważniejszą metodę zapobiegania zakażeniom szpitalnym, natomiast 78% badanych prawidłowo twierdzi, że drobnoustroje przeżywające na skórze określony czas są nabyte podczas kontaktu z chorym, nosicielem lub przedmiotami znajdującymi się w środowisku szpitalnym i stanowią florę przejściową [25].

Tylko personel, który zna i stosuje zasady oraz procedury higieniczne jest w stanie rozpoznać zakażenia wewnątrzszpitalne i przyczynić się do ograniczenia ich rozprzestrzeniania się [19].

Cewnikowanie żył obwodowych należy do najczęściej wykonywanych procedur pielęgniarskich. Pomimo coraz to nowocześniejszej aparatury medycznej oraz uży-

wania najskuteczniejszych środków dezynfekcyjnych – istnieje ryzyko wystąpienia zakażenia krwi. Zakażenie związane z kaniulacją żył obwodowych może rozwinąć się z powodu skolonizowania cewnika naczyniowego patogenami i prowadzi ono do wystąpienia stanu zapalnego żył. Ryzyko takiej infekcji zależne jest m.in. od respektowania przez personel medyczny standardów zakładania i pielęgnacji miejsca wkłucia oraz czasu jego utrzymania [22]. Alarmujący jest fakt, że tylko 31% personelu medycznego wie, że czas utrzymania kaniuli obwodowej w naczyniu powinien wynosić od 72 do 96 godzin. W badaniach własnych prawidłowej odpowiedzi na to pytanie udzieliło zaledwie 23% pielęgniarek i 44% lekarzy. Niepokojące są również wyniki badań przeprowadzonych przez Książek i wsp. w zakresie wiedzy pielęgniarek o czasie utrzymania kaniuli. Wynika z nich, że tylko 39% pielęgniarek prawidłowo wymienia kaniulę po 72 godzinach, zaś 17% uważa, że kaniula powinna być wymieniana co 24 godziny, a 10% wymienia ją dopiero po upływie 96 godzin; 34% pielęgniarek przyznało się, że nie posiada wiedzy na ten temat. W badaniu obserwowano również postępowanie personelu pielęgniarskiego po dezynfekcji miejsca wkłucia. Tylko 14% badanych odczekało 30 sekund od momentu zastosowania preparatu dezynfekcyjnego, pozostałe 86% zakładało kaniulę zaraz po dezynfekcji [22]. W badaniach Izydorczyk i wsp. na temat zakażeń odcewnikowych, przeprowadzonych wśród pielęgniarek pracujących na oddziałach intensywnej terapii, większa część badanych (53%) twierdziła, że najważniejszym zadaniem pielęgniarki w profilaktyce zakażeń odcewnikowych jest przestrzeganie zasad aseptyki i antyseptyki; 49% pielęgniarek wymieniło prawidłową wymianę opatrunków na wkłuciu centralnym, a tylko 31% uznało mycie i dezynfekcję rąk za zdecydowanie ważną czynność. Aż 97% badanych przyznało, że ręce personelu odgrywają bardzo dużą rolę w rozprzestrzenianiu zakażeń odcewnikowych [27].

Pielęgniarki legitymujące się prawem wykonywania zawodu powinny znać i stosować procedury oraz standardy dotyczące zakładania i pielęgnacji miejsc wkłucia. Cewnik obwodowy jest czynnikiem sprzyjającym występowaniu infekcji miejsc wkłucia, a utrzymanie go w żyłę dłużej niż 72-96 godzin zwiększa ryzyko wystąpienia stanu zapalnego żył obwodowych [14, 22].

Wentylatorowe zapalenie płuc (VAP) jest ważnym zagadnieniem dotyczącym bezpieczeństwa i najczęstszą infekcją szpitalną u krytycznie chorych pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej [28, 29]. Chorzy w stanie krytycznym hospitalizowani na oddziałach intensywnej terapii są narażeni na wysokie ryzyko infekcji oraz związaną z tym zachorowalność i śmiertelność [30]. Skutecznym sposobem zapobiegania VAP jest wysokiej jakości opieka pielęgniarska oparta na etiologii i patofizjologii VAP. Pielęgniarki powinny więc znać środki mające na celu zapobieganie VAP i uwzględniać w swojej opiece pielęgniarskiej praktyki oparte na dowodach [31].

Badania własne wykazały, że tylko 35% personelu medycznego pracującego na OIT wie, że kompleksowa toaleta jamy ustnej ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu zapaleniu płuc związanym z wentylacją mechaniczną (VAP). Prawidłowej odpowiedzi udzieliło zaledwie 27% pielęgniarek i 45% lekarzy.

Badania prowadzone przez Korhan i wsp. odnośnie do poziomu wiedzy pielęgniarek intensywnej terapii na temat zapobiegania zapaleniom płuc związanym z wentylatorem, przeprowadzone wśród pielęgniarek pracujących na oddziałach anestezjologii i w klinikach reanimacji, dowodzą, że 68,8% pielęgniarek w celu zapobiegania VAP prawidłowo zaleca zamknięte systemy do odsysania, 28,9% uczestników badania

poprawnie uważa, że odsysanie wydzieliny z okolicy podgłośniowej zmniejsza ryzyko wystąpienia VAP, natomiast 29,7% respondentów wyraziło opinię, że w celu zapobiegania VAP zaleca się pozycję półsiedzącą [32]. W badaniach Labeau i wsp. wśród europejskich pielęgniarek, opartych na tym samym kwestionariuszu, co badania Korhan i wsp. – 46% badanych stosuje zamknięte systemy do odsysania, 51% twierdzi, że odsysanie wydzieliny z okolicy podgłośniowej przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania VAP, 85% natomiast wie, że prawidłową pozycją w profilaktyce VAP jest pozycja półleżąca [31]. Badania Blot i wsp., przeprowadzone wśród pielęgniarek pracujących na oddziałach intensywnej terapii, również na podstawie tego samego kwestionariusza, dowodzą, że 16,9% respondentów zaleca zamknięte systemy do odsysania wydzieliny z dróg oddechowych, 60,3% twierdzi, że stosowanie rurek dotchawiczych z dodatkowym odsysaniem z okolicy podgłośniowej minimalizuje ryzyko VAP, a 90,3% zaleca pozycjonowanie półleżące [33].

Procent poprawnych odpowiedzi odnośnie do prawidłowej profilaktyki VAP wśród pielęgniarek intensywnej terapii w wyżej wymienionych badaniach nie jest zadowalający. Za główną przyczynę niedostatecznej wiedzy pielęgniarek uważa się brak oparciu na dowodach protokołu praktyki zapobiegania VAP na oddziałach intensywnej terapii, na których pracują. Rola personelu pielęgniarskiego intensywnej terapii w zapobieganiu VAP ma istotne znaczenie, a wiedza pielęgniarek w tym zakresie w znacznym stopniu może zminimalizować ryzyko występowania odrespiratorowego zapalenia płuc [32, 20].

Badania własne, wykazały, że lekarze oraz pielęgniarki potrafią zapobiegać zakażeniom wewnątrzszpitalnym, stosując prawidłowe zasady ich profilaktyki. W badaniu dotyczącym profilaktyki zakażeń wewnątrzszpitalnych odnotowano wynik istotny statystycznie. Wyższy wynik obserwowano w grupie lekarzy i wynosił on 77,4%, co świadczy o większej skuteczności zapobiegania zakażeniom wewnątrzszpitalnym wśród tej grupy zawodowej. Wynik w grupie pielęgniarek wyniósł 60%.

Szczepy wielolekooporne należące do grupy patogenów alarmowych przyczyniają się do wielu trudnych do leczenia zakażeń, znacznie zwiększając zachorowalność, a nawet śmiertelność wśród chorych hospitalizowanych na OIT. Do głównych problemów epidemiologicznych oraz terapeutycznych możemy zaliczyć zakażenia wywołane przez wielooporne Gram-ujemne pałeczki. Istotne są także infekcje powodowane przez metycylinooporny *Staphylococcus aureus* (MRSA) oraz wankomycynooporny *Enterococcus* spp. (VRE), ale również *Clostridium difficile*, wywołujące biegunkę i rzekomobłoniaste zapalenie jelit [34].

W badaniach własnych poprawną definicję patogenów alarmowych jako drobno-ustrojów, które wytworzyły mechanizmy oporności na antybiotyki oraz chemioterapeutyki, wskazało 80% respondentów (73% pielęgniarek oraz 90% lekarzy). Przykłady patogenów alarmowych zna 64% ankietowanych; 61% pielęgniarek i 68% lekarzy wie, że są to m.in. *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* spp. oraz *Pseudomonas aeruginosa*. Najwięcej prawidłowych odpowiedzi, bo aż 86%, spośród wszystkich pytań ankietowych, udzielono na pytanie o szczep bakterii MRSA – 82% pielęgniarek i 90% lekarzy poprawnie wskazała na *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę. Niewiele mniejszy odsetek prawidłowych (82%) odpowiedzi odnotowano w przypadku pytania o szczep bakterii VRE – 76% pielęgniarek i 90% lekarzy wiedziały, że jest to *Enterococcus* oporny na

wankomycynę. Z badań przeprowadzonych przez Izydorczyk i wsp. wynika, że aż 73% badanych pielęgniarek prawidłowo wskazało gronkowce *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus aureus* jako najczęstszy czynnik posocznicy odcewnikowej, w badaniach Pietrzak i wsp. natomiast 69,6% badanych prawidłowo wskazuje gronkowce koagulazoujemne i maczugowce jako drobnoustroje stanowiące na skórze florę stałą [25, 27].

Z analizy badań Łoś i wsp. przeprowadzonych wśród pielęgniarek oddziałów zabiegowych oraz opieki krótko- i długoterminowej wynika, że aż 95% pielęgniarek wie, że biegunka jest głównym objawem zakażenia *Clostridium difficile* [35].

Badania własne wykazały, że lekarze oraz pielęgniarki posiadają wiedzę na temat wyjątkowo niebezpiecznych patogenów alarmowych. W badaniu tym także odnotowano wynik istotny statystycznie. Tu również wyższy wynik odnotowano w grupie lekarzy – 70,2%. Pielęgniarki wykazały się wiedzą w tym temacie na poziomie 62,7%.

Podsumowując, uzyskane wyniki badań własnych oraz innych autorów powinny skłaniać do refleksji, ale i przede wszystkim do działania. Działania te powinien podjąć zarówno personel lekarski i pielęgniarski, jak i kadra zarządzająca. Wiedza personelu medycznego na temat zakażeń szpitalnych powinna być nieustannie uzupełniana, co w dużym stopniu przyczyniłoby się do poprawy jej poziomu w tym zakresie, a co za tym idzie – wpłynęło na jakość świadczeń medycznych. Kluczowe znaczenie ma przede wszystkim konsekwentne wdrażanie posiadanej wiedzy do codziennej praktyki, gdyż sama wiedza nie wpłynie na zmniejszenie ryzyka rozprzestrzeniania się zakażeń i w tym kierunku również należałoby podjąć pewne kroki.

7. Wnioski

Pomimo ogólnego wzrostu poziomu kształcenia oraz poszerzania kwalifikacji wśród pracowników ochrony zdrowia, wiedza lekarzy i pielęgniarek na temat zakażeń szpitalnych była niska, zróżnicowana i wciąż niewystarczająca, aby zapewnić chorym świadczenia medyczne na jak najwyższym poziomie. Istnieje więc konieczność systematycznego uzupełniania wiedzy wśród tych grup zawodowych.

Rodzaj szpitala, w którym personel medyczny był zatrudniony, nie miał znaczącego wpływu na poziom posiadanej wiedzy na temat zakażeń szpitalnych.

Poziom wiedzy o zakażeniach szpitalnych nie był w znaczący sposób powiązany ze stażem pracy przebadanych lekarzy oraz z posiadaniem przez nich specjalizacji.

Poziom wiedzy o zakażeniach szpitalnych nie był w znaczący sposób powiązany ze stażem pracy oraz poziomem wykształcenia przebadanych pielęgniarek.

Lekarze potrafili zapobiegać zakażeniom wewnątrzszpitalnym, stosując prawidłowe zasady ich profilaktyki. Grupa ta w porównaniu do grupy pielęgniarek cechowała się większą skutecznością zapobiegania zakażeniom wewnątrzszpitalnym.

Pielęgniarki potrafiły zapobiegać zakażeniom wewnątrzszpitalnym, stosując prawidłowe zasady ich profilaktyki.

Personel medyczny potrafił wskazać wyjątkowo niebezpieczne patogeny alarmowe, mechanizmy ich oporności oraz główne szczepy odporne. Wyższy wynik odnotowano w grupie lekarzy, co oznacza, że grupa ta posiadała większą wiedzę na temat wyjątkowo niebezpiecznych patogenów alarmowych.

Literatura

1. Najwyższa Izba Kontroli (NIK), *Bezpieczeństwo pacjentów przy stosowaniu antybiotykoterapii w szpitalach*, NIK 2019, s. 6-8.
2. Durek G., *Sepsa*, [w:] Wołowicka L., Dyk D. (red.), *Anestezjologia i intensywne terapie. Klinika i pielęgniarstwo*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014.
3. Dobrosielska-Matusik K., Pilecki W., *Problem szpitalnych zakażeń krwi u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii*, *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne*, 9(1), 2019, s. 63-70.
4. Szawłowski A., Janas B., *Znaczenie kliniczne zakażeń szpitalnych w onkologii*, [w:] Szawłowski A. (red.), *Zakażenia szpitalne w onkologii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2018.
5. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (NPOA) na lata 2016-2020 – program polityki zdrowotnej finansowany przez ministra zdrowia, *Antybiotykoooporność. Zagrożenie dla zdrowia publicznego*, Materiał prasowy Europejskiego Dnia Wiedzy o Antybiotykach, 18 listopada 2017.
6. Misiewska-Kaczur A., *Oddział Intensywnej Terapii*, [w:] Bulanda M., Wójkowska-Mach J. (red.), *Zakażenia szpitalne w jednostkach opieki zdrowotnej*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016.
7. Malinowska M., Tokarz-Deptuła B. i wsp., *Mikrobiom człowieka*, *Postępy Mikrobiologii*, 56(1), 2017, s. 33-42.
8. Klimberg A., Marcinkowski J., *Higiena, ochrona i pielęgnacja skóry ze szczególnym uwzględnieniem skóry rąk*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
9. World Health Organization (WHO), *Wytyczne WHO dotyczące higieny rąk w opiece zdrowotnej – podsumowanie*, Pierwsza Światowa Inicjatywa na rzecz Bezpieczeństwa Pacjenta *Higiena rąk to bezpieczna opieka*, World Health Organization 2009.
10. Kuś J., Jankowski M., *Szpitalne zapalenie płuc (SZP)*, *Medycyna Praktyczna*, 2020.
11. Snopek-Abramowicz B., *Minimalizacja zakażeń płucnych w oddziale intensywnej terapii, rola kompleksowej higieny jamy ustnej w profilaktyce VAP*, *Zakażenia XXI Wieku*, 1(5), 2018.
12. Pilch D., Mędrzycka-Dąbrowska W. i wsp., *Zalecenie w sprawie wytycznych pielęgnacji dróg oddechowych u pacjentów wentylowanych mechanicznie leczonych w oddziale intensywnej terapii*, *Zalecenia PTPAiIO* 2020.
13. Mędrzycka-Dąbrowska W., Dąbrowski S., *Aktualne zalecenia w pielęgnacji jamy ustnej u pacjentów zaintubowanych i wentylowanych mechanicznie – przegląd piśmiennictwa*, *Anestezjologia i Ratownictwo*, 6, 2012, s. 221-230.
14. Cimała I., Grosicki S. i wsp., *Ocena występowania stanów zapalnych żył obwodowych związanych z kaniulacją*, *Przegląd Epidemiologiczny*, 72(2), 2018, s. 205-213.
15. Janiszewska E., *Długoterminowe dożylnie dostępy centralne*, *PTPAiIO*, 7-8, 2020.
16. Szczypta A., *Organizacja systemu kontroli*, [w:] *Zakażenia szpitalne w jednostkach opieki zdrowotnej*, Bulanda M., Wójkowska-Mach J. (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016.
17. Bulanda M., *Ziarenkowce gram-dodatnie*, [w:] *Mikrobiologia Lekarska*, Heczko P., Wróblewska M., Pietrzyk A. (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014.
18. Kołpa M., Grochowska A. i wsp., *Poziom wiedzy personelu medycznego szpitala o przenoszeniu drogą kontaktową – wynik badania ankietowego*, *Przegląd Epidemiologiczny*, 69, 2015, s. 615-618.
19. Chwedoruk M., Gotlib J., *Ocena wiedzy pielęgniarek z oddziałów zabiegowych na temat zakażeń szpitalnych przenoszonych drogą kontaktową*, *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 20(2), 2014, s. 192-198.

20. Niemczyk E., Ozga D. i wsp., *Ocena wiedzy pielęgniarek na temat VAP w wybranych oddziałach intensywnej terapii województwa podkarpackiego – badanie pilotażowe*, Forum Zakażeń, 8(2), 2017, s. 71-77.
21. Jarosik M., Garus-Pakowska A., *Wiedza i przestrzeganie procedur higienicznych jako element profilaktyki przeciwzakaźnej w praktyce pielęgniarek*, Hygeia Public Health, 47(2), 2012, s. 215-222.
22. Książek J., Wilichnowska B. i wsp., *Wiedza pielęgniarek i działania praktyczne z zakresu profilaktyki zakażeń miejsc kaniulacji żył obwodowych – doniesienie wstępne*, Problemy Higieny i Epidemiologii, 88(2), 2007, s. 230-234.
23. Laskowska A., Krajewska-Kułak E. i wsp., *Wstępna ocena wiedzy pielęgniarek na temat zakażeń szpitalnych*, Mikologia Lekarska, 10(4), 2003, s. 23-27.
24. Budek W., *Blok operacyjny jako miejsce wysokiego ryzyka – zapobieganie zakażeniom szpitalnym*, Pielęgniarstwo XXI Wieku, 3-4(32-32), 2010, s. 56-62.
25. Pierzak M., Nowak E., *Knowledge concerning the nursing staff hospital-acquired infections in the prevention and transmission paths microorganisms living in the hospital environment*, Journal of Education, Health and Sport, 7(8), 2017, s. 993-1011.
26. Garus-Pakowska A., Szatko F., *Wiedza pielęgniarek na temat zakażeń związanych z opieką zdrowotną*, Problemy Higieny i Epidemiologii, 90(1), 2009, s. 62-66.
27. Izdorczyk R., Uchmanowicz I., *Stan wiedzy pielęgniarek na temat zakażeń odcewnikowych*, Współczesne Pielęgniarstwo i Ochrona Zdrowia, 1(4), 2012.
28. Chastre J., Fagon J.Y., *Ventilator associated pneumonia*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 165, 2002, s. 867-903.
29. Tolentino-DelosReyes A.F., Ruppert S.D. i wsp., *Evidence-based practice: use of the ventilator bundle to prevent ventilator-associated pneumonia*, American Journal of Critical Care, 16, 2007, s. 20-27.
30. Ban K.O., *The effectiveness of an evidence-based nursing care program to reduce ventilator-associated pneumonia in Korean ICU*, Intensive and Critical Care Nursing, 27, 2011, s. 226-232.
31. Labeau S., Vandijck D. i wsp., *Evidence-based guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia: results of a knowledge test among European intensive care nurses*, Journal of Hospital Infection, 70, 2008, s. 180-185.
32. Korhan E.A., Yont G.H. i wsp., *Knowledge levels of intensive care nurses on prevention of ventilator-associated pneumonia*, British Association of Critical Care Nurses, 19(1), 2013, s. 26-31.
33. Blot S.I., Labeau S. i wsp., *Evidence-based guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia: results of a knowledge test among intensive care nurses*, Intensive Care Medicine, 33, 2007, s. 463-467.
34. Fleischer M., Fleischer-Stepniowska K., *Patogeny alarmowe oddziałów intensywnej terapii*, Pielęgniarstwo w Anestezjologii i Intensywnej Opiece, 2(3), 2016, s. 61-68.
35. Łoś I., Dziewulska J., *Wiedza personelu pielęgniarskiego na temat Clostridium difficile*, Aspekty Zdrowia i Choroby, 3(1), 2018, s. 109-132.

Zakażenia wewnątrzszpitalne – analiza wiedzy personelu medycznego z oddziałów intensywnej terapii

Streszczenie

Wstęp: Oddział intensywnej terapii jest miejscem, gdzie ryzyko wystąpienia zakażeń szpitalnych jest bardzo wysokie. Inwazyjne procedury medyczne oraz wysoki poziom zużycia antybiotyków wśród hospitalizowanych tutaj chorych, często znajdujących się w stanach krytycznych, wpływa na ryzyko rozprzestrzeniania się tych drobnoustrojów w oddziale. Kluczowe znaczenie odgrywa więc przestrzeganie reżimu sanitarnego, co w dużym stopniu pozwala zminimalizować ryzyko transmisji mikroorganizmów i tym samym przyczynia się do zmniejszenia ilości powikłań związanych z wystąpieniem tego typu infekcji.

Bardzo istotna jest odpowiedzialność oraz świadomość sanitarna personelu medycznego pracującego na takim oddziale, dlatego też osoby tu pracujące powinny wykazywać się wysokim poziomem wiedzy w tym temacie i wdrażać ją w swoją codzienną praktykę zawodową.

Cel pracy: Ocena wiedzy personelu pielęgniarskiego i lekarskiego pracującego na oddziałach intensywnej terapii na temat zakażeń wewnątrzszpitalnych.

Materiał i metody: W badaniu udział wzięło 146 osób personelu medycznego, w tym 84 pielęgniarki oraz 62 lekarzy pracujących na oddziałach intensywnej terapii zlokalizowanych na terenie Warszawy. Materiał badawczy został zebrany przy pomocy metody sondażu diagnostycznego, z wykorzystaniem autorskiego kwestionariusza ankiety.

Wyniki: Średni poziom wiedzy na temat zakażeń szpitalnych w grupie lekarzy wynosił 69,92%, zaś w grupie pielęgniarek 54,64%. W badaniu oceniającym wiedzę personelu medycznego na temat profilaktyki zakażeń wewnątrzszpitalnych odnotowano wynik istotny statystycznie. Średni poziom wiedzy na temat profilaktyki zakażeń wewnątrzszpitalnych w grupie lekarzy wynosił 77,42%, zaś w grupie pielęgniarek 60,03%. Podobna sytuacja miała miejsce podczas analizy poziomu wiedzy na temat wyjątkowo niebezpiecznych patogenów alarmowych – tu wynik również okazał się istotny statystycznie. Średni poziom wiedzy na temat wyjątkowo niebezpiecznych patogenów alarmowych w grupie lekarzy wynosił 70,16%, zaś w grupie pielęgniarek 52,68%. Staż pracy, wykształcenie i rodzaj szpitala, w którym zatrudnieni byli respondenci nie miał wpływu na poziom posiadanej przez personel medyczny wiedzy.

Wnioski:

- pomimo ogólnego wzrostu poziomu kształcenia oraz poszerzania kwalifikacji wśród pracowników ochrony zdrowia, wiedza lekarzy i pielęgniarek na temat zakażeń szpitalnych była niska, zróżnicowana i wciąż niewystarczająca, aby zapewnić chorym świadczenia medyczne na jak najwyższym poziomie. Istnieje więc konieczność systematycznego uzupełniania wiedzy wśród tych grup zawodowych;
- rodzaj szpitala, w którym personel medyczny był zatrudniony, nie miał znaczącego wpływu na poziom posiadanej wiedzy na temat zakażeń szpitalnych;
- poziom wiedzy o zakażeniach szpitalnych nie był w znaczący sposób powiązany ze stażem pracy przebadanych lekarzy oraz z posiadaniem przez nich specjalizacji;
- poziom wiedzy o zakażeniach szpitalnych nie był w znaczący sposób powiązany ze stażem pracy oraz poziomem wykształcenia przebadanych pielęgniarek;
- lekarze potrafili zapobiegać zakażeniom wewnątrzszpitalnym, stosując prawidłowe zasady ich profilaktyki. Grupa ta w porównaniu do grupy pielęgniarek cechowała się większą skutecznością zapobiegania zakażeniom wewnątrzszpitalnym;
- pielęgniarki potrafiły zapobiegać zakażeniom wewnątrzszpitalnym, stosując prawidłowe zasady ich profilaktyki;
- personel medyczny potrafił wskazać wyjątkowo niebezpieczne patogeny alarmowe, mechanizmy ich oporności oraz główne szczepy odporne. Wyższy wynik odnotowano w grupie lekarzy, co oznacza, że grupa ta posiadała większą wiedzę na temat wyjątkowo niebezpiecznych patogenów alarmowych.

Słowa kluczowe: personel medyczny, poziom wiedzy, zakażenia szpitalne, profilaktyka

Nosocomial infections – an analysis of the level of knowledge among medical personnel working in intensive care units

Abstract

Introduction: The risk of contracting a nosocomial infection in the intensive care unit (ICU) is very high. Invasive medical procedures and a wide use of antibiotics among the hospitalized, often in critical condition, patients influences the spread of germs. Following the rules of sanitary regime is the key to minimizing the transmission of microorganisms which in addition, reduces the amount of complications caused by such infections. The personnel working in ICUs should be responsible and very well aware of the sanitary guidelines as well as follow them it in daily practice.

Aim of the work: Evaluation of the level of knowledge of nosocomial infections among nurses and doctors working in the intensive care unit.

Material and methods: 146 medical workers were enrolled into the study, 84 of which were nurses and 62 were doctors, all working in ICUs located in Warsaw. A diagnostic survey with an original questionnaire was used to collect the research material.

Results: The average level of knowledge of nosocomial infections among doctors was 62,92% whereas nurses scored at 54,64%. The evaluation of the level of knowledge of medical personnel of the prevention of nosocomial infections showed a statistically significant result. The average level of knowledge of prevention of nosocomial infections among doctors was 77,42% and nurses 60,03%. Similarly, the results of the analysis of the level of knowledge of especially dangerous alarm pathogens, were also statistically significant. The average level of knowledge of especially dangerous alarm pathogens among doctors was 70,16% and nurses was 52,68%. Work experience, education and the type of hospital, the respondents were employed at, did not influence the level of their knowledge.

Conclusion:

- Despite the general increase in the level of education and qualifications of healthcare professionals, the knowledge of doctors and nurses of nosocomial infections was low, varied and still not enough to provide the best possible care for the patients. Considering these outcomes, the knowledge of medical personnel should be systematically renewed.
- The type of hospital the medical personnel was employed at, did not have a significant impact on their knowledge of nosocomial infections.
- The level of knowledge of nosocomial infections was not in a significant way connected to the experience or the specialty of the surveyed doctors.
- The level of knowledge of nosocomial infections was not in a significant way connected to the experience or the education of the surveyed nurses.
- The surveyed doctors were able to prevent nosocomial infections by following the correct sanitary guidelines. This group in comparison to the nurses was more effective in preventing nosocomial infections.
- Nurses could prevent nosocomial infections by following the correct rules of their prevention.
- The medical personnel could point to especially dangerous alarm pathogens, the mechanisms of their resistance and the main resistant strains. Higher level of knowledge was noted in the group of doctors which means that their group was more familiar with especially dangerous alarm pathogens.

Keywords: medical personnel, level of knowledge, nosocomial infections, prevention

Kwestionariusz jako narzędzie pomiaru jakości życia w naukach medycznych i w naukach o zdrowiu

1. Wprowadzenie

Celem współczesnej medycyny jest zarówno przedłużenie choremu życia, jak i poprawa oraz zbliżenie jakości życia do stanu sprzed choroby [1]. Pojęcie jakości życia (QoL, ang. *Quality of Life*) towarzyszy człowiekowi od czasu powstania cywilizacji. Już Arystoteles mówił o dążeniu człowieka do uzyskiwania przyjemności, satysfakcji z dokonywanych wyborów i dobrego samopoczucia w ciągu całego życia. W ujęciu filozoficznym QoL była utożsamiana z dobrostanem określanym jako różnica między sumą wszystkich przyjemności a sumą wszystkich cierpień, jakich człowiek doświadcza w ciągu życia [2]. Obecnie nie istnieje powszechnie akceptowana definicja QoL, w piśmiennictwie występuje kilka takich definicji i są one traktowane równoważnie [3]. Współcześnie najpowszechniej stosowaną definicją jakości życia jest ta podana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) w 1994 roku, która brzmi: *jakość życia to postrzeganie przez jednostki ich pozycji w życiu w kontekście kultury i systemu wartości w jakich żyją oraz związku z ich indywidualnymi celami, oczekiwaniami, standardami i zainteresowaniami* [4-6]. W naukach medycznych autorzy częściej posługują się określeniem: *jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL, ang. Health Related Quality of Life)*, które zostało wprowadzone w 1990 roku przez Shippera i opisane jako *wpływ choroby i jej przewlekłego leczenia na jakość życia postrzeganą przez pacjenta*. HRQoL obejmuje 4 obszary:

1. stan fizyczny i sprawność ruchową;
2. stan psychiczny;
3. sytuację społeczną i warunki ekonomiczne;
4. doznania somatyczne [7-12].

Celem pracy jest charakterystyka metod oceny jakości życia stosowanych w naukach medycznych i naukach o zdrowiu, ze szczególnym uwzględnieniem najczęściej stosowanych kwestionariuszy ogólnych.

2. Metody oceny jakości życia w naukach medycznych

Wydłużenie choremu życia jeszcze nie tak dawno uważano za jedyne kryterium poprawy poziomu opieki medycznej, a przeżywalność była najlepszym wskaźnikiem skuteczności prowadzonego leczenia. Obecnie kładzie się nacisk nie tylko na wydłużenie życia pacjentom, ale również na poprawę jakości ich życia. Ocena QoL jest zagadnieniem interdyscyplinarnym łączącym znaczenie kliniczne z psychologicznymi aspektami opieki medycznej. Początkowo traktowane jako uzupełnienie obserwacji chorego w trakcie leczenia, były wskaźnikiem wpływu terapii na stan emocjonalny, fizyczny i styl życia chorego. Pierwsze takie badania w 1948 roku przeprowadził

¹ basia_cies_86@wp.pl, Zakład Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu i Kulturze Fizycznej, Collegium Witelona Uczelnia Państwowa, <http://www.pwsz.legnica.edu.pl/>.

Karnofsky, kładąc nacisk głównie na ograniczenia w zakresie sprawności fizycznej. W następnych latach badania QoL wykorzystywano w celu poszerzenia wiedzy o samopoczuciu chorego i nie skupiano się tylko i wyłącznie na częstości obserwowanych objawów choroby i objawach niepożądanych prowadzonego leczenia. Pomiar QoL może mieć zastosowanie w celu oceny efektywności prowadzonego leczenia, efektywności programów edukacyjnych, oceny klinicznej leków, uwzględniając ocenę biologiczną, akceptację sposobu leczenia przez pacjenta, ocenę kosztów leczenia oraz wartości nowych środków farmakologicznych. Badania QoL znajdują zastosowanie także w ocenie poziomu opieki zdrowotnej czy zapotrzebowania chorych na świadczenia socjalne. Są one również cennym uzupełnieniem warsztatu lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, zwłaszcza w chorobach przewlekłych wymagających od lekarza jak i pacjenta dużego zaangażowania i poznania specyfiki choroby [4].

Badania nad QoL są wyrazem holistycznego podejścia do pacjenta. W naukach medycznych, analizując jakość życia uwzględnia się dwa aspekty: obiektywny i subiektywny. Czysto techniczne obiektywne badania przedmiotowe skupiają się głównie na ocenie wpływu terapii na kontrolę objawów i częstości występowania powikłań. Subiektywna ocena QoL może opierać się na pytaniach skierowanych bezpośrednio do pacjenta, np.: „Jak się Pan/Pani czuje?” [6]. Według Kunsbecka do subiektywnych komponentów zalicza się takie wyznaczniki, jak:

- fizyczne – ból, samopoczucie, dolegliwości;
- psychiczne – nadzieja, depresja, poczucie własnej godności;
- społeczne – sposób spędzania wolnego czasu, satysfakcja z pracy;
- międzyludzkie – wsparcie społeczne, konflikty z współmałżonkiem.

Na obiektywne wyznaczniki składają się:

- stan zdrowia oparty o badania laboratoryjne;
- diagnoza związana z psychopatologią;
- pozycja społeczno-ekonomiczna – dochód, warunki mieszkaniowe, ilość i jakość kontaktów społecznych [6, 12].

Liczne prace, a także doświadczenie życiowe pokazują, że między wskaźnikami obiektywnymi i subiektywnymi nie istnieje prosty związek. Takiego związku można jedynie dopatrywać się w zakresie najbardziej podstawowych potrzeb w ich hierarchicznej strukturze. Natomiast gdy potrzeby te są zaspokojone, to w obszarze wyższych potrzeb często występuje znaczna rozbieżność między wskaźnikami subiektywnymi a obiektywnymi. Analizę tych związków można w pewnym uproszczeniu przedstawić za pomocą 4-połowej tablicy (tab. 1) [13].

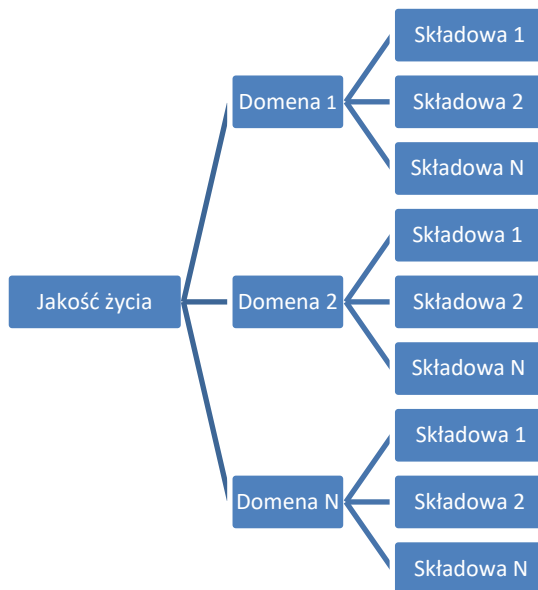
Tabela 1. Obiektywny i subiektywny aspekt określania jakości życia [13]

Obiektywne warunki życia	Subiektywna ocena jakości własnego życia	
	Pozytywne	Negatywne
Korzystne	A (+ +) uzasadnione zadowolenie	B (+ -) dylemat niezadowolenia
Niekorzystne	C (- +) paradoks zadowolenia	D (- -) uzasadnione niezadowolenie

Osoby zakwalifikowane do pola A („uzasadnione zadowolenie”) żyją w obiektywnie korzystnych warunkach i subiektywnie postrzegają swoje życie jako szczęśliwe, o wysokiej jakości. W polu B przedstawiono „dylemat niezadowolenia”. Do tej kategorii

należą osoby, które wbrew oczywistym wskaźnikom dobrej sytuacji życiowej (np. obiektywna poprawa stanu zdrowia) odczuwają niezadowolenie i swoją QoL oceniają jako niską. W polu C występuje „paradoks zadowolenia”. Otóż osoby znajdujące się obiektywnie w niekorzystnej sytuacji (np. pogarszający się stan zdrowia z niekorzystnym rokowaniem) oceniają swoją QoL jako wysoką. Układ prezentowany w polu D nazywa się „uzasadnionym niezadowoleniem”. W tej kategorii osoby znajdujące się w rzeczywistości trudnej sytuacji życiowej nisko oceniają również subiektywnie swoją jakość życia. Sytuacja reprezentowana przez kategorię B („dylemat niezadowolenia”) jest częsta, na przykład w odniesieniu do chorych z zaburzeniami depresyjnymi, których „nic nie cieszy”. Z kolei sytuacja w kategorii C („paradoks zadowolenia”) może wystąpić w stanach hipomanii lub manii. Może też być rezultatem działania różnych mechanizmów obronnych, mających na celu przystosowanie do choroby [13].

Rysunek 1 przedstawia strukturę jakości życia. QoL dzieli się na domeny, a domeny na składowe. Podstawowymi domenami mogą być: ogólne postrzeganie zdrowia, zdrowie fizyczne, zdrowie psychiczne i emocjonalne, funkcjonowanie społeczne [6].



Rysunek 1. Schemat budowy struktury jakości życia (wg J.A. Cramer, 1998 r.) [6]

Każdą z domen można opisać za pomocą wskaźników. Przykładowymi wskaźnikami mogą być:

1. w domenie „ogólne postrzeganie zdrowia” – samoocena stanu zdrowia;
2. w domenie „zdrowie fizyczne” – ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności, ograniczenia w poruszaniu się, konieczność pomocy w podstawowych czynnościach (samoopieka, potrzeby fizjologiczne);
3. w domenie „zdrowie psychiczne i emocjonalne” – rodzaj i częstość uczuć pozytywnych i negatywnych, panowanie nad własnym zachowaniem, emocjami i myślami, pamięć i koncentracja;
4. w domenie „funkcjonowanie społeczne” – liczba bliskich przyjaciół, częstość spotkań z przyjaciółmi i znajomymi, brak ograniczeń w życiu społecznym [6].

W latach siedemdziesiątych XX wieku w naukach medycznych pojawiły się dedykowane narzędzia do badania jakości życia. Istnieją różne techniki badania [9]. Jedną z metod pomiaru QoL jest badanie psychologiczne wieloczynnikowe, na które składa się wywiad psychologiczny, obserwacja chorego, subiektywna ocena zdrowia dokonywana przez chorego, badanie kwestionariuszowe lęku, sensu życia, objawów depresji oraz ankiety dotyczące funkcji chorego w rolach społecznych czy zawodowych. Jest to metoda skomplikowana i kosztowna, dlatego jest rzadko stosowana. Powszechnie stosowaną metodą oceny niewymiernej wartości, jaką jest QoL, na wartość wymierną jest zastosowanie punktowanych kwestionariuszy zawierających pytania odnoszące się do różnych aspektów wpływu choroby, odczuć z nią związanych i stosowanego leczenia na życie chorego. Dzięki wykorzystaniu kwestionariuszy możemy objąć analizą znacznie większą liczbę pacjentów niż jest to możliwe w przypadku badania wieloczynnikowego [4, 5, 9]. Instrumenty oceniające QoL mogą także przybierać postać wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analog scale*), z oznaczonym zakresem od najniższej do najwyższej oceny charakteryzującej dany parametr, na której pacjent określa swój stan [14].

W celu uzyskania wiarygodnych wyników zarówno kwestionariusze, jak i skale analogowe powinny spełniać cechy określane jako kryteria psychometryczne. Na te kryteria składają się: rzetelność (ang. *reliability*), czyli precyzja, z jaką dokonuje się pomiaru zmiennej (najczęściej realizowana poprzez ocenę spójności wewnętrznej za pomocą współczynnika α Cronbacha oraz ocenę stabilności pomiaru w czasie – czyli analizę typu test-retest), trafność (ang. *validity*), czyli określenie, czy skala rzeczywiście mierzy zmienną, do której oszacowania została stworzona, a także wrażliwość/czułość (ang. *responsiveness*), czyli zdolność do wykrycia nawet małej, ale potencjalnie ważnej zmiany [4, 14].

3. Kwestionariusz jako narzędzie pomiaru jakości życia

Kwestionariusze służące do oceny QoL dzieli się na trzy grupy, jest to zależne od liczby ocenianych wymiarów definiujących jakość życia:

1. **Kwestionariusze ogólne** (ang. *generic questionnaire*) – służą do badania HRQoL w szerokim zakresie, są stosowane u osób zdrowych i chorych z różnymi problemami zdrowotnymi. Mają tę zaletę, że pozwalają na porównanie jakości życia różnych grup chorych. Wadą jest to, że są mało wrażliwe na zmiany powodowane leczeniem w danej grupie chorych.
2. **Kwestionariusze specyficzne** (ang. *specific questionnaire*) – inaczej nazywane szczegółowe – mają węższe zastosowanie, dotyczą określonej grupy chorych, ale są bardziej wrażliwe na zmiany zachodzące w stanie zdrowia. Dzieli się na specyficzne dla określonej choroby (ang. *disease/treatment questionnaire*), przeznaczone do oceny HRQoL chorych z określonym schorzeniem albo do oceny wpływu określonej grupy leków na jakość życia, oraz na kwestionariusze specyficzne dla grupy chorób (ang. *disease cluster*), które mogą być użyte w odniesieniu do całej grupy pacjentów w obrębie jednej grupy chorób.
3. **Kwestionariusze mieszane** – zawierają pewne elementy kwestionariusza ogólnego, ale są przeznaczone dla określonego schorzenia. Zaliczyć tu można kwestionariusze *ad hoc* przygotowywane specjalnie dla danego badania klinicznego (*trial-specific*) i tylko w nim używane [1, 4, 6, 10].

Większość autorów zaleca, aby oceny dokonywał sam pacjent – jako osoba, która najtrafniej potrafi ocenić jakość swojego życia, natomiast personel medyczny powinien dysponować wiedzą dotyczącą użyteczności i zastosowania odpowiednio dobranych narzędzi badawczych. Specjaliści zajmujący się oceną QoL uważają, że należy zastosować jednocześnie kwestionariusz ogólny i specyficzny [1].

Analizę pod kątem stosowania ogólnych kwestionariuszy oceny jakości życia w różnych dziedzinach medycyny wykonały w 2015 roku Cieřlik i Podbielska. Praca objęła 98 artykułów, które zostały opublikowane w zagranicznych czasopismach naukowych od stycznia 2010 do grudnia 2014 roku. Na jej podstawie można stwierdzić, że w kardiologii i w chorobach naczyń krwionośnych najczęściej stosowanym kwestionariuszem ogólnym do oceny jakości życia był kwestionariusz SF-36 (ang. *The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey*), który wykorzystano w 73% analizowanych publikacji, drugim często stosowanym narzędziem był kwestionariusz EQ-5D (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire – 5*) – 12% prac. W neurologii również najczęściej stosowanym narzędziem oceny QoL był kwestionariusz SF-36 (60%). Drugim używanym w tej dziedzinie narzędziem pomiaru QoL był kwestionariusz EQ-5D (40%). W reumatologii również najczęściej stosowanym formularzem był SF-36 (93%), który łączony był z kwestionariuszem skróconym SF-6D (3%) i kwestionariuszem WHOQoL-BREFF (3%). W chorobach układu pokarmowego do oceny QoL badacze stosowali w większości ankietę SF-36 (85%), którą łączono czasami z EQ-5D (33%) i SF-6D (17%) [6]. Różnica między wymienionymi kwestionariuszami oceny jakości życia jest taka, że zawierają one różną ilość pytań dotyczących ocenianych obszarów QoL, co powoduje wyodrębnienie poszczególnych domen jakości życia, które opisują poziom tego wskaźnika dla danego pacjenta. Szczegółowa charakterystyka kwestionariuszy ogólnych do oceny QoL została przedstawiona w rozdziale poniżej.

4. Charakterystyka kwestionariuszy ogólnych oceniających jakość życia

4.1. Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 - (SF-36, ang. *The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey*) jest amerykańskim narzędziem badawczym stosowanym najczęściej do określania jakości życia różnych grup chorych i populacji ogólnych [1]. Jest on pochodną Medical Outcomes Study (MOS) firmy RAND. Kwestionariusz SF-36 może być stosowany u osób powyżej 18. roku życia. Obecnie używany kwestionariusz jest drugą wersją (v.2), utworzoną w 1998 roku na podstawie SF-36 v1. Składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne (PF, ang. *physical functioning*) – zawiera 10 pozycji, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (RP, ang. *role physical*) – 4 pozycje, dolegliwości bólowe (BP, ang. *bodily pain*) – 2 pozycje, ogólne poczucie zdrowia (GH, ang. *general health*) – 5 pozycji, witalność (VY, ang. *vitality*) – 4 pozycje, funkcjonowanie społeczne (SF, ang. *social functioning*) – 2 pozycje, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (RE, ang. *role emotional*) – 3 pozycje, poczucie zdrowia psychicznego (MH, ang. *mental health*) – 5 pozycji. Dodatkowo oceniany jest stan zdrowia w porównaniu ze stanem sprzed roku. Kategorie połączone są w dwie zbiorcze domeny: zdrowia fizycznego (PHS, ang. *Physical Health Summary*), liczone jako średnia PF, RP, BP i GH oraz zdrowia

psychicznego (MHS, ang. *Mental Health Summary*) – średnia z skal VT, SF, RE i MH. Sposób odpowiedzi na poszczególne grupy pytań jest zróżnicowany, od dychotomicznego (tak/nie), po 3-, 5- i 6-stopniową skalę Likerta. Po przeliczeniu według określonych zasad punktów ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w postaci 100-punktowej skali od 0 do 100, gdzie wyższa punktacja oznacza wyższą jakość życia. Standardowa forma SF-36 bada jakość życia na podstawie 4 ostatnich tygodni. Kwestionariusz ten posiada polską wersję językową udostępnianą przez Medical Outcomes Trust and Quality Matric Incorporated oraz normy dla populacji osób zdrowych i z określonymi schorzeniami przewlekłymi (tzw. algorytm NBS (ang. *Norm-based scoring*) na podstawie norm z 1998 roku dla populacji amerykańskiej), między innymi z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 [1, 6, 14-16].

4.2. Kwestionariusz skrócony – SF-12

Kwestionariusz SF-12 (ang. *The Short Form 12*) jest skróconą wersją formularza SF-36, który pozwala skrócić czas potrzebny na badanie QoL przy zachowanych właściwościach psychometrycznych. Obecnie jest używana druga wersja tej ankiety. Skala SF-12 ocenia QoL w kategorii fizycznej i psychicznej. Na każdą kategorię składa się ocena 4 podskal punktowanych maksymalnie do 50 punktów. Kategoria zdrowie fizyczne (PHS, ang. *Physical Health Scores*) zawiera następujące podskale: Funkcjonowanie fizyczne (PF), Rola ograniczeń fizycznych (RP), Ból fizyczny (BP) i Ogólne zdrowie (GH). Sumaryczna Komponenta Fizyczna (PCS, ang. *Physical Component Summary*) jest średnią wartości tych podskal. Kategoria zdrowie psychiczne (MHS, ang. *Mental Health Scores*) zawiera 4 podskale: Żywotność (VT), Funkcjonowanie społeczne (SF), Rola ograniczeń emocjonalnych (RE) i Zdrowie psychiczne (MH). Średnia wartość oceny w tych podskalach (MCS, ang. *Mental Component Summary*) jest wskaźnikiem oceny jakości życia w kategorii zdrowia psychicznego. Sposób odpowiedzi na poszczególne pytania zawiera się w postaci skali Likerta lub wariacie dychotomicznym (tak/nie). Wszystkie odpowiedzi są odpowiednio punktowane, ważone i sumowane, aby ostatecznie uzyskać wynik w zakresie od 0 do 100, gdzie wyższy wynik wskazuje na wyższy wskaźnik QoL. Ocena w skali SF-12 oparta jest na wzorcu zewnętrznym. Jako wzorzec przyjęto normy opracowane dla populacji USA w 1998 roku. Wykazano, bowiem, że wzorzec ten nie różni się istotnie od wzorca obowiązującego w populacji dziewięciu krajów europejskich [6, 17, 18].

4.3. Kwestionariusz skrócony – SF-6D

Kwestionariusz skrócony SF-6D (SF-6D, ang. *The Six-Dimensional Health State Classification Short Form 6D*) jest modyfikacją kwestionariusza SF-36 [6]. SF-6D został opracowany przez Braziera i wsp. w 2002 roku [19]. Zawiera 11 pozycji, ujętych w kwestionariuszu SF-36, które pozwalają ocenić 6 wymiarów QoL: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia pełnionych ról, funkcjonowanie społeczne, ból, zdrowie psychiczne i witalność. Każdy z tych 6 wymiarów ma od 4 do 6 możliwych poziomów jakości życia. Każdy poziom jest oceniany w skali 0-1. Poziom 1 w każdym wymiarze reprezentuje brak utraty zdrowia lub pełne funkcjonowanie w tym wymiarze; w ten sposób stan „111111” oznacza doskonale zdrowie. W przeciwieństwie, do „000000”, co oznacza najniższą z możliwych wartości QoL. Kwestionariusz ten może być używany do oceny QoL w 18 000 jednostkach chorobowych [6, 20, 21, 22].

4.4. Kwestionariusz WHOQoL-100

Kwestionariusz WHOQoL-100 (ang. *World Health Organization Quality of Life Questionnaire-100*) został przygotowany przez ekspertów WHO w 1991 roku. Służy on do oceny sytuacji życiowej człowieka będącej konsekwencją choroby i stosowanej terapii oraz osób zdrowych. Ankieta bada 6 obszarów QoL:

1. fizyczne aspekty funkcjonowania;
2. psychologiczne aspekty funkcjonowania;
3. poziom niezależności;
4. funkcjonowanie społeczne;
5. sprzyjające środowisko;
6. duchowe/religijne aspekty funkcjonowania.

Zawiera 100 pozycji zaopatrzonych w 5-punktową skalę Likerta. Wartości odpowiedzi, po przeliczeniu zgodnie z przyjętym w instrukcji WHOQoL-100 algorytmem, zawierają się między 4 a 20. Wyższy wynik uzyskany za pomocą tego narzędzia wskazuje na wyższą ogólną QoL. Kwestionariusz jest dostępny w polskiej wersji językowej, która została opracowana przez Laurę Wołowicką i Krystynę Jaracz. Narzędzie zawiera wysokie parametry psychometryczne ustalone na podstawie międzynarodowych badań wielośrodkowych [1, 14, 23-26].

4.5. Kwestionariusz WHOQoL-BREFF

Kwestionariusz WHOQoL-BREFF (ang. *World Health Organization Quality of LifeTest-Breff*) jest stosunkowo nowym narzędziem służącym do pomiaru QoL. Powstał on na podstawie kwestionariusza WHOQoL-100. Kwestionariusz WHOQoL-BREFF służy do oceny jakości życia osób zdrowych i chorych zarówno w celach poznawczych, jak i klinicznych. Zawiera on 26 pytań analizujących cztery dziedziny życia: fizyczną, psychologiczną, społeczną i środowiskową [6]. Indywidualnej ocenie pacjenta podlegają:

1. w dziedzinie fizycznej (domena 1 – DOM1): czynności życia codziennego, zależność od leków i leczenia, energia i zmęczenie, mobilność, ból i dyskomfort, wypoczynek i sen, zdolność do pracy;
2. w dziedzinie psychologicznej (domena 2 – DOM2): wygląd zewnętrzny, negatywne uczucia, pozytywne uczucia, samoocena, duchowość, religia, osobista wiara, myślenie, uczenie się, pamięć, koncentracja;
3. w dziedzinie relacji społecznych (domena 3 – DOM3): związki osobiste, wsparcie społeczne, aktywność seksualna;
4. w środowisku funkcjonowania (domena 4 – DOM4): zasoby finansowe, wolność, bezpieczeństwo fizyczne i psychiczne, zdrowie i opieka zdrowotna (dostępność i jakość), środowisko domowe, możliwości zdobywania nowych informacji i umiejętności, możliwości i uczestniczenie w rekreacji i wypoczynku, środowisko fizyczne (zanieczyszczenia, hałas, ruch uliczny, klimat), transport [11, 27].

Kwestionariusz zawiera też dwa pytania analizowane oddzielnie: pytanie 1 dotyczące indywidualnej, ogólnej percepcji jakości życia i pytanie 2 dotyczące indywidualnej percepcji własnego zdrowia. Punktacja pytań zawiera się w przedziale od 1 do 5 i ma kierunek pozytywny – im większa liczba punktów, tym wyższy wskaźnik QoL. Narzędzie zaadoptowały do warunków polskich Wołowicka i Jaracz [6, 11, 28, 29].

4.6. Kwestionariusz europejski – EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire-5*) jest narzędziem ogólnym, które można stosować u osób powyżej 12. roku życia. Stworzony został w 1987 roku przez wielośrodkowy i interdyscyplinarny zespół ekspertów europejskich EuroQoL Group, w skład, którego wchodził naukowcy z takich krajów jak: Finlandia, Holandia, Wielka Brytania i Szwecja. Początkowo wykorzystywany jako kwestionariusz uzupełniający, obecnie coraz częściej stosuje się go, jako samodzielne narzędzie. Składa się z dwóch części.

CZEŚĆ I – opisowa, obejmuje ocenę HRQoL w następujących kategoriach:

1. zdolność poruszania się;
2. samoopieka (mycie się, ubieranie się);
3. zwykłe czynności (praca, obowiązki domowe, nauka, wypoczynek, rodzina);
4. ból i dyskomfort;
5. niepokój i przygnębienie.

CZEŚĆ II (tzw. EQ-VAS) – jest to 20-centymetrowa wizualna skala analogowa, za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia [1, 5, 6, 30-32].

Pytania odnoszą się do dnia, w którym kwestionariusz jest wypełniany przez pacjenta. Początkowo w każdym pytaniu badany wybierał jeden z trzech poziomów odpowiedzi: 1 – brak problemów, 2 – niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, 3 – niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie.

Zaleca się, aby wyniki przedstawiać dla każdego z trzech poziomów oceny poszczególnych kategorii (1 oznacza brak ograniczeń, 3 – niemożność wykonywania czynności wskazanych w danym pytaniu). Przykładowy wynik będzie wyglądać następująco: 13213, tzn. w pierwszym pytaniu pacjent zaznaczył odpowiedź 1 („nie mam żadnych problemów z samoopieką”), w drugim – odpowiedź trzecią („nie mogę wykonywać moich zwykłych czynności”) itd. Jest to wersja EQ-5D-3L. Jednak po przeprowadzeniu licznych badań naukowych okazało się, że 3 poziomy opisu odpowiedzi są niewystarczające do wychycenia małych, ale istotnych zmian QoL w populacji ogólnej i u osób z różnymi schorzeniami. W odpowiedzi Grupa EuroQoL opracowała nową pięciopoziomową wersję EQ-5D (EQ-5D-5L), w której każda ze skali ma 5 odpowiedzi. Wartość 1 oznacza „brak problemu”, 2 – „minimalny problem”, 3 – „umiarkowany problem”, 4 – „duży problem”, a wartość 5 – „bardzo duży problem/niemożność wykonania”. Poziomy każdego wymiaru można łączyć, aby zidentyfikować 3125 możliwych stanów zdrowia, od 11111 (pełny stan zdrowia) do 55555 (najgorszy stan zdrowia). Osobno podawany jest wynik w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*). Na podstawie uzyskanych danych możliwe jest również wyliczenie pojedynczej wartości liczbowej opisującej stan zdrowia pacjenta (tzw. EQ-index). Kwestionariusz ten jest dostępny w ponad 50 wersjach językowych, posiada również polską wersję językową oraz opublikowane w 2010 roku, m.in. przez Zakład Farmakoekonomiki Uniwersytetu Warszawskiego, normy dla polskiej populacji [6, 14, 30-34].

5. Podsumwanie

Ocena jakości życia w naukach medycznych jest wyrazem holistycznego podejścia do pacjenta. Wpisuje się ona w nowy model zdrowia, w którym zdrowie to nie tylko brak choroby lub kalectwo, ale pełen dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny. Występowanie wzajemnych relacji pomiędzy funkcjonowaniem fizycznym, emocjo-

nalnym i społecznym chorych a stopniem nasilenia dolegliwořci spowodowanych chorobą sprawia, że ocena QoL jest istotnym elementem w postępowaniu z pacjentem. Znajomość wpływu objawów oraz poszczególnych sposobów leczenia na funkcjonowanie chorych w różnych dziedzinach życia pomaga w kompleksowej ocenie skuteczności terapii, wyborze strategii postępowania oraz określeniu oczekiwań pacjentów. Uzyskanie rzetelnych i porównywalnych wyników w ocenie QoL umożliwiają wypełniane przez pacjenta wystandaryzowane kwestionariusze HRQoL. Kwestionariusze specyficzne przeznaczone są do pomiaru QoL chorych z określoną jednostką chorobową. Kwestionariusze ogólne odzwierciedlają natomiast wszystkie elementy składające się na definicję QoL i można je stosować niezależnie od rodzaju choroby oraz w populacji ogólnej. Aby w pełni ocenić HRQoL badanej grupy należy wykorzystać jednocześnie kwestionariusz ogólny oraz specyficzny. Wynik badania ankietowego podaje się najczęściej w globalnej, zsumowanej skali punktowej, co umożliwia podanie wartości ilościowych i porównywanie różnych cech populacji chorych. Znaczna część kwestionariuszy oceniających HRQoL posiada polskie wersje językowe oraz dobrze udokumentowane wartości psychometryczne dla populacji naszego kraju, co ułatwia ich wykorzystanie w badaniach i interpretację uzyskanych wyników. Wysoki wskaźnik QoL wskazuje, że pacjent mimo choroby postrzega siebie jako dobrze funkcjonującego w zakresie fizycznym, psychicznym i społecznym. Niski wskaźnik jakości życia świadczy natomiast o tym, że z punktu widzenia pacjenta choroba ogranicza wymienione funkcje.

Literatura

1. Jankowska-Polańska B., Polański J., *Metody oceny jakości życia w schorzeniach reumatycznych*, Reumatologia, 52(1), 2014, s. 69-76.
2. Szyguła-Jurkiewicz B., Kowalska M., Mościński M., *Jakość życia jako element oceny stanu zdrowia i efektywności leczenia chorych ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego*, Folia Cardiologica Excerpta, 6(1), 2011, s. 62-71.
3. Cieřlik B., *Wpływ chorób serca na jakość życia – opracowanie na podstawie przeglądu piśmiennictwa*, Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna, 20(2), 2014, s. 101-118.
4. Bąk-Drabik K., Ziara D., *Jakość życia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc*, Pneumonologia i Alergologia Polska, 72, 2004, s. 128-133.
5. Kłak A., Mińko M., Siwczyńska D., *Metody kwestionariuszowe badania jakości życia*, Problemy Higieny i Epidemiologii, 93(4), 2012, s. 632-638.
6. Cieřlik B., Podbielska H., *Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia*, Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna, 21(2), 2015, s. 102-135.
7. Trzebiatowski J., *Jakość życia w perspektywie nauk społecznych i medycznych – systematyzacja ujęć definicyjnych*, Problemy Higieny i Epidemiologii, 46(1), 2011, s. 25-31.
8. Ostrzyżek A., Marcinkowski J.T., *Jakość życia jako pozytywny wskaźnik zdrowia*, Hygeia Public Health, 47(4), 2012, s. 408-411.
9. Socha B., Kutnohorská J., Zielińska M., Kowalik J., Kopański Z., Skura-Madziła A., Tabak J., *Jakość życia uwarunkowana stanem chorego*, Journal of Public Health, Nursing And Medical Rescue, 2, 2011, s. 6-8.
10. Piotrkowska R., Dobosz M., Książek J., Halena G., *Jakość życia chorych z miażdżycą naczyń obwodowych – przegląd piśmiennictwa*, Annales Academiae Medicae Gedanensis, 41, 2011, s. 89-95.
11. Cieřlik B., Wronecki K., Szczepańska-Gieracha J., Podbielska H., *Jakość życia pacjentów po zabiegach kardiologicznych uczestniczących w programie rehabilitacji*

- poszpitalnej, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna*, 23(3), 2017, s. 200-214.
12. Szewczyczak M., Stachowska M., Talarska D., *Ocena jakości życia osób w wieku podeszłym – przegląd piśmiennictwa*, *Nowiny Lekarskie*, 81(1), 2012, s. 96-100.
 13. Majkowicz M., Zdun-Ryżewska A., *Ocena jakości życia w zaburzeniach psychicznych – koncepcje, badania, narzędzia pomiaru*, *Psychiatria w Praktyce Klinicznej*, 2(2), 2009, s. 100-114.
 14. Dudzińska M., Tarach J.S., Nowakowski A., *Pomiar jakości życia zależnej od zdrowia w cukrzycy*, *Diabetologia Praktyczna*, 12(2), 2011, s. 56-64.
 15. Lins L., Martins Carvalho F., *SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life. Scoping review*, *SAGE Open Medicine*, 4, 2016, s. 1-12.
 16. Filius M.A.P., Vissink A., Cune M.S., Raghoebar G.M., Visser A., *Effect of implant therapy on oral health-related quality of life (OHIP-49), health status (SF-36), and satisfaction of patients with several agenetic teeth. Prospective cohort study*, *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(4), 2018, s. 592-597.
 17. Younsi M., *Health-related quality-of-life measures: evidence from Tunisian population using the SF-12 health survey*, 7, 2015, s. 54-66.
 18. Erim D.O., Bennett A.V., Gaynes B.N., Basak R.S., Usinger D., Chen R.C., *Associations between prostate cancer-related anxiety and health-related quality of life*, *Cancer Medicine*, 9(12), 2020, s. 4467-4473.
 19. Van den Berg B., *SF-6D population norms*, *Health Economics*, 21(12), 2012, s. 1508-1512.
 20. Salaffi F., Di Carlo M., Carotti M., Farah S., Ciapetti A., Gutierrez M., *The impact of different rheumatic diseases on health-related quality of life: a comparison with a selected sample of healthy individuals using SF-36 questionnaire, EQ-5D and SF-6D utility values*, *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 89(4), 2018, s. 541-557.
 21. Teckle P., McTaggart-Cowan H., Van der Hoek K., Chia S., Melosky B., Gelmon K., Peacock S., *Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D*, *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(1), 2013, s. 1-10.
 22. Sach T.H., Barton G.R., Doherty M., Muir K.R., Jenkinson C., Avery A.J. *The relationship between body mass index and health-related quality of life: comparing the EQ-5D, EuroQol VAS and SF-6D*, *International Journal of Obesity*, 31(1), 2007, s. 189-196.
 23. Jabłońska I., Drabik U., *Charakterystyka aspektów jakości życia pacjentów z rakiem odbytnicy*, *Problemy Pielęgniarstwa*, 17(2), 2009, s. 144-151.
 24. Juzwiszyn J., Mazurek W., Wojewoda B., Janczak D., Grzebieniak T., *Wybrane aspekty jakości życia chorych na niedokrwinną chorobę serca poddanych planowej przeszłórej plastyce naczyń wieńcowych*, *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne*, 2, 2012, s. 7-13.
 25. da Silva D.C., Schwarz K., Fontanari A.M.V., Costa A.B., Massuda R., Henriques A.A., Salvador J., Silveira E., Rosito T.E., Lobato M.I.R., *WHOQOL-100 before and after sex reassignment surgery in Brazilian male-to-female transsexual individuals*, *The Journal of Sexual Medicine*, 13(6), 2016, s. 988-993.
 26. Karimlou M., Zayeri F., Salehi M., *Psychometric properties of the Persian version of the World Health Organization's quality of life questionnaire (WHOQOL-100)*, *Archives of Iranian Medicine*, 14(4), 2011, s. 281-287.
 27. Gnacińska-Szymańska M., Dardzińska J.A., Majkowicz M., Małgorzewicz S., *Ocena jakości życia osób z nadmierną masą ciała za pomocą formularza WHOQOL-BREF*, *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 8(4), 2012, s. 136-142.
 28. Joshi U., Subedi R., Poudel P., Ghimire P.R., Panta S., Sigdel M.R., *Assessment of quality of life in patients undergoing hemodialysis using WHOQOL-BREF questionnaire: a multicenter study*, *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 10, 2017, s. 195-203.

29. Cheung Y.B., Yeo K.K., Chong K.J., Khoo E.Y., Wee H.L., *Reliability and validity of the English-, Chinese- and Malay-language versions of the World Health Organization quality of life (WHOQOL-BREF) questionnaire in Singapore*, Ann Acad Med Singapore, 46(12), 2017, s. 461-469.
30. Leppert W., Forycka M., de Walden-Gaęuszkó K., Majkówicz M., Buss T., *Ocena jakořci ęycia u chorych na nowotwory – zalecenia dla personelu oddziałów onkologicznych i medycyny paliatywnej*, Psychoonkologia, 1, 2014, s. 17-29.
31. Balestróni G., Bertolotti G., *EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life*, Monaldi Archives for Chest Disease, 78(3), 2012, s. 155-159.
32. Ping W., Zheng J., Niu X., Guo C., Zhang J., Yang H., Shi Y., *Evaluation of health-related quality of life using EQ-5D in China during the COVID-19 pandemic*, PloS One, 15(6), 2020, s.1-12.
33. Nguyen L.H., Tran B.X., Hoang Le Q.N., Tran T.T., Latkin C.A., *Quality of life profile of general Vietnamese population using EQ-5D-5L*, Health and Quality of Life Outcomes, 15(1), 2017, s. 1-13.
34. Greene M.E., Rader K.A., Garellick G., Malchau H., Freiberg A.A., Rolfson O., *The EQ-5D-5L improves on the EQ-5D-3L for health-related quality-of-life assessment in patients undergoing total hip arthroplasty*, Clinical Orthopaedics and Related Research, 473(11), 2015, s. 3383-3390.

Kwestionariusz jako narzędzie pomiaru jakořci ęycia w naukach medycznych i w naukach o zdrowiu

Streszczenie

Literatura fachowa bogata jest w liczne doniesienia traktujące o jakořci ęycia pacjentów dotkniętych różnymi schorzeniami. Coraz częřciej ocenia się obiektywne i subiektywne odczucia pacjenta dotyczące jego stanu chorobowego. Ocena jakořci ęycia jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, łączącym znaczenie kliniczne z psychologicznymi aspektami opieki medycznej. W badaniu psychologicznym jakořć ęycia może być oceniana przy wykorzystaniu zróżnicowanych technik. Jakořciowe, wieloczynnikowe badania poza tym, że umożliwiają dokładną ocenę samopoczucia chorego, pozwalają dokonać oceny ilościowej. Mimo wszystko tego typu badania są pracochłonne. Jakořć ęycia można również oceniać za pomocą kwestionariusza. Pozwala to na uzyskanie ilościowego wyniku, który można porównywać z badaniami wykonanymi na innych grupach pacjentów. Obecnie dostępne są różnorodné narzędzia kwestionariuszowe badające jakořć ęycia chorych z uwzględnieniem różnych jej determinantów. Do najbardziej popularnych zalicza się: Euro-Quality of Life Questionnaire (EQ-5D), Short-Form Health Survey (SF-36) oraz Kwestionariusz WHOQoL-BREFF.

Słowa kluczowe: jakořć ęycia, metody kwestionariuszowe, kwestionariusze ogólne, nauki medyczne, nauki o zdrowiu

Questionnaire as a tool for measuring the quality of life in medical sciences and health sciences

Abstract

The scientific literature is full of numerous reports dealing with the quality of life of patients suffering from different diseases. Increasingly, the research deals with the objective and subjective feelings of patients about their condition. The studies on the quality of life is an interdisciplinary area, combining the clinical significance and the psychological aspects of medical care. The psychological assessment of the quality of life can be studied using different techniques. The qualitative, multivariate testing, apart from enabling accurate assessment of the patient's well-being, allows for the quantitative assessment. Nevertheless, this type of research is laborious. The quality of life can also be tested by a questionnaire. This allows a quantitative result, which can be compared with studies made in other patient groups. Currently, there is a variety of tools and questionnaires examining quality of life of patients with regard to its various determinants. The most popular include: Euro – Quality of Life Questionnaire (EQ-5D), Short – Form Health Survey (SF-36) and World Health Organization Quality of Life Test-Bref (WHOQoL-BREFF).

Keywords: quality of life, questionnaire methods, generic questionnaire, medical sciences, health sciences

Zwiększanie świadomości ciała: szansa czy ryzyko dla osób z diagnozą schizofrenii?

1. Wprowadzenie

Schizofrenia jest zaburzeniem psychicznym, które dotyka jedną na sto osób niezależnie od systemu politycznego, pochodzenia etnicznego czy statusu ekonomicznego [1]. Najpowszechniejsze i jednocześnie kluczowe dla diagnozy tego zaburzenia są zaburzenia poznawcze (halucynacje oraz treściowe i formalne zakłócenia myślenia), a także dezorganizacja zachowania wraz z deterioracją takich funkcji jak wola, aktywność czy ekspresja emocji [2]. Niemniej wielu autorów podkreśla, że obraz kliniczny choroby jest znacznie bardziej skomplikowany niż wymienione objawy, które skupiają się na zakłóceniach poznawczych i poważnych zmianach w zachowaniu.

Zakłóceniami pozostającymi w cieniu tzw. wielkich objawów psychiatrycznych są zaburzenia doświadczenia własnego ciała, których obecność obserwuje się długo przed wybuchem pełnoobjawowej psychozy [3, 4]. Obejmują one z jednej strony poważne zakłócenia tożsamości cielesnej, z drugiej zaś jakościowe zmiany w percepcji i interpretacji doznań, których źródłem jest własne ciało (tzw. cenestopatię). Do tych pierwszych należy zaliczyć: a) utratę granic fizycznych własnego ciała, podczas których osoby odczuwają ciągłość z materialnym światem i jego inwazyjność; b) utratę spójności tak z ruchowym wymiarem siebie, obecnym w stanach tzw. chwilowej katatonii, jak i z wizerunkiem własnego ciała widzianym w lustrze; c) zakłócenia ciągłości ciała w przestrzeni, gdy jest ono przeżywane jako zbiór niepowiązanych ze sobą części, czemu może towarzyszyć wrażenie, że części ciała ulegają niepokojącym zmianom (np. kurczą się do tego stopnia, że jednostka ma wrażenie ich zaniku); d) utratę poczucia życia, kiedy jednostka literalnie przeżywa zanik własnej egzystencji, aż do momentu zakwestionowania faktu, iż jest żywą istotą [4]. Naturą tych zakłóceń jest ich subkliniczny charakter, a zgodnie z koncepcją symptomów podstawowych – ich progresja w trakcie choroby wyraża się w wyartykułowanych objawach psychiatrycznych [5]. Na przykład doznania cenestopatyczne, które pierwotnie cechuje dziwność i obcość, mogą przekształcić się w urojenia hipochondryczne lub urojenia niechcianej transformacji ciała powodowanej wolą nieprzyjawnego czynnika zewnętrznego (np. działań rządu).

Zgodnie z koncepcją symptomów podstawowych, obecność omawianych zakłóceń diagnozuje się na podstawie wypowiedzi osób badanych [3], jednak zakłócone doświadczenie własnego ciała badano także przy użyciu metod eksperymentalnych. Inaczej niż w wywiadzie fenomenologicznym, w badaniach eksperymentalnych aktywizowano wybraną formę reprezentacji własnego ciała i badano konsekwencje tego typu działań. Oczywiście oznaczało to wzmożenie świadomości ciała poprzez stosowanie procedur – których celem była aktywizacja wzrokowego obrazu ciała (tzw. iluzja obcej twarzy) – oraz reprezentacji doznań płynących z wnętrza organizmu (procedura

¹ osakson@amu.edu.pl, Zakład Psychologii Osobowości, Wydział Psychologii i Kognitywistyki, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza.

świadomości doznań służąca do diagnozy cenestopatii). Prowadzono także badania w tzw. paradygmacie gumowej ręki, w którym iluzję przynależenia sztucznej kończyny do Ja wywoływano poprzez aktywizację zarówno wzrokowej reprezentacji ciała, jak i schematu własnego ciała.

Celem niniejszego rozdziału jest: a) przedstawienie inspiracji klinicznych dla badań eksperymentalnych zwiększających świadomość ciała u osób z diagnozą schizofrenii (iluzja obcej twarzy, procedura świadomości doznań, iluzja gumowej ręki) wraz z omówieniem ich przebiegu; b) wskazanie negatywnych skutków tych eksperymentów w grupie klinicznej; c) przedstawienie ich implikacji w obszarze praktyki diagnostycznej i terapeutycznej.

2. Zakłócenia obrazu własnego ciała – fenomeny lustra i iluzja obcej twarzy

Paul Abély nie tylko jako pierwszy opisał tzw. fenomeny lustra, które odnosiły się do wrażenia obcości towarzyszącego osobie przyglądającej się własnemu odbiciu w lustrze, ale także uznał je za objaw zwiastujący rozpętanie pełnoobjawowej psychozy [6]. Klinicyści opisywali sytuacje, kiedy to osoby z diagnozą schizofrenii przez wiele godzin wpatrywały się w lustrzane odbicie, strojąc przy tym grymasy. Innym razem pacjenci tłukli lustra w swoim domu lub unikali spoglądania w zwierciadło [7-9]. Opisywane zachowania wynikały z doświadczenia utraty spójności z własnym obrazem. Czasami pacjenci dostrzegali niewysłowione zmiany w swoim odbiciu, co Abély interpretował jako pierwszą oznakę rozpadu osobowości [6]. W tym przypadku wielogodzinne studiowanie własnego odbicia było interpretowane jako próba odzyskania stabilności rozpadającego się obrazu ciała. W ekstremalnej postaci lustrzane odbicie ulegało ciągłym i niepokojącym zmianom i w konsekwencji było przeżywane jako sobowtór, który zaczynał wieść własne życie, czemu towarzyszyło nie tylko poczucie obcości, ale i stan ekstremalnego lęku, którego autorzy nie wahali się nazwać terrorem [8]. To właśnie te doświadczenia, będące efektem progresji symptomatycznej w kierunku halucynacji, prowadziły niektórych pacjentów do unikania spoglądania w lustro lub aktu niszczenia zwierciadeł we własnym domu.

Znaki lustra zostały wywiedziono z obserwacji klinicznej, zaś badania eksperymentalne potwierdziły zakłócenia podmiotowej inskrypcji w obraz własnego ciała u osób z diagnozą schizofrenii. Badania prowadzone przez Franklyna Arnhoffa i Ernesta N. Damianopoulou [10] unaocznily, że ponad połowa pacjentów z diagnozą schizofrenii nie potrafiła trafnie rozpoznać zdjęcia własnej sylwetki, które znajdowało się pośród ośmiu zdjęć przedstawiających postury różnych osób. Dla porównania, żadna ze zdrowych osób nie myliła się, będąc proszona o wskazanie zdjęcia sylwetki własnego ciała. Jednak najbardziej dobitnym, choć wątpliwym etycznie, eksperymentem była procedura, w której zwiększano świadomość własnego ciała u osób z diagnozą schizofrenii poprzez wpatrywanie się w lustrzane odbicie w zaciemnionym pokoju. Procedura ta u połowy zdrowych osób prowadzi do różnorodnych iluzji, które można podzielić na trzy grupy: a) wrażenia deformacji twarzy; b) iluzji, że w lustrze widzi się twarz innej osoby, zwierzęcia, lub fantastycznej, a nawet przerażającej postaci; c) zmian w jasności twarzy lub jej części. Każdy z tych fenomenów, choć pojawiał się w sposób ulotny u osób zdrowych, prowadził do utraty spójności z wizerunkiem lustrzanym, pozostawiając badanych z wrażeniem obcości i nierzadko niepokojem [11]. Nie jest szczególnie zaskakujące, że u osób hospitalizowanych z powodu schizofrenii udział w opisaney

wcześniej procedurze prowadził do częstszych i dłużej trwających zakłóceń [12]. Co jednak warte podkreślenia – w przypadku trzech z szesnastu badanych pacjentów, przyglądanie się własnemu odbiciu wywołało na tyle silne urojenia, że konieczne było przerwanie eksperymentu. Co więcej, pacjenci częściej uznawali wspomniane zmiany za realne, a jakościowa analiza ich wypowiedzi wykazała, że obce twarze miały potworne cechy czy wręcz satanistyczną tożsamość. Badani ci przeżywali dojmujące przerażenie, gdyż nierzadko byli przekonani, że np. szatan widziany w lustrze zagraża im samym lub innym ludziom.

Widzimy zatem, że w schizofrenii zwiększenie świadomości ciała – w tym przypadku jego wzrokowego wizerunku – prowadziło do poważnych i jednocześnie powszechnych zaburzeń, gdyż każdy z pacjentów biorących udział w eksperymencie doświadczył opisanych wcześniej zakłóceń percepcji obrazu widzianego w lustrze. Jednocześnie u trzech z szesnastu osób obraz wywołał doznania psychotyczne i na tyle silny niepokój, że konieczne było odstąpienie od procedury eksperymentalnej.

3. Cenestopatia – jakościowe zakłócenia doznawania bodźców z wnętrza ciała

Cenestezja jest definiowana jako „czucie wewnątrzustrojowe” [13] i bardziej metaforycznie – jako „sposób informowanie duszy o stanie ciała” [14]. Cenestezję, odnoszącą się do percepcji doznań płynących z wnętrza ciała, przeciwstawia się percepcji wrażeń powstających w wyniku pobudzenia eksteroreceptorów, czyli zmysłu wzroku, słuchu, dotyku czy węchu. Doznania cenestetyczne dotyczą zatem zarówno wrażeń związanych z ruchem ciała (angażujących propriocepcję oraz zmysł równowagi), jak i tych, których źródłem są zmiany w narządach wewnętrznych (np. odczucie ciepła, bólu czy rozciągania w żołądku). Chociaż wrażenia płynące z wnętrza naszego organizmu pozostają poniżej progu świadomości, to jednocześnie ich nieustająca obecność jest podstawą poczucia życia oraz poczucia spójności z własnym ciałem [4, 15]. Oznacza to, że dzięki płynnemu przetwarzaniu wrażeń cenestetycznych nie stają się one figurą naszego doświadczenia i nie angażują zanadto naszej uwagi. Niemniej dzięki ich ciągłej i „znajomej” obecności doświadczamy naszego ciała jako żywego i należącego do nas samych [4].

Pojęcie cenestopatii zostało wprowadzone do psychopatologii przez Ernesta Dupré i Paula Camusa w 1907 roku i odnosi się do obecności dziwnych i niepokojących doznań opisywanych przez osoby cierpiące na różnorodne zaburzenia psychiczne [16]. Co prawda zakłócenia czucia wewnątrzustrojowego obserwujemy w różnych stanach chorobowych, takich jak nerwice histeryczne [16], stwardnienie rozsiane [17] czy zaburzenia potraumatyczne [18], to analiza wypowiedzi osób z diagnozą schizofrenii unaocniła specyficzne dla tej choroby cechy cenestopatii. Odnoszą się one do trudności w uchwyceniu istoty tych doświadczeń oraz fiaska w próbach wyjaśnienia ich obecności. W efekcie mamy do czynienia z rozbudowaną i niekonkluzywną narracją, którą określiłam mianem „błąkającego się dyskursu” [4]. Co więcej, doznania cenestopatyczne w schizofrenii spełniają cechy fenomenów pasywnych [19, 20]. Innymi słowy są one przeżywane jako fundamentalnie obce, narzucające się jednostce wbrew jej woli, zaś wyjaśnienie ich obecności jest skrajnie trudne. Cechy te predysponują do urojeniowej interpretacji doznań cenestopatycznych. Oznacza to, że rozpętanie psychozy wyraża progresję symptomatyczną, proces, w którym podmiotowa enigmatyczność

i obcość własnych doznań jest posunięta o jeden krok dalej, czyli zostaje przypisana nieprzyjaznej i upostaciowionej sile pozostającej poza kontrolą podmiotu.

Doznania cenestopatyczne w schizofrenii bazują na normatywnych zmianach w ciele, jednak zakłócona interpretacja tych wrażeń obrazuje ich enigmatyczny oraz katastroficzny charakter. I tak normatywna sztywność kończyny, którą każdy z nas czasami odczuwa jako efekt przyjęcia niewygodnej pozycji, u pacjentów z diagnozą schizofrenii może budzić niepokój wywołany myślą o dezintegracji ciała. Na przykład pacjenci, odwołując się do doświadczenia odrętwiałej kończyny, zarejestrowanego po przebudzeniu, dzielą się obawą, że gdy wykonają jakikolwiek ruch, to kończyna może odpaść lub konieczna będzie jej amputacja [4]. Doświadczenia tego typu, choć nie mają statusu halucynacji, obrazują lęk przed rozpadem ciała, który u osób z diagnozą schizofrenii jest obecny przedświadomie, gotowy do ujawnienia w sytuacjach dosyć powszechnych. Wraz z rozwojem choroby doznania cenestetyczne mogą przyjąć status halucynacji powiązanych z ich urojeniową interpretacją. Pacjenci relacjonują na przykład „oddech Boga, który przeszywał dreszczem ich ciało”, czy „wrażenie niesłychanej lekkości ciała, prawie unoszenia się nad powierzchnią, związanej z pewnością, że jest się wybranym do nawrócenia całej ludzkości”. Nie dziwi nas zatem fakt, że doznania cenestopatyczne są najczęściej traktowane jako jeden z objawów schizofrenii paranoidalnej [21] lub psychozy depresyjnej, w której dochodzi do poważnych zakłóceń odczuwania doznań płynących z wnętrza ciała [22, 23]. Niemniej w podręczniku ICD-10 wyróżnia się tzw. schizofrenię innego rodzaju, a jednym z jej podtypów jest cenestopatyczna postać omawianej choroby. Jej rozpoznanie opiera się na dominacji zakłóceń cenestopatycznych w obrazie choroby, a w psychiatrii polskiej odpowiada jej zarówno termin somatopsychicznej schizofrenii wprowadzony przez Maurycego Borna [24], jak i hipochondryczna postać choroby [25]. W opisie dwóch ostatnich podtypów schizofrenii akcentuje się nie tylko obecność dziwnych doznań, ale także silny afekt depresyjny oraz skupienie na ciele, które często przyjmuje postać nadwartościowych myśli i urojeń. W praktyce klinicznej cenestopatyczny podtyp schizofrenii jest diagnozowany sporadycznie [21], chociaż już rozpowszechnienie zaburzeń cenestetycznych jest dosyć wysokie u pacjentów hospitalizowanych z powodu psychozy – i to niezależnie od jej podtypu, gdyż wynosi od 40 procent [21, 26] do 64 procent [27].

Klasyfikacja doznań cenestetycznych nie jest jednolita, a główna różnica dotyczy tego, czy zakłócenia te są ujmowane wąsko, czyli odnoszą się do pojedynczych wrażeń płynących z własnego ciała [28], czy też uwzględniają bardziej złożone stany, takie jak depersonalizacja somatopsychiczna czy osłabienie psychomotoryczne [3]. Zasadniczo istnieje jednak zgoda, że doznania cenestopatyczne (rozumiane wąsko) obejmują: a) tzw. doznania elektryczne (przypominające rażenie prądem); b) doznania przedsionkowe; c) sztywność, mrowienie, drętwienie; d) doznania termiczne (zimna i gorąca); doznania migrujące; e) doznania bólowe; f) przemieszczenie, ucisk, ciągnięcie; g) doznania lekkości i ciężaru; h) inne doznania. Oczywiście kryterium cenestopatii jest spełnione, gdy wrażenia te mają dziwny i niezwykle charakter. Należy także podkreślić, że otwarta formuła języka prowadzi do używania idiosynkratycznych opisów doznań płynących z ciała, które trudno zaklasyfikować do wyróżnionych powyżej kategorii, w efekcie wiele wrażeń raportowanych przez pacjentów przyporządkowuje się do dosyć niespecyficznych kategorii, takich jak depersonalizacja somatopsychiczna (wrażenie, że ciało zostało dziwnie zmienione) lub do tzw. niesklasyfikowanej cenestopatii.

Jak pisałam wcześniej, diagnoza doznań cenestopatycznych opiera się na wywiadzie dotyczącym ich obecności. Niemniej wykonano jedno badanie, którego celem była koncentracja na poszczególnych częściach ciała (głowa i szyja, plecy i barki, klatka piersiowa i serce, brzuch i dolna część tułowia, dłonie i całe ręce, nogi oraz stopy). Uczestnicy procedury świadomości doznań byli proszeni o relacjonowanie zaobserwowanych wrażeń osobie prowadzącej badanie [4]. W tak zaplanowanym badaniu wzięły udział 82 osoby w stabilnym stanie psychicznym z diagnozą schizofrenii oraz tak samo liczna grupa kontrolna. Wypowiedzi osób badanych były oceniane przez dwóch sędziów kompetentnych, których zadaniem była ocena wypowiedzi pod kątem cenestopatii. Tak przeprowadzone badanie doprowadziło do kilku ciekawych wniosków.

Po pierwsze okazało się, że schizofrenia nie jest tożsama z pustką wewnętrzną, gdyż liczba raportowanych wrażeń płynących z wnętrza ciała przez osoby z diagnozą schizofrenii jest porównywalna do liczby wrażeń sprawozdawanych przez osoby z grupy kontrolnej. Po drugie osoby z diagnozą schizofrenii znacznie częściej raportowały doznania o charakterze cenestopatii. Obecność doznań tego typu stwierdzono aż u 61 osób (77,4%) z diagnozą schizofrenii i tylko u 22 osób (26%) z grupy kontrolnej. Przykłady wypowiedzi osób z diagnozą schizofrenii zostały przedstawione w tabeli 1 (od najczęściej do najrzadziej występujących).

Tabela 1. Przykłady doznań cenestopatycznych w procedurze świadomości doznań

Rodzaj doznań	Przykład
Inne doznania	<ul style="list-style-type: none">• <i>Mam takie uczucie, co czuje wszystkie moje uczucia</i>• <i>Czuję takie dygdanie narządów</i>• <i>Tam w środku czuję taki klin, gdzie jest hipokamp i po prostu ... no tak ... taki klin między półkulami gdzieś tam w środku</i>
Ciężkość/lekkość	<ul style="list-style-type: none">• <i>Nogi jakby unosiły się same, ale się nie unoszą, ale jakby się unosiły. Taka lekkość, niby nie lekkość, ale takie coś dziwnego czuję</i>• <i>W sercu jest trochę tak ciężko. Nie mówię bardzo, że ... i jest duża taka dysharmonia, że jednak odczuwam taki ... ciężar w tej części</i>
Przemieszczanie, ucisk, ciągnięcie	<ul style="list-style-type: none">• <i>Czuję takie silne przytłoczenie, więc wręcz ... taki, jakby ktoś po mnie walcem przejechał</i>• <i>takie zgniecenie w brzuchu</i>
Ból	<ul style="list-style-type: none">• <i>Takie jakby w sercu coś, jakby ukłucia, nawet się powtórzyły trzy razy</i>• <i>Bolą mnie ręce. Trochę dziwne ... Jakbym ścisnęła kciuka dłonią i krew odpłynęła</i>
Doznania migrujące	<ul style="list-style-type: none">• <i>Promieniowanie ze stóp. Takie minimalne, idące konkretnie, nie czuję w stopach mrowienia, ale promieniowanie czuję, które idzie ku górze, przez kostki do, do, do... tutaj do łydek</i>
Doznania termiczne	<ul style="list-style-type: none">• <i>Wewnętrzna część dłoni, ciepło wychodzące dwoma palcami</i>

Sztywność, mrowienie, drętwienie	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ścierpięcie takie. Dziwne przysadziste ścierpięcie na dole pleców</i>
Doznania przedśionkowe	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tak jakby ciało mi wirowało, od klatki piersiowej do ud</i>

Źródło: opracowanie własne.

Po trzecie okazało się, że to uspokajające i relaksujące dla osób zdrowych ćwiczenie, u co piątej osoby z diagnozą schizofrenii prowadziło do poważnych zakłóceń tożsamości cielesnej (w grupie kontrolnej tylko jedna osoba zaświadczyła o utracie spójności z własnym ciałem). Przedstawione opisy sprowadzały się do takich zakłóceń, jak: (1) odczucie zmian w wielkości poszczególnych częściach ciała (*barki mi rosną*); (2) utrata ciągłości ciała w przestrzeni (*jakby były osobno te ręce, takie dziwne uczucie. Jakbym nie była w całości*); (3) utrata spójności z ciałem (*jak zaczynam siebie analizować kawałek po kawałku, to przestaję czuć taką integralność*).

Uzyskane wyniki pokazują zatem ryzyko, z jakim wiąże się neutralne ćwiczenie polegające na zwiększaniu świadomości wnętrza ciała u osób z diagnozą schizofrenii. Brak upodmiotowienia procesów zachodzących w ciele sprawia, że są one dla pacjentów niejasne i z trudem poddają się werbalizacji. Krańcowym fiaskiem interpretacji doznań jest przeżycie zakłóceń tożsamości związane z utratą integralności ciała. Warto także dodać, że niektórzy badani z diagnozą schizofrenii opisywali wrażenia sugerujące pojawienie się niepokoju w trakcie badania (spoczone dłonie, przyspieszona praca serca), podczas gdy opisy tego typu były nieobecne w sytuacji zakłóceń tożsamości. W tych sytuacjach osoby wydawały się spokojne, co sugeruje obecność stanu depersonalizacji wywołanej niemożliwością psychologicznego reprezentowania wrażeń w sytuacji koncentrowania uwagi na ciele.

4. Badania w paradygmacie iluzji gumowej ręki

Kliniczny obraz schizofrenii obejmuje nie tylko poczucie obcości wobec własnego ciała na poziomie obrazu, ale także fenomeny tranzytywizmu oraz utraty spójności z ruchowym wymiarem siebie. Jeśli chodzi o ten pierwszy aspekt – należy się tutaj odnieść do osłabionego poczucia granic zarówno na poziomie fizycznym, jak i psychologicznym. I tak niektórzy pacjenci mierzą się z zagrażającym poczuciem inwazji obiektów oraz ludzi, czemu nierzadko towarzyszy lęk przed unicestwieniem. Właśnie dlatego stosunek seksualny bywa przeżywany przez osoby z diagnozą schizofrenii jako skrajnie zagrażający. Wrażenie wtargnięcia świata do Ja pozostawia pacjentów w poczuciu bezradności i zagrożenia. Jedna z pacjentek wypowiedziała to całkiem wyraźnie: *gdy szłam ulicą ludzie objiali się o mnie, jak kamloty, przenikali mnie. Byłam w stanie nieważkości, próżni. Zastanawiałam się, czy jeszcze żyję*. Jednocześnie w schizofrenii dochodzi do poczucia utraty spójności z własnym ciałem w wymiarze ruchowym, co zostało opisane jako stany chwilowej katatonii powiązane z niemożliwością zainicjowania jakiegokolwiek aktywności [29]. Stan ten jest efektem dezintegracji tak pola percepcyjnego, jak i własnego ciała. Oznacza to, że poczucie przynależności ciała do Ja zarówno w wymiarze sprawstwa, jak i poczucia granic jest w schizofrenii wyraźnie osłabione. Obserwacje te pozwalały oczekiwać, że u osób z diagnozą schizofrenii tzw. iluzja gumowej ręki – polegająca na odczuciu przynależności sztucznej ręki do Ja – będzie szczególnie silna.

W 1988 roku Botwinick i Cohen opublikowali wyniki swoich badań na łamach czasopisma „Nature” w artykule zatytułowanym „Gumowa dłoń *czuje* dotyk, który widzą oczy” [30]. Tytuł ten trafnie oddaje efekt procedury, która polega na równoczesnym gładzeniu szczoteczką zasłoniętej dłoni pacjenta oraz gumowej ręki, która nie tylko przypomina realną dłoń, ale jest ułożona w polu widzenia badanego (równolegle do zakrytej ręki). W efekcie równoległego drażnienia zarówno sztucznej, jak i prawdziwej dłoni oraz danych wzrokowych przedstawiających jedynie widok drażnionej gumowej kończyny powstaje iluzja, że gumowa dłoń należy do jednostki. Innymi słowy – większość badanych zgadzała się z przedstawionym w kwestionariuszu twierdzeniem *czuję, że gumowa dłoń była moją dłonią*². Co ciekawe, mniejszą spójność odpowiedzi uzyskano, gdy zadano pytanie o odczucie, że prawdziwa dłoń zamieniła się we własną. Ponadto wystarczająco długa (30-minutowa) stymulacja prowadziła do wrażenia, iż prawdziwa ukryta dłoń znajduje się bliżej dłoni gumowej, w porównaniu do oceny bliskości ich obu przed rozpoczęciem synchronicznej stymulacji [30]. Jednocześnie badania Tsakirisa i Haggarda [31] dowiodły, że kluczowe dla powstania iluzji jest, obok synchronicznej stymulacji, położenie schowanej ręki. Jeśli jej ułożenie nie odpowiada pozycji gumowej ręki, opisywane złudzenie nie zajdzie. Oznacza to, że za obecność iluzji są z jednej strony odpowiedzialne oddolne procesy integracji wzrokowo-dotykowej, z drugiej zaś odgórny wpływ schematu ciała, czyli reprezentacji przechodzącej informację na temat rzeczywistego położenia ciała w przestrzeni [31]. Konkluzja ta uzyskała swoje poparcie w badaniach przeprowadzonych przez Beatę Mirucką, która dowiodła, że im silniejsze są reprezentacje własnego ciała, a zwłaszcza schemat ciała, tym większa odporność na powstanie omawianej iluzji [32].

Badania dotyczące siły iluzji gumowej ręki u osób z diagnozą schizofrenii prowadzone przez niezależne grupy badaczy konsekwentnie wykazywały, że u tych badanych dochodzi do silniejszych i szybszych zakłóceń w poczuciu własności ciała w porównaniu do osób z grupy kontrolnej [32-34]. A zatem osoby ze schizofrenią częściej niż osoby z grupy kontrolnej deklarowały następujące wrażenia: poczucie transformacji gumowej ręki we własną wraz z wrażeniem, że gumowy fantom upodabnia się do koloru i kształtu własnej ręki, poczucie posiadania większej liczby kończyn, a także wrażenie, iż źródło dotyku pochodzi z obszaru pomiędzy gumową i prawdziwą dłonią, a ta pierwsza przybliżyła się do własnej kończyny [32].

Warto podkreślić, że w jednym z artykułów przedstawiono informację, że jeden z pacjentów z diagnozą schizofrenii doświadczył w trakcie procedury poważnych zakłóceń spójności z własnym ciałem, co wyrażało się w doświadczeniu opuszczenia własnego ciała i obserwowaniu go z zewnątrz [34]. Ponieważ informacja ta była spontanicznie podana przez pacjenta w trakcie procedury eksperymentalnej, nie wiemy, czy pozostałe osoby z diagnozą schizofrenii nie doświadczały podobnych zakłóceń tożsamościowych. Istnieją jednak pośrednie dowody potwierdzające hipotezę, że omawiana procedura mogła wywołać stan depersonalizacji u osób z diagnozą schizofrenii. Beata Mirucka w swoich badaniach dowiodła, że po wykonaniu eksperymentu osoby z diagnozą schizofrenii doświadczały zarówno spadku subiektywnie doświadczanego lęku, jak i obiektywnego pobudzenia autonomicznego, którego wskaźnikiem była reakcja skórno-galwaniczna [32]. Ten wzorzec reakcji odróżniał grupę kliniczną od grupy

² W Internecie można znaleźć krótkie filmy, które przedstawiają opisywaną tutaj procedurę.

kontrolnej. W tym drugim przypadku badani deklarowali podobny stan rozluźnienia przed eksperymentem i po nim, choć jednocześnie obiektywny wskaźnik pobudzenia sugerował większy stan napięcia emocjonalnego tuż po udziale w procedurze eksperymentalnej. Drugi ze wspomnianych wyników nie jest szczególnie zaskakujący. U osób ontologicznie zakotwiczonych w swoim ciele uczestnictwo w ciekawym eksperymencie może wywoływać pozytywne pobudzenie, porównywalne do stanu, który odczuwamy, obserwując zniekształcone odbicie naszej sylwetki w gabinecie krzywych zwierciadeł. Tymczasem spadek napięcia autonomicznego u badanych z diagnozą schizofrenii wraz z redukcją świadomie przeżywanego lęku można interpretować jako popadnięcie w stan depersonalizacji w odpowiedzi na dziwną procedurę eksperymentalną. Wcześniejsze badania pokazały, że zakłócenia tożsamości cielesnej obecne w stanach depersonalizacji są powiązane ze stanem zubożenia wynikającym ze spadku pobudzenia autonomicznego [35, 36]. Wyniki badań z wykorzystaniem procedury świadomości doznań unaocznily ten mechanizm całkiem wyraźnie. Osoby z diagnozą schizofrenii, u których kierowanie uwagi na procesy zachodzące w ciele doprowadziło do stanu depersonalizacji, opisywały zakłócenia spójności z własnym ciałem pozbawionym niepokoju, monotonnym tonem, który zaświadczał o zubożeniu. Jeśli przedstawiona powyżej interpretacja jest słuszna, to należy brać pod uwagę, że zastosowanie procedury iluzji gumowej ręki u osób ze schizofrenią prowadzi do poważnych zakłóceń tożsamościowych, czemu towarzyszy stan zubożenia, jakościowo odmienny od stanu relaksu.

5. Podsumowanie i praktyczne implikacje wyników badań

Przedstawione wyniki badań eksperymentalnych potwierdzają obserwacje kliniczne wskazujące, że poważne zakłócenia w sposobie doświadczania własnego ciała stanowią istotną cechę obrazu klinicznego schizofrenii, choć jednocześnie pozostają w cieniu tzw. wielkich objawów psychiatrycznych, jakimi są halucynacje i urojenia. Co więcej, dowiedziono, że zwiększenie świadomości ciała na skutek planowanych procedur eksperymentalnych (tak na poziomie obrazu, jak i doznań) skutkuje poważnymi zakłóceniami, do których należy zaliczyć stany depersonalizacji, poczucie utraty ciągłości ciała oraz spójności z nim oraz wzmożenie doznań psychotycznych. Ta ogólna konkluzja ma znaczenie zarówno dla procesu diagnozy, jak i terapii osób borykających się ze schizofrenią.

Po pierwsze – wyniki prowadzonych badań dowodzą, że na fundamentalnym ontologicznym poziomie ciało w schizofrenii pozostaje obce, czyli nieupodmiotowione. Przejawy braku upodmiotowienia własnego ciała mają charakter subklinicznych, a ich obecność dowiedziona została w badaniach empirycznych, które obejmują dojmującą obcość wobec obrazu widzianego w zwierciadle, a także zagubienie w świecie doznań, których źródłem jest własne ciało. W tym drugim przypadku pobudzenia płynące z ciała jawią się jako enigmatyczne, trudne do werbalizacji, a trudność w rozpoznaniu ich przyczyn pozostawia pacjentów w stanie bezradności i zagubienia. Oznacza to, że stwierdzenie obecności cenestopatii, symptomów lustra, a także takich zakłóceń tożsamości cielesnej jak utrata poczucia granic własnego ciała czy utrata spójności z ruchowym aspektem siebie (tzw. stany chwilowej katatonii, zanik poczucia sprawstwa) są przydatne w diagnozie prodromu schizofrenii, czyli stanu obecnego przed wybuchem pełnoobjawowej psychozy. Należy jednak podkreślić, że podobne trudności pojawiają się także u osób niepsychotycznych, np. w efekcie doświadczenia chronicznej interper-

sonalnej traumy [18]. Istotnym czynnikiem różnicującym oba zaburzenia jest struktura samego doświadczenia, powiązania z innymi fenomenami oraz czynnik etiologiczny. Zakłóceniom doświadczenia ciała w prodromie schizofrenii towarzyszą inne liczne zakłócenia w sposobie doświadczania siebie oraz rzeczywistości, a większość z nich spełnia kryterium fenomenów pasywnych. Oznacza to, że zarówno świat, jak i wrażenia z ciała nie są przeżywane jako rozpoznane, oswojone, oczywiste – i tym samym „przezroczyste dla introspekcji” – wymiary, lecz przedstawiają się jako obce, dziwne, pełne enigmatycznego i często niepokojącego sensu, pozostawiając podmiot w stanie bezradności, zagubienia oraz dojmującej samotności [37]. Podczas gdy w prodromie schizofrenii mówimy o „atmosferze” pasywności, oddając tym samym uogólniony charakter zakłóceń, w zaburzeniach pourazowych zakłócenia tożsamości cielesnej pojawiają się w sposób bardziej izolowany (wyodrębniony od zwyczajowego sposobu doświadczenia siebie). W tym drugim przypadku zakłócone doświadczanie cielesności wyraża stan chwilowej utraty zdolności do integracji doświadczenia i jest stanem wywołanym sytuacją powiązaną z samym momentem urazowym, a relacja ta, choć początkowo nie musi być oczywista, jest możliwa do odtworzenia w toku pracy psychotherapeutycznej.

Po drugie – chociaż badania dotyczące sposobu doświadczania własnego ciała dowodzą obecności licznych jakościowych zakłóceń w doświadczaniu własnego ciała u osób z diagnozą schizofrenii, to jednocześnie praktyka kliniczna uczy nas, że pacjenci rzadko spontanicznie skarżą się na wspomniane zakłócenia. Ten stan rzeczy może wynikać z tego, że zakłócona relacja z własnym ciałem jest na trwałe wpisana w strukturę doświadczenia siebie długo przed wybuchem pełnoobjawowej psychozy [3]. Oznacza to, że przerwanie linii życia, związane z kliniczną manifestacją choroby i hospitalizacją, stawia pacjentów wobec znacznie bardziej poważnych i sprawiających cierpienie trudności, niż obecne od dawna zakłócenia związane z doświadczaniem własnego ciała. Badania dowiodły jednak, że pacjenci zapytani wprost o zakłócenia cenestetyczne czy doświadczenia związane z koncentracją uwagi na swoim lustrzanym odbiciu, potrafią na tyle trafnie opisać swoje przeżycia, że klinicysta ma solidne podstawy do uznania ich za symptom prodromu psychozy, gdyż ich obecność miała miejsce długo przed wybuchem pełnoobjawowej psychozy [4]. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że kliniczna manifestacja psychozy nie oznacza, że zakłócenia doświadczania własnego ciała zniknęły. Najczęściej bowiem zostały one jedynie odsunięte na dalszy plan z powodu aktualnie przeżywanych trudności, takich jak lęk przed stygmatyzacją, uporczywy charakter urojeń czy zanik motywacji.

Po trzecie – badania empiryczne unaocznily podmiotową trudność związaną z „podmiotowa inskrypcją” tak w obraz widziany w lustrze, jak i w obszar doznań, których źródłem jest własne ciało u osób z diagnozą schizofrenii. Kierowanie uwagi na własne ciało, a zatem zwiększenie jego świadomości, odsłoniło niemoc jego „zamieszkania” wyrażającą się w nasileniu doznań psychotycznych oraz poważnych zakłóceniach tożsamościowych, takich jak oddzielenie się od ciała czy utrata jego integralności. Przeprowadzone badanie prowadzi zatem do wniosku, że techniki związane z koncentracją uwagi na ciele, takie jak treningi *mindfulness* czy trening autogenny Schultza nie powinny być rekomendowane dla tej grupy pacjentów. Ich ewentualne stosowanie powinno zostać uzupełnione o monitorowanie stanu uczestników pod kątem stanów depersonalizacji.

Po czwarte – w świetle wyników badań i obserwacji klinicznych dowodzących, że osoby z diagnozą schizofrenii są zagubione w świecie własnych doznań oraz są oddzielone od obrazu siebie, celem psychoterapii powinno być wzmocnienie kruchego poczucia tożsamości. Tak postawiony cel nie jest specyficzny dla konkretnego podejścia paradygmatycznego, choć taka może być jego realizacja. Na przykład w podejściu psychoanalitycznym postuluje się wzmocnienie procesów identyfikacji i nie zaleca się kwestionowania urojenia, które, zgodnie z ujęciem freudowskim, jest próbą rekonstrukcji własnego miejsca w świecie [38]. Z kolei integracyjne podejście metapoznawcze, wywodzące się z konstruktywistyczno-narracyjnej teorii self, realizuje wspomniany cel poprzez kierowanie rozmową w taki sposób, aby wyodrębnić tzw. epizod narracyjny wraz z zachęceniem pacjenta do wskazania problemu psychologicznego leżącego u podłoża wyodrębnienia danej historii [39, 40]. Ten sposób pracy umożliwia porządkowanie doświadczenia poprzez wskazanie problemu psychologicznego i prób jego rozwiązania. Tym samym pacjenci mogą przeżyć siebie jako autorów swojego doświadczenia, które jest nie tyle chaotycznym zbiorem doznań, myśli, uczuć oraz zachowań, co pewną całością, której sens jest odnajdywany poprzez odniesienie do wewnętrznych motywów.

Literatura

1. Häfner H., *The concept of schizophrenia. From unity to diversity*, Advances In Psychiatry, 14, 2015, s. 1-39.
2. Jablensky A., *The diagnostic concept of schizophrenia. Its history, evolution, and future prospects*, Dialogues In Clinical Neuroscience, 12(3), 2010, s. 271-287.
3. Parnas J., Møller P., Kircher T., Thalbitzer J., Jansson L., Handest P., Zahavi D., *EASE: Examination of anomalous Self-experience*, Psychopathology, 38(5), 2005, s. 236-258.
4. Sakson-Obada O., *Ja cielesne w schizofrenii*, WNSiH Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Poznań 2020.
5. Gross G., Huber G., *The history of the basic symptom concept*, Acta Clinica Croatica, 49(2), 2010, s. 47-59.
6. Abély P., *Le signe du miroir dans les psychoses et plus spécialement dans la démence précoce*, Annales Médico-Psychologiques, 2, 1927, s. 251-257.
7. Hsia Y.F., Tsai N., *Transcultural investigation of recent symptomatology of schizophrenia in China*, American Journal Of Psychiatry, 138(11), 1981, s. 1484-1486.
8. Harrington A., Open G., Spitzer M., *Disordered recognition and perception of human faces in acute schizophrenia and experimental psychosis*, Comprehensive Psychiatry, 30(5), 1989, s. 376-384.
9. Maleval J.C., *Podstawy kliniki psychoz zwykłych*, Wykład wygłoszony na konferencji pt. *Psychozy zwykłe*, Warszawa, Instytut Neurologii i Psychiatrii, 6-7 listopada 2010 r.
10. Arnhoff F., Damianopoulos E., *Self-body recognition in schizophrenia*, The Journal Of General Psychiatry, 70(2), 1964, s. 353-361.
11. Caputo G.B., *Strange-face-in-the-mirror illusion*, Perception, 39, 2010, s. 1007-1008.
12. Caputo G.B., Ferrucci R., Bartolomasi M., Giacomuzzi M., Priori A., Zago S., *Visual perception during mirror gazing at one's own face in schizophrenia*, Schizophrenia Research, 140(1-3), 2012, s. 46-50.
13. Bilikiewicz T., *Psychiatria kliniczna* (wyd. 5 poprawione), Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1973.
14. Simon A.E., Borgwardt S., Lang U.E., Roth B., *Cenesthopathy in adolescence. An appraisal of diagnostic overlaps along the anxiety – hypochondriasis – psychosis spectrum*, Comprehensive Psychiatry, 55, 2014, s. 1122-1129.

15. Allport G.W., *Osobowość i religia*, Instytut Wydawniczy PAX, Warszawa 1988.
16. Jenkins G., Röhrlich F., *From cenesthesias to cenesthopathic schizophrenia. A historical and phenomenological review*, *Psychopathology*, 40(5), 2007, s. 361-368.
17. Takahashi T., Fuke T., Washizuka S., Hanihara T., Amano N., *A review of recent case reports of cenesthopathy in Japan*, *Psychogeriatrics*, 13, 2013, s. 196-198.
18. Sakson-Obada O., *Autodestrukcja jako obrona przed rzeczywistością niemożliwą do wypowiedzenia. Doznania somatosensoryczne u osób z tendencją do samookaleczeń*, [w:] Suchańska A., Wycisk, J. (red.), *Samouszkodzenia. Istota, uwarunkowania, terapia*, Bogucki Wydawnictwo Naukowe, Poznań 2006, s. 119-127.
19. Bürig M., *The concept of psychosis. Historical and phenomenological aspects*, *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 2008, s. 1200-1210.
20. Mullen P., *The mental state and the state of mind*, [w:] Murray R., Hill P., McGuffin P. (red.), *The essentials of postgraduate psychiatry*, Cambridge University Press, Cambridge 1997, s. 3-40.
21. Rejender G., Kanwal K., Rathore D., Chaudhary D., *Study of cenesthesias and body image aberration in schizophrenia*, *Indian Journal Of Psychiatry*, 51(3), 2009, s. 195-198.
22. Cekerinac S., Vuković V., *Genital cenesthopathy in psychotic depression responds to augmentation with aripiprazole and pregabalin. A case report*, *European Psychiatry*, 4, s. 763.
23. Fałkowska U., Adamczyk K., Adamczyk D., Soroka E., Petit V., Olajossy M., *Uncommon psychopathological syndromes in psychiatry*, *Current Problems of Psychiatry*, 19(4), s. 299-322.
24. Wichowicz H., Cabała W., *Postaci somatopsychiczna i cenestetyczna schizofrenii: podobieństwa i różnice*, *Psychiatria Polska*, 44(4), 2010, s.163-172.
25. Kępiński A., *Schizofrenia*, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1974.
26. Röhrlich F., Priebe S., *Do cenesthesias and body image aberration characterize a subgroup in schizophrenia?* *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105(4), 2002, s. 276-282.
27. Huber G., *Die coenesthetische schizophrene*, *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 25, 1957, s. 491-520.
28. Gross G., Huber G., Klosterkötter J., Linz M., *Bonner Skala für die beurteilung von basissymptomen*, Springer, Berlin 1987.
29. Chapman J., Freeman T., McGhie A., *Clinical research in schizophrenia – the psychotherapeutic approach*, *Psychology and Psychotherapy*, 32, 1959, s. 75-85.
30. Botvinick M., Cohen J., *Rubber hands ‘feel’ touch that eyes see*, *Nature*, 391, 1998, s. 756.
31. Tsakiris M., Haggard P., *The rubber hand illusion revisited: visuotactile integration and self-attribution*, *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 31(1), 2005, s. 80-91.
32. Mirucka B., *Podmiot ucieleśniony. Psychologiczna analiza reprezentacji ciała i tożsamości cielesnej*, Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR, Warszawa 2018.
33. Peled A., Ritsner M., Hirschmann S., Geva A.B., Modai I., *Touch feel illusion in schizophrenic patients*, *Biological Psychiatry*, 48(11), 2000, s. 1105-1108.
34. Thakkar K.N., Nichols H.S., McIntosh L.G., Park S., *Disturbances in body ownership in schizophrenia: evidence from the rubber hand illusion and case study of a spontaneous out-of-body experience*, *PLoS One*, 6(10), 2011, s. 1-10.
35. Sierra M., Berrios G.E., *Depersonalization*, *Biological Psychiatry*, 44(9), 1998, s. 898-908.
36. Sierra M., Senior C., Dalton J., McDonough M., Bond A., Phillips M., O’Dwyer A., David A., *Autonomic response in depersonalization disorder*, *Archive of General Psychiatry*, 59(9), 2002, s. 833-838.
37. Troubé S., *Subjective experiences of emerging psychosis. An interface between clinical practice, phenomenology and neurocognitive models*, *Recherches en Psychanalyse*, 16, 2013, s. 144-153.

38. Freud Z., *Psychoanalityczne uwagi o autobiograficznie opisanym przypadku paranoi*, [w:] *Charakter a erotyka*, Wydawnictwo KR, Warszawa 1996, s. 105-166.
39. Lysaker P.H., Kukla M., Belenger E., White D.A., Buck K.D., Luther L., Firmin R.L., Leonhardt B., *Individual psychotherapy and changes in Self-Experience in schizophrenia. A qualitative comparison of patients in metacognitively focused and supportive psychotherapy*, *Psychiatry*, 78, 2015, s. 305-316.
40. Lysaker P.H., Buck K.D., Ringer J., *The recovery of metacognitive capacity in schizophrenia across 32 months of individual psychotherapy. A case study*, *Psychotherapy Research*, 17(6), 2007, s. 713-720.

Zwiększanie świadomości ciała: szansa czy ryzyko dla osób z diagnozą schizofrenii?

Streszczenie

W rozdziale zostały omówione różnorodne zakłócenia doświadczania własnego ciała w schizofrenii. Przedstawiono trzy procedury eksperymentalne nakierowane na wzmoczenie świadomości własnego ciała, czyli: 1) iluzję obcej twarzy; 2) procedurę świadomości doznań; 3) iluzję gumowej ręki. Odniesienie tych eksperymentów do danych klinicznych oraz omówienie ich negatywnych skutków u osób z diagnozą schizofrenii popierało tezę, że schizofrenia jest związana z brakiem upodmiotowienia własnego ciała i pozwoliło przedstawić wnioski istotne zarówno dla diagnozy, jak i psychoterapii osób cierpiących z powodu psychozy. Słowa kluczowe: schizofrenia, obraz ciała, cenestopatia, terapia, diagnoza

Increasing body awareness: opportunity or risk for persons with a diagnosis of schizophrenia?

Abstract

The chapter discusses the various disturbances in the experience of one's own body in schizophrenia. Three experimental procedures aimed at increasing awareness of one's own body are presented, namely: 1) the strange face illusion; 2) the sensation awareness procedure; 3) the rubber hand illusion. Relation of these experiments to clinical data and discussion of their negative effects in individuals with a diagnosis of schizophrenia supported the thesis that schizophrenia is associated with a lack of subjectification of one's own body and allowed to present conclusions relevant to both the diagnosis and psychotherapy of individuals suffering from psychosis.

Keywords: schizophrenia, body image, cenestopathy, therapy, diagnosis

Częstość zażywania leków przeciwbólowych w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa

1. Wstęp

Leki przeciwbólowe od lat są stosowane w uśmierzaniu bólu różnego pochodzenia. Obecnie istnieje wiele rodzajów leków przeciwbólowych, dzielą się one wg określonych kryteriów na kilka grup, między innymi ze względu na zawartość substancji narkotycznych: opioidowe i nieopiodowe. Substancje stosowane w lekach przeciwbólowych mogą prowadzić do uzależnienia poprzez nadmierne i zbyt częste stosowanie. Wiele osób chętnie sięga po leki przeciwbólowe, nie zwracając uwagi na skutki uboczne stosowania danego preparatu leczniczego.

Według najnowszych badań ilość osób uzależnionych od leków przeciwbólowych wzrasta z roku na rok. Szczególnie duży odsetek uzależnionych dotyczy osób w wieku produkcyjnym. W Stanach Zjednoczonych (wg raportu American Society of Interventional Pain Physicians) mieszkańcy zażywają 80% światowej produkcji leków przeciwbólowych. Wynika to między innymi z faktu, że nowoczesne leczenie nastawione jest na jak największy komfort życia – poprzez znoszenie bólu i jego przykrych efektów współtowarzyszących. Przepisywanie leków przeciwbólowych przez lekarzy pierwszego kontaktu i specjalistów to częsty proceder. Zlecane leczenie bardzo często zaczyna się od silniejszych leków przeciwbólowych wydawanych na receptę, bez wcześniejszej próby złagodzenia bólu niesterydowymi lekami przeciwbólowymi. Oprócz leków, które mogą zostać wydane na receptę, jest też szereg analgetyków, które dostępne są bez recepty, a chory może przyjmować je tak długo, jak chce, ponieważ to od niego zależy, czy zastosuje się do zaleceń zawartych w ulotce leku, czy nie.

Ból kręgosłupa dotyczy dużej grupy osób w każdym wieku. Najczęściej jest on spowodowany wadami postawy, złymi nawykami i przeciążeniami. Chorzy latami zmagają się z bólem pleców. Stosują różne metody, aby polepszyć swoją jakość życia, która jest zaburzona przez towarzyszący ból. Początkowo zazwyczaj chorzy decydują się na stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych oraz maści przeciwbólowych, dopiero później decydują się na wizytę u lekarza. Specjaliści często zlecają rehabilitację, ale także leki przeciwbólowe. Zarówno pacjenci, jak i lekarze stają przed dylematem, czy stosować leki przeciwbólowe i ponosić ryzyko skutków ubocznych kosztem lepszej jakości życia. Dotyczy to grupy osób, które zamierzają zażywać analgetyki na stałe, nie doraźnie.

Leki przeciwbólowe są potrzebnym i dobrym sposobem w niwelowaniu bólu, ale tak jak we wszystkim – należy zachować umiar, ponieważ łatwo jest się od nich uzależnić. Szczególnie jeśli chodzi o opioidowe leki przeciwbólowe.

2. Leki przeciwbólowe

Leki przeciwbólowe, czyli analgetyki są to substancje chemiczne powodujące analgezyję – zniesienie uczucia bólu. Do analgetyków należą związki o różnej budowie oraz sile i mechanizmie działania. Zgodnie z drabiną analgetyczną dzielą się na leki

opiodowe oraz nieopiodowe. Obydwa rodzaje leków przeciwbólowych prowadzą do zniesienia uczucia bólu, ale mają inne zasady działania [1].

Leki opiodowe prowadzą do zamknięcia kanału wapniowego i otwarcia kanału potasowego w receptorach opiodowych. Skutkuje to zmniejszeniem przewodnictwa w komórkach nerwowych, w rogach tylnych rdzenia kręgowego. Najwięcej receptorów opiodowych występuje w rdzeniu kręgowym oraz układzie nerwowym.

Działanie leków z grupy NLPZ (niesterydowe leki przeciwzapalne) polega na hamowaniu aktywności enzymu cyklooksygenazy (COX). Wyróżnia się dwa rodzaje tego enzymu: COX-1 i COX-2. Oba biorą udział w syntezie prostaglandyn – przekazników, które pobudzają receptory bólowe. NLPZ, hamując aktywność cyklooksygenazy, powodują zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn, co skutkuje zmniejszonym odczuwaniem bólu. Jednak COX-1 dodatkowo bierze udział w syntezie prostaglandyn, które odpowiadają za prawidłową pracę układu pokarmowego. W związku z tym hamowanie aktywności COX-1 powoduje zmniejszenie procesu zapalnego, ale też upośledzenie działania ochronnego na układ pokarmowy. Prowadzi to do skutków ubocznych, między innymi uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego [2, 5].

Skutki uboczne stosowania analgetyków występują zarówno w grupie preparatów NLPZ, jak i w grupie substancji opiodowych.

Morfina to substancja z grupy leków opiodowych. Poza oddziaływaniem na receptory opiodowe prowadzi do skurczu mięśni gładkich w naczyniach krwionośnych, jelitach i drogach moczowych oraz uwolnienia histaminy. Wiąże się to z innymi działaniami niepożądanymi w stosunku do pozostałych analgetyków. Podczas stosowania morfiny mogą wystąpić reakcje takie jak: oddech Cheyne'a-Stokesa, nasilenie objawów alergicznych (przez wpływ na uwalnianie histaminy), podrażnienie układu pokarmowego, neurotoksyczność oraz hepatotoksyczność.

Heroina (diacetylmorfina) to pochodna morfiny, która nie działa bezpośrednio na receptory opiodowe, jednak po wprowadzeniu do organizmu zmienia się w morfinę. Prowadzi to do pobudzenia receptorów opiodowych według powyższego schematu typowego dla leków opiodowych. Główne działania niepożądane to: silne uzależnienie, oddech Cheyne'a-Stokesa, zwężenie źrenic, euforia, zaburzenia oddychania, śpiączka, zawroty głowy, podwójne widzenie [3, 15].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne można podzielić ze względu na rodzaj cyklooksygenazy, na którą wpływają:

1. NLPZ I generacji – hamują COX-1:
 - Kwas acetylosalicylowy;
 - Ibuprofen;
 - Paracetamol.
2. NLPZ II generacji – działają inhibitująco na COX-2:
 - Meloksykam.
3. NLPZ III generacji – działają tylko na COX-2, najczęściej stosowane są w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów:
 - Celekoksyb.

Skutki uboczne stosowania NLPZ są podobne w przypadku każdego rodzaju substancji. U pacjentów mogą pojawić się działania niepożądane takie jak: krwawienia z przewodu pokarmowego, nudności, wymioty, ostra niewydolność nerek, powikłania zakrzepowo-zatorowe, biegunki, działanie nefrotoksyczne, hepatotoksyczne, duszność, ból głowy oraz senność [4, 16].

3. Ból kręgosłupa i metody przeciwbólowe

Ból kręgosłupa to powszechnie występująca dolegliwość w populacji osób w wieku produkcyjnym.

Istnieje wiele rodzajów bólu kręgosłupa, może mieć on charakter piekący, kłujący, tępy, ciągły, napadowy, promieniujący. Ponadto są różne przyczyny, które wywołują ból. Najczęstszą przyczyną są przeciążenia wynikające z rodzaju pracy, uprawianego sportu lub przyjmowania nieergonomicznych pozycji ciała podczas obowiązków dnia codziennego. Czynności te przyczyniają się do tworzenia stanów zapalnych stawów międzykręgowych i zmian zwyrodnieniowych. Oprócz choroby zwyrodnieniowej, ból powodują wady postawy i nadwaga. W dużej mierze na stan kręgosłupa wpływa styl życia. Osoby mające złe nawyki, częściej cierpią na ból kręgosłupa. Do złych przyzwyczajień należy chodzenie na wysokich obcasach, niewygodny materac, garbienie się oraz mała aktywność fizyczna.

Najczęściej stawiane diagnozy wśród chorób kręgosłupa to: dyskopatia, stenoza kanału kręgowego, kręgozmyk, złamania kompresyjne, zespół przeciążeniowo-bólowy i zespół Bertolottiego.

W celu diagnostyki bólu kręgosłupa należy przeprowadzić szczegółowy wywiad z pacjentem i badanie palpacyjne oparte na testach funkcjonalnych. Następnym krokiem jest wykonanie badania obrazowego – rezonans magnetyczny, badanie rentgenowskie lub tomografia komputerowa.

Ustalenie wyboru leczenia opiera się na wyniku badania lekarskiego i diagnostyki obrazowej. Dopiero po uzyskaniu wyników możliwe jest wdrożenie odpowiedniego leczenia

W leczeniu bólów kręgosłupa wykorzystuje się następujące metody:

- termoterapia – okłady zimne lub ciepłe;
- masaż;
- terapia manualna – wg metody Mckenzie, Mulligan, terapia mięśniowo-powięziowa
- masaż klasyczny;
- kinezyterapia – ćwiczenia rozciągające i wzmacniające;
- leczenie farmakologiczne – maści przeciwbólowe, rozgrzewające, leki przeciwbólowe (NLPZ lub opioidy), leki rozkurczowe oraz kortykosteroidy;
- akupresura;
- pozycje ułożeniowe (przeciwbólowe);
- sen;
- dbanie o prawidłową postawę ciała;
- relaksacja poprzez realizację hobby – pozwala to na rozluźnienie, znosi wzmożone napięcie mięśniowe spowodowane czynnikami psychicznymi.

Korelacja kilku metod leczenia bólu kręgosłupa jest najlepszą opcją terapii. Dodatkowo należy pamiętać o profilaktyce i kontynuowaniu dobrych nawyków, które pozwolą na przedłużenie dobrostanu [17].

4. Uzależnienie od leków

Uzależnienie od leków przeciwbólowych to inaczej lekomania. Uzależnienie powoduje zmiany stanu fizycznego lub psychicznego. Chory odczuwa wewnętrzny przymus ciągłego zażywania leków przeciwbólowych. Wraz z postępującym uzależnieniem chory stosuje coraz większe dawki leku, aby chronić się przed bólem lub innymi przy-

krymi doznaniem, które wynikają z braku środka przeciwbólowego w organizmie. Samodzielne zwiększanie dawek leków może doprowadzić do przedawkowania, silnego zatrucia lub uszkodzenia wątroby czy nerek. W skrajnych przypadkach nadużywanie leków przeciwbólowych może skutkować nawet śmiercią [6].

Mechanizm uzależnienia polega na wprowadzeniu do organizmu substancji aktywnej, która wchodzi w interakcję z organizmem i wpływa na procesy metaboliczne. Wraz z długotrwałym stosowaniem leku przeciwbólowego staje się on niezbędny dla przebiegu szlaków metabolicznych. Analgetyki wpływają na funkcje psychiczne i fizyczne organizmu w dużym stopniu. Zazwyczaj najszybciej dochodzi do uzależnienia psychicznego od analgetyków. Osoba uzależniona tak bardzo boi się bólu, że czuje konieczność zażywania leków. Uważa, że jeśli nie weźmie tabletki, to ból powróci, a wraz z nim powrócą inne dolegliwości. Uzależnienie fizyczne występuje rzadziej, jednak jest dużo silniejsze w stosunku do uzależnienia psychicznego. Odstawienie leku w przypadku uzależnienia fizycznego może skutkować zaburzeniami pracy narządów wewnętrznych. Najczęstsze objawy odstawienia to: zaburzenia ciśnienia tętniczego, rytmu serca, problemy z oddychaniem i układem pokarmowym [7, 8].

Według badań istnieje kilka czynników, które zwiększają ryzyko uzależnienia od leków przeciwbólowych. Należą do nich:

- wiek powyżej 65. roku życia;
- depresja;
- zażywanie narkotyków w młodym wieku;
- stosowanie leków psychotropowych.

Uzależnienie od analgetyków staje się problemem na skalę światową. Raport American Society of Interventional Pain Physicians wykazał, że Amerykanie zażywają 80% wszystkich leków przeciwbólowych produkowanych na świecie. W Polsce nie jest to jeszcze tak duży problem, ale pojawia się coraz więcej osób uzależnionych. Wśród Polaków 60% osób kupuje kwas acetylosalicylowy, 26% paracetamol, 11% ibuprofen oraz 3% inne substancje czynne [9, 10].

Mieszkańcy wsi leki przeciwbólone przyjmują częściej niż mieszkańcy miast. Osoby młode poniżej 50. roku życia najczęściej zażywają leki przeciwbólne bez recepty. Natomiast osoby starsze zazwyczaj sięgają po leki przepisane przez lekarzy. Często wśród osób starszych zauważa się tendencję do zażywania leków na zapas. Na tzw. „wszelki wypadek” jakby miało boleć.

Osoby młode chętnie korzystają z leków przeciwbólowych, które według nich działają nie tylko na ból, ale poprawiają funkcjonowanie i samopoczucie. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia aż 1/3 Polaków po 65. roku życia zażywa 5 leków dziennie. Zjawisko polipragmazji, które polega na zażywaniu dużej ilości leków, skutkuje zwiększeniem ryzyka groźnych powikłań i wzajemnych interakcji [6].

Centrum Badania Opinii Społecznej przeprowadziło badania na temat stosowania przez Polaków leków bez recepty i suplementów diety. Polska należy do krajów o dużej konsumpcji leków bez recepty, tzw. leków OTC oraz suplementów diety. Według statystyk najczęściej kupowanymi lekami były leki z grupy przeciwbólowych i przeciwzapalnych (68%) oraz leki łagodzące objawy przeziębienia i grypy (68%). Zdecydowanie więcej leków kupują kobiety niż mężczyźni. Kupno analgetyków wynosi 75% wśród kobiet i 60% w grupie mężczyzn [7].

Leki OTC są powszechnie dostępne, dlatego ważna jest edukacja społeczeństwa, aby nie nadużywano leków i suplementów diety. Zażywanie preparatów leczniczych powinno być skonsultowane z lekarzem prowadzącym. Stosowanie dużych ilości leków przeciwbólowych przedkłada się na podwyższone ryzyko uzależnienia i możliwość ostrych powikłań. Farmakoterapia przeciwbólowa powinna być prowadzona z wykorzystaniem możliwie najniższej dawki leku, o czym pacjenci leczący się bez nadzoru lekarza w wielu przypadkach nie wiedzą [8].

5. Cel

Celem pracy była ocena częstości zażywania leków przeciwbólowych w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa oraz wpływ środków przeciwbólowych na organizm i ryzyko uzależnienia od nich.

6. Materiał badawczy

Materiał badawczy stanowiła grupa 60 pacjentów z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa uczęszczających na Oddział Dzienny Rehabilitacji w Małopolskim Szpitalu Ortopedyczno-Rehabilitacyjnym im. prof. Bogusława Frańczuka w Krakowie. Badani zostali poddani ankiecie personalnej, w której odpowiadali na pytania i opisywali: ból, jednostkę chorobową, stosowane leki oraz częstość ich przyjmowania.

Kryterium włączenia do badania stanowiło występowanie bólu kręgosłupa, chorób kręgosłupa oraz stosowanie leków przeciwbólowych. Kryterium wyłączenia z badania był brak dolegliwości bólowych kręgosłupa, wiek poniżej 18. roku życia.

7. Wyniki

Średni wiek ankietowanych wynosił 52 lata, większość – 65% (39 osób) wykonywała pracę fizyczną, 35% (21 osób) pracę umysłową. Zapytani o miejsce zamieszkania – 45% (27 osób) wskazało miasto powyżej 500 tys. mieszkańców, 30% (18 osób) miasto powyżej 20 tys. mieszkańców, 25% (15 osób) było mieszkańcami wsi.

Częstość stosowania leków zleconych przez lekarzy w grupie badanych (zob. tab. 1):

- 2 razy dziennie – 20% (12 osób);
- codziennie – 15% (9 osób);
- kilka razy w tygodniu – 10% (6 osób);
- raz w tygodniu – 10% (6 osób);
- sporadycznie – 45% (27 osób).

Tabela 1. Częstość stosowania różnych leków przez respondentów – ocena subiektywna

Częstość	N	%
2 razy dziennie	12	20,0
codziennie	9	15,0
kilka razy w tygodniu	6	10,0
raz w tygodniu	6	10,0
sporadycznie	27	45,0
Razem	60	100,0

Źródło: Opracowania własne.

Wśród zażywanych leków zaleconych przez lekarzy najczęściej stosowane są leki z grupy leków sercowo-naczyniowych – 37% (22 osoby) oraz witaminy i minerały –

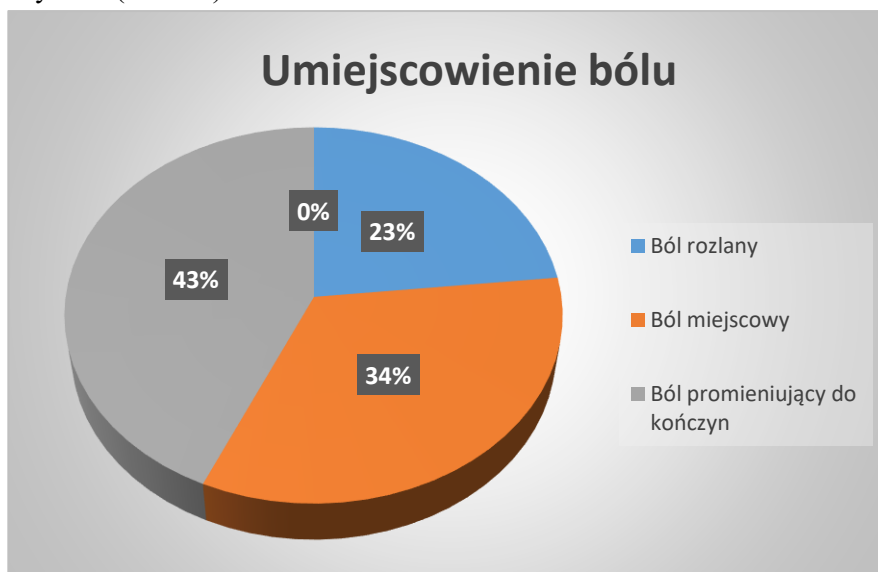
43% badanych (26 osób). Leki przeciwbólowe stosuje codziennie 10% (6 osób) ankietowanych.

W kolejnych pytaniach badani określali jednostkę chorobową, występujące dolegliwości oraz lokalizację występującego bólu. Dolegliwości bólowe pojawiają się u wszystkich pacjentów. Wśród badanych: 83% (50 osób) deklarowało dolegliwości bólowe zlokalizowane w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w odcinku szyjnym – 40% (24 osoby), piersiowym – 27% (16 osób) oraz w odcinku krzyżowym – 20% (12 osób).

Najczęstszą jednostką chorobową była dyskopatia – 57% (34 osoby), zespół przeciążeniowo-bólowy – 40% (24 osoby), skolioza – 20% (12 osób), kręgozmyk – 12% (7 osób) oraz złamania – 2% (1 osoba).

Charakter występującego bólu pacjenci określali jako:

- kłujący 8% (5 osób);
- palący 10% (6 osób);
- piekący 25% (15 osób);
- tępy 27% (16 osób);
- ostry 30% (18 osób).



Rysunek 1. Umiejscowienie bólu

Umiejscowienie bólu pacjenci określali jako:

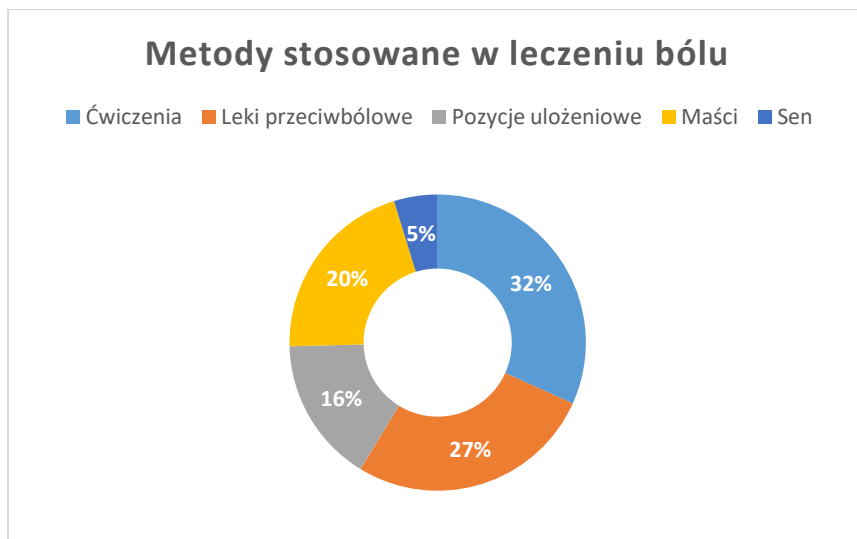
- ból rozlany 23% (14 osób);
- ból miejscowy 33% (20 osób);
- ból promieniujący do kończyn 43% (26 osób).

Kolejnym aspektem były metody stosowane w walce z bólem. Pacjenci praktykują wiele metod w celu zniwelowania dolegliwości bólowych lub całkowitego zniesienia odczuwania bólu.

Sposoby najczęściej wybierane do uśmierzenia bólu to:

- ćwiczenia 60% (36 osób);
- leki przeciwbólowe 56% (34 osoby);

- maści 43% (26 osób);
- pozycje ułożeniowe 30% (18 osób);
- sen 10% (6 osób).



Rysunek 2. Metody stosowane w leczeniu bólu

Następnym etapem ankiety było określenie częstości stosowania leków przeciwbólowych oraz rodzaju wybieranych preparatów. Przedstawia to tabela 2.

Tabela 2. Częstość stosowania leków przeciwbólowych oraz rodzaj najczęściej wybieranych preparatów leczniczych

Częstość stosowania leków przeciwbólowych	Rodzaj najczęściej wybieranych preparatów
raz w miesiącu 7%	Paracetamol 70%
codziennie 10%	Ibuprofen 40%
kilka razy w tygodniu 17%	Ketonal 27%
raz w tygodniu 28%	Nimesil 20%
kilka razy w miesiącu 38%	Pyralgina 13%
	Olfen 16%
	Naproxen 2%

Źródło: Opracowanie własne.

U osób stosujących leki przeciwbólowe występują czasem działania niepożądane, które są opisane w ulotkach stosowanych preparatów. Wśród grupy 60 osób badanych działania niepożądane występują rzadko, zaledwie 13% (8 osób) badanych zgłaszało występowanie działań niepożądanych takich jak: mdłości 2% (1 osoba), bóle jamy brzusznej 7% (4 osoby) oraz biegunka 4% (3 osoby).

Ankietowani mierzyli się z problemem prawidłowego funkcjonowania i zażywania leków przeciwbólowych. Badani pacjenci deklarowali w 53% (32 osoby) prawidłowe funkcjonowanie bez leków przeciwbólowych, natomiast 47% (28 osób) określiło swój stan jako niezdolny do optymalnego funkcjonowania bez leków przeciwbólowych.

Na koniec ankiety badani mieli za zadanie przeanalizować swój stosunek do zażywania analgetyków i odpowiedzieć subiektywnie, czy występuje u nich uzależnienie od leków przeciwbólowych. Uzależnienie zbadano poprzez subiektywną ocenę pacjentów, którzy w ankiecie na podstawie samoobserwacji określili swój stosunek do leków przeciwbólowych. W oparciu o to uzależnienie stwierdziło u siebie 25% badanych, czyli 15 osób.

8. Dyskusja

Uzależnienie od leków przeciwbólowych to globalny problem. Obecnie ludzie coraz więcej zażywają leków i suplementów diety. Nie zdają sobie sprawy z ryzyka, jakie niosą skutki uboczne oraz ewentualna możliwość uzależnienia się od preparatów leczniczych. Zazwyczaj najczęściej wybierane są leki z grupy analgetyków. Leki przeciwbólowe dzielą się na niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i leki opioidowe. Szczególnie grupa leków opioidowych obarczona jest ryzykiem silnego uzależnienia ze względu na substancje oddziałujące na układ nerwowy w sposób uzależniający.

Przeprowadzone badania potwierdziły możliwość uzależnienia się od leków przeciwbólowych. Aż 25% badanych subiektywnie ocenia, że jest uzależniona od stosowania analgetyków. Ból, który towarzyszy im na skutek procesów chorobowych, jest na tyle duży, że nie potrafią się obejść bez stosowania leków przeciwbólowych. Możliwość zaostrzenia bólu wywołuje u nich strach, dlatego cały czas zażywają leki. Badani uważają, że po zażyciu leków z grupy analgetyków poprawia się ich ogólny stan zdrowia.

Jednak nie każda osoba przyjmująca analgetyki musi się od nich uzależnić. Na mechanizm uzależnienia wpływa kilka czynników. Do czynników psychospołecznych i medycznych, które zwiększają ryzyko uzależnienia, należą: izolacja społeczna, utrata bliskiej osoby, długotrwałe zaburzenia snu, długotrwały ból, występujące uprzednio uzależnienia oraz stany depresyjne [14].

Szczególnie narażone na uzależnienie są osoby w starszym wieku, które zażywają najwięcej leków przeciwbólowych, ponieważ mają wiele chorób nabywanych z wiekiem. Według przeprowadzonych badań grupę osób uzależnionych stanowiły osoby powyżej 65. roku życia (różne badania o aspekcie uzależnienia od analgetyków, które były prowadzone na wielu jednostkach chorobowych). Większość uzależnionych to osoby starsze, obciążone chorobą nowotworową lub młodzi dorośli, którzy odurzają się lekami przeciwbólowymi. Grupa pacjentów z chorobą nowotworową jest szczególnie narażona ze względu na stosowanie silnych i opioidowych analgetyków przez długi czas. Jednak w tej sytuacji korzyści płynące ze stosowania opioidów, które pozwalają uśmierzyć ból i poprawić jakość życia pacjentów paliatywnych, są większe niż ryzyko uzależnienia.

Współczesna medycyna nastawiona jest na zniesienie bólu u pacjenta, stosując różne preparaty lecznicze. Ważne jest, aby zachowywać profilaktykę, zapobiegać uzależnieniom od leków, ale też, żeby terapia bólu była skuteczna [12, 13].

9. Wnioski

- analiza całości wyników wykazała, że pacjenci w większości (75% badanych) nie są uzależnieni od leków przeciwbólowych;
- ponad połowa badanych może funkcjonować prawidłowo bez zażywania leków przeciwbólowych;

- w grupie badanej nie dochodzi do przedawkowywania leków przeciwbólowych;
- u większości badanych poza analgetykami stosowane są alternatywne metody radzenia sobie z bólem, tj.: ćwiczenia, pozycje ułożeniowe;
- część osób wśród pacjentów zażywa zbyt często niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ);
- niewielka ilość osób deklaruje występowanie działań niepożądanych po zażyciu analgetyków.

10. Profilaktyka – prawidłowy schemat leczenia bólu

W walce z bólem istnieje wiele form jego uśmierzania. Należy pamiętać, aby zaczynać od metod nefarmakologicznych, takich jak ćwiczenia, pozycje ułożeniowe, masaże, akupresura, zabiegi fizykalne oraz termoterapia. Jeżeli żadna z form nefarmakologicznego leczenia bólu nie skutkuje, wówczas można zastosować analgetyki, ale tylko zgodnie z zaleceniami lekarza i nie nadużywać ich. Początkowo powinny być stosowane leki nieopiodowe, ponieważ zmniejszają one ryzyko uzależnienia. Natomiast leki opiodowe powinny być stosowane tylko w cięższych stanach i możliwie przez jak najkrótszy okres czasu, żeby organizm nie uzależnił się. Profilaktyka uzależnienia od leków przeciwbólowych opiera się przede wszystkim na jak najrzadszym ich stosowaniu oraz przestrzeganiu zalecanych dawek [10, 13].

Literatura

1. Kotlińska-Lemieszek A., Łuczak J., *Analgetyki nieopiodowe i opiodowe stosowane w leczeniu bólu nowotworowego*, Nowa Medycyna – Ból i Opieka Paliatywna, t. 1, 1999, s. 5-15.
2. <https://prezi.com/gbnjmva9gnfq/niesteroidowe-leki-przeciwzapalne-nlpz> [dostęp: 10.12.2021].
3. Graham G., Scott F., *Mechanism of action of paracetamol*, American Journal of Therapeutics, 12(1), 2005, s. 46-55.
4. Wider B., Pittler M., Ernst E., *Terapie uzupełniające w leczeniu bólu*, Edra & Urban Partner, 2019, s. 54-76.
5. Piątek A., Zawilska J., *Rekreacyjne używanie leków dostępnych w odręcznej sprzedaży: odurzenie i doping mózgu*, Alkoholizm i Narkomania, 28, 2015, s. 65-77.
6. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-oddzialow/wielolekowosc-w-polsce-nowy-raport-narodowego-funduszu-zdrowia,385.html> [dostęp: 21.03.2022].
7. https://cbos.pl/SPISKOM.POL/2016/K_158_16.PDF [dostęp: 21.03.2022].
8. http://www.przeglad.amp.edu.pl/uploads/2015/3/147_3_44_2015.pdf [dostęp: 21.03.2022].
9. Dahl J.B., Møiniche S., *Pre-emptive analgesia*, British Medical Bulletin, 2004, s. 13-27.
10. Przewłocki R., *Uzależnienia opiodowe, mechanizmy, terapia*, Wszechświat, 118(1-3), 2017, s. 28-33.
11. Kotlińska-Lemieszek A., Bączyk E., Deskur-Śmielecka E., Łuczak J., *Bóle u pacjenta z chorobą nowotworową – diagnoza kliniczna jako warunek prawidłowego postępowania*, Nowiny Lekarskie, 80(1), 2011, s. 16-21.
12. Rucińska M., Kieszkowska-Grudny A., Sugajska A., Osowiecka K., *Wiedza studentów na temat stosowania opiodów w leczeniu przewlekłego bólu występującego u chorych na nowotwory*, Palliative Medicine in Practice, 12(2), 2018, s. 106-117.
13. Kędziora-Kornatowska K., MacFarlane O., *Przyjmowanie leków w późnej dorosłości – potrzeba edukacji zdrowotnej*, Rocznik Andragogiczny, 24, 2017, s. 213-222.
14. Vetulani J., *Uzależnienia lekowe: mechanizmy neurobiologiczne i podstawy farmakoterapii*, Alkoholizm i Narkomania, 14(1), s. 13-58.

15. Cichońska M., Study J., Kawa A., Pasiek K., *Stosowanie leków przeciwbólowych i witamin bez recepty*, Acta Scientifica Academiae Ostroviensis, 2013, s. 169-198.
16. Łukasik M., *Ból głowy z nadużywania leków*, Polski Przegląd Neurologiczny, 13(1), 2017, s. 13-25.
17. Szpala M., Skorupińska A., Kostorz K., *Występowanie zespołów bólowych kręgosłupa – przyczyny i leczenie*, Pomeranian J Life Sci, 63(3), 2017, s. 78-84.

Częstość zazywania leków przeciwbólowych w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa

Streszczenie

Wprowadzenie: Uzależnienie od leków przeciwbólowych jest coraz częściej spotykane wśród pacjentów cierpiących na choroby kręgosłupa. Dolegliwości bólowe indukowane przez chorobę w zależności od jednostki chorobowej powodują bóle o różnym stopniu natężenia. Ocena bólu jest subiektywna dla każdej osoby, zależy od wysokości progu bólu. W celu złagodzenia lub całkowitego zniesienia bólu stosowane są różne substancje farmakologiczne, głównie niesterydowe leki przeciwbólowe (NLPZ) oraz leki opioidowe.

Cel pracy: Celem pracy była ocena częstości zazywania leków przeciwbólowych w grupie pacjentów borykających się z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa.

Materiał i metody: Materiał badawczy stanowiła grupa 60 pacjentów z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa uczęszczających na oddział dzienny rehabilitacji w Małopolskim Szpitalu Ortopedyczno-Rehabilitacyjnym w Krakowie. Badani zostali poddani ankiecie personalnej, w której opisywali: ból, jednostkę chorobową, stosowane leki, częstość przyjmowania leków.

Wyniki: Analiza wyników badania wykazała, że pacjenci nie są uzależnieni od leków przeciwbólowych, jednak stosunkowo często zazywają niesterydowe leki przeciwbólowe. Wśród badanych najczęstszą jednostką chorobową była dyskopatia oraz zespół przeciążeniowo-bólowy kręgosłupa. Najwięcej badanych miało problem z odcinkiem lędźwiowym kręgosłupa. Zdecydowana większość pacjentów deklarowała, że może funkcjonować normalnie bez leków przeciwbólowych.

Wnioski: Pacjenci uczestniczący w badaniu ankietowym korzystają z różnych leków przeciwbólowych, stosując odpowiednie dawki. Starają się nie nadużywać leków oraz w większości nie są osobami uzależnionymi od leków przeciwbólowych.

Słowa kluczowe: ból kręgosłupa, uzależnienie, leki przeciwbólowe

The frequency of taking painkillers in a group of patients with back pain

Abstract

Introduction: Dependence on painkillers is more and more common among patients suffering from diseases of the spine. Disease-induced pain causes pain of varying intensity depending on the disease entity. Pain assessment is subjective for each person, it depends on the height of the pain threshold. In order to reduce or completely eliminate the pain, various pharmacological substances are used: mainly non-steroidal analgesics (NSAIDs) and opioids.

Objective: The aim of the study was to assess the frequency of taking painkillers in a group of patients suffering from back pain.

Material and methods: The research material consisted of a group of 60 patients with back pain attending the rehabilitation day ward at the Orthopedic and Rehabilitation Hospital in Kraków. The respondents were subjected to a personal questionnaire in which they described: pain, disease, medications used, frequency of taking medications.

Results: The analysis of the study results showed that the patients were not addicted to painkillers, but that they used non-steroidal painkillers relatively often. The most common disease among the respondents was discopathy and spine overload and pain syndrome. Most of the respondents had a problem with the lumbar spine. The vast majority of patients declared that they could function normally without painkillers.

Conclusions: Patients participating in the survey use various analgesics at appropriate doses. They try not to abuse drugs and are mostly not addicted to painkillers

Keywords: back pain, addiction, painkillers

Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Mit samoródtwa i odkrycie drobnoustrojów

1. Wprowadzenie

Od czasów Arystotelesa wierzono powszechnie, że wszelkie niższe formy życia (niekiedy i te wyższe) powstają samoistnie i spontanicznie, z brudu i rozkładającej się materii organicznej, przy udziale ciepła słonecznego lub jakiejś tajemniczej siły witalnej. Nazywano to samoródtwem lub abiogenezą. I chociaż dzisiaj już wiemy, że zdarzyło się to przynajmniej raz, około 3,5-4 mld lat temu, kiedy powstawało życie na Ziemi, to chodzi tu o nieco inaczej rozumianą abiogenezę. Powstanie życia na naszej planecie było procesem rozciągniętym w czasie i zachodziło w zupełnie innych warunkach niż obecnie panujące na Ziemi (i z tego, co wiemy, stało się to tylko raz, choć nie można wykluczyć, że było inaczej). Z kolei samoródtwo w wyobraźni naszych przodków uważane było po prostu za jeden z naturalnych sposobów powstawania nowych osobników, obok jajorodności i żyworodności. Muchy miały pochodzić z gnijącego mięsa, pchły z kurzu, robaki pasożytnicze z wnętrzości, żaby i salamandry z błota, a węgorze ze szlamu rzecznoego, wody i rozkładającej się roślinności. Istniały nawet szczegółowe „przepisy” na stworzenie konkretnych organizmów żywych. Żeby otrzymać np. myszy, potrzebne było jedynie naczynie, ziarno oraz przepocona koszula (najlepiej damska!) [1-3].

Poglądy naszych przodków na temat przyczyn chorób zakaźnych bywały nie mniej sensacyjne. I chociaż już w czasach starożytnych uważano, że istnieją jakieś tajemnicze, niewidoczne gołym okiem, chorobotwórcze istoty, które wraz z powietrzem mogą dostawać się do ust i nosa (zalecano np. budowanie domów z dala od moczarów, w miejscach dobrze przewietrzanych) [4], to przez wiele kolejnych stuleci poglądy na temat podłoża chorób zakaźnych w różnych częściach świata były wypadkową wierzeń religijnych, astrologii, alchemii, starożytnej medycyny i filozofii oraz zwykłych zabobonów. Przyczyn choroby upatrywano np. we wpływie makrokosmosu (wszechświata) na mikrokosmos (ciało ludzkie), poprzez zaburzenie równowagi czterech płynów ciała (humorów), tj. krwi, żółci, śluzu (flegmy) oraz czarnej żółci. Leczenie mające przywrócić równowagę humorów polegało na zmniejszeniu ilości tego, który był „w nadmiarze”, poprzez np. upuszczanie krwi czy wywoływanie wymiotów [5-8]. Choroby przypisywano także powszechnie bożej ingerencji, co miało być hiobową próbą lub karą za grzechy. I choć dostrzegano związki pomiędzy „zarazą” a np. pojawieniem się dużej ilości gryzoni lub owadów (które jak dziś wiadomo mogą roznosić choroby zakaźne), spożywaniem zepsutego jedzenia i piciem brudnej wody czy też specyficznymi warunkami atmosferycznymi (tzw. morowe powietrze, które miało być nośnikiem „miazmatów”, czyli szkodliwych wyziewów pochodzących z rozkładających się roślin i zwierząt) to główną winę przypisywano jednak „grzesznemu żywotowi” ludzi [4, 5, 9].

¹ kostka@agh.edu.pl, Katedra Ochrony Środowiska, Wydział Geologii, Geofizyki i Ochrony Środowiska, AGH Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie, <https://www.agh.edu.pl>.

Arystotelesowski pogląd na samoródtwo zawładnął masową wyobraźnią na wiele stuleci i mniej więcej do wieku XVII nikt nie próbował go kwestionować. Na odkrycie biologicznej przyczyny chorób zakaźnych trzeba było poczekać jeszcze dłużej, bo aż do wieku XIX. Obydwie te historie spletają się ze sobą, a ich wspólny mianownik stanowi NAUKA (oraz kilka wielkich nazwisk).

2. Samoródtwo kontra „mędrca szkiełko i oko”

2.1. Pierwsze starcie – „włatcy móch”

Pierwszą znaną osobą, która odważyła się zakwestionować samoródtwo był William Harvey (1578-1657), angielski lekarz i biolog, który po serii doświadczeń laboratoryjnych doszedł do wniosku, że wszystko co żyje, powstaje z innych organizmów żywych, z jaj lub nasion, choć niekiedy są one tak małe, że trudno je dostrzec gołym okiem [2, 3]. Historia zapamiętała jednak bardziej inną postać jako pioniera walki z samoródtwem. Był nią Francesco Redi (1626-1697), tokański poeta, lekarz i przyrodnik, uważany za pioniera parazytologii i toksykologii. Doświadczenie, które przeprowadził Redi było jednocześnie jednym z pierwszych porządných eksperymentów o wartości naukowej i polegało na obserwowaniu, czy na psującym się mięsie zalęgą się larwy muchówek. Niektóre porcje mięsa były okryte przewiewną tkaniną, inne szklanym naczyniem, reszta pozostawała nieokryta. Jak łatwo się domyślić, Redi znalazł dorodne larwy jedynie na niezabezpieczonych niczym porcjach mięsa, zaś te okryte szklanym naczyniem były wolne od jakichkolwiek widocznych gołym okiem form życia. W przypadku próbek przykrytych materiałem znalazł owady, lecz nie bezpośrednio na mięsie, a na powierzchni tkaniny, gdyż nie mogły się przez nią przedostać ani dorosłe owady (zwabione zapachem mięsa), ani złożone przez nie jaja, ani larwy (które rozwijały się zresztą słabo lub w ogóle ze względu na ograniczony dostęp do pożywienia). Redi zauważył ponadto, że rozwijające się larwy należą do tego samego gatunku, co dorosłe owady, które wcześniej obserwował w pobliżu mięsa. Doszedł do (oczywistego współcześnie) wniosku, że larwy powstają z „zarodków życia” (jaj) pochodzących od dorosłych muchówek, a nie z samego mięsa [3, 10-12].

Co ciekawe, Redi nie odrzucał całkowicie możliwości spontanicznego powstawania życia i uważał, że w niektórych przypadkach jest to możliwe [2]. Częściowo mogło to wynikać z tego, że zawiłości cykli życiowych wielu owadów oraz pasożytów (jak już dzisiaj wiemy, często dość skomplikowanych) nadal pozostawały w tych czasach tajemnicą. Jednak zapoczątkowane przez Rediego i kontynuowane przez jego następców eksperymenty pozwoliły z czasem rozprawić się z mitem samoródtwa. Dużą rolę odegrała tu m.in. Maria Sibylla Merian (1647-1717), niemiecko-holenderska malarka, badaczka przyrody i pionierka entomologii, która skrupulatnie badała, a następnie opisywała i pięknie dokumentowała na kolorowych ilustracjach (wykorzystując swoje artystyczne uzdolnienia) cykle życiowe wielu gatunków owadów [13]. W trakcie swoich badań obserwowała także gatunki pasożytnicze i dowiodła, że dorosłe osobniki, które niekiedy „wylaniają” się z larw nie swojego gatunku, powstają w rzeczywistości ze złożonych tam wcześniej przez pasożyta jaj, a nie z samych ciał tychże gąsienic [14, 15].

2.2. Drugie starcie – mistrz szlifowania szkiełek

Wielkim przełomem na drodze do obalenia mitu samoródtwa, a także późniejszej walki z chorobami wywoływanymi przez drobnoustroje, było odkrycie ich istnienia. Większość mikroorganizmów nie jest widoczna gołym okiem, dlatego ich poznanie nie

byłoby możliwe bez mikroskopii. Choć wspomnienia o szklach powiększających można znaleźć już w rzymskich pismach z I wieku naszej ery, to początki nowożytnej mikroskopii datuje się na lata 90. XVI wieku, kiedy to holenderski optyk, Zacharias Janssen (ur. między rokiem 1580 a 1588, zm. w 1632 lub 1638), skonstruował pierwszy, dość jeszcze prymitywny (powiększający jedynie 10-krotnie) mikroskop. Prawdopodobnie pomógł mu w tym Hans Janssen, jego ojciec lub brat (co do tego, nie ma zgody w źródłach, podobnie jak w kwestii lat życia Zachariasa) [4, 16].

Technologicznego przełomu w dziedzinie mikroskopii dokonał nieco później Antonie Philips van Leeuwenhoek (1632-1723), holenderski urzędnik, przedsiębiorca i obserwator przyrody, uważany za ojca mikrobiologii. Pasja do podglądania natury w skali „mikro” narodziła się w trakcie pracy młodego Leeuwenhoeka jako handlarza tkaninami, gdyż do oceny ich jakości często wykorzystywano szkła powiększające [3, 4, 17]. Drugim elementem, który pomógł ukierunkować późniejsze zainteresowania Antoniego była książka angielskiego eksperymentatora, przyrodnika, biologa, fizyka i astronoma, Roberta Hooke’a (1635-1703), zatytułowana „*Micrographia: or some physiological description of minute bodies made by magnifying glasses. With observations and inquiries thereupon*”, która zawierała fascynujące rysunki różnych obiektów oglądanych w powiększeniu [18]. Leeuwenhoek nie było stać na profesjonalny mikroskop, dlatego skonstruował go sobie sam, opierając się na wskazówkach, które znalazł w książce Hooke’a. Po latach pracy i eksperymentowania z różnymi technikami wytwarzania soczewek (w czym osiągnął mistrzostwo), uzyskiwał powiększenia około 300-krotne (znacznie lepsze od ówczesnych profesjonalnych urządzeń!). Oglądał dosłownie wszystko, co wpadło mu w ręce: drobne przedmioty codziennego użytku, kryształy różnych substancji, tkanki (roślinne i zwierzęce) czy własne wydzieliny, np. mocz, ślinę, spermę (obserwując plemniki, które *nota bene* wtedy, i jeszcze długo potem, uważane były za rodzaj pasożytów! zasugerował, że mogą mieć one związek z poczęciem potomstwa, ale skażony arystotelesowską myślą stał się zagorzałym spermistą, przypisując „ożywczą siłę” w płodzeniu potomstwa jedynie ojcom – wyobrażał sobie, że w plemniku mieści się miniaturowy embrion i liczył na to, że w końcu znajdzie jakiś gatunek zwierzęcia z plemnikami na tyle dużymi, że będzie w stanie zobaczyć w swoim mikroskopie miniaturowego osobnika w główce plemnika; matkom zaś przypisywał jedynie rolę mniej lub bardziej urodzajnej gleby). Obserwacje próbek wody zdumiały Leeuwenhoeka obfitością tętniącego tam życia (jako pierwszy opisał doskonale współcześnie znaną skrętnicę). Prawdopodobnie był też pierwszą osobą, która obserwowała bakterie, choć świat nie wiedział jeszcze o ich istnieniu, a ówczesny stan wiedzy nie pozwalał na ich „taksonomiczne” odróżnienie od innych mikroorganizmów (pierwotniaków, glonów, jednokomórkowych grzybów), poza łatwo dostrzegalnymi detalami, takimi jak kształt czy wielkość ich „ciał”. Nazywał je wszystkie małymi stworzeniami, zwierzątkami lub żyjątkami, a nawet małymi węgorzami. Obserwując przez wiele tygodni ich życie, rozmnażanie i w końcu obumieranie, stał się zdecydowanym przeciwnikiem teorii samoródtwa. Wkład Leeuwenhoeka w naukę został doceniony przez Towarzystwo Królewskie (ang. *Royal Society of London*), jednak jego odkrycia popadły w zapomnienie na kolejne 150 lat. Jednym z powodów mogło być to, że wielu z jego obserwacji nie dało się powtórzyć, gdyż nie chciał on zdradzić tajemnic swojego warsztatu, a zwłaszcza sposobu wytwarzania doskonałych, jak na tamte czasy, soczewek. Mikroskop Leeuwenhoeka nie przypominał współczesnych urządzeń. Był to

po prostu niewielki kawałek blaszki z zamontowaną soczewką, a jego używanie wymagało sporej wprawy i dużej precyzji. Co ciekawe, największe sukcesy na tym polu odnosił Hooke, którego książka zainspirowała wiele lat wcześniej Leeuwenhoeka [3, 4, 17, 19]. Historia zatoczyła więc swoiste koło...

2.3. Trzecie starcie – „brudne” powietrze

Kolejne wielkie nazwisko pojawiające się w kontekście teorii o samoródtwie to Lazzaro Spallanzani (1729-1799), włoski przyrodnik, prowadzący badania z dziedziny geologii, meteorologii, chemii, fizyki i biologii. Najbardziej znany jest ze swoich prac dotyczących układu krążenia oraz fizjologii rozmnażania u zwierząt (dowiódł m.in., że u niektórych gatunków istnieje zapłodnienie zewnętrzne oraz że do zapłodnienia niezbędny jest plemnik, potwierdzając tym samym wcześniejsze domniemania Leeuwenhoeka, choć w przeciwieństwie do niego był owulistą, tzn. „ożywczą siłą” przypisywał matkom, podczas gdy materiał ojcowski miał jedynie „stymulować” embriom do rozwoju) [1, 3]. Wkład Spallanzaniego w obalenie mitu samoródtwa opierał się na eksperymencie będącym modyfikacją doświadczenia przeprowadzonego przez Johna Turberville’a Needhama (1713-1781), angielskiego księdza i biologa. Needham został zapamiętany jako gorący zwolennik teorii o spontanicznym formowaniu się życia z materii nieożywionej, choć nie do końca jest to zgodne z prawdą, a jego naukowe zainteresowania znacznie wykraczały poza to zagadnienie [2, 20]. Niemniej przeprowadził on eksperyment dowodzący rzekomemu samoródtwu. Polegał on na zagotowaniu wywaru mięsnego (wiedzano już wtedy, że wysoka temperatura zabija organizmy żywe) i zamknięciu go szczelnie w szklanym naczyniu. Po kilku dniach rosół się „psuł”, co miało świadczyć o spontanicznym powstaniu drobnoustrojów. Spallanzani uważał jednak, że mikroorganizmy, które rozwinęły się w bulionie mogły dostać się tam z powietrza, tuż przed zapieczętowaniem naczynia. Zaproponował zatem modyfikację doświadczenia i zamknął szczelnie naczynie przed zagotowaniem bulionu. Mikroorganizmy nie rosły i rosół się nie „psuł”. Z kolei po rozszczelnieniu naczynia, umożliwiającym kontakt bulionu z powietrzem, zaczynał on tętnić życiem. Spallanzani doszedł do wniosku, że powietrze jest nośnikiem drobnoustrojów oraz że to ono jest ich źródłem. Sceptycy argumentowali jednak, że wynik ten świadczy jedynie o tym, że życie nie może powstawać spontanicznie, bez kontaktu z powietrzem. W latach 70. XVIII wieku odkryto tlen i poznano jego ścisły związek z życiem, więc argument ten wydawał się być całkiem logiczny [1, 3, 21].

Z samoródtwem ostatecznie rozprawiła się inna wielka postać nauki, francuski fizyk, chemik i mikrobiolog, Louis Pasteur (1822-1895), który zresztą korzystał później z osiągnięć Spallanzaniego w swojej mikrobiologicznej pracy. W drugiej połowie XIX wieku fakt istnienia drobnoustrojów, a także ich wszechobecność, powoli przebijały się już do powszechnej świadomości. Powrócił jednak problem: *skąd one się biorą?* Pasteur miał na to dość prostą odpowiedź: *z innych mikrobów* (jak każdy organizm wyższy, i one mają swoich „rodziców”). Coś, co dzisiaj jest oczywiste, wtedy takie nie było. Zahaczało ponadto o zagadnienia religijno-filozoficzne, co budziło wiele (nienaukowych) emocji i utrudniało merytoryczną dyskusję [22]. Spór o samoródtwo był więc ciągle żywy, dlatego Francuska Akademia Nauk (fr. *Académie des Sciences*) ogłosiła konkurs, który miał ten spór wreszcie rozstrzygnąć. W roku 1862 Pasteur ten konkurs wygrał, a jego spektakularny eksperyment dowiódł, że Spallanzani miał rację i w prze-

noszeniu drobnoustrojów kluczową rolę odgrywa powietrze, w którym te są zawieszane. Pasteur przygotował kolby, które miały długie i bardzo cienkie szyjki w kształcie litery „S”, przypominające łabędzie szyje. Ich wylot skierowany był na bok (nie ku górze), co umożliwiało kontakt wnętrza kolby z powietrzem (i wytrącało tym samym z rąk koronny argument przeciwników Spallanzanego), ale też ograniczało swobodny ruch tego powietrza na tyle, że zawieszone w nim mikroorganizmy przylepiały się do ścianek wąskiej szyjki, nie dostając się do środka naczynia. W zagotowanym bulionie umieszczonym w kolbach niezamkniętych takimi szyjkami bardzo szybko rozwijały się drobnoustroje, podczas gdy ten w kolbach zamkniętych pozostawał w nienaruszonym stanie przez wiele miesięcy. Dopiero po silnym wstrząśnięciu kolbami, co wypłukiwało mikroorganizmy przyklejone do ścianek esowatych szyjek do wnętrza naczynia, bulion zaczynał się „psuć”. Pasteur przeprowadzał też wiele innych eksperymentów. Wystawiał np. sterylne pożywki na działanie powietrza, w różnych miejscach we Francji. Odkrył w ten sposób, że wysokogórskie powietrze jest znacznie mniej bogate w drobnoustroje, niż powietrze na obszarach zamieszkałych i wysnuł słuszny wniosek, że mikroorganizmy podróżują w powietrzu przyklejone do drobinek kurzu (którego wszakże w górkim powietrzu jest znacznie mniej) [2, 3, 23-25].

Chociaż wydawało się, że teorii samoródtwa zadano nokautujący cios, jej zwolennicy nie składali jeszcze broni. Warto też zaznaczyć, że w tych czasach samoródtwo nie było już rozumiane w naiwny, arystotelesowski sposób i dotyczyło tylko mikroorganizmów (nikt już nie wierzył w myszy powstające z przepoconych szmat). Uważano raczej, że w sprzyjających warunkach z materii nieożywionej mogą powstawać żywe drobnoustroje, np. że w fermentującym zaczynie mogą spontanicznie pojawić się drożdże. Zakładano też, że mikroorganizm nie musi mieć „rodzica” tego samego gatunku – była to tzw. heterogeneza [2, 3]. Jednym z ostatnich zażartych obrońców samoródtwa był dyrektor Muzeum Historii Naturalnej w Rouen we Francji, przyrodnik i biolog, Félix Archimède Pouchet (1800-1872). Twierdził on, że powtarzając eksperymenty Pasteura, za każdym niemal razem otrzymuje odwrotne wyniki! Pasteur podejrzewał, że Pouchet albo oszukiwał, albo nieświadomie robił coś źle. Zatem, aby ostatecznie rozstrzygnąć, który z panów ma rację, zaproponowano naukowy pojedynek, w którym badacze mieli zaprezentować swoje doświadczenia przed gronem członków Francuskiej Akademii Nauk. Do pojedynku ostatecznie nie doszło z winy Poucheta i triumfotorem został Pasteur. Co ciekawe, Pouchet mógłby tę potyczkę wygrać! Nie dlatego, że samoródtwo istnieje, ale dlatego, że najprawdopodobniej eksperymentował on z próbkami siana, które zawierały przetrwalniki bardzo powszechnej bakterii *Bacillus subtilis* (laseczki siennej). Ich zabicie wymaga znacznie większego wysiłku niż zwykle zagotowanie roztworu, zatem bardzo możliwe, że Pouchet nie kłamał twierdząc, że w swoich eksperymentach otrzymuje wyniki sprzeczne z wynikami Pasteura [3, 26, 27]. Czy tak było w rzeczywistości, już się nie dowiemy.

Na ostateczne odrzucenie samoródtwa przez świat nauki wpłynęło jeszcze kilka innych wydarzeń [2]. W drugiej połowie XIX wieku rozwinięto techniki mikroskopowe, co pozwoliło uważniej przyjrzeć się mikroorganizmom. Ugruntowało się też pojęcie komórki jako najmniejszej jednostki organizacyjnej organizmów żywych (*nota bene* termin ten zaproponował jeszcze w XVII wieku wspomniany wyżej Robert Hooke, kiedy podczas obserwacji martwej tkanki roślinnego korka, nasunęło mu się skojarzenie z małym, pustym pomieszczeniem, komórką lub całą klasztorną – ang. *cell*).

Autorami teorii komórkowej, która mówiła, że wszystkie organizmy żywe zbudowane są z komórek (sformułowanej w latach 1838-1839) byli: niemiecki botanik, Matthias Jakob Schleiden (1804-1881) oraz niemiecki zoolog, fizjolog i histolog, Theodor Schwann (1810-1882). Uzupełnił ją następnie niemiecki patolog, antropolog i higienista, Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902) o stwierdzenie, że każda komórka powstaje z innej komórki [28]. Z kolei w 1859 roku brytyjski podróżnik, przyrodnik i geolog, Charles Robert Darwin (1809-1882), opublikował swoje słynne dzieło zatytułowane „On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life”, opisujące teorię powstawania gatunków i ich ewolucji [29]. W publikacji tej Darwin odniósł się także do problemu powstania życia [2], a jego koncepcja zadziwiająco przypominała teorię, którą ponad pół wieku później, w latach 20. XX wieku zaproponowali, niezależnie od siebie, rosyjski biochemik i biolog, Aleksandr Iwanowicz Oparin (1894-1980) oraz brytyjski genetyk i biolog, John Burdon Sanderson Haldane (1892-1964) [30, 31]. Jest to już jednak zupełnie inna historia...

3. Mikroorganizmy chorobotwórcze na celowniku

Odkryte przez Leeuwenhoeka w XVII wieku drobnoustroje, w wieku XIX już na dobre zagościły w naukowej wyobraźni ówczesnych badaczy. Powiązanie ich z chorobami zakaźnymi było tuż, tuż... Pierwsze próby walki z tymi chorobami, opierające się na wakcynacji czy stosowaniu zasad higieny, przypadają na lata, kiedy ich mikrobiologiczne podłoże nie było jeszcze znane! Zrozumienie znaczenia higieny (obok odkrycia substancji znieczulających) było olbrzymim przełomem w ówczesnej medycynie, zwłaszcza w chirurgii [32], a tę dramatyczną historię, z wielkimi nazwiskami w tle, opisano w drugiej części tej mini-serii [33].

Powiązanie mikroorganizmów z chorobami zakaźnymi kojarzone jest z wybitnymi mikrobiologami z II połowy XIX wieku i początków wieku XX, którzy zajmowali się przede wszystkim chorobami ludzi i zwierząt. Nieco rzadziej w tym kontekście przywołuje się inną wielką postać nauki, którą był niemiecki lekarz, botanik, mykolog i lichenolog, Heinrich Anton de Bary (1831-1888). Wśród jego licznych dokonań warto wymienić m.in. utworzenie pojęcia symbiozy i jej opisanie, zbadanie cykli życiowych wielu gatunków grzybów czy odkrycie podobieństw ewolucyjnych między grzybami a zwierzętami. Jednakże, co najważniejsze, de Bary był pierwszą zapamiętaną przez historię osobą, która odkryła mikrobiologiczne podłoże niektórych roślinnych chorób (np. rdzy żdźbłowej – *Puccinia graminis* czy zarazy ziemniaczanej – *Phytophthora infestans*), które wtedy uważane były za pojawiające się samoistnie. Warto też nadmienić, że był on również przeciwnikiem teorii samoródtwa (do czego przyczyniły się wnikliwe obserwacje cykli życiowych pasożytniczych grzybów) i miał swój udział w obaleniu tego mitu [34, 35].

Niewątpliwie najjaśniejszą postacią „mikrobiologii lekarskiej”, choć nie jedyną zasłużoną w tej dziedzinie, jest wspomniany już wyżej Louis Pasteur. Zaczynał on swoją karierę naukową jako chemik (odkrył m.in. enancjomeryczne odmiany kwasu winowego, co dało początek nowemu działowi chemii – stereochemii) i to przypadek skierował go na drogę mikrobiologii, która później okazała się jego „naukowym przeznaczeniem”, zapewniając mu nieśmiertelną sławę. A było to tak... Poproszony o pomoc w uporaniu się z „chorobą fermentacji”, która generowała poważne straty finansowe w przemyśle winiarskim i piwowarskim, odkrył, że różne substancje są naturalnymi

produktami metabolizmu fermentacyjnego (np. alkoholowego, octowego, mlekowego, masłowego) poszczególnych drobnoustrojów bytujących w zacinie, a nie jak dotąd sądzono, produktami zwykłych reakcji chemicznych. Odkrył także bakterie o metabolizmie beztlenowym. Dowiódł, że kwaśnieniu wina, piwa bądź mleka można zapobiec poddając te produkty podgrzaniu (co zabija większość niepożądanych drobnoustrojów), potem szybkiemu schłodzeniu i przechowywaniu ich następnie w niskiej temperaturze. W ten sposób narodziła się doskonale dziś wszystkim znana pasteryzacja [4, 24, 25, 36, 37]. Warto jednak wspomnieć, że pionierem termicznej konserwacji żywności był inny francuz – kucharz, cukiernik, przedsiębiorca i wynalazca, Nicolas Appert (1749-1841). Wymyśloną przez niego metodę konserwacji i przechowywania żywności w butelkach (zastąpionych później puszkami), które po zamknięciu poddawano działaniu wysokiej temperatury, nazwano od jego nazwiska apertyzacją (wekowaniem) [38].

Sukcesy Pasteura w przemyśle fermentacyjnym zachęciły go do podjęcia kolejnego wyzwania. Tym razem padło na chorobę jedwabników i chociaż badacz nic nie wiedział o tych owadach, jego skrupulatny warsztat, zaangażowanie i naukowa przenikliwość ponownie zaowocowały. Po kilku latach badań Pasteur już wiedział, że jedwabniki nękanie są przez dwie choroby (pebrynę oraz flaszeryę), o innym podłożu, odpowiednio pierwotniakowym oraz wirusowym lub wirusowo-bakteryjnym. Nauczył hodowców jak rozpoznawać zainfekowane jaja, dzięki czemu można je było usuwać z hodowli, ratując w ten sposób zdrowe osobniki. Te i inne odkrycia skłoniły w końcu Pasteura do zaprezentowania w 1878 roku teorii mówiącej o tym, że procesy takie jak fermentacja, gnienie czy choroby mają podłoże mikrobiologiczne. I chociaż poglądy takie pojawiały się wcześniej, nawet przed czasami Leeuwenhoeka (np. włoski lekarz, nauczyciel i poeta, Girolamo (Hieronim) Fracastoro – 1478-1553 – głosił, że choroby zakaźne mogą się przenosić za pośrednictwem powietrza, przez rodzaj drobnych cząstek, nasion lub zarodków, które nazywał „żywymi nasionami chorobowymi” (łac. *seminaria morbi*), zaś niemiecki teolog, jezuita, wynalazca i medyk, Athanasius Kircher – ur. w 1601 lub 1602, zm. w 1680 – podczas obserwacji wydzielin chorych na dżumę znalazł „małe robaczki”, którym przypisał przenoszenie choroby, choć najprawdopodobniej to, co obserwował nie było bakteriami dżumy, lecz czerwonymi krwinkami), to nigdy nie dysponowano tak porządnymi podstawami naukowymi. Teoria zarazków (ang. *germ theory*) spowodowała, że zaczęto dosłownie polować na mikroorganizmy i w ciągu kolejnych lat odkryto czynniki etiologiczne wielu chorób bakteryjnych [4, 7, 22, 24, 25]. Opracowano także reguły higieny, aseptyki i antyseptyki, zaczęto stosować sterylizację, upowszechniły się szczepienia i pojawiły się substancje przeciwdrobnoustrojowe [33]. Louis Pasteur z pewnością zostałby uhonorowany Nagrodą Nobla (prawdopodobnie z dziedziny fizjologii lub medycyny), gdyby dożył roku 1901, w którym to po raz pierwszy przyznano to najwyższe odznaczenie naukowe (nagród tych nie przyznaje się pośmiertnie) [39].

Noblistą natomiast została druga wielka postać mikrobiologii lekarskiej i teorii zarazków, zawodowy kolega i zarazem rywal Pasteura, niemiecki lekarz („doktor z Wolsztyna”) i bakteriolog, Heinrich Hermann Robert Koch (1843-1910). Kluczem do jego sukcesów był doskonały i bardzo skrupulatny warsztat laboratoryjnych technik mikrobiologicznych. Koch rozwinął m.in. metody dezynfekcyjne oraz wprowadził sterylizację parową. Największym osiągnięciem bakteriologa było jednak opracowanie technik, które pozwalały mu izolować (jego metody izolacji drobnoustrojów stosowane są do dziś), namnażać w czystych hodowlach (na stałych podłożach żelatynowych, później

agarowych oraz na pożywkach płynnych, których był pomysłodawcą) i w końcu identyfikować (m.in. dzięki opracowanym przez siebie metodom barwienia i dokumentacji fotograficznej preparatów mikroskopowych) bakterie chorobotwórcze. Prowadził doświadczenia *in vivo* (na zwierzętach laboratoryjnych) oraz *in vitro* (na hodowlach laboratoryjnych w warunkach sztucznych). Najbardziej znany jest z odkrycia i opisanego cyklu życiowego laseczki wąglika (*Bacillus anthracis*), przecinkowca cholery (*Vibrio cholerae*) oraz prątka gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*). W trakcie badań nad tą ostatnią chorobą Koch zaliczył zawodową „wpadkę”, próbując wykorzystać do leczenia pacjentów tuberkulinę (przesącz uzyskiwany z hodowli prątków gruźlicy), która ostatecznie okazała się zupełnie nieskuteczna (obecnie tuberkulina jest stosowana w celach diagnostycznych, w tzw. próbie tuberkulinowej). Jej stosowanie przyczyniło się ponadto do pogorszenia stanu zdrowia i śmierci części pacjentów. Prawdopodobnie zaważyło to na tym, że (pomimo imponujących osiągnięć naukowych) Koch nie został laureatem Nagrody Nobla w jej pierwszej edycji, w roku 1901. Ostatecznie badacz otrzymał tę nagrodę kilka lat później, w roku 1905 z dziedziny fizjologii lub medycyny, za badania i odkrycia dotyczące gruźlicy [4, 32, 39, 40-43]. Badania nad gruźlicą i wąglikiem oraz próba stworzenia naukowych podstaw do powiązania konkretnego mikroorganizmu z daną chorobą, doprowadziły badacza do sformułowania tzw. postulatów Kocha. W różnych źródłach postulaty te bywają nieco odmiennie ujęte (tutaj według [44]), jednak ich sens pozostaje ten sam, i mówią one, że:

1. Drobnoustrój musi być obecny u wszystkich osób mających daną chorobę i powinien mieć związek ze zmianami chorobowymi.
2. Drobnoustrój musi być wyizolowany od osoby chorej w czystej kulturze.
3. Drobnoustrój wyosobniony od chorej osoby po wprowadzeniu do ludzi lub zwierząt musi wywołać tę samą chorobę.
4. Drobnoustrój należy ponownie wyosobnić w czystej kulturze od eksperymentalnie zakażonego człowieka lub zwierzęcia w celu spełnienia trzeciego postulatu.

Postulaty Kocha nadal są aktualne i sprawdzają się nawet wobec czynników chorobotwórczych, które nie były jeszcze znane, kiedy postulaty powstawały (np. wirusów). W niektórych przypadkach nie są one jednak w pełni „spełnialne”, np. wtedy, kiedy mikroorganizm nie daje się hodować w warunkach laboratoryjnych (np. krętek kiły – *Treponema pallidum*, prątek trądu – *Mycobacterium leprae*) lub jest to bardzo trudne (np. prątek gruźlicy – *Mycobacterium tuberculosis*) bądź kiedy jest on gatunkowo bardzo swoisty i nie daje się go przenieść z człowieka na zwierzę. Współcześnie stosuje się najczęściej badania genetyczne w celu identyfikacji mikroorganizmu chorobotwórczego, a kryterium rozstrzygającym w kwestii czynnika etiologicznego choroby jest to, czy terapia przeciwdrobnoustrojowa przynosi poprawę stanu zdrowia pacjenta [42-45].

Koch był wychowankiem wielu wspaniałych uczonych, ale i sam wykształcił wielu znakomitych badaczy. Wśród nich byli także i Nobliści: Emil Adolf von Behring (1854-1917), niemiecki bakteriolog i immunolog – laureat Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny w roku 1901, za pracę nad terapią surowicą, w szczególności jej stosowania w leczeniu błonicy, która otworzyła nową drogę w dziedzinie nauk medycznych, dając do rąk lekarza zwycięską broń przeciwko chorobie i śmierci; Ilya Ilyich Mechnikov (1845-1916), rosyjski zoolog i immunolog oraz Paul Ehrlich (1854-1915), niemiecki chemik i bakteriolog – laureaci Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny w roku 1908, w uznaniu prac nad immunologią [39, 41-43].

4. Sięgając jeszcze głębiej, czyli kiedy mikroskop świetlny to za mało...

O ile mikroskop świetlny wystarczał XIX-wiecznym badaczom bakterii, to zagłębianie się w mikroświat kolejnych czynników zakaźnych, takich jak wirusy czy priony (które dopiero czekały na swoje odkrycie) wymagało nieco bardziej wyrafinowanej technologii. Zwykły mikroskop świetlny ma swoje ograniczenia, które określa m.in. tzw. kryterium Rayleigha [46]. Mówi ono o tym, że ze względu na różne zjawiska fizyczne, w mikroskopie świetlnym można sensownie obserwować jedynie obiekty nie mniejsze, niż połowa długości zastosowanej fali świetlnej, co w praktyce daje możliwość oglądania obiektów o wielkości minimum 200 nm, i co przekłada się na powiększenia rzędu 1000-1500 razy. Późniejszy rozwój mikroskopii świetlnej pozwalał uzyskać powiększenia do 5000 razy [4] i wiązało się to z pojawieniem się m.in. mikroskopów ultrafioletowych, fluorescencyjnych (Nagroda Nobla z dziedziny chemii w 2014 roku, *za wkład w rozwój mikroskopii fluorescencyjnej wysokiej rozdzielczości*, którą otrzymali: amerykański chemik, Eric Betzig (ur. w 1960), rumuńsko-niemiecki fizyk, Stefan Walter Hell (ur. w 1962) oraz amerykański fizyk i chemik, William Esco Moerner (ur. w 1953)), konfokalnych, interferencyjnych czy kontrastowo-fazowych (Nagroda Nobla z dziedziny fizyki w 1953 roku, *za przedstawienie metody kontrastu fazowego, w szczególności za wynalezienie mikroskopu fazowo-kontrastowego*, którą otrzymał holenderski fizyk, Frits Zernike (1888-1966)). Prawdziwym przełomem okazała się jednak mikroskopia elektronowa, która do obrazowania obiektów w preparacie wykorzystuje wiązkę elektronów zamiast światła. Jej rozwój stał się możliwy m.in. dzięki dwóm odkryciom: francuskiego fizyka, Louisa-Victora Pierre'a Raymonda de Broglie'a (1892-1987) – laureata Nagrody Nobla z dziedziny fizyki w 1929 roku, *za odkrycie falowej natury elektronów* oraz amerykańskiego fizyka, Clintona Josepha Davissona (1881-1958) i brytyjskiego fizyka, George'a Pageta Thomsona (1892-1975) – laureatów Nagrody Nobla z dziedziny fizyki w 1937 roku, *za eksperymentalne odkrycie dyfrakcji elektronów na kryształach*. Pierwszy mikroskop elektronowy już w roku 1931 skonstruowali wspólnie: niemiecki fizyk, Ernst August Friedrich Ruska (1906-1988) oraz niemiecki inżynier, Max Knoll (1897-1969). Ten pierwszy został wiele lat później (w roku 1986) uhonorowany Nagrodą Nobla z dziedziny fizyki, *za pracę w dziedzinie optyki elektronowej oraz za projekt pierwszego mikroskopu elektronowego*. Mikroskop elektronowy umożliwia uzyskiwanie powiększeń rzędu 1 000 000 razy! Obecnie istnieje także kilka bardzo nowoczesnych odmian tej techniki obrazowania, a wagę tych osiągnięć niejednokrotnie doceniał Komitet Noblowski. I tak, w roku 1982 nagrodę tę otrzymał brytyjski chemik i biofizyk, Aaron Klug (1926-2018) – w dziedzinie chemii, *za rozwinięcie krystalograficznej mikroskopii elektronowej oraz za określenie struktury biologicznie ważnych kompleksów białek z kwasami nukleinowymi*; w roku 1986 (obok Ernsta Ruska), niemiecki fizyk, Gerd Binnig (ur. w 1947) i szwajcarski fizyk, Heinrich Röhler (1933-2013) – w dziedzinie fizyki, *za projekt skaningowego mikroskopu elektronowego*; zaś w roku 2017, szwajcarski biofizyk, Jacques Dubochet (ur. w 1942), niemiecko-amerykański biolog, biochemik i biofizyk, Joachim Frank (ur. w 1940) oraz szkocki biolog i biofizyk, Richard Henderson (ur. w 1945) – w dziedzinie chemii, *za opracowanie mikroskopii krioelektronowej wysokiej rozdzielczości do ustalania struktury białek w roztworze* [4, 39, 44, 47].

Rozwój nowoczesnych technik mikroskopowania, zwłaszcza w II połowie XX wieku, znacznie ułatwił prowadzenie badań m.in. nad wirusami. Samo pojęcie wirusa istniało

zanim odkryto istnienie tych drobnoustrojów i oznaczało truciznę lub jad (łac. *virus*). Używane było w kontekście szkodliwych patogenów, których nie potrafiono zidentyfikować [44, 47, 48]. Warto też zaznaczyć, że pierwsze skuteczne szczepionki przeciwko chorobom wirusowym (np. przeciwko ospie prawdziwej, później przeciwko wścieklicznie) powstały zanim odkryto, że to właśnie te drobnoustroje są ich czynnikami etiologicznymi [33]. Pierwszym poznany wirusem był wirus mozaiki tytoniu (ang. *tabacco mosaic virus*, TMV). Wywołuje on chorobę, która osłabia wzrost rośliny i objawia się charakterystycznym, marmurkowym (mozaikowym) ubarwieniem liści. W roku 1883 niemiecki specjalista chemii rolniczej, Adolf Eduard Mayer (1843-1942) odkrył, że chorobę tę można przenieść na inną roślinę za pomocą soku rośliny zainfekowanej. Ponieważ nie udało mu się wyizolować czynnika zakaźnego, uznał, że jest to po prostu bardzo mała bakteria, która wymykała się ówczesnym możliwościom badawczym (nie można jej było zobaczyć pod mikroskopem). Odkrycie to zweryfikował w 1892 roku rosyjski botanik i mikrobiolog, Dmitrij Iosifowicz Iwanowski (1864-1920) i przystał na hipotezę Mayera, gdyż po przesączeniu soku komórkowego zainfekowanej rośliny przez filtr przeznaczony do usuwania bakterii (który wirusów nie usuwa, ponieważ są one znacznie mniejsze), sok ten nadal zachowywał chorobotwórcze właściwości (stąd też początkowo nazywano te „malutkie bakterie” czynnikami przesączalnymi). Pojawiła się też hipoteza, że w przesączonym soku roślinnym nie ma już bakterii, ale pozostają wydzielane przez nią toksyny. Hipotezę tę obalił holenderski botanik i mikrobiolog, Martinus Willem Beijerinck (1851-1931), przeprowadzając w roku 1898 serię prostych eksperymentów, w których przenosił chorobę na kolejne rośliny. Gdyby przyczyną mozaikowatości była toksyna, jej ilość powinna maleć przy każdym pasażu i objawy chorobowe u kolejnych roślin powinny być coraz słabsze. Tymczasem wynik eksperymentu pokazywał, że choroba atakowała kolejne rośliny z taką samą siłą, co oznaczało, że czynnik etiologiczny mozaiki musiał się powielać. Musiał więc być żywy. Beijerinck zauważył także, że poza organizmem rośliny, czynnik ten nie ulega replikacji. Badaczowi temu przypisuje się sformułowanie koncepcji wirusa we współczesnym rozumieniu tego pojęcia. Rozwiązanie zagadki nowego czynnika zakaźnego przyniosły późne lata 30. XX wieku. W roku 1935 amerykański biochemik, Wendell Meredith Stanley (1904-1971) wyizolował i skryzalizował wirusa mozaiki tytoniu, za co w roku 1946, wraz z innym amerykańskim biochemikiem, Johnem Howardem Northropem (1891-1987), uhonorowany został Nagrodą Nobla z dziedziny chemii, *za preparację enzymów i białek wirusowych w czystej postaci*. Z kolei w 1939 roku wykonano pierwszą fotografię wirusa TMV (i pierwszą fotografię wirusa w ogóle), z wykorzystaniem mikroskopu elektronowego. Wirus mozaiki tytoniu oddał także duże zasługi na polu genetyki. Dzięki niemu dowiedziano m.in., że nośnikiem informacji genetycznej może być nie tylko DNA, ale i RNA, a także potwierdzono uniwersalność kodu genetycznego [4, 39, 47, 49]. Wiele innych wirusów także przysłużyło się później genetyce, biologii molekularnej czy biotechnologii, ale nie jest to już historia chorób zakaźnych. Zaś w historii wirusologii chorób zakaźnych warto wymienić jeszcze kilka nazwisk, takich jak: Max Theiler (1899-1972), południowoafrykański bakteriolog, wirusolog i epidemiolog, autor szczepionki przeciwko febrze (żółtej febrze, żółtej gorączce), wywoływanej przez wirusa żółtej gorączki (ang. *yellow fever virus*, YFV), laureat Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny z roku 1951, *za odkrycia związane z żółtą gorączką i jej zwalczaniem*; Baruch Samuel Blumberg (1925-2011), amerykański lekarz i genetyk,

który zidentyfikował wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV), laureat Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny w roku 1976, *za odkrycia dotyczące nowych mechanizmów tworzenia i rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych*; francuska lekarka i wirusolożka, Françoise Barré-Sinoussi (ur. w 1947) oraz francuski wirusolog, Luc Montagnier (1932-2022), którzy wyizolowali ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV), laureaci Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny w roku 2008, *za odkrycie ludzkiego wirusa niedoboru odporności*; amerykański wirusolog, Harvey James Alter (ur. w 1935), kanadyjski biochemik i wirusolog brytyjskiego pochodzenia, Michael Houghton (ur. w 1949) oraz amerykański wirusolog, Charles Moen Rice (ur. w 1952), którzy odkryli wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV), laureaci Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny w roku 2020, *za odkrycie wirusa zapalenia wątroby typu C* [39].

Wirusy, jako bezwzględne pasożyty wewnątrzkomórkowe, nie są zdolne do wzrostu na sztucznych podłożach laboratoryjnych i wymagają do namnażania żywych komórek (hodowli komórkowych), tkanek lub organizmów (najczęściej laboratoryjne hodowle wirusowe prowadzi się na kurzych zarodkach). Odkrycie możliwości hodowli wirusów na hodowlach tkankowych (Nagroda Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny w roku 1954, *za odkrycie zdolności wirusa polio do wzrostu w kulturach różnego rodzaju tkanek*, którą otrzymali: amerykański mikrobiolog, John Franklin Enders (1897-1985), amerykański pediatra, bakteriolog i wirusolog, Thomas Huckle Weller (1915-2008) oraz amerykański pediatra i wirusolog, Frederick Chapman Robbins (1916-2003)) było wielkim przełomem i ułatwiło m.in. powstanie szczepionki przeciwko polio [33, 39]. Wirusy nieco zachwiały fundamentami biologii, gdyż pomimo tego, że potrafią się namnażać (choć jedynie kosztem swojego gospodarza), to nie mają własnego metabolizmu, a poza komórką krystalizują, przypominając bardziej materię nieożywioną. Spór o to, czy są żywe, czy nie, pozostaje nierozstrzygnięty. Są bardzo sprawnymi pasożytami, pomimo tego, że ich budowa wydaje się być dość prosta. W najprostszej formie składają się w zasadzie tylko z białkowej osłonki, chroniącej zamknięty wewnątrz materiał genetyczny, którym jest RNA lub DNA i w obydwu przypadkach może on być jedno- lub dwuniciowy. W dodatku niektóre wirusy posiadają enzym, który potrafi przepisywać RNA na DNA, co z kolei narusza tzw. dogmat centralny biologii mówiący o tym, że przepływ informacji genetycznej zachodzi w kierunku: DNA → RNA → białko. Krótko mówiąc, wirusy kpią sobie z podstaw biologii [4, 44, 47, 48].

Potem odkryto wiroidy, jeszcze prostsze formy zakaźne, którymi są nagie cząsteczki RNA, odpowiedzialne za niektóre choroby roślin. To pokazało, że nawet pojedyncza cząsteczka chemiczna może być zakaźna [44, 47, 48]. Jakby tego było mało, wkrótce na scenę wkroczyły kolejne, jeszcze bardziej zdumiewające cząsteczki, bo pozbawione zupełnie materiału genetycznego, a mimo to potrafiące się powielać i wywoływać choroby zakaźne – priony (ang. *proteinaceous infectious particle*). Wywoływane przez nie choroby dotyczą głównie centralnego układu nerwowego i nazywane są ogólnie pasażalnymi encefalopatiami gąbczastymi (ang. *transmissible spongiform encephalopathies*, TSE), a nazwa ta pochodzi od charakterystycznego uszkodzenia tkanki mózgu, w której zainfekowane komórki obumierają, zostawiając puste przestrzenie, co sprawia, że mózg przypomina gąbkę. Choroby prionowe są bardzo podstępne, gdyż rozwijają się latami (czasem nawet całe życie) i mogą dawać wiele niespecyficznych

objawów. Jedną z pierwszych opisanych chorób prionowych było występujące endemicznie wśród jednego z plemion Papui-Nowej Gwinei, kuru, zwane także „śmiejącą się śmiercią” ze względu na występujący tuż przed śmiercią przymus śmiechu (czasem płaczu). Początkowo uważano, że jest to dziedziczna choroba genetyczna, dopóki amerykański wirusolog i pediatra słowackiego pochodzenia, Daniel Carleton Gajdusek (1923-2008) nie zaobserwował, że kuru rozprzestrzenia się poprzez rytualne jedzenie zmarłych krewnych. Odkrycie to zaowocowało przyznaniem mu w roku 1976 Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, *za odkrycia dotyczące nowych mechanizmów tworzenia i rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych* (dzielił ją ze wspomnianym wyżej Blumbergiem). Dla porządku należy jednak zaznaczyć, że choroby prionowe mogą mieć też podłoże genetyczne. Odkrycie mechanizmów powstawania choroby, a przede wszystkim sposobu powielania się prionów było prawdziwym szokiem dla świata nauki i do dziś budzi niedowierzanie. O ile wirusy, jako czynniki zakaźne z pogranicza świata żywego i nieożywionego, nieco pokpiwają z dogmatów biologii, to priony śmieją nam się w twarz. Zdolność kwasów nukleinowych do powielania się jest powszechnie znana, ale priony są cząsteczkami białkowymi! Już sama koncepcja ich białkowego pochodzenia budziła kontrowersje, a jako pierwszy wysunął ją już na początku lat 60. XX wieku brytyjski chemik i biofizyk, John Stanley Griffith (1928-1972). Zrozumienie natury prionów przyszło jednak nieco później, dzięki badaniom amerykańskiego neurologa i biochemika, Stanleya Bena Prusiner (ur. w 1942). Potwierdził on hipotezę Griffitha i odkrył, że priony to uszkodzone (o nieprawidłowej konformacji przestrzennej) formy białek, które naturalnie występują w komórkach różnych tkanek, głównie w mózgu. Takie uszkodzone białka nie tylko przestają pełnić swoją funkcję (ich rola nie została jeszcze szczegółowo poznana), ale zaczynają się gromadzić w komórkach, powodując w efekcie ich rozerwanie i śmierć. Priony są bowiem niezwykle odporne na działanie czynników, które niszczą białka „zdrowe” (np. temperaturę, promieniowanie, związki chemiczne, proteazy) i opierają się także naturalnym mechanizmom fizjologicznym, które trawią wszelkie zużyte lub uszkodzone elementy komórkowe. Największą sensację wzbudził jednak zaproponowany przez Prusiner mechanizm powielania się prionów. Otóż nieprawidłowe formy białek wpływają na zdrowe w ten sposób, że te zmieniają swoją konformację na prionową i „infekują” dalej kolejne białka. Choroba rozprzestrzenia się w tkance, a kontakt z chorym organem może spowodować przeniesienie prionów (zakażenie). Na przykład za wybuch epidemii gąbczastej encefalopatii bydła (ang. *bovine spongiform encephalopathy*, BSE), potocznie zwanej chorobą szalonych krów, w Europie Zachodniej na początku lat 90. XX wieku odpowiadało najprawdopodobniej karmienie krów tzw. mączką kostną pochodzącą od zakażonych osobników. Prusiner za swoje osiągnięcia został w roku 1997 uhonorowany Nagrodą Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, *za odkrycie prionów – nowego biologicznego podłoża infekcji*, jednak natura prionów i wywoływanych przez nie chorób nadal wzbudza sporo kontrowersji. Niewykluczone zresztą, że jakieś nowe odkrycia zrewidują dotychczasowe poglądy na temat mechanizmów powstawania i rozwoju chorób prionowych [39, 47, 50, 51].

Czy w wieku XX bakterie musiały ustąpić pola nowym czynnikom zakaźnym i oddać im zainteresowanie świata nauki? Częściowo tak, ponieważ nauczyliśmy się z nimi walczyć, stosując szczepienia, higienę i antybiotyki [33], choć powody do zadowolenia mamy mimo wszystko umiarkowane [52]. Nieco zamieszania wprowadził

w tej kwestii australijski lekarz i naukowiec, Barry James Marshall (ur. w 1951), który powiązał stany zapalne żołądka i dwunastnicy z obecnością bakterii *Helicobacter pylori*. Wcześniej owrzodzenia w obrębie układu pokarmowego uznawane były za efekt niezdrowego trybu życia, umiłowania ostrych potraw i stresu. Uważano ponadto, że nie jest możliwe, aby jakkolwiek bakteria była w stanie przetrwać i namnażać się w kwaśnym środowisku żołądka. Marshall był więc lekceważony a nawet wyśmiewany. Wtedy zdecydował się na coś bardzo brawurowego i spektakularnego. Otóż upewniwszy się, że jego żołądek jest całkowicie zdrowy (co oficjalnie potwierdzono w badaniach lekarskich), przygotował hodowlę *Helicobacter pylori* i ją wypił! Kiedy po kilku dniach zaczął źle się czuć, ponownie zrobiono mu badania i stwierdzono w jego żołądku dorodny stan zapalny oraz obfitość bakterii. Po kuracji antybiotykowej powrócił do zdrowia, spełniając tym samym postulaty Kocha [53]. Determinacja Marshalla została doceniona i wraz z innym australijskim lekarzem i naukowcem, odkrywcą bakterii *Helicobacter pylori*, Johnem Robinem Warrenem (ur. w 1937), uhonorowany został w roku 2005 Nagrodą Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, *za odkrycie bakterii Helicobacter pylori i jej roli w zapaleniu błony śluzowej żołądka i chorobie wrzodowej* [39], co zachęciło badaczy do poszukiwania mikrobiologicznego podłoża także innych chorób [44].

Literatura

1. Capanna E., *Lazzaro Spallanzani: at the roots of modern biology*, Journal of Experimental Zoology, 285, 1999, s. 178-196.
2. Świeżyński A., *Nowożytne przemiany idei samoródtwa*, Roczniki Filozoficzne, 57, 2009, s. 195-229.
3. Myśliwiec D., *Przepis na człowieka, czyli krótki wstęp do odpowiedzi na pytanie: dlaczego jesteśmy, jacy jesteśmy*, Altenberg, Warszawa 2020.
4. Straus E.W., Straus A., *100 największych osiągnięć medycyny*, Świat Książki, Warszawa 2006.
5. Różańska-Gambal B., *Występowanie epidemii ospy prawdziwej na świecie od czasów starożytnych po współczesne*, Medycyna Nowożytna, 15, 2008, s. 31-59.
6. Jouanna J., *The legacy of the Hippocratic treatise the nature of man. The theory of the four humours*, [w:] van der Eijk P. (red.), *Greek medicine from Hippocrates to galen*, Brill, Leiden-Boston 2012, s. 335-359.
7. Rudolf E.I., *Od dżumy do Eboli. Sposób przedstawienia wybranych chorób zaraźliwych w przykładowych tekstach literatury popularnej*, Pracownia Literatury i Kultury Popularnej oraz Nowych Mediów, Wrocław 2019.
8. Krzysztofik M., *The image of disease in religious, medical-astrological and social discourses: old Polish literature as an example of early modern European mentality*, Journal of Religion and Health, 2020, s. 1-10.
9. Burchardt J., Burchardt D., *Morowe powietrze – krótki szkic do historii zarazy na ziemiach polskich w pierwszej połowie XVIII wieku*, Nowiny Lekarskie, 77, 2008, s. 334-338.
10. Redi F., *Experiments on the generation of insects. Translated from the Italian edition of 1688 by Mab Bigelow*, The Open Court Publishing, Chicago 1909.
11. Bardell D., *Francesco Redi's description of the spontaneous generation of Gall Flies*, The American Biology Teacher, 47, 1985, s. 237-238.
12. Hawgood B.J., *Francesco Redi (1626-1697): Tuscan philosopher, physician and poet*, Journal of Medical Biography, 11, 2003, s. 28-34.
13. Todd K., *Maria Sibylla Merian (1647-1717): an early investigator of parasitoids and phenotypic plasticity*, Terrestrial Arthropod Reviews, 4, 2011, s. 131-144.

14. van Lenteren J.C., Godfray H.C.J., *European science in the Enlightenment and the discovery of the insect parasitoid life cycle in The Netherlands and Great Britain*, *Biological Control*, 32, 2005, s. 12-24.
15. Vidal S., *The history of Hymenopteran parasitoid research in Germany*, *Biological Control*, 32, 2005, s. 25-33.
16. Davidson M.W., *Pioneers in optics: Zacharias Janssen and Johannes Kepler*, *Microscopy Today*, 17, 2009, s. 44-47.
17. Lane N., *The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) 'Concerning little animals'*, *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 370, 2015, s. 1-10.
18. Chapman A., *England's Leonardo – Robert Hooke (1635-1703) and the art of experiment in Restoration England*, *Proceedings of the Royal Institution of Great Britain*, 67, 1996, s. 239-275.
19. Gest H., *The discovery of microorganisms by Robert Hooke and Antoni van Leeuwenhoek, Fellows of the Royal Society*, *Notes and Records of the Royal Society of London*, 58, 2004, s. 187-201.
20. Roe S.A., *John Turberville Needham and the generation of living organisms*, *Isis*, 74, 1983, s. 159-184.
21. Ariatti A., Mandrioli P., *Lazzaro Spallanzani. A blow against spontaneous generation*, *Aerobiologia*, 9, 1993, s. 101-107.
22. Kwiatkowski Z.A., *Ludwik Pasteur (1822-1895). Życie i dzieło*, *Postępy Mikrobiologii*, 33, 1994, s. 3-8.
23. Byington S., *Spontaneously generating life in your classroom? Pasteur, Spallanzani & science process*, *The American Biology Teacher*, 63, 2001, s. 340-345.
24. Ligon B.L., *Biography: Louis Pasteur: A controversial figure in a debate on scientific ethics*, *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 2002, 13, s. 134-141.
25. Berche P., *Louis Pasteur, from crystals of life to vaccination*, *Clinical Microbiology and Infection*, 18, 2012, s. 1-6.
26. Roll-Hansen N., *Experimental method and spontaneous generation. The controversy between Pasteur and Pouchet, 1859-64*, *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 34, 1979, s. 273-292.
27. Roll-Hansen N., *Revisiting the Pouchet-Pasteur controversy over spontaneous generation: understanding experimental method*, *History and Philosophy of the Life Sciences*, 40, 2018, s. 1-28.
28. Mozzarello P., *A unifying concept: the history of cell theory*, *Nature Cell Biology*, 1, 1999, s. 13-15.
29. Tanghe K.B., *On The Origin of Species: The story of Darwin's title*, *Notes and Records of the Royal Society of London*, 73, 2019, s. 83-100.
30. Fry I., *The origins of research into the origins of life*, *Endeavour*, 30, 2006, s. 24-28.
31. Tirard S., *Origin of life and definition of life, from Buffon to Oparin*, *Origins of Life and Evolution of Biospheres*, 40, 2010, s. 215-220.
32. Thorwald J., *Stulecie chirurgów*, Wydawnictwo Znak, Kraków 2010.
33. Kostka A., *Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Trzy rodzaje broni masowego rażenia*, [w:] *Komórki, tkanki i narządy ludzkie – wybrane zagadnienia medyczne i prawne*, Łukasz B. Pilarz (red.), Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, Lublin 2022, s. 211-235.
34. Kutschera U., Hossfeld U., *Physiological phytopathology. Origin and evolution of a scientific discipline*, *Journal of Applied Botany and Food Quality*, 85, 2012, s. 1-5.
35. Oulhen N., Schulz B.J., Carrier. T.J., *English translation of Heinrich Anton de Bary's 1878 speech, 'Die Erscheinung der Symbiose' ('De la symbiose')*, *Symbiosis*, 69, 2016, s. 131-139.

36. Flack H.D., *Louis Pasteur's discovery of molecular chirality and spontaneous resolution in 1848, together with a complete review of his crystallographic and chemical work*, Acta Crystallographica Section A, 65, 2009, s. 371-389.
37. Vantomme G., Crassous J., *Pasteur and chirality: A story of how serendipity favors the prepared minds*, Chirality, 33, 2021, s. 597-601.
38. Garcia R., Adrian J., *Nicolas Appert: Inventor and Manufacturer*, Food Reviews International, 25, 2009, s. 115-125.
39. <https://www.nobelprize.org> [data dostępu: listopad 2021].
40. Kaufmann S.H.E., *Robert Koch, the Nobel Prize, and the ongoing threat of Tuberculosis*, New England Journal of Medicine, 353, 2005, s. 2423-2426.
41. Blevins S.M., Bronze M.S., *Robert Koch and the 'golden age' of bacteriology*, International Journal of Infectious Diseases, 14, 2010, s. 744-751.
42. Zwolska Z., *Robert Koch – bakteriolog, lekarz, humanista. Pamięci uczonego w 170. rocznicę Jego urodzin*, Nauka, 4, 2013, s. 145-176.
43. Zwolska Z., *Postępy w badaniach nad gruźlicą od czasów Roberta Kocha do współczesności*, Acta Medicorum Polonorum, 8, 2018, s. 3-22.
44. Salyers A.A., Whitt D.D., *Mikrobiologia. Różnorodność, chorobotwórczość i środowisko*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2012.
45. Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E., *Trąd – jedna z wielu zapomnianych chorób tropikalnych*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 71, 2017, s. 69-77.
46. Sheppard C.J.R., *MICROSCOPY, Overview*, [w:] Guenther R.D. (red.), *Encyclopedia of Modern Optics*, Elsevier, Amsterdam 2005, s. 61-69.
47. Campbell N.A., Reece J.B., Urry L.A., Cain M.L., Wasserman S.A., Minorsky P.V., Jackson R.B., *Biologia*, Dom Wydawniczy REBIS, Poznań 2012.
48. Schlegel H.G., *Mikrobiologia ogólna*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005.
49. Lustig A., Levine A.J., *One hundred years of virology*, Journal of Virology, 66, 1992, s. 4629-4631.
50. Kazula A., Kazula E., *Choroby prionowe – charakterystyka, diagnostyka i terapia chorób prionowych*, Farmacja Polska, 65, 2009, s. 594-604.
51. Gliński Z., Żmuda A., *Epidemie i pandemie chorób zakaźnych*, Życie Weterynaryjne, 95, 2020, s. 554-560.
52. Kostka A., *Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Jak obecnie nam się wiedzie? [w:] Komórki, tkanki i narządy ludzkie – wybrane zagadnienia medyczne i prawne*, Łukasz B. Pilarz (red.), Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, Lublin 2022, s. 236-249.
53. Kyle R.A., Steensma D.P., Shampo M.A., *Barry James Marshall – discovery of Helicobacter pylori as a cause of peptic ulcer*, Mayo Clinic Proceedings, 91, 2016, s. 67-68.

Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Mit samoródtwa i odkrycie drobnoustrojów

Streszczenie

Drobnoustroje towarzyszą człowiekowi od zawsze, egzystując z nim w subtelnej równowadze, a przykładem zachwiania tej równowagi jest choroba. Zanim odkryto, że winnymi chorób zakaźnych są mikroskopijne istoty żywe, ich przyczyn upatrywano m.in. we wpływie kosmosu, gniewie bożym czy zachwianiu równowagi w obrębie czterech płynów ciała, tzw. humorów. Przekonania te wiązały się z powszechną wiarą w samoródtwo, które miało być jednym ze sposobów powstawania nowych osobników, obok jajorodności i żyworodności. Ideę tę zapoczątkował Arystoteles i dopiero w II połowie XIX wieku udało się naukowo dowieść, że każde, nawet najmniejsze, stworzenie ma swojego rodzica lub rodziców i rodzi się tylko z jego/ich „woli”. Od odkryć, które obaliły teorię samoródtwa, do powiązania mikroorganizmów z chorobami zakaźnymi był już tylko krok, który ostatecznie został postawiony przez Louisa Pasteura. Badania drobnoustrojów byłyby niemożliwe, gdyby nie rozwinęła się mikroskopia. W trakcie bakteryjnej „gorączki

złota”, która zapanowała wśród mikrobiologów z przełomu XIX i XX wieku wystarczały mikroskopy świetlne. Mają one jednak swoje ograniczenia, które nie pozwalały już oglądać np. mniejszych od bakterii wirusów. To stało się możliwe po wynalezieniu mikroskopii elektronicznej, która zrewolucjonizowała nie tylko mikrobiologię, ale i szerzej – nauki biologiczne.

Słowa kluczowe: samoródtwo, mikroskopia, bakterie, wirusy, priony

Man versus infectious diseases and pathogenic microorganisms – a brief history of a fascinating struggle. The myth of spontaneous generation and the discovery of microorganisms

Abstract

Microorganisms have always accompanied humans in the form of a subtly-balanced co-existence, and a disease is a disruption of such balance. Before it was discovered that infectious diseases are caused by microscopic living creatures, their causes were attributed to factors such as cosmic influence, wrath of God or in an imbalance between four bodily fluids, the so-called humours. These convictions were connected with the common belief in spontaneous generation, which was supposed to be one of the ways in which new individuals were conceived, alongside oviparity and viviparity. This idea was conceived by Aristotle and only in the 2nd half of the 19th century it was possible to scientifically prove that every creature, even the smallest one, has its own parent or parents and is born only out of its or their ‘will’. From the discoveries which abolished the spontaneous generation theory it was then only a small step to the connection of microorganisms with infectious diseases, which was ultimately made by Louis Pasteur. The research of microorganisms would be almost impossible without the development of microscopy. During the bacterial ‘gold rush’, which engulfed microbiologists at the turn of the 19th and 20th centuries, light microscopes were sufficient. These however have their limitations, which made it impossible to observe e.g. viruses smaller than bacteria. This became possible after the discovery of electron microscopy, which revolutionised not only microbiology, but also biological sciences in general.

Keywords: spontaneous generation, microscopy, bacteria, viruses, prions

Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Trzy rodzaje broni masowego rażenia

1. Wprowadzenie

Trzeba poznać wroga, zanim podejmie się z nim walkę. W przypadku chorób zakaźnych wróg ten bardzo długo był nieznany i pozostawał nieuchwytny, głównie z jednej, i tylko pozornie banalnej, przyczyny: był niewidoczny gołym okiem. Chociaż na możliwość istnienia jakichś mikroskopijnych istot chorobotwórczych zwracano uwagę już w starożytności (zalecano np. budowanie gospodarstw u podnóży wzgórz, by były wystawione na działanie ożywczych wiatrów; unikać zaś należało okolic moczarów, z których unoszą się chorobotwórcze stworzenia dostające się wraz z powietrzem do ust i nosa) [1], to odkrycie drobnoustrojów nastąpiło dopiero w wieku XVII dzięki rozwojowi mikroskopii, zaś z chorobami ostatecznie powiązano je prawie 200 lat później, w wieku XIX [2].

Zanim to jednak nastąpiło, wokół chorób narosło przez stulecia wiele legend i mitów. Przypisywano je na przykład zaburzeniu równowagi pomiędzy czterema płynami ciała (humorami), tj. krwią, żółcią, śluzem (flegmą) oraz czarną żółcią [3-5]. Powszechne było także przekonanie, że choroba jest karą za „grzeszny żywot” [4, 6, 7]. Szczególnie w tym względzie upodobano sobie trąd. Chorzy byli napiętnowani, a nawet prześladowani, zamykano ich w leprozoriach, a uciekinierów zabijano. Z ostracyzmem spotykała się też często cała rodzina chorego – jako ta, od której Bóg się odwrócił [8]. Zdarzenia epidemiczne powodowały narastanie fanatyzmu religijnego i niejednokrotnie ściągały gniew ludu na różne grupy społeczne, uważane za źródło zarazy, np. na żebraków, prostytutki, obcokrajowców, innowierców czy Żydów [4, 7, 9]. Samo słowo „zaraza” (gr. i łac. *plaga*, ang. *plague*) początkowo używane było do opisu ataków dżumy, zaś z czasem zaczęto go używać także w kontekście innych wysoce zakaźnych chorób, zbierających obfite śmiertelne żniwo [7].

Choroby dotykały nie tylko niedożywionych biedaków, ale i możnowładców. Wyłudniały wsie i miasta, formowały na nowo stosunki społeczne, wpływały na przebieg bitew, kształtowały lokalną politykę i zmieniały bieg historii, jak nic innego. Na przykład zaraza o niejasnym podłożu etiologicznym (być może tyfus), która dotknęła Ateny w 430 roku p.n.e. przechyliła szalę zwycięstwa wielkiej wojny peloponeskiej na stronę Sparty [7, 10]. Zaraza Antoninów (165-180 n.e.), zwana też zarazą Galena (prawdopodobnie czarna ospa), która wybuchła wśród rzymskich legionistów, spowodowała powstanie pierwszych pęknięć w obrębie niepokonanego dotąd imperium i uważa się, że przyczyniła się do ostatecznego upadku Cesarstwa Zachodnio-rzymskiego trzy wieki później [4, 7, 11]. Plany odbudowy dawnej potęgi i ponownego zjednoczenia zachodniej i wschodniej części imperium, zniweczyła plaga Justyniana (dżuma), która

¹ kostka@agh.edu.pl, Katedra Ochrony Środowiska, Wydział Geologii Geofizyki i Ochrony Środowiska, AGH Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie, <https://www.agh.edu.pl>.

dotknęła Bizancjum w 541 roku n.e. Kolejne ogniska choroby pojawiały się w różnych miejscach Azji i Europy jeszcze przez kolejnych 200 lat, kształtując na nowo stosunki społeczne, gospodarcze i kulturowe ówczesnego świata [12, 13]. Dżuma (czarna śmierć) boleśnie doświadczyła także późnośredniowieczne czasy. Plaga ta dotarła do Europy z Chin w roku 1347 i w kolejnych latach uśmierciła około 150 mln (75-200 mln) ludzi, co stanowiło 1/3 ówczesnej populacji na świecie (niektóre źródła podają nawet 1/2). Efektem tego było całkowite przebudowanie struktury społecznej, a liczebność populacji ludzkiej powróciła do stanu sprzed pandemii dopiero za około 150-200 lat [7, 13]. Z kolei w XVI wieku na kontynent obu Ameryk, wraz z konkwistadorami, zawleczony został nieznan tam wcześniej wirus ospy prawdziwej, dziesiątkując lokalną ludność Azteków i Inków, nie dając im właściwie żadnych szans z hiszpańskimi najeźdźcami [1, 9, 13-15]. Bezbronni immunologicznie autochtoni byli bardzo podatni także na inne choroby, nowe w Nowym Świecie, takie jak odra, grypa, dżuma, czerwotka, tyfus czy cholera [13, 16]. Chociaż (szczęśliwie) zapomniane zarazy i liczby ich ofiar działają na wyobraźnię, to czasy bardziej współczesne też nie były (i nie są) od nich wolne. Na przykład „grypa hiszpanka” wywoływana przez wirus H1N1 zabiła w latach 1918-1920 na całym świecie 50-100 mln ludzi (czarnej śmierci osiągnięcie takiego „wyniku” zajęło cały wiek!). Z kolei od roku 1981 wirus HIV i wywoływany przez niego zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS) przyczynił się do śmierci niemal 40 mln ludzi [7].

Ciekawym przykładem choroby, która znacząco wpłynęła na bieg historii jest kiła (syfilis). Wpływ ten był wieloraki i nieco nietypowy (bo choroba nie jest wysoce śmiertelna i rozwija się bardzo powoli). Kiła została prawdopodobnie sprezentowana Staremu Światu przez Nowy Świat i do Europy miał ją przywiec Kolumb oraz jego towarzysze pod koniec XV wieku. Regionalne nazwy kiły często odzwierciedlały narodowe animozje, na przykład Włosi, Niemcy i Brytyjczycy nazywali ją chorobą francuską; Francuzi – neapolitańską; Duńczycy, Portugalczycy i mieszkańcy północnej Afryki – kastylijską lub hiszpańską; Rosjanie – polską; Polacy – niemiecką; Turkowie – chrześcijańską. Syfilis dotyka m.in. układu nerwowego i uważa się, że choroba ta kształtowała umysły wielu znanych z historii osób, władców, malarzy, pisarzy, poetów i filozofów, wpływając na ich decyzje i dzieła. Innych wpędzała do placówek dla obłąkanych [17-19]. Kiła kształtowała też modę (makijaż, sztuczne pieprzyki i peruki miały ukrywać syfilityczne zmiany na skórze oraz wypadające włosy) i przyczyniła się do powstania nowej gałęzi medycyny – chirurgii plastycznej (późne stadia choroby wiążą się m.in. z zapadnięciem nosa, którego strukturę próbowano odtwarzać na różne sposoby) [20]. Kiła przyczyniła się także do wprowadzenia określonych standardów w badaniach naukowych. Było to pokłosiem bardzo kontrowersyjnego eksperymentu prowadzonego w Tuskegee w USA. Miał on trwać kilka miesięcy, ale ostatecznie obserwacje prowadzono przez 40 lat (1932-1972)! Badano chorych na syfilis afroamerykańskich mężczyzn, którzy nie byli informowani o chorobie, nie byli też poddawani leczeniu, mimo, że w międzyczasie pojawiły się skuteczne farmaceutyki. Pozwalano im zarażać swoje rodziny i umierać w imię poszerzania wiedzy naukowej na temat rozwoju i przebiegu choroby. Eksperyment zakończono dopiero wtedy, kiedy sprawa przedostała się do opinii publicznej. Aby zapobiec podobnym przypadkom w przyszłości, wprowadzono nadzór komisji etycznych nad badaniami na ludziach, a ich

uczestnicy muszą wyrazić świadomą zgodę na udział w eksperymencie oraz być informowani o jego przebiegu [21].

Nie tylko ludzkie choroby wpływały na bieg historii. Na przykład w XVII wieku, na terenach obecnej Holandii, zainfekowane wirusami tulipany przyczyniły się do powstania pierwszej bańki spekulacyjnej. Choć specjaliści spierają się co do tego, czy była to prawdziwa bańka w sensie ekonomicznym, faktem jest, że za cebulki zainfekowanych wirusami roślin, których płatki pokryte były specyficznymi wzorami, trzeba było zapłacić majątek [22-24]. Bardziej drastyczny przykład stanowi zaraza ziemniaczana, która dotknęła Irlandię w latach 1845-1849. Spowodowała ona wielką klęskę głodu, zmuszając Irlandczyków do jednej z największych w historii fal migracyjnych „za chlebem” [25].

Człowiek nie jest bezbronny w starciu z chorobami zakaźnymi. Najlepszą bronią, w jaką wyposażyła nas natura, jest sprawny układ odpornościowy, który jednak nie zawsze wystarcza. Na odsiecz przychodzi wtedy nauka i medycyna. W historii walki człowieka z chorobami zakaźnymi można wyróżnić trzy przełomowe odkrycia, które dały lekarzom do rąk potężną broń do walki o zdrowie pacjenta. W kolejności historycznej są to: (1) wynalezienie szczepień ochronnych; (2) zrozumienie roli higieny, aseptyki i antyseptyki w zapobieganiu rozprzestrzenianiu się choroby; (3) odkrycie antybiotyków i chemioterapeutyków.

2. Krowy, które ratowały urodę dojarek, czyli rzecz o wariolacji i narodzinach wakcynacji

Historia nabywania odporności w wyniku wariolacji, potem wakcynacji (szczepienia) rozpoczyna się od walki z jedną z najbardziej śmiertelnych chorób zakaźnych, która przez stulecia dręczyła ludzkość, czyli ospy prawdziwej, zwanej też czarną ospą (łac. *variola major*, *variola vera*, *variola nigra*), wywoływanej przez wirus ospy prawdziwej (ang. *variola virus*, VARV). Jej przebieg charakteryzował się między innymi wysoką gorączką, silnymi bólami, opuchlizną oraz szpecącą i bardzo uciążliwą wysypką. Corocznie na świecie na ospę zapadało 10-15 mln ludzi, 20-60% przypadków zachorowań kończyło się śmiercią, zaś wśród dzieci do 5. roku życia śmiertelność sięgała 80-100%! Osoby, które przeżyły zakażenie były trwale oszpecone i często niewidome. Ospa prawdziwa towarzyszyła człowiekowi od tysięcy lat. Do Europy dotarła w okolicach XVI wieku, a najobfitsze żniwo zbierała w wieku XVIII. W wielu rejonach świata zauważono dość wcześnie, że przechorowanie łagodniejszej formy ospy (łac. *variola minor*) chroni przed jej groźniejszą postacią. Wystawiano więc osoby zdrowe (zwłaszcza dzieci) na kontakt z tymi, którzy chorowali na łagodną postać choroby lub podawano im preparaty z wysuszonych strupów chorych. Ten pochodzący z Chin lub Indii zabieg nazywano wariolacją, od łacińskiej nazwy ospy. Wariolacja była bardzo skuteczna, ale i niebezpieczna. Wykorzystywano do niej materiał zawierający niekiedy zbyt zjadliwe szczepy wirusa, co kończyło się zachorowaniem lub nawet śmiercią osoby poddawanej zabiegowi i mogło być początkiem epidemii. Materiał taki bywał też skażony innymi drobnoustrojami chorobotwórczymi, np. kiłą czy gruźlicą, które przenosiły się na pacjenta. Do Europy wariolację sprowadziła z Turcji wpływowa angielska arystokratka, pisarka, poetka, działaczka społeczna i feministka, Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762). Sama oszpecona w dzieciństwie przez ospę, procedurze tej poddała swoje dzieci, a potem działała na rzecz jej rozpowszechnienia w ojczyźnie. Wariolacja

zaczęła więc być szerzej stosowana i z dość dużym powodzeniem (choć nie bez problemów) w Anglii, potem także we Francji, w czym znaczącą rolę odegrali także między innymi: wenecki lekarz i konsul, Giacomo (Jacob) Pylarini (1659-1718), szkocki chirurg, Charles Maitland (1668-1748) oraz włoski lekarz, Emmanuel Timoni (ur. w 1669 lub 1670, zm. w 1718) [1, 9, 15, 26].

Największym bohaterem walki z ospą prawdziwą został jednak angielski lekarz, Edward Jenner (1749-1823), który sam jako dziecko został poddany zabiegowi wariolacji. Jennera zaintrygowało powszechne wśród mieszkańców angielskich wsi przekonanie, że mleczarze nie chorują na ospę prawdziwą, co miało wynikać z tego, że zarażają się oni ospą krowią, będącą o wiele łagodniejszą formą choroby i dającą odporność na tę prawdziwą. Uroda dojarek, których twarze nie były oszpecone bliznami, uchodziła za wręcz legendarną i to właśnie piękno wiejskich dziewcząt miało skierować Jennera na drogę prowadzącą do szczepień ochronnych przeciwko ospie prawdziwej. W rzeczywistości droga ta była nieco bardziej skomplikowana i zdecydowanie mniej romantyczna, niemniej w roku 1796 Jenner postanowił sprawdzić, czy ludowe opowiadki są prawdziwe i zainfekował 8-letniego chłopca materiałem zakaźnym pobranym z krost dojarki chorującej na ospę krowią. Należy zaznaczyć, że procedura ta była poprzedzona skrupulatnymi obserwacjami schorzeń spotykanych u bydła, gdyż ospa krowia było często mylona albo utożsamiana z innymi chorobami występującymi u tych zwierząt, co mogłoby wpłynąć na wynik eksperymentu. Chłopiec lekko przeszedł infekcję i wyzdrowiał. Po kilku tygodniach Jenner przystąpił do drugiej fazy eksperymentu, zakażając dziecko ospą prawdziwą. Ku jego zdumieniu i wielkiej radości chłopiec miał tylko miejscowy odczyn, ale był całkowicie zdrowy! Następnie podobnemu zabiegowi poddano także inne osoby, które przechorowały wcześniej krowiankę i żadna z nich nie zachorowała. Jenner niestety spotkał się ze sceptycyzmem i niechęcią ówczesnego środowiska naukowego, radzono mu nawet, aby *nie szerzył takich szalonych idei, jeśli nie chce stracić reputacji*, a jego odkrycie nazywano nonsensem, oszustwem czy łajdactwem. Swoje wyniki zmuszony był więc opublikować własnym nakładem [1, 9, 15, 27-30]. Niemniej uznanie w końcu przyszło i historia zapamiętała Jennera jako ojca wakcynacji, czyli szczepień, a jego doświadczenia dały początek nowej gałęzi nauki, która uratowała później (i wciąż ratuje) życie milionom istnień, czyli wakcynologii. Nazwa ta pochodzi od łacińskiego słowa *vacca* oznaczającego krowę lub *vaccinia* oznaczającego ospę krowią (krowiankę) [1, 15, 31]. Ospa prawdziwa zaś jest pierwszą chorobą, która została całkowicie usunięta ze środowiska [32].

Dalszy rozwój szczepień był efektem badań francuskiego fizyka, chemika i przede wszystkim wybitnego mikrobiologa, Louisa Pasteura (1822-1895) [2] nad kurzą cholery (zwaną także pasterelozą). Choroba ta w owym czasie była zmorą hodowców drobiu, zdolną do uśmiercenia całego stada ptaków w przeciągu kilku dni. Jej czynnikiem etiologicznym jest bakteria o nazwie *Pasteurella multocida* i obecnie znanych jest kilka jej serotypów [33]. Pasteurowi udało się wyizolować zarazek cholery i z powodzeniem hodować go w laboratorium. W roku 1881, po powrocie z letnich wakacji, kontynuował swoje badania i wszczepił kurom bakterie ze starych hodowli wyprowadzonych jeszcze przed urlopem. Ku swojemu zdziwieniu odkrył, że ptaki nie chorowały lub miały tylko lekkie objawy. Przygotował więc świeże hodowle bakterii i zainfekował nimi zarówno kury, które przeżyły poprzednią iniekcję, jak i nowe zwierzęta. Rezultaty wprawiły go w kolejne zdumienie, gdyż świeże kury zachorowały i zmarły, podczas gdy druga

grupa ptaków ponownie przeżyła. W ten sposób Pasteur odkrył atenuację, czyli osłabianie mikroorganizmów (w przypadku badań nad cholera, atenuacja bakterii była wynikiem działania czynników stresogennych, takich jak długi czas hodowli i związany z tym niedostatek składników pokarmowych w pożywce; później do tego celu stosowano także inne sposoby, m.in. różne środki chemiczne, suszenie czy podwyższoną temperaturę, a współcześnie także metody inżynierii genetycznej). Atenuowane drobnoustroje pozbawione są wirulencji, zachowując jednocześnie właściwości immunogenne. Nie są zatem zdolne do wywołania choroby, ale aktywują układ odpornościowy, stymulując powstanie odporności. Pasteurowi od razu nasunęło się skojarzenie z wcześniejszymi osiągnięciami Jennera i w ten sposób wpadł na pomysł pierwszej szczepionki opartej o atenuowane drobnoustroje [1, 28, 34, 35].

Sukces szczepionki przeciwko cholercie drobiu udało się Pasteurowi powtórzyć w przypadku innej choroby spędzającej sen z powiek hodowcom bydła, owiec i koni, a mianowicie wąglikowi, wywołwanemu przez bakterię o nazwie *Bacillus anthracis*. W sprzyjających warunkach wąglik potrafi zaatakować również człowieka [36]. Szczepionka ta była jednak przedmiotem poważnych kontrowersji. Pasteurowi zarzucano braki metodyczne oraz pośpiech, a jednym z jego głównych oponentów był niemiecki uczyony, który odkrył i opisał cykl życiowy laseczki wąglikowej. Był nim Heinrich Hermann Robert Koch (1843-1910) [34], drugi wielki bakteriolog tamtych czasów, laureat Nagrody Nobla w 1905 roku z dziedziny fizjologii lub medycyny, za badania i odkrycia dotyczące gruźlicy [37], zawodowy kolega i zarazem rywal francuskiego mikrobiologa [2]. Ponadto wiele wskazuje na to, że pomysłodawcą i pierwszym twórcą szczepionki przeciwko wąglikowi był francuski weterynarz, Jean Joseph Henri Toussaint (1847-1890), a Pasteur najprawdopodobniej skopiował jego metody, tworząc własny produkt. Niemniej szczepionka ta okazała się ostatecznie kolejnym wielkim sukcesem badacza [34, 35, 38]. Niezależnie od Pasteura szczepionkę przeciwko wąglikowi stworzył także Leon Cienkowski (1822-1887), polski mikrobiolog, botanik oraz podróżnik i bardzo zdolny pedagog. Po tym jak francuski badacz odmówił mu współpracy, Cienkowski założył laboratorium w Charkowie, w którym opracował własną szczepionkę, uważaną nawet za bardziej skuteczną. Tak jak Pasteur był gwiazdą nauki francuskiej, Koch niemieckiej, tak Cienkowski stał się bohaterem nauki rosyjskiej (ze względu na ówczesne uwarunkowania geopolityczne większość życia zawodowego spędził na terenach Imperium Rosyjskiego) i uważany jest za twórcę rosyjskiej mikrobiologii [39].

Kolejną chorobą, przeciwko której Pasteur stworzył szczepionkę była wścieklizna, nazywana także wodowstrętem (ze względu na jeden z objawów). Jest to choroba wywołwana przez wirus wścieklizny (ang. *rabies virus*, RABV), czego badacz nie wiedział i wiedzieć nie mógł, ponieważ drobnoustroje te poznano nieco później [2], choć samo pojęcie wirusa już wtedy istniało i oznaczało truciznę lub jad (łac. *virus*) [40, 41]. Zanim zresztą uporządkowano wiedzę na temat mikroorganizmów, na ich określenie używano dość swobodnie różnych pojęć, takich jak np. fermenty, infuzoria, zarodki, wirusy, wibryony, bakterie, a nawet zwierzątka, zwykle bez związku z ich taksonomiczną przynależnością [31]. Pasteur nie był w stanie wyizolować czynnika etiologicznego wścieklizny, nabrał więc przekonania, że jest nim po prostu bardzo mała bakteria, nieuchwytna przy zastosowaniu ówczesnych metod mikrobiologicznych. Chociaż wścieklizna nie była w owych czasach chorobą szczególnie powszechną, to bardzo intensywnie działała na masową wyobraźnię, wzbudzając silny niepokój, a nie-

kiedy nawet paniczny strach, prawdopodobnie ze względu na dość przerażające objawy, takie jak ślinotok, wodowstręt, światłowstręt, nadpobudliwość, agresja, konwulsje, halucynacje i wiele innych. Śmierć chorego jest nieunikniona. Następuje po 7-10 dniach od wystąpienia wspomnianych objawów i poprzedzona jest śpiączką. Wścieklizna jest zoonozą przenoszona na człowieka przeważnie ze zwierząt domowych (głównie psów i kotów), w wyniku pogryzienia, kontaktu z zainfekowaną śliną lub mózgiem chorego osobnika, niekiedy także w wyniku wdychania aerozolu z drobinami odchodów zainfekowanych zwierząt (np. w jaskiniach). Wśród dzikich zwierząt jej rezerwuarem są głównie lisy, jenoty, borsuki i nietoperze [42]. Prace nad szczepionką Pasteur prowadził razem ze swoim uczniem i współpracownikiem, którym był francuski mikrobiolog, Pierre Paul Émile Roux (1853-1933). Kiedy badacze zorientowali się, że czynnik zakaźny znajduje się głównie w mózgu i rdzeniu kręgowym, przygotowali „prototyp” szczepionki w postaci suszonego na wolnym powietrzu rdzenia kręgowego, pobranego od chorego królika. Następnie zdrowym psom podawali w odstępach kilkudniowych coraz silniejsze ekstrakty (krócej suszone), aż do osiągnięcia pełnej odporności. Pasteur dość długo opierał się przeprowadzeniu badań na ludziach z obawy przed ewentualnymi „wpadkami” oraz dlatego, że nie był w stanie wyizolować czynnika etiologicznego choroby. Ostatecznie „zmusił” go do tego los, kiedy zrozpaczeni rodzice przyprowadzili do niego 9-letniego chłopca (Josepha Meistera) dotkliwie pogryzionego przez wściekłego psa. Pomimo obaw, Pasteur zgodził się pomóc i po raz pierwszy zastosował swoją procedurę szczepienną przeciwko wścieklicznie na człowieku. Z sukcesem! [34, 35]. To, że szczepienie przeciwko wścieklicznie można z powodzeniem zastosować nawet już po zarażeniu, wynika z dość nietypowej specyfiki tej choroby i długiego czasu jej „wylęgania” (okres utajenia wynosi średnio 2-3 miesiące, skrajnie do kilku lat). Wirus namnaża się najpierw w mięśniach, skąd przedostaje się za pośrednictwem neuronów motorycznych do rdzenia kręgowego i wreszcie do mózgu (dość wolno, bo w tempie 15-100 mm na dzień). Dopiero tam ulega masowej replikacji, dając pełnoobjawową wścieklicznę. Zatem przy odpowiednio szybko podjętych działaniach można u zainfekowanej osoby wytworzyć odporność, zanim wirus dostanie się do centralnego układu nerwowego [28, 42].

I ta szczepionka stała się przedmiotem kontrowersji, ze względu na niedostatki metodyczne, ryzykowne procedury i najprawdopodobniej umniejszony udział Rouxa w jej powstaniu. Niemniej sukces ten przypieczętował pozycję Pasteura jako narodowego bohatera Francji i zaowocował powstaniem w Paryżu Instytutu Pasteura (fr. *Institut Pasteur*), który dedykowany był badaniom nad wścieklicznę [34]. Obecnie zajmuje się on badaniami z zakresu mikrobiologii i immunologii oraz produkcją surowic i szczepionek. Z placówką tą związanych było wielu polskich naukowców. Jednym z nich był Jan Danysz (1860-1928), lekarz, mikrobiolog, serolog, filozof i społecznik, który odkrył między innymi, że anatoksyny, czyli zdezaktywowane toksyny bakteryjne zachowują zdolność indukowania odpowiedzi immunologicznej, co zaczęto później wykorzystywać w wakcynologii [43]. Inne wielkie polskie nazwisko związane z Instytutem Pasteura to Helena Sparrow-Germa (1891-1970), mikrobiolożka, epidemiolożka oraz światowa propagatorka szczepień i pionierka zdrowia publicznego [43, 44]. Pierwszą na świecie filię Instytutu Pasteura (Zakład Szczepień Metodą Pasteura) założył w Warszawie, a następnie kolejną w Krakowie, inny wybitny polski badacz, Odo Feliks Kazimierz Bujwid (1857-1942). Ten lekarz, bakteriolog, pionier higieny, propagator szczepień

oraz zaangażowany społecznik i feminista był wychowankiem zarówno Kocha, jak i Pasteura oraz spadkobiercą i wytrwałym popularyzatorem ich osiągnięć na ziemiach polskich [31, 45-48].

Przykładem kolejnej choroby, której epidemie zatrzymane zostały przez szczepienia, jest tyfus (dur) plamisty. Wywołwany jest on przez bakterię o nazwie *Rickettsia prowazekii*, odkrytą przez brazylijskiego lekarza i patologa, Henrique'a da Rocha Lima (1879-1956), a nazwaną na cześć austriackiego zoologa i parazytologa, Stanisłausa Josefa Mathiasa von Prowazeka (1875-1915) oraz amerykańskiego lekarza i bakteriologa, Howarda Taylora Rickettsa (1871-1910). Choroba przenoszona jest na ludzi głównie przez wszy. Odkrycia tego dokonał francuski lekarz i bakteriolog, Charles Jules Henri Nicolle (1866-1936), co zaowocowało przyznaniem mu Nagrody Nobla w 1928 roku z dziedziny fizjologii lub medycyny, *za pracę nad tyfusem* [37]. Twórcą pierwszej, a zarazem bardzo skutecznej, szczepionki przeciwko tej chorobie był polski zoolog, anatom, histolog i mikrobiolog o austriackim pochodzeniu, Rudolf Stefan Jan Weigl/Weigel (1883-1957), związany głównie z Uniwersytetem we Lwowie. Weigl wpadł na pomysł hodowania riketsji w organizmach wszy, gdyż bakterie te nie są zdolne do wzrostu na pożywkach laboratoryjnych. Zatrudniał więc licznie w swoim laboratorium tzw. karmicieli wszy, którzy przyczepiali sobie do ciała pudełeczka z owadami, a te pożywiały się ich krwią. Weigl uratował w ten sposób życie wielu osobom zagrożonym nazistowskimi represjami, ponieważ dzięki olbrzymiemu zapotrzebowaniu na jego szczepionkę na froncie, mógł liczyć na dość dużą swobodę w prowadzeniu swoich badań i doborze personelu. Odkarmione wszy były następnie zakażane bakteriami tyfusu, a pozyskiwane później z treści jelitowej owadów zarazki były atenuowane przy pomocy fenolu i w ten sposób powstawała szczepionka. Preparat Weigla szybko zyskał należną mu sławę i stosowano go z powodzeniem na całym świecie (również w konspiracji, np. w gettach i obozach). Szczepionkę produkowano między innymi w Krakowie, we wspomnianym już Instytucie Pasteura, założonym przez Bujwida. Weigl był murowanym kandydatem do Nagrody Nobla i był do niej wielokrotnie nominowany; nigdy jej jednak nie otrzymał. Na przeszkodzie stanęła mu najpierw wrodzona ostrożność i skromność (gdyby nie zwlekał wielu lat z opublikowaniem wyników swoich badań nad szczepionką, która była gotowa już w roku 1920, prawdopodobnie zostałby uhonorowany tym wyróżnieniem razem z Nicollem lub zamiast niego), potem okoliczności wojenne (odmowa podpisania Volkslisty), a następnie okoliczności po-wojenne (plotki, pomówienia i oskarżenia zazdrosnych kolegów, głównie o kolaborację z nazistami w czasie II wojny światowej) [49, 50].

Godne uwagi zasługi w walce z chorobami zakaźnymi, m.in. z tyfusem, ma także inny znamienity polski badacz o żydowskich korzeniach, lekarz, bakteriolog i immunolog, Ludwik Hirszfeld (1884-1954). I choć jest on najbardziej znany z opisanego dziedziczości grup krwi [51] – odkrytych przez austriackiego lekarza i immunologa, Karla Landsteinerja (1868-1943), laureata Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny w 1930 roku, *za odkrycie ludzkich grup krwi* [37] – oraz z wyjaśnienia podłoża konfliktu serologicznego (za co był nominowany do Nagrody Nobla), to warto zaznaczyć, że opracował także szczepionkę przeciwko durowi rzekomemu. Stało się to podczas I wojny światowej, w trakcie jego pracy na Bałkanach, gdzie wyjechał wraz z żoną, Hanną Hirszfeld, z domu Kasman (1884-1964), lekarką i równie znamienitą badaczką. Żołnierze, którymi się opiekowali, ciężko przechodzili infekcje, a dostępne

szczepionki były mało skuteczne, czego przyczyną okazały się nieco odmienne szczepy chorobotwórcze obecne w tamtych rejonach. W ten sposób Hirschfeld odkrył bakterię wywołującą paratyfus (chorobę bardzo podobną do tyfusu), nazwaną później na jego cześć, *Salmonella hirschfeldii* i opracował skuteczny preparat chroniący przed durem rzekomym [51]. Własną szczepionkę przeciwdurową opracowała również wspomniana już wcześniej Helena Sparrow-Germa, która w swojej pracy naukowej nie zawahała się nawet przed zakażeniem samej siebie bakterią tyfusu! [44].

Z tyfusem wiąże się też inna, bardzo ciekawa historia. Dotyczy ona swoistego „szczepienia”, które polegało na wstrzykiwaniu ludziom niegroźnego szczepu bakterii *Proteus OX19*, co dawało w badaniach krwi fałszywie pozytywne wyniki testu na tyfus. Na pomysł ten wpadli dwaj polscy lekarze: Eugeniusz Sławomir Łazowski (1913-2006) oraz Stanisław Matulewicz (1915-2002). Intryga ta uratowała w czasie II wojny światowej życie kilku, może nawet kilkudziesięciu tysiącom ludzi, gdyż Niemcy opuścili tereny objęte „epidemią” i zaprzestali wywózek z tych okolic do obozów [52].

Jeszcze jedną chorobą, o której warto wspomnieć w kontekście rozwoju wakcynologii jest poliomyelitis (w skrócie polio), zwana też paraliżem dziecięcym (bo jest to choroba wieku dziecięcego) lub chorobą Heinego–Medina (opisaną niezależnie przez niemieckiego lekarza, Jakoba Heinego (1800-1879) oraz szwedzkiego lekarza pediatrę, Karla Oskara Medina (1847-1927)). Wywołuje ją wirus (ang. *polio virus*, PV) atakujący głównie rdzeń kręgowy. Porażenie różnych obszarów układu nerwowego może skutkować śmiercią, paraliżem układu ruchowego lub porażeniem mięśni oddechowych. To ostatnie wiązało się z koniecznością przebywania ofiar polio (przynajmniej czasowego) w specjalnej komorze wspomagającej oddychanie, zwanej potocznie „żelaznym płucem”. Do dziś (maj 2022) dzięki takiemu urządzeniu żyje prawdopodobnie ostatni jego użytkownik, amerykański prawnik, Paul Richard Alexander (ur. w 1946), a maszyna umożliwia mu oddychanie od roku 1952! Autorem pierwszej szczepionki przeciwko polio (która przyczyniła się między innymi do tego, że w latach 60. XX wieku można było zaprzestać produkcji „żelaznych płuc”) był Hilary Koprowski (1916-2013), polski (choć zawodowo związany głównie z USA) lekarz, wirusolog, immunolog, biolog raka, a także pianista, kompozytor i miłośnik malarstwa. Opracował on atenuowaną (poprzez wielokrotne pasażowanie w mózgach gryzoni), doustną szczepionkę na polio, która w II połowie XX wieku ratowała miliony dzieci na całym świecie (głównie w Afryce i w Europie; w USA nie została dopuszczona, częściowo z powodu personalnych rozgrywek) przed śmiercią lub kalectwem, a jej dodatkową zaletą była łatwość podania. W latach 50. XX wieku Koprowski ofiarował Polsce 9 mln dawek swojego preparatu, co już po kilku latach poskutkowało spadkiem zachorowań na polio niemal do zera [53, 54]. Warto wspomnieć, że pomysł na atenuację wirusa polio został zainspirowany przez twórcę innej szczepionki (przeciwko żółtej febrze, zwanej też żółtą gorączką), który zastosował podobną procedurę. Był nim Max Theiler (1899-1972), południowoafrykański bakteriolog, wirusolog i epidemiolog, który w 1951 roku uhonorowany został Nagrodą Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, *za odkrycia związane z żółtą gorączką i jej zwalczaniem* [37, 54].

Mimo ogromnego sukcesu, szczepionka Koprowskiego spotkała się z nieoczekiwanymi i absurdalnymi oskarżeniami o wywołanie epidemii zespołu nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) w Afryce, a „dowody” zawarto w artykule opublikowanym w 1992 roku w czasopiśmie muzycznym! Wia-

domo już wtedy było, że odpowiedzialny za AIDS wirus HIV (ang. *human immunodeficiency virus*), który został opisany w 1983 przez francuską lekarzkę i wirusolożkę, Françoise Barré-Sinoussi (ur. w 1947) oraz francuskiego wirusologa, Luca Montagnier (1932-2022) – Nagroda Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny w roku 2008, za odkrycie ludzkiego wirusa niedoboru odporności – pochodzi od małpiego wirusa SIV (ang. *simian immunodeficiency virus*). Wirus ten miał być przeniesiony na ludzi w wyniku zanieczyszczenia szczepionek Koprowskiego materiałem tkankowym małpiego pochodzenia, który wykorzystywano do przygotowywania tych preparatów. Szybko udowodniono naukowo, że oskarżenia są bezpodstawne (wykorzystywano tkanki gatunków, które nie są nosicielami SIV, a w próbkach szczepionki nie znaleziono nawet śladów ani SIV, ani HIV), ale niesmak pozostał i sprawa ciągnęła się jeszcze przez kilka kolejnych lat, podsycana zainteresowaniem mediów. Obecnie wiadomo ponadto, że wirus HIV pojawił się w populacji ludzkiej na długo przed wprowadzeniem szczepionek przeciwko polio do użytku, a nawet kilka lat przed narodzinami samego Koprowskiego (około roku 1908), zatem nie mógł on być twórcą nowej zarazy [37, 53-55].

Szczepionka Koprowskiego została później zastąpiona nieco nowszymi preparatami. Twórcą kolejnej wersji szczepionki atenuowanej był amerykański lekarz polsko-żydowskiego pochodzenia, Albert Bruce Sabin (1906-1993), zaś Jonas Edward Salk (1914-1995), amerykański wirusolog, stworzył inaktywowaną szczepionkę przeciwko polio [1, 56]. Warto także zaznaczyć, że badania nad polio, w tym nad szczepionkami przeciwko temu wirusowi, były możliwe między innymi dzięki odkryciu, że jest on zdolny do wzrostu w warunkach laboratoryjnych na hodowlach tkankowych. W roku 1954 osiągnięcie to zaowocowało przyznaniem Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, za odkrycie zdolności wirusa polio do wzrostu w kulturach różnego rodzaju tkanek, a jej laureatami zostali: amerykański mikrobiolog, John Franklin Enders (1897-1985), amerykański pediatra, bakteriolog i wirusolog, Thomas Huckle Weller (1915-2008) oraz amerykański pediatra i wirusolog, Frederick Chapman Robbins (1916-2003) [1, 37].

Obecnie nie żyjemy już w czasach pojedynczych bohaterów nauki, a przełomowych odkryć nie dokonuje się w zaciszu domowego laboratorium. Postęp naukowy (również w dziedzinie wakcynologii) dokonuje się przy udziale całych zespołów specjalistów, wielkich instytutów naukowych i koncernów farmaceutycznych, zwłaszcza że najnowsze technologie wymagają drogiego sprzętu i udziału wysoko wykwalifikowanego personelu. Na tym tle wyróżnia się jednak człowiek, o którym warto tu wspomnieć. Jest nim Maurice Ralph Hilleman (1919-2005), amerykański mikrobiolog i wakcynolog, twórca ponad 40 szczepionek, między innymi przeciwko odrze, śwince, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, zapaleniu opon mózgowych, zapaleniu płuc, bakteriom *Haemophilus influenzae* i różyczce. Jego szczepionkom przypisuje się uratowanie milionów istnień ludzkich (według szacunków sama szczepionka przeciwko odrze zapobiegła około milionowi zgonów) [57].

Współcześnie stosuje się różne rodzaje szczepionek. Pierwsze preparaty zawierały żywe, atenuowane drobnoustroje i były to szczepionki bardzo efektywne (silnie stymulowały układ odpornościowy), ale też niosły potencjalne niebezpieczeństwo w postaci choroby (jeśli mikroorganizm chorobotwórczy nie był wystarczająco osłabiony lub jeśli w wyniku tzw. rewersji odzyskiwał zjadliwość, co jednak jest bardzo rzadkie). Obecnie szczepionki wykorzystujące atenuowane mikroorganizmy stosowane są na

przykład przeciwko grypie, rotawirusom, odrze, śwince, różyczce, tyfusowi, gruźlicy czy polio i są bardzo bezpieczne. Szczepionki mogą też zawierać martwe mikroorganizmy, co daje gwarancję bezpieczeństwa, ale też wiąże się z niższą efektywnością. Niemniej tego typu produkty stosowano przykładowo przeciwko pneumokokom, meningokokom czy tyfusowi. Obecnie preparaty zawierające całe mikroorganizmy (atenuowane bądź martwe) zastępowane są przez szczepionki podjednostkowe, zawierające jedynie pojedyncze antygeny lub mieszaniny kilku antygenów. Dają one mniej efektów ubocznych związanych z obecnością w całych drobnoustrojach wielu różnorodnych antygenów i toksyn (takich jak np. LPS – lipopolisacharyd), są jednak znacznie trudniejsze w przygotowaniu, droższe i zwykle wymagają kilkukrotnego podania, gdyż ich potencjał immunizacyjny jest słabszy. Problem ten można rozwiązać, stosując dodatkowo adiuwanty, czyli substancje, które przedłużają czas stymulacji układu odpornościowego. Przykładami preparatów podjednostkowych są szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (zawierające toksyny tych bakterii) czy szczepionki polisacharydowe przeciwko bakteriom otoczkowym (na przykład *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* czy *Neisseria meningitidis*). Nowoczesne preparaty przygotowywane są także z wykorzystaniem najnowszych zdobyczy biotechnologii i są to szczepionki rekombinowane. Mogą one być oparte o nieszkodliwe drobnoustroje (bakterie lub wirusy), którym wklonowano geny kodujące antygeny mikroorganizmów chorobotwórczych (nawet kilku różnych, co daje odporność na kilka chorób jednocześnie). Rozwija się także tak zwana „odwrotna wakcynologia” polegająca na analizie genomu patogenu i typowaniu najlepszego celu antygenowego dla układu odpornościowego. Inny kierunek stanowią szczepionki pochodzenia roślinnego wykorzystujące odpowiednio zmodyfikowane rośliny jadalne, które zawierają antygeny mikroorganizmów chorobotwórczych (wielkim ich entuzjastą był Hilary Koprowski i pracował nad tego typu preparatami w ostatnich latach swojego życia). Najnowszym osiągnięciem w dziedzinie wakcynologii są szczepionki genetyczne, czyli zawierające odcinek DNA lub mRNA, na bazie którego komórki biorcy same produkują odpowiednie białko antygenowe, stymulujące powstanie odpowiedzi immunologicznej na daną chorobę [28, 30, 53, 54, 58, 59]. Badania nad szczepionkami genetycznymi prowadzone są od ponad 30 lat i stanowią nadzieję nie tylko w walce z chorobami zakaźnymi, ale i niezakaźnymi, jak nowotwory czy choroby neurodegeneracyjne. Pierwsze sukcesy odniesiono na początku lat 90. XX wieku i preparaty tego typu są już z powodzeniem wykorzystywane w weterynarii. Pierwsze szerokie zastosowanie szczepionek genetycznych u ludzi dzieje się właśnie „na naszych oczach” i są to preparaty mRNA skierowane przeciwko wirusowi SARS-CoV-2, wywołującemu COVID-19 [59-63].

Warto na koniec tego podrozdziału zaznaczyć, że odkrycie szczepień doprowadziło także do odkrycia układu odpornościowego oraz poznania sposobu jego funkcjonowania w kolejnych latach. To już jednak zupełnie inna historia...

3. Ręce dżentelmenów są zawsze czyste, czyli rzecz o higienie

Sir James Young Simpson (1811-1870), szkocki położnik, znany skądinąd jako jeden z pionierów stosowania chloroformu jako anestetyku [20, 64], powiedział, że *żołnierz na polu bitwy pod Waterloo ma większe szanse na przeżycie niż człowiek, który idzie do szpitala* [65]. XIX-wieczne szpitale (podobnie jak ówczesne duże miasta, takie jak na przykład Londyn) były przeludnione i tonęły w brudzie, stanowiąc wylęgarnię

infekcji zwanych potocznie „hospitalizmami” (róży, gangreny, ropnicy i posocznicy). Miejsca te dosłownie śmierdziały trupem (zapach ten nazywano „pocziwym szpitalnym smrodem”), a trup ten ścierał się gęsto. Szpitale nazywano „domami śmierci”, gdyż śmiertelność wśród poddawanych w nich zabiegom pacjentów była 3-5 razy wyższa w stosunku do pacjentów leczonych w warunkach domowych. Znacznie niższą śmiertelność notowano także w niewielkich placówkach wiejskich w porównaniu do wielkich miejskich ośrodków, chociaż to tam pracowali przecież najlepsi specjaliści. Ze względu na to, że mało kto mógł sobie ówczasnie pozwolić na prywatną opiekę, do szpitali trafiali głównie biedacy. Chorowali oni znacznie częściej niż zamożniejsi ludzie, ponieważ żyli w fatalnych warunkach, a do tego ze względu na wykonywanie fizycznej (nieraz bardzo niebezpiecznej) pracy często ulegali ciężkim wypadkom. Po odkryciu i upowszechnieniu się w połowie XIX wieku anestezji, pacjenci przestali umierać w trakcie operacji w wyniku szoku, ale wzrosła śmiertelność pooperacyjna. Lekarze nabrali bowiem większej śmiałości w posługiwaniu się skalpelem i zaczęto zapuszczać się w nieodstępne wcześniej obszary chirurgii (do tej pory przeprowadzano głównie amputacje objętych gangreną kończyn). Niestety – ze względu na brak świadomości – nie szło to wszystko w parze z higieną, a chirurdzy wciąż dumnie nosili fartuchy sztywne od krwi i brudu, ciągnąc za sobą charakterystyczną woń. Ropienie ran uważano ciągle za pożądany objaw zdrowienia. W pewnym momencie ilość zakażeń pooperacyjnych i śmiertelność wśród pacjentów była już tak duża, że nastąpiło zwątpienie w moc chirurgii i wieszczono koniec tej gałęzi medycyny. Z kolei jako remedium na zakażenia szpitalne rozważano burzenie co jakiś czas „chorych” budynków i stawianie nowych [20, 66].

Tak wyglądał świat, w którym rodziła się higiena i chociaż zrozumienie jej znaczenia przyszło dopiero wraz z odkryciem istnienia drobnoustrojów oraz ich roli jako czynników etiologicznych chorób zakaźnych [2], to trzeba jednak zaznaczyć, że ludzkość do tej pory nie była całkowicie „ślepa”. Warto na przykład wspomnieć o wybitnym średniowiecznym, perskim lekarzu, alchemiku i filozofie, którym był Abu Bakr Muhammad ibn Zakarija ar-Razi, znany także jako Rhazes (865-925). Człowiek ten był obdarzony niezwykłą intuicją lekarską i naukową. Jako pierwszy poprawnie i rzeczowo opisywał różne schorzenia i łączył wystąpienie chorób zakaźnych z brakiem higieny [9, 67]. Na przestrzeni dziejów, w walce z chorobami zakaźnymi stosowano także intuicyjnie różne zabiegi „higieniczne”, takie jak oczyszczanie ulic i rynsztoków, bielenie ścian wapnem, wietrzenie pomieszczeń, spalanie ubrań należących do chorych, zakazy poruszania się, ograniczenia w handlu, różnego rodzaju kwarantanny, stroje ochronne dla medyków (słynne ptasie maski), wreszcie izolację chorych, a w przypadku zwierząt likwidację zainfekowanych osobników [4, 6, 7, 9].

Na przestrzeni lat obejmujących koniec XVIII i pierwszą połowę XIX wieku zaczęły pojawiać się pierwsze głosy postulujące, że gorączka połogowa (uogólniona infekcja bakteryjna wynikająca z poporodowego zakażenia zranionego krocza lub macicy) nie jest przenoszona przez powietrze będące nośnikiem trujących wyziewów, tak zwanych „miazmatów” (w co powszechnie wtedy wierzone), ale przez ręce lekarza, na których obecne są jakieś szkodliwe substancje (łac. *materies morbi*). Uważano, że chorobie można zapobiec, przestrzegając zasad higieny. Historia zapamiętała w tym względzie trzech lekarzy. Pierwszym z nich był szkocki położnik, Alexander Gordon (1752-1799), który podobno był nawet w stanie przewidzieć, która pacjentka zachoruje, wiedząc, kto

z personelu odbierał poród. Ubrania i pościel zmarłych kazał palić, a swoim pracownikom nakazywał myć ręce i dbać o czystość ubrań. Drugim z nich był zainspirowany poglądami Gordona amerykański lekarz i pisarz, Oliver Wendell Holmes (1809-1894). Najtragiczniejszą i zarazem najbardziej znaną z tej trójki postacią był węgierski lekarz położnik, Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865). Pracował on w wiedeńskim szpitalu, w którym były dwa oddziały położnicze – na jednym pracowały akuszerki, a na drugim lekarze. Zadziwiała go to, że na oddziale lekarskim (prowadzonym przecież przez wykształconych specjalistów) śmiertelność wśród młodych matek była kilkukrotnie wyższa niż na oddziale, gdzie porody przyjmowały położne. Wiedeńskie kobiety wołały więc rodzić pod okiem pielęgniarek i robiły wszystko, żeby nie trafić w ręce lekarzy. Semmelweisa nie przekonywał panujący ówczesnie pogląd, że różnicowanie w umieralności na dwóch oddziałach jest wynikiem obcesowego traktowania kobiet przez lekarzy i studentów medycyny. Przełomem okazała się strata przyjaciela, który zmarł w roku 1847 tuż po tym, jak skaleczył się podczas sekcji zwłok. Semmelweis zauważył, że choroba, która zabrała mu bliskiego kolegę łudząco przypominała gorączkę połogową i wpadł na to, że oba oddziały położnicze szpitala, w którym pracował różniły się jedynie sekcjami zwłok, których akuszerki nie wykonywały. Ponadto zauważył także, że zwracały one większą uwagę na czystość i częściej myły ręce. Semmelweis doszedł zatem do wniosku, że lekarze przenoszą na rękach z sal sekcyjnych coś, co nazywał „trupimi cząsteczkami” lub „substancjami chorobotwórczymi” (łac. *materies morbi*). Natychmiast po tym, jak nakazał wychodzącym z prosektorium myć ręce w chlorowanej wodzie, umieralność na jego oddziale spadła dziewięciokrotnie (z 18% do 2%)! Potem zalecił także mycie rąk pomiędzy badaniami poszczególnych pacjentek oraz mycie instrumentów medycznych i umieralność jeszcze spadła (do 1%). Niestety z czasem podwładni Semmelweisa zaczęli być mu coraz bardziej niechętni, a mycie rąk uznawali za zbyt uciążliwe. Na jednym z kongresów ginekologicznych padły nawet następujące słowa: *niewykłuczone, że są one [metody Semmelweisa] oparte na jakichś pożytecznych założeniach, ale poprawne ich wykonanie jest związane z takimi trudnościami, że bardzo problematyczne korzyści nie usprawiedliwiają ich stosowania*. Jeden z jego zawodowych kolegów twierdził zaś, że *mycie rąk nie może zaszkodzić, ale lepiej jest dać chorej na przeczyszczenie lub wykonać upust krwi*. Środowisko medyczne było jednak najbardziej zbulwersowane tym, że Semmelweis (i jemu podobni) sugerowali, iż ręce lekarzy (dżentelmenów wszakże) są brudne i niosą śmierć. Niewielu zdecydowało się chociażby spróbować nowych metod, zaś w wiedeńskim szpitalu szybko powrócono do dawnych praktyk, a węgierski lekarz stracił stanowisko. Zniechęcony oporem, z którym się spotkał, wrócił do rodzinnych Węgier. Niestety wkrótce stan jego zdrowia psychicznego znacznie się pogorszył, do czego przyczyniła się otwarta wrogość jego kolegów, którzy nazywali go „zwariowanym na punkcie zarazy” (nie pozostawał im dłużny, nazywając ich mordercami). Zmarł w szpitalu psychiatrycznym, o ironio – z powodu zakażenia „trupimi cząsteczkami” [1, 20, 66, 68-70]. Co ciekawe, także sam Pasteur był przekonany, że gorączkę połogową przenoszą lekarze z kobiet chorych na zdrowe, jednak, jako że nie był zawodowym lekarzem, nie miał narzędzi, żeby to sprawdzić, ani dostatecznie przekonujących argumentów [34].

Mniej więcej w tym samym czasie na kartach historii zapisała się także Florence Nightingale (1820-1910), wszechstronnie wykształcona i niezwykle błyskotliwa, a przy tym odważna i empatyczna brytyjska sanitariuszka, która w czasie wojny krymskiej

(1853-1856) utworzyła grupę pielęgniarek dla szpitala w angielskiej bazie wojskowej położonej nad cieśniną Bosfor. Panujące tam tragiczne warunki przekładały się na wysoką (60%) śmiertelność wśród żołnierzy. Jako osoba przekonana o niezwykle ważnej roli higieny w procesie zdrowienia, bardzo dbała o to, aby jej zespół utrzymywał porządek i czystość w pomieszczeniach szpitalnych, a żołnierzom zapewniała dostęp świeżego powietrza, ciepło, spokój i odpowiednią dietę. W wyniku jej działań śmiertelność spadła do 2%! [1]. Kto wie, może gdyby kobiety w historii ludzkości wcześniej uzyskały możliwość kształcenia się i pracy w zawodach medycznych, cierpienie i umieralność pacjentów udałoby się szybciej ograniczyć? W powszechnym przekonaniu to kobiety znacznie większą uwagę przywiązują do porządku, czystości i higieny. Pierwsza udokumentowana operacja wymagająca otwarcia jamy brzusznej (co oznaczało wtedy właściwie wyrok śmierci) odbyła się 25 grudnia 1809 roku i polegała na usunięciu gigantycznego guza jajnika. Zabieg ten udał się dzięki sprawności oraz wyjątkowej odwadze chirurga, którym był amerykański lekarz, Ephraim McDowell (1771-1830). Otwarcie jamy brzusznej uważano wtedy bowiem za świętokradztwo i doktor cudem uniknął powieszenia przez rozszalały tłum. Drugim czynnikiem, który zdecydował o powodzeniu zabiegu była niezwykle odporność organizmu pacjentki żyjącej w surowych warunkach, ale i wyjątkowa odwaga, która skłoniła ją do poddania się niebezpiecznej operacji (bez znieczulenia). Kluczowe wreszcie okazało się także szczególne przywiązanie żony McDowella, Sary, do czystości w domu, co zadecydowało o tym, że pacjentki nie zabiło zapalenie otrzewnej ani pooperacyjne zakażenie rany [20]. W historii ludzkości to głównie kobiety opiekowały się chorymi i opatrywały rannych, a z czasów starożytnych znanych jest wiele znakomitych lekarek i uzdrowicielek. Niestety w okresie średniowiecza i odrodzenia wpływy religijne oraz walka o władzę i pieniądze spowodowały, że akuszerki czy zielarki były tępione, oskarżane o czary i skazywane na śmierć. Na wiele stuleci zamknęło im to drogę do zawodowego zajmowania się medycyną. Do zatrudniania położnych i pielęgniarek na dobre powrócono dopiero w wieku XIX, a na kobiety lekarki trzeba było poczekać jeszcze dłużej [1]. Zrozumienie roli higieny niewątpliwie związane było z odkryciem istnienia drobnoustrojów oraz ich właściwości chorobotwórczych, ale historie takie jak Semmelweisa czy Nightingale pokazują, że można dojść do prawidłowych wniosków i stosować procedury przynoszące efekty, nie znając ich podłoża. Wystarczy być uważnym obserwatorem. Ludzkość zresztą od tysiącleci wykorzystywała przecież z powodzeniem chociażby takie procesy mikrobiologiczne jak fermentacja czy kiszenie, nie znając ich natury.

Musiało upłynąć jednak jeszcze kilka dekad, nim środowisko medyczne zrozumiało znaczenie higieny, a człowiekiem, któremu udało się wreszcie przełamać opór swoich zawodowych kolegów był brytyjski chirurg, Joseph Lister (1827-1912). Oprócz tego, że był on osobą bardzo dobrze wykształconą, cechowała go również niezwykle empatia w stosunku do swoich pacjentów, wyjątkowa skrupulatność i naukowa pasja. Był także „uzbrojony” w mikroskop, który co prawda nie był wtedy narzędziem wyjątkowym czy niedostępnym, ale przez lekarzy niedocenianym, uważanym za zbyt cenne, więc i rzadko używanym. Pasję do mikroskopii Lister zawdzięczał ojcu, który zresztą budował i udoskonalał te urządzenia (był na przykład twórcą soczewki achromatycznej). Podobnie jak wielu współczesnym mu lekarzom, sen z powiek spędzały Listerowi zakażenia ran pooperacyjnych. Badając pod mikroskopem zeszkrobiny z ropiejących ran,

doszedł do wniosku, że winę za ich gnicie ponosi coś, co znajduje się w nich samych (postulowane już wcześniej szkodliwe substancje, łac. *materies morbi*) a nie szkodliwe wyziewy znajdujące się w powietrzu (tak zwane „miazmaty”). W II połowie XIX wieku, prace Pasteura na temat mikrobiologicznego podłoża takich procesów jak gnicie czy fermentacja, zaczęły docierać do coraz szerszego grona odbiorców. W roku 1863 jeden ze znamienitych brytyjskich chirurgów, Thomas Spencer Wells (1818-1897) wypowiedział następujące słowa:

Dzięki zastosowaniu wiedzy, którą zawdzięczamy Pasteurowi, o występowaniu w atmosferze organicznych drobnoustrojów (...), łatwo zrozumieć, że niektóre drobnoustroje znajdują najodpowiedniejsze pożywienie w wydzielinach z ran, czyli w ropie, i że tak ją modyfikują, aby zmieniła się w truciznę, gdy zostanie wchłonięta.

Nie wybrzmiały one wtedy z należną im mocą... Na prace Pasteura natrafił jednak wkrótce także Lister i był nimi wielce zafascynowany. Uznał, że skoro nie można ustrzec ran przed kontaktem z powietrzem, to trzeba poszukać sposobu na zniszczenie mikroorganizmów, które już do tej rany się dostały. I choć trzeba oddać sprawiedliwość ówczesnym, że szukano już sposobów na leczenie stanów zapalnych, to nikt wcześniej nie wpadł na to, aby próbować im zapobiec! Po kilku nieudanych eksperymentach z różnymi środkami chemicznymi i różnymi rodzajami materiałów opatrunkowych Lister postanowił wypróbować kwas karbolowy (fenol), który stosowano do niwelowania fetoru osadów ściekowych. Z sukcesem! Resztę swojego życia poświęcił na udoskonalanie swoich metod opatrywania ran i zapobiegania infekcjom pooperycyjnym (należy bowiem zaznaczyć, że tajemnica sukcesu Listera tkwiła nie w samym karbolu, ale przede wszystkim w sposobie zabezpieczania rany przed infekcją). Wkrótce na przykład kwas karbolowy zaczął mieszać z oliwą z oliwek, gdyż czysty fenol mocno podrażniał rany oraz ręce medyków (problem ten nieco później w dużej mierze rozwiązały gumowe rękawiczki, które wynalazł amerykański chirurg, William Stewart Halsted (1852-1922), kierowany troską o swoją ukochaną, która, pracując jako pielęgniarka, nabawiła się egzemy w wyniku nieustannej dezynfekcji rąk). Lister wynalazł także aseptyczne podwiązki do naczyń krwionośnych, które ulegały naturalnemu wchłonięciu. Zaprojektował również urządzenie do rozpylania karbolu w salach operacyjnych, a kiedy okazało się, że powietrze ma znikomą rolę w przenoszeniu chorobotwórczych zarazków szpitalnych, zaprzestano stosowania tych rozpylaczy i skupiono się na myciu rąk oraz sterylizacji narzędzi i powierzchni operacyjnych. Zaczęto też przemywać karbolem skórę pacjentów przed wykonaniem cięcia. Później do użytku wprowadzono także sublimat (chlorek rtęci(II)) oraz parę wodną. Podobnie jak w przypadku Semmelweisa – Lister napotkał opór środowiska medycznego, które z trudem przyjmowało do wiadomości istnienie niewidzialnych istot chorobotwórczych (opowiadanie o nich nazywano nawet sianiem paniki), nie chciało rezygnować ze swoich wypracowanych przyzwyczajęń, a nowe metody uważało za zbyt skomplikowane (nawet ci, którzy próbowali naśladować Listera często nie potrafili prawidłowo zastosować jego procedur, co przekładało się na niepowodzenia w leczeniu i rzecz jasna nie przysparzało mu zwolenników). Tama jednak wreszcie pękła, co otworzyło nowy rozdział w historii medycyny, a zwłaszcza chirurgii, i dało ludzkości nową broń do walki z chorobami zakaźnymi. Lister zaś zapisał się w historii jako ojciec anty-

septyki (polegającej na usuwaniu drobnoustrojów ze skóry, błon śluzowych i ran, w celu zapobieżenia infekcji) oraz aseptyki (polegającej na usuwaniu drobnoustrojów z różnych powierzchni, przyrządów chirurgicznych, materiałów opatrunkowych itp. w celu zapobieżenia zainfekowania ran) [1, 20, 65, 66].

Obok aseptyki i antyseptyki chirurgicznej, może trochę w ich cieniu, rodziła się także epidemiologia i mikrobiologia sanitarna, a za ojca tych dziedzin uważa się brytyjskiego lekarza, Johna Snowa (1813-1858), będącego także jednym z pionierów stosowania znieczulenia i zasad higieny w medycynie [20, 71]. Snow przeprowadził jedno z pierwszych na świecie badań epidemiologicznych, a stało się to w Londynie, w roku 1854, podczas jednego z kolejnych ataków cholery. Jest to choroba zakaźna przenoszona drogą pokarmową, wywoływana przez bakterię o nazwie *Vibrio cholerae*. Nanosząc przypadki zachorowań na mapę, odkrył, że wszyscy chorzy pili wodę z tej samej publicznej studni, w pobliżu której przebiegał kanał ściekowy. Pomimo sceptycyzmu i niechęci udało mu się przekonać władze Londynu do wyłączenia tej studni z użytku, co zakończyło epidemię. W latach 50. i 60. XIX wieku coraz częściej powątpiewano w „miazmaty” przenoszone za pośrednictwem powietrza i także sam Snow uznał, że cholera wywoływało coś, co znajdowało się w wodzie, chociaż nie miał narzędzi, żeby tego dowieść. Podobne poglądy wyrażał w latach 40. XIX wieku inny brytyjski lekarz, William Budd (1811-1880), który był przekonany, że cholera rozprzestrzenia się za pośrednictwem ścieków niosących jakieś żywe organizmy, które połknięte potrafią się namnażać w jelitach. Był także przeciwnikiem poglądu o ich spontanicznym powstawaniu oraz teorii „miazmatów” przenoszonych powietrzem [1, 20, 71]. W wyniku tych odkryć władze Londynu (później także innych miast) nakazały kierować ludzkie odchody do kanałów burzowych, skąd trafiały w dalszej kolejności do rzek. Chroniło to miejskie ujęcia wody pitnej, ale zanieczyszczało rzeki, co było oczywiście powodem kolejnych epidemii. Przełomem okazało się dopiero opracowanie metod oczyszczania ścieków. Pierwszą i zarazem bardzo efektywną metodą było rozrzucanie nieczystości na polach, gdzie filtracyjne i absorpcyjne właściwości gleby pozwalały czystej wodzie przesączać się do warstw wodonośnych, a przy okazji nieczystości stanowiły doskonały nawóz. Potem zaczęto wprowadzać różnego rodzaju zbiorniki i konstrukcje stanowiące prototypy złóż biologicznych, aż do opracowania powszechnie obecnie stosowanej metody osadu czynnego [1]. Zaslugi na polu epidemiologii i szeroko pojętego zdrowia publicznego miał też Koch, który jako metodę walki z gruźlicą zalecał sterylizację pościeli i ubrań chorych oraz postulował wprowadzenie zakazu plucia na ulicy. Badając cholera, najpierw w Egipcie, potem w Indiach, wykazał, że źródłem choroby jest picie zanieczyszczonej wody. To przyczyniło się do rozwoju metod oczyszczania wody pitnej oraz sieci kanalizacyjnych w miastach [72-74]. Wielkie zasługi mikrobiologii sanitarnej oddał również polski (choć lepiej znany na Bałkanach) epidemiolog, bakteriolog, twórca szczepionek i lekarz, Justyn Józef Stanisław Karliński (1862-1909), który zapisał się w historii między innymi dzięki skutecznej walce z kolejnymi epidemiami cholery w Turcji [75].

4. Zabójcza pleśń, czyli rzecz o antybiotykach

Wiek XX dał medycynie trzecią potężną broń do walki z mikroorganizmami chorobotwórczymi, a mianowicie farmaceutyki. Odkrywcą pierwszej substancji chemicznej o działaniu przeciwdrobnoustrojowym był niemiecki chemik i bakteriolog, Paul Ehrlich

(1854-1915). Badacz ten oddał nauce liczne zasługi, a najbardziej znany jest z odkryć dotyczących układu odpornościowego, za co w roku 1908 został uhonorowany Nagrodą Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, w uznaniu prac nad immunologią (wraz z rosyjskim zoologiem i immunologiem, Ilyą Ilyichem Mechnikovem – 1845-1916) [37]. Jego zainteresowania naukowe dotyczyły też chemioterapeutyków i szukał skutecznego środka przeciwko kile (syfilisowi), a wiadano już wtedy, że krętka kiły (*Treponema pallidum*) zabija arsen. Ehrlich więc, wraz ze swoim współpracownikiem, japońskim bakteriologiem o nazwisku Sahachirō Hata (1873-1938), zaczął poszukiwać odpowiedniego związku arsenu, który byłby najbardziej skuteczny przeciwko bakteriom kiły i jednocześnie najmniej toksyczny dla chorego. W roku 1909, po przebadaniu ponad 600 substancji wyłoniono „zwycięzcę”, którym okazał się związek o numerze 606 (arsfenamina), nazwany później salwarsanem. Był to pierwszy skuteczny środek chemioterapeutyczny stosowany przeciwko kile, a twórcą samego pojęcia chemioterapii (rozumianej jako stosowanie syntetycznych związków chemicznych w celu zwalczania chorób wywołanych przez drobnoustroje i pasożyty, obecnie także do zwalczania chorób nowotworowych) był właśnie Ehrlich. Salwarsan zastąpiono później nieco mniej toksycznym i lepiej rozpuszczalnym w wodzie, neosalwarsanem, a w latach 40. XX wieku obydwa chemioterapeutyki zostały wyparte przez pierwszy odkryty antybiotyk – penicylinę [1, 19, 76, 77].

Odkrycia tego dokonał szkocki lekarz i bakteriolog, Aleksander Fleming (1881-1955) w trakcie badań nad gronkowcami (*Staphylococcus* sp.). W roku 1928, oglądając szalki z hodowlami zauważył, że na jednej z nich rozwinął się grzyb pleśniowy (był to pędzlak – *Penicillium* sp.), a w jego sąsiedztwie nie wyrosły bakterie. Doszedł więc do wniosku, że grzyb musi produkować jakiś związek o działaniu przeciwbakteryjnym. Substancji tej, nazwanej później od łacińskiej nazwy grzyba penicyliną, nie udało mu się wyizolować w czystej postaci, czemu na przeszkodzie stanęły między innymi ograniczenia finansowe, ale też fakt, że naukowe zainteresowania Fleminga leżały jednak trochę gdzieś indziej. Porzucił więc penicylinę, ale zanim to zrobił odkrył, że jest ona rozpuszczalna w wodzie oraz, co najważniejsze, że w przeciwieństwie do środków dezynfekcyjnych, jest toksyczna jedynie w stosunku do komórek prokariotycznych (bakteryjnych), zupełnie nie szkodząc komórkom eukariotycznym (ludzkim)! Penicylinę udało się w kolejnych latach wyizolować i uzyskiwać w oczyszczonej formie na masową skalę (co było sprawą kluczową w przypadku substancji pochodzenia naturalnego i co nie stanowiło jednocześnie żadnego problemu w przypadku sztucznie uzyskiwanych chemioterapeutyków) dwóm innym badaczom. Jednym z nich był australijski farmakolog, Howard Walter Florey (1898-1968), drugim zaś brytyjski biochemik, Ernst Boris Chain (1906-1979). Wszyscy trzej panowie w roku 1945 uhonorowani zostali Nagrodą Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, za odkrycie penicyliny i jej leczniczego działania w różnych chorobach zakaźnych [1, 37, 78]. Warto wspomnieć, że na ślad antagonizmu występującego naturalnie pomiędzy różnymi drobnoustrojami wpadł już w 1875 irlandzki fizyk, John Tyndall (1820-1893). Badając zawieszony w powietrzu cząstki, w tym drobnoustroje, odkrył, że pożywki, na których rozwinęły się grzyby pleśniowe było wolne od bakterii. Wyniki tego eksperymentu zostały nawet opublikowane, ale ponieważ teoria drobnoustrojów dopiero przebiegała się do powszechnej świadomości i sam Tyndall nie zdawał sobie sprawy z tego, że mikroorganizmy są przyczyną chorób zakaźnych, odkrycie to przeszło bez echa [1]. Dwie dekady później,

w roku 1897, francuski lekarz, Ernest Duchesne (1874-1912) opisał w swojej pracy doktorskiej antagonizm pomiędzy bakteriami a grzybami pleśniowymi i zwracał uwagę na to, że może to być wykorzystane do celów terapeutycznych. Nie kontynuował jednak swoich badań, jego prace zostały zapomniane i odkryto je na nowo dopiero w związku z badaniami nad penicyliną [79]. Być może Duchesne'owi zabrakło trochę szczęścia, może zdrowia (zmarł dość młodo na gruźlicę), a może sam nie docenił wagi swoich wyników. Jak mawiał Pasteur: *na polu obserwacji przypadek sprzyja jedynie umysłom przygotowanym* [78, 80]. On sam zresztą także zauważył w swoich badaniach, że mikroorganizmy konkurują ze sobą zgodnie z darwinowską teorią przetrwania. Warto także przypomnieć, że już starożytni Egipcjanie i Chińczycy zauważali dobroczynne działanie pleśni i nakazywali wcierać spleśniałe resztki jedzenia w zainfekowane rany, a w wielu kulturach w tradycyjnym lecznictwie stosowano grzyby w formie swoistych „opatrunków” [1, 78]. Penicylina była jednym z pierwszych związków chemicznych, których strukturę określono dzięki krystalografii rentgenowskiej, co zaowocowało Nagrodą Nobla z dziedziny chemii, *za ustalenie budowy ważnych substancji biochemicznych przy pomocy techniki promieniowania rentgenowskiego*, przyznaną w roku 1964 angielskiej biochemiczce, Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin (1910-1994) [37].

Kolejnym przełomem w farmakologicznej walce z bakteriami chorobotwórczymi było odkrycie przeciwdrobnoustrojowej aktywności jednego z barwników azowych używanych do barwienia tkanin – prontosilu czerwonego. Odkrycia tego w roku 1932 dokonał niemiecki lekarz patolog i mikrobiolog, Gerhard Johannes Paul Domagk (1895-1964), który ogłosił publicznie swoje wyniki w roku 1935, a już w roku 1939 uhonorowany został Nagrodą Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, *za odkrycie antybakteryjnych właściwości prontosilu*. Substancja ta, będąca organicznym związkiem chemicznym z grupy sulfonamidów, okazała się bardzo skuteczna przeciwko zakażeniom paciorkowcowym. Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że związek ten jest aktywny *in vivo*, lecz nie *in vitro*. Szybko okazało się, że prontosil jest tak zwanym prolekiem, który staje się aktywny przeciwko paciorkowcom dopiero po zmetabolizowaniu go przez bakterie jelitowe, które rozszczepiają jego wiązanie azowe, przekształcając go w sulfanilamid. Późniejsze badania przeprowadzone w Instytucie Pasteura potwierdziły te wyniki oraz wykazały, że prontosil działa nie bakteriobójczo, ale bakteriostatycznie, nie pozwalając mikroorganizmom namnażać się. Lek ten szybko zyskał popularność i był stosowany z wysoką skutecznością na przykład do walki z gorączką połogową, która, pomimo stosowania higieny, nadal zbierała swoje żniwo (choć już nie tak obfite jak w wieku XIX). Później opracowano także wiele innych bardzo skutecznych chemioterapeutyków z grupy sulfonamidów, choć obecnie straciły one nieco na znaczeniu [1, 37, 76].

Historię najważniejszych odkryć w dziedzinie farmaceutyków przeciwdrobnoustrojowych zamyka ukraińsko-żydowsko-amerykański biochemik i mikrobiolog, Selman Abraham Waksman (1888-1973), który w roku 1952 uhonorowany został Nagrodą Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, *za odkrycie streptomycyny, pierwszego antybiotyku skutecznego w zwalczaniu gruźlicy*. Jest on też uważany za twórcę pojęcia antybiotyku, rozumianego jako substancję chemiczną pochodzenia drobnoustrojowego, która hamuje wzrost lub aktywność metaboliczną bakterii i innych mikroorganizmów. W przeciwieństwie do penicyliny, odkrycie streptomycyny nie było dziełem przypadku, ale efektem systematycznej, skrupulatnej i wyczerpującej pracy. Penicylina była

skuteczna przede wszystkim przeciwko bakteriom Gram-ujemnym, istniało więc duże zapotrzebowanie na substancje działające przeciwko bakteriom Gram-dodatnim. Waksman podjął to wyzwanie i jako wybitny specjalista w dziedzinie mikrobiologii gleby, zaczął wraz ze swoim zespołem „przeszukiwać” to środowisko w celu izolacji mikroorganizmów produkujących substancje przeciwdrobnoustrojowe. Z około 10 000 przebadanych szczepów glebowych mniej więcej 10% wykazywało takie działanie, a odkryta w ten sposób streptomycyna, wytwarzana przez bakterię z grupy promieniowców (*Streptomyces griseus*), okazała się bardzo skutecznym antybiotykiem o szerokim spektrum działania, zarówno przeciwko bakteriom Gram-ujemnym, jak i Gram-dodatnim. Streptomycyna także okazała się być niezwykle skuteczna przeciwko gruźlicy, a w odkryciach tych bardzo duży udział miał amerykański mikrobiolog, Albert Israel Schatz (1920-2005). I choć z czasem pojawiła się oporność prątków gruźlicy na ten antybiotyk, to w połączeniu z innymi lekami przyczynił się on do zamknięcia szpitali gruźliczych w latach 50. XX wieku [1, 37, 78, 81]. Pomimo tego gruźlica niestety nadal jest poważnym zagrożeniem zdrowotnym, głównie w krajach rozwijających się [32].

Obecnie pojęcie antybiotyku stosowane jest niekiedy w szerszym znaczeniu niż jego pierwotna definicja zaproponowana przez Waksmana, obejmując wszelkie związki przeciwdrobnoustrojowe, a niekiedy nawet leki przeciwnowotworowe. Jednakże w tradycyjnym rozumieniu tego pojęcia, antybiotykami są te substancje, które wytwarzane są naturalnie (najczęściej przez bakterie lub grzyby) lub sztucznie, ale posiadają naturalny wzorzec. Z kolei związki przeciwdrobnoustrojowe nie mające takiego wzorca nazywa się chemioterapeutykami. Współcześnie stosowane antybiotyki i chemioterapeutyki są bardzo zróżnicowane pod względem budowy chemicznej i mogą wykazywać działanie bakteriobójcze lub bakteriostatyczne. Mają też różne molekularne mechanizmy działania, a najczęstsze z nich obejmują: zaburzenie budowy ściany komórkowej bakterii (przeważnie poprzez blokowanie enzymów odpowiedzialnych za tworzenie wiązań w peptydoglikanie), zmienianie przepuszczalności błony komórkowej oraz zaburzenie syntezy DNA, transkrypcji czy translacji (syntezy białek bakteryjnych) [28, 82].

5. Spadochrony zapasowe i ślepe zaułki

Czy mamy coś jeszcze w zanadru? Tak. Czy próbowaliśmy inaczej? Tak. Czyli krótko o tym, czy można inaczej, a jeśli tak, to jak.

Swoistym uzupełnieniem albo inną stroną immunizacji czynnej poprzez szczepienia ochronne (co stymuluje organizm do wytwarzania własnych przeciwciał) jest immunizacja bierna, czyli podanie gotowych przeciwciał pobranych od innej immunizowanej osoby lub zwierzęcia – w postaci surowicy (preparatu przygotowanego z osocza krwi). W przeciwieństwie do szczepień, które dają długotrwałą (często nawet dożywotnią) ochronę, surowica daje odporność na kilka miesięcy (ponieważ tyle utrzymują się przeciwciała). Surowice najpowszechniej wykorzystuje się w przypadkach ukąszenia przez jadowite zwierzęta [28]. Za twórcę tej formy ochrony uważany jest niemiecki bakteriolog i immunolog, Emil Adolf von Behring (1854-1917), który we współpracy z japońskim lekarzem i bakteriologiem, Shibasaburō Kitasato (1853-1931) opracował surowicę przeciwżółciową oraz przeciwbłoniczą. W pracach tych swój udział miał również wspomniany wyżej Paul Ehrlich. Behring został później współzałożycielem wytwórni szczepionek i surowic. W roku 1901 został uhonorowany pierwszą w jej edycji Nagrodą Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, *za pracę nad terapią suro-*

wicą, w szczególności jej stosowania w leczeniu błonicy, która otworzyła nową drogę w dziedzinie nauk medycznych, dając do rąk lekarza zwycięską broń przeciwko chorobie i śmierci [37]. Do dzisiaj surowicę przeciwbłonicy podaje się osłonowo osobom nie-szczepionym, po kontakcie z chorym. Inny przykład zastosowania surowicy obejmuje immunizację czynno-bierną, którą stosuje się doraźnie na przykład w przypadku pogryzienia osoby nieodpornej przez zwierzę chore na wściekliznę. Osobie takiej podaje się kilka serii szczepień oraz dodatkowo surowicę, która ma chronić organizm do czasu wytworzenia własnej odporności [28, 42]. Immunizację bierną stosuje się także z powodzeniem u zwierząt. Przyczyniła się ona do wyeradykowania pierwszej choroby zwierzęcej – księgosuszu [32]. Dużą rolę odegrał tu wspomniany już wcześniej Jan Danysz, który współpracował w tej sprawie z belgijskim mikrobiologiem i immunologiem o nazwisku Jules Jean Baptiste Vincent Bordet (1870-1961), laureatem Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny w 1919 roku, *za odkrycia związane z odpornością* [37]. Badacze do leczenia księgosuszu u zwierząt wykorzystywali surowice odpornościowe pozyskane od ozdrowiałych osobników immunizowanych krwią chorych zwierząt w fazie gorączkowej choroby. Immunizacja bierna dawała co prawda tylko ochronę czasową, ale wystarczającą, aby zwierzęta przeszły infekcję łagodnie i wykształciły odporność czynną. Podobne sukcesy w walce z księgosuszem z wykorzystaniem immunizacji biernej odnosił inny polski badacz – lekarz, chemik i fizjolog, Wilhelm Marcei Nencki (1847-1901) [83].

Ciekawym epizodem w historii walki z chorobami zakaźnymi były próby wykorzystania do tego celu promieniowania. Pojawiły się one na fali fascynacji odkryciami związanymi z promieniotwórczością, ze wspaniałym polskim akcentem w postaci fizyczki i chemiczki, podwójnej Noblistki, Marii Salomei Skłodowskiej-Curie (1867-1934) [45] nagrodzonej Nagrodą Nobla z dziedziny fizyki w roku 1903, wraz z mężem, francuskim fizykiem, Pierrem (Piotrem) Curie (1859-1906), *w uznaniu ich zasług, jakie oddali poprzez wspólne badania nad zjawiskiem promieniotwórczości odkrytym przez profesora Henri Becquerela*, a następnie w roku 1911 z dziedziny chemii, *za wydzielenie czystego radu i uzyskanie radu w postaci krystalicznej*. Próby te przyniosły duńskiemu lekarzowi pochodzącemu z Wysp Owczych, Nielsowi Rybergowi Finsenowi (1860-1904), Nagrodę Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny w 1903 roku, *za wkład w leczenie chorób, szczególnie gruźlicy skórnej, skoncentrowanymi promieniami świetlnymi, czym otworzył nową drogę dla nauk medycznych* [37].

Dość mroczną postacią wśród laureatów Nagrody Nobla (dla porządku – nie jedyną) jest austriacki lekarz psychiatra, Julius Wagner-Jauregg (1857-1940), który otrzymał to wyróżnienie z dziedziny fizjologii lub medycyny w roku 1927, *za odkrycie terapeutycznego znaczenia wstrzykiwania malarii przy walce z kiłą układu nerwowego*. Jego „terapia” opierała się na tym, że krętki kiły, jako bakterie dość wrażliwe na wysoką temperaturę, miały być niszczone kolejnymi rzutami gorączki związanymi z rozwojem malarii. I choć terapia ta miała zaskakującą skuteczność w leczeniu kiły układu nerwowego, wpędzanie pacjenta w nie mniej ciężką chorobę wydaje się być dziś szokujące. Dodając do tego fakt, że Wagner-Jauregg stosował bardzo kontrowersyjne metody badawcze, które, delikatnie mówiąc, stały w sprzeczności z przysięgą Hipokratesa (był przecież lekarzem) oraz, że został później nazistą i gorącym zwolennikiem eugeniki, otrzymujemy obraz trudnej do zaakceptowania postaci, nawet jak na ówczesne standardy [19, 37, 84].

Jednym ze sposobów walki z zakaźnymi patogenami jest zwalczanie ich wektorów, czyli zwierząt przenoszących te drobnoustroje na ludzi. Mogą być to wszy (tyfus), komary (malaria, Denga, żółta febra), kleszcze (borelioza), muchówki (leiszmanioza) i inne. Niezwykle ciekawym przykładem zastosowania tego typu podejścia jest historia budowy Kanału Panamskiego. W pierwszej kolejności podjęła się tego francuska firma, która odniosła wielki sukces przy budowie Kanału Sueskiego (otwartego z wielką pompą w roku 1869). Prace ruszyły w roku 1882 i dość szybko okazało się, że budowa ta będzie dużo bardziej problematyczna niż początkowo zakładano oraz że doświadczenie zdobyte w Suezie na niewiele się zda. Prace na podmokłym terenie posuwały się niezwykle wolno, konstruktorom, inżynierom i robotnikom dokuczał gorący i wilgotny klimat, ale największe ponure żniwo zbierały choroby tropikalne (głównie żółta febra i malaria). Po 7 latach wysiłków firma odpowiedzialna za budowę kanału zbankrutowała. Na początku XX wieku powrócono do planów przekopania kanału i wyzwania tym razem podjęli się Amerykanie. Wyciągnęli wnioski z porażki Francuzów i zadbali między innymi o wytepienie wektorów przenoszących malarię i febrę (komarów) poprzez osuszanie mokradeł i małych zbiorników wodnych. Duszone też w zarodku wszelkie ogniska innych chorób, na przykład dzięki dezynfekowaniu pomieszczeń, wyłapywaniu gryzoni przenoszących dżumę oraz zapewniając robotnikom solidną (jak na tamte czasy) opiekę lekarską. Tym razem odniesiono wielki sukces. Budowę ukończono w roku 1914, a oficjalne otwarcie Kanału Panamskiego nastąpiło w roku 1920 [85]. Tępienie wektorów przenoszących choroby zakaźne jest do dzisiaj jednym z ważnych filarów walki z malarią, gdzie stosuje się do tego celu między innymi owadobójczy dichlorodifenylotrichloroetan (DDT) [32]. Jego odkrycie było dużym przełomem w walce z tą chorobą i przyniosło szwajcarskiemu chemikowi, Paulowi Hermannowi Müllerowi (1899-1965) Nagrodę Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny w roku 1948, *za odkrycie wysokiej skuteczności DDT, jako kontaktowego środka trującego przeciwko wielu stawonogom* [37].

Bardzo ciekawym i nieco zapomnianym (choć obecnie przeżywającym swój renesans) wątkiem w historii walki z drobnoustrojami chorobotwórczymi było wykorzystywanie do tego celu fagów (wirusów atakujących bakterie). Historię terapii fagowej otwiera angielski bakteriolog, Ernest Hanbury Hankin (1865-1939), który badając w Indiach pod koniec XIX wieku choroby zakaźne, odkrył, że ludzie kąpiący się w rzece Ganges rzadziej na nie chorują, choć rzeka ta już wtedy była bardzo zanieczyszczona. Tubylcy wierzyli w świętą moc rzeki, co nie przekonywało Hankina i uznał, że w jej wodach musi być coś, co podnosi odporność kąpiących się. Jak się później okazało były to bakteriofagi, które zostały odkryte w 1915 roku przez angielskiego bakteriologa, Fredericka Williama Tworta (1877-1950). Pierwsze sukcesy w terapii fagami odniósł frankokanadyjski mikrobiolog, Félix d'Hérelle (1873-1949), któremu już w roku 1919 udało się wyizolować fagi z odchodów ozdrowieńców i zastosować je z sukcesem w leczeniu pacjentów z czerwonką (dysenterią). W kolejnych latach wykorzystywał fagi m.in. do leczenia cholery w Indiach, uzyskując kilkukrotny spadek śmiertelności. Później założył we Francji wytwórnię bakteriofagów, ale skuteczność terapii fagowej zaczęła spadać. Przypisywano to masowej produkcji, ale związane to było także z nieprawidłowym stosowaniem tych preparatów, wynikającym z braku odpowiedniej wiedzy na temat biologii fagów. Niedługo potem odkryto penicylinę i zaczęto na masową skalę produkować pierwsze antybiotyki i chemioterapeutyki. Zainteresowanie terapią fagową zaczęło więc maleć, aż została ona zupełnie wyparta przez łatwiejsze w użyciu farmaceutyki [86, 87]. Nie wszędzie jednak została całkowicie porzucona. Badania nad fagami pro-

wadzano nadal np. w Gruzji i Rosji i do tej pory w tamtejszych aptekach dostępne są preparaty lecznicze oparte o te drobnoustroje. Fagi nie zostały zapomniane i w Polsce. Już w latach 20. XX wieku stosowano je na przykład w Klinice Chirurgii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie do leczenia ropnych zakażeń gronkowcem. Po II wojnie światowej powstał, funkcjonujący do dziś, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu (IITD PAN), którego założycielem i pierwszym dyrektorem był wspomniany już wcześniej Ludwik Hirszfeld. Znajduje się on *nota bene* przy ulicy Weigla, również wyżej wspomnianego. Częścią tego instytutu jest działający od roku 2005 i odnoszący duże sukcesy Ośrodek Terapii Fagowej (jedyne w Europie i jeden z dwóch na świecie) [87, 88]. Zważywszy na rosnącą oporność drobnoustrojów na antybiotyki i problem mikroorganizmów wielolekoopornych, tak zwanych superbakterii [32], terapia fagowa jawi się jako bardzo rozsądne i obiecujące rozwiązanie. Ogromną zaletą fagów jest ich wysoka specyficzność, co powoduje, że niszczą jedynie jeden konkretny gatunek bakterii, nie szkodząc pozostałym (w przeciwieństwie do antybiotyków i chemioterapeutyków). Ponadto bakteria nie potrafi się przed fagami bronić (jest to spore uproszczenie, ale temat ten wykracza poza zakres tego opracowania). Na przeszkodzie stoją jednak przepisy, według których stosowanie fagów jest traktowane jako terapia eksperymentalna, gdyż odpowiedni preparat przygotowuje się indywidualnie pod potrzeby konkretnego pacjenta [87, 88].

Literatura

1. Straus E.W., Straus A., *100 największych osiągnięć medycyny*, Świat Książki, Warszawa 2006.
2. Kostka A., *Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Mit samoródtwa i odkrycie drobnoustrojów*, [w:] *Komórki, tkanki i narządy ludzkie – wybrane zagadnienia medyczne i prawne*, Łukasz B. Pilarz (red.), Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, Lublin 2022, s. 211-235.
3. Jouanna J., *The legacy of the hippocratic treatise. The nature of man: the theory of the four humours*, [w:] van der Eijk P. (red.), *Greek medicine from Hippocrates to Galen*, Brill, Leiden-Boston 2012, s. 335-359.
4. Rudolf E.I., *Od dżumy do Eboli. Sposób przedstawienia wybranych chorób zaraźliwych w przykładowych tekstach literatury popularnej*, Pracownia Literatury i Kultury Popularnej oraz Nowych Mediów, Wrocław 2019.
5. Krzysztofik M., *The image of disease in religious, medical-astrological and social discourses: old Polish literature as an example of early modern European mentality*, *Journal of Religion and Health*, s. 2020, 1-10.
6. Burchardt J., Burchardt D., *Morowe powietrze – krótki szkic do historii zarazy na ziemiach polskich w pierwszej połowie XVIII wieku*, *Nowiny Lekarskie*, 77, 2008, s. 334-338.
7. Huremović D., *Brief history of pandemics (Pandemics throughout history)*, [w:] Huremović D. (red.), *Psychiatry of pandemics*, Springer, Cham 2019, s. 7-35.
8. Bennett B.H., Parker D.L., Robson M., *Leprosy: steps along the journey of eradication*, *Public Health Reports*, 123, 2008, 198-205.
9. Różańska-Gambal B., *Występowanie epidemii ospy prawdziwej na świecie od czasów starożytnych po współczesne*, *Medycyna Nowożytna*, 15, 2008, s. 31-59.
10. Littman R.J., *The plague of Athens: epidemiology and paleopathology*, *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 76, 2009, s. 456-467.
11. Sabbatani S., Fiorino S., *The Antonine Plague and the decline of the Roman Empire*, *Le Infezioni in Medicina*, 17, 2009, s. 261-275.

12. Eisenberg M., Mordechai L., *The Justinianic Plague and global pandemics. The making of the plague concept*, *The American Historical Review*, 125, 2020, s. 1632-1667.
13. Gliński Z., Żmuda A., *Epidemie i pandemie chorób zakaźnych*, *Życie Weterynaryjne*, 95, 2020, s. 554-560.
14. McCaa R., *Spanish and nahuatl views on smallpox and demographic catastrophe in Mexico*, *Journal of Interdisciplinary History*, 25, 1995, s. 397-431.
15. Niemiałowski M., Szulc L., Boratyńska A., Martyniszyn L., Struzik J., Karandys J., *Ospa prawdziwa: patrząc wstecz od Edwarda Jennera, a nawet trochę dalej*, *Postępy Mikrobiologii*, 48, 2009, s. 289-298.
16. Steciwko A., Siejka D., *Choroby, które zmieniły bieg historii*, *Przewodnik Lekarza*, 2, 2010, s. 11-15.
17. LaFond R.E., Lukehart S.A., *Biological basis for syphilis*, *Clinical Microbiology Reviews*, 19, 2006, s. 29-49.
18. Farhi D., Dupin N., *Origins of syphilis and management in the immunocompetent patient. Facts and controversies*, *Clinics in Dermatology*, 28, 2010, s. 533-538.
19. Tampa M., Sarbu I., Matei C., Benea V., Georgescu S.R., *Brief history of syphilis*, *Journal of Medicine and Life*, 7, 2014, s. 4-10.
20. Thorwald J., *Stulecie chirurgów*, Wydawnictwo Znak, Kraków 2010.
21. Corbie-Smith G., *The continuing legacy of the Tuskegee Syphilis Study: considerations for clinical investigation*, *American Journal of the Medical Sciences*, 317, 1999, s. 5-8.
22. Garber P.M., *Tulipmania*, *Journal of Political Economy*, 97, 1989, s. 535-560.
23. French D., *The dutch monetary environment during tulipmania*, *The Quarterly Journal of Austrian Economics*, 9, 2006, s. 3-14.
24. Thompson E.A., *The tulipmania: Fact or artifact?* *Public Choice*, 130, 2006, s. 99-114.
25. Ristaino J.B., Groves C.T., Parra G.R., *PCR amplification of the Irish potato famine pathogen from historic specimen*, *Nature*, 411, 2001, s. 695-697.
26. Eriksen A., *Smallpox inoculation: translation transference and transformation*, *Palgrave Communications*, 6, 2020, s. 1-9.
27. Belongia E.A., Naleway A.L., *Smallpox vaccine: the good, the bad, and the ugly*, *Clinical Medicine & Research*, 1, 2003, s. 87-92.
28. Salyers A.A., Whitt D.D., *Mikrobiologia. Różnorodność, chorobotwórczość i środowisko*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2012.
29. Boylston A., *The origins of vaccination: myths and reality*, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 106, 2013, s. 351-354.
30. Greenwood B., *The contribution of vaccination to global health: past, present and future*, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369, 2014, s. 1-9.
31. Kwiatkowski Z.A., *Ludwik Pasteur (1822-1895). Życie i dzieło*, *Postępy Mikrobiologii*, 33, 1994, s. 3-8.
32. Kostka A., *Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Jak obecnie nam się wiedzie? [w:] Komórki, tkanki i narządy ludzkie – wybrane zagadnienia medyczne i prawne*, Łukasz B. Pilarz (red.), Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, Lublin 2022, s. 236-249.
33. Kuczkowski M., Król J., Wieliczko A., Gawel A., Schmidt J., Mazurkiewicz M., *Występowanie pasterelozy w stadach drobiu oraz charakterystyka wyizolowanych szczepów Pasteurella sp.*, *Medycyna Weterynaryjna*, 62, 2006, s. 574-578.
34. Ligon B.L., *Biography: Louis Pasteur. A controversial figure in a debate on scientific ethics*, *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 2002, 13, s. 134-141.
35. Berche P., *Louis Pasteur from crystals of life to vaccination*, *Clinical Microbiology and Infection*, 18, 2012, s. 1-6.
36. Gierczyński R., *Diagnostyka i molekularna epidemiologia Bacillus anthracis*, *Postępy Mikrobiologii*, 49, 2010, s. 165-172.
37. <https://www.nobelprize.org> [data dostępu: 11.2021].

38. Chevallier-Jussiau N., *Henry Toussaint et Louis Pasteur. Une rivalité pour un vaccin (Henry Toussaint and Louis Pasteur. Rivalry over a vaccine)*, Histoire des Sciences Médicales, 44, 2010, s. 55-64.
39. Żwanko L., Prychodko T., Borodaj I., Tatarczuk L., Pidhajna T., Kolomijec N., Machorin G., Kibkało D., *Światowej sławy polski uczony Leon Cienkowski (1822-1887): 200-lecie urodzin ojca szczepionki przeciw węglikowi w Imperium Rosyjskim*, Medycyna Weterynaryjna, 77, 2021, s. 465-470.
40. Schlegel H.G., *Mikrobiologia ogólna*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005.
41. Campbell N.A., Reece J.B., Urry L.A., Cain M.L., Wasserman S.A., Minorsky P.V., Jackson R.B., *Biologia*, Dom Wydawniczy REBIS, Poznań 2012.
42. Gałązka P., Kaczor P., Grzelakowska K., Leis K., *Lyssavirus spp. – rabies viruses as a still-present problem (Lyssavirus spp. – wirusy wścieklizny jako wciąż aktualny problem)*, Advancements of Microbiology – Postępy Mikrobiologii, 58, 2019, s. 153-164.
43. Topiłko A., *Les Polonais et l'Institut Pasteur*, Annales – Centre Scientifique de l'Académie Polonaise des Sciences à Paris, 9, 2006, s. 1-8.
44. Zaorska B., *Helena Sparrow-Germa (1891-1970)*, Postępy Mikrobiologii, 34, 1995, s. 115-119.
45. Rafalska-Łasocha A., *Maria Skłodowska-Curie i jej kontakty ze środowiskiem krakowskim*, Polska Akademia Umiejętności, Komisja Historii Nauki, Monografie, 22, Kraków 2015.
46. Knap J., *Choroby odzwierzęce w Polsce (2017): zwalczone – nadal występujące, i nierozpoznane*, Ubezpieczenia w Rolnictwie. Materiały i Studia, 64, 2017, s. 7-47.
47. Sobolewski J., *Profesor Odo Bujwid – od medycyny do weterynarii*, Medycyna Weterynaryjna, 75, 2019, s. 125-128.
48. Stefanowicz M., Tarnowska A., *Prof. Odon Bujwid – ojciec mikrobiologii polskiej*, Rocznik Stowarzyszenia Naukowców Polaków Litwy, 19, 2019, s. 401-411.
49. Wincewicz A., Sulkowska M., Sulkowski S., *Rudolph Weigl (1883-1957) – a scientist in Poland in wartime. Plus ratio quam vis*, Journal of Medical Biography, 15, 2007, s. 111-115.
50. Gromulska M., *Rudolf Weigl (2.09.1883-11.08.1957) – polski uczony z wyboru*, Kosmos, 68, 2019, s. 519-522.
51. Czerwiński M., Glensk U., „*Mikroskopów nie trzyma się w szafie*” – o dokonaniach Ludwika Hirszfelda, Kosmos, 68, 2019, s. 145-156.
52. Goor Y., *When the test tube was mightier than the gun: a Polish doctor out-frightens the Nazis*, Israel Medical Association Journal, 15, 2013, s. 264.
53. Chorąży M., *Prof. Hilary Koprowski (1916-2013)*, Nowotwory. Journal of Oncology, 63, 2013, s. 263-266.
54. Legocki A.B., *Hilary Koprowski (1916-2013)*, NAUKA, 2, 2013, s. 181-188.
55. Gryseels S., Watts T.D., Kabongo Mpolesha J.M., Larsen B.B., Lemey P., Muyembe-Tamfum J.J., Teuwen D.E., Worobeya M., *A near full-length HIV-1 genome from 1966 recovered from formalin-fixed paraffin-embedded tissue*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117, 2020, s. 12222-12229.
56. Baicus A., *History of polio vaccination*, World Journal of Virology, 1, 2012, s. 108-114.
57. Newman L., *Maurice Hilleman*, British Medical Journal, 330, 2005, s. 1028.
58. Truszczyński M., Pejsak Z., *Szczepionki nowej generacji*, Medycyna Weterynaryjna, 62, 2006, s. 855-859.
59. Roeske K., Stachowiak R., Bielecki J., *Założenia i perspektywy wykorzystania żywych wektorów bakteryjnych we współczesnej wakcynologii*, Postępy Mikrobiologii, 55, 2016, s. 27-44.
60. Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D., *mRNA vaccines – a new era in vaccinology*, Nature Reviews Drug Discovery, 17, 2018, s. 261-279.
61. Krammer F., *SARS-CoV-2 vaccines in development*, Nature, 586, 2020, s. 516-527.

62. Dong Y., Dai T., Wang B., Zhang L., Zeng L.H., Huang J., Yan H., Zhang L., Zhou F., *The way of SARS-CoV-2 vaccine development: success and challenges*, Signal Transduction and Targeted Therapy, 6, 2021, s. 1-14.
63. Radzikowski A., *Szczepienia dorosłych*, [w:] *Stosunek do szczepień ochronnych: sceptycyzm wobec nauki*, Instytut Problemów Współczesnej Cywilizacji im. Marka Dietricha, Warszawa 2021, s. 73-91.
64. Neuhauser D., *Surgical experience, hospital size and severity adjusted mortality: James Y Simpson, 1869*, Quality & Safety in Health Care, 14, 2005, s. 67-68.
65. Roberts W.C., *Facts and ideas from anywhere*, Baylor University Medical Center Proceedings, 31, 2018, s. 257-267.
66. Fitzharris L. *Rzeźnicy i lekarze. Makabryczny świat medycyny i rewolucja Josepha Listera*, Wydawnictwo Znak Literanova, Kraków 2018.
67. Hajar R., *The air of history (Part IV): Great muslim physicians Al Rhazes*, History of Medicine, 14, 2013, s. 93-95.
68. Smith A., *Ciało*, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1976.
69. Best M., Neuhauser D., *Ignaz Semmelweis and the birth of infection control*, Quality & Safety in Health Care, 13, 2004, s. 233-234.
70. Kempńska-Miroslawska B., *Zakażenia szpitalne: stary-nowy problem?* Panaceum, 8-9, 2014, s. 4.
71. Ramsey M.A.E., *John Snow, MD: anaesthetist to the Queen of England and pioneer epidemiologist*, Baylor University Medical Center Proceedings, 19, 2006, s. 24-28.
72. Kaufmann S.H.E., *Robert Koch, the Nobel Prize, and the ongoing threat of tuberculosis*, New England Journal of Medicine, 353, 2005, s. 2423-2426.
73. Zwolska Z., *Robert Koch – bakteriolog, lekarz, humanista. Pamięci uczonego w 170. rocznicę Jego urodzin*, Nauka, 4, 2013, s. 145-176.
74. Blevins S.M., Bronze M.S., *Robert Koch and the 'golden age' of bacteriology*, International Journal of Infectious Diseases, 14, 2010, s. 744-751.
75. Lis T.J., *Wybrane przykłady lekarzy pracujących w Bośni i Hercegowinie na przełomie XIX i XX w.*, Archiwum Historii i Filozofii Medycyny, 75, 2012, s. 15-22.
76. van Miert A.S., *The sulfonamide-diaminopyrimidine story*, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 17, 1994, s. 309-316.
77. Gelpi A., Gilbertson A., Tucker J.D., *Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology*, Sexually Transmitted Infections, 91, 2015, s. 68-69.
78. Zwolska Z., *Postępy w badaniach nad gruźlicą od czasów Roberta Kocha do współczesności*, Acta Medicorum Polonorum, 8, 2018, s. 3-22.
79. Duckett S., *Ernest Duchesne and the concept of fungal antibiotic therapy*, The Lancet, 354, 1999, s. 2068-2071.
80. Vantomme G., Crassous J., *Pasteur and chirality. A story of how serendipity favors the prepared minds*, Chirality, 33, 2021, s. 597-601.
81. Woodruff H.B., Selman A. Waksman, *Winner of the 1952 Nobel Prize for Physiology or Medicine*, Applied and Environmental Microbiology, 80, 2014, s. 2-8.
82. Ratledge C., Kristiansen B. (red.), *Podstawy biotechnologii*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013.
83. Fitzner A., Paprocka G., *Zwalczanie księgosuszu na świecie*, Medycyna Weterynaryjna, 66, 2010, s. 799-804.
84. Gartlehner G., Stepper K., *Julius Wagner-Jauregg: pyrotherapy, simultanmethode, and 'racial hygiene'*, Journal of the Royal Society of Medicine, 105, 2012, s. 357-359.
85. Lejeune Leadership Institute, Marine Corps History Division, *How to eradicate a scourge: yellow fever, malaria, and construction of the Panama Canal*, Marine Corps Gazette, 2018.
86. Summers W.C., *On the origins of the science in Arrowsmith: Paul de Kruif, Felix d'Herelle, and Phage*, Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, 46, 1991, s. 315-332.

87. Letkiewicz S. Międzybrodzki R., Górski A., *Historia rozwoju terapii fagowej w Polsce*, cz. 2, Przegląd Urologiczny, 3, 2017, s. 69-71.
88. <https://hirszfeld.pl/struktura/centrum-medyczne/osrodek-terapii-fagowej> [data dostępu: 01.2022].

Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Trzy rodzaje broni masowego rażenia

Streszczenie

Choroby zakaźne towarzyszą człowiekowi niemal od zawsze i nie raz zmieniały bieg historii, wyludniając wsie i miasta, wpływając na wynik bitew i wojen, kształtując na nowo stosunki społeczne, stymulując fanatyzm religijny czy podsycając nienawiść do poszczególnych grup społecznych. Zanim w II połowie XIX wieku zrozumiano podłoże chorób zakaźnych, jedyną bronią człowieka był sprawny układ odpornościowy. Intuicyjnie stosowano też niekiedy działania mające zapobiegać rozprzestrzenianiu się chorób zakaźnych, takie jak różnego rodzaju kwarantanny, izolacja chorych, ograniczenia w handlu, oczyszczanie ulic i rynsztoków, stroje ochronne (słynne ptasie maski) i inne. Odkrycia XIX-wieczne, stojące u podstaw tak zwanej teorii zarazków, dały lekarzom do ręki potężną broń do walki z drobnoustrojami chorobotwórczymi. W kolejności historycznej najpierw pojawiły się szczepienia, a pierwszą szczepionkę (przeciwno ospie prawdziwej) zastosowano pod koniec XVIII wieku, na długo przed poznaniem przyczyny choroby. Drugim wielkim przełomem w walce z drobnoustrojami chorobotwórczymi było odkrycie znaczenia higieny, aseptyki i antyseptyki. Rodziło się ono w bólach, gdyż lekarze niechętnie rezygnowali ze swoich przyzwyczajęń i trudno im było uwierzyć w istnienie jakichś mikroskopijnych szkodliwych istot, ale ostatecznie zrewolucjonizowało ono chirurgię oraz dało początek epidemiologii i mikrobiologii sanitarnej. Trzeci przełom stanowiło odkrycie przeciwdrobnoustrojowego działania antybiotyków i chemioterapeutyków. Pierwszą tego typu substancją był salwarsan (związek arsenu), który z powodzeniem stosowano przeciwko kile. Został on później zastąpiony przez penicylinę wyizolowaną z grzyba pleśniowego – pierwszy antybiotyk. Historię tę zamyka prontosil – chemioterapeutyk zwalczający paciorkowce oraz drugi przełomowy antybiotyk – streptomycyna (wyizolowana od promieniowców), która dała nadzieję chorym na gruźlicę.

Słowa kluczowe: szczepienia, higiena, antyseptyka, antybiotyki, chemioterapeutyki

Man versus infectious diseases and pathogenic microorganisms – a brief history of a fascinating struggle. Three types of weapons of mass destruction

Abstract

Humans have been forever affected by infectious diseases, which have many times changed the course of history by depopulating villages and towns, affecting the course of battles and wars, re-shaping social relations, stimulating religious fanaticism or by fuelling hatred towards individual groups of society. Before the origin of infectious diseases had been properly understood in the 19th century, the only weapon available to humans was an effective immune system. Intuitive actions were also sometimes used to prevent the spread of infectious diseases, such as different types of quarantine, isolation of the sick, trade restrictions, cleaning of streets and gutters, protective clothing (such as the famous bird masks) and others. 19th century discoveries, which led to the formation of the so-called germ theory, provided doctors with a powerful weapon in their fight against pathogenic microorganisms. The first to appear chronologically were vaccinations, and the first vaccine (against smallpox) was used by the end of the 18th century, long before the cause of this disease became known. The second major breakthrough in the fight against pathogenic microorganisms was the discovery of the significance of hygiene, asepsis and antisepsis. It was conceived in pain, as doctors were reluctant to abandon their habits and could not believe in the existence of some microscopic harmful creatures, but eventually it revolutionised surgery and gave rise to epidemiology and sanitary microbiology. The third breakthrough was the discovery of anti-microbial properties of antibiotics and chemotherapeutics. The first of such substances was salvarsan (an arsenic compound), which was effectively used against syphilis. It was later replaced by penicillin isolated from mould fungus – the first antibiotic. The latest substance in this line is prontosil – a chemotherapeutic which fights streptococci, and a second breakthrough antibiotic, streptomycin, isolated from actinobacteria, which gave new hope to tuberculosis patients.

Keywords: vaccination, hygiene, antisepsis, antibiotics, chemotherapeutics

Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Jak obecnie nam się wiedzie?

1. Wprowadzenie

Na początku XX wieku fantazjowano o tym, że pod koniec tego stulecia zniknie większość chorób zakaźnych, dostępne będzie lekarstwo na raka, a ludzie będą sprawni i szczęśliwi oraz w dobrym zdrowiu będą dożywać sędziwego wieku [1, 2]. Entuzjazm ten był wtedy uzasadniony, gdyż w drugiej połowie XIX wieku zrozumiano wreszcie rolę mikroorganizmów w rozwoju chorób zakaźnych i na przełomie wieku XIX i XX zidentyfikowano wiele drobnoustrojów chorobotwórczych [3]. Dość szybko nauczono się także z nimi walczyć. Zaczęto na szeroką skalę stosować szczepienia ochronne, rozwinęła się higiena, aseptyka i antyseptyka, odkryto także antybiotyki i inne substancje przeciwdrobnoustrojowe [4]. Dziś już wiemy, niestety, że życie wolne od chorób to fantazje. W trakcie warsztatów odbywających się na Uniwersytecie Rockefellera (Nowy Jork, USA) padły następujące słowa: *po upływie pięćdziesięciu lat, na przestrzeni których w krajach rozwiniętych udało się prawie całkowicie opanować choroby zakaźne, w latach 90. XX wieku choroby bakteryjne i wirusowe stały się znowu ogólnoswiatowym problemem* [5]. Przez świat przetaczają się kolejne epidemie i pandemie grypy, walczymy z nowymi wirusami, np.: gorączki ZIKA (ang. *ZIKA virus*, ZIKV), gorączki Zachodniego Nilu (ang. *West Nile virus*, WNV), gorączki krwotocznej Ebola (ang. *Ebola virus*, EBOV), dengi (ang. *dengue virus*, DENV), bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej (ang. *Middle-East respiratory syndrom coronavirus*, MERS-CoV), zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*, SARS-CoV) czy niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV) [6-8], a także bakteriami (np. *Legionella pneumophila*) [9], nowymi czynnikami zakaźnymi (np. prionami) [10], a choroby, które powinny już dawno odejść w zapomnienie, przeżywają swój renesans (np. gruźlica) [9, 11]. Czy zatem coś poszło nie tak? Jeśli tak, to co? Jak w ogóle nam się wiedzie? Otóż: i dobrze... i źle...

2. I dobrze... (o sukcesach)

W artykule wydanym z okazji dwusetnej rocznicy powstania prestiżowego czasopisma naukowego „The New England Journal of Medicine” [1], opisano w jaki sposób zmieniał się świat chorób nękających ludzkość w ostatnich dwóch stuleciach (1812-2012). Warto zaznaczyć, że w międzyczasie odkryto mikrobiologiczne podłoże chorób zakaźnych [3]. Porównanie danych z roku 1900 i 2010 dotyczących liczby zgonów (na 100 tys. ludzi) niewynikających ze starości pokazało po pierwsze, że liczba ta spadła o połowę (co należy wiązać z szeroko pojętym podniesieniem poziomu życia i rozwojem medycyny), a po drugie – znacząco zmieniła się charakterystyka przyczyn tych zgonów.

¹ kostka@agh.edu.pl, Katedra Ochrony Środowiska, Wydział Geologii, Geofizyki i Ochrony Środowiska, AGH Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie, <https://www.agh.edu.pl>.

W roku 1900 trzy pierwsze przyczyny obejmowały choroby zakaźne (w kolejności malejącej były to: infekcje układu oddechowego, gruźlica, infekcje układu pokarmowego, choroby serca, choroby układu mózgowo-naczyniowego, nefropatie, wypadki, nowotwory, otylenie starcze, błonica), podczas gdy w roku 2010 choroby zakaźne zajęły dopiero dziewiątą pozycję, ustępując miejsce głównie tzw. schorzeniom cywilizacyjnym (w kolejności malejącej były to: choroby serca, nowotwory, niezakaźne choroby układu oddechowego, choroby układu mózgowo-naczyniowego, wypadki, choroba Alzheimera, cukrzyca, nefropatie, zakaźne infekcje układu pokarmowego, samobójstwa) [1]. Wynik ten jest efektem współdziałania wielu czynników, m.in. rozwoju nauki i medycyny (szczepienia, higiena, antybiotyki), wzrostu świadomości i dbałości o zdrowie (odpowiednia dieta, ruch), a także ogólnego podniesienia jakości życia.

Na czele listy największych osiągnięć medycyny w historii ludzkości (przynajmniej w kwestii walki z chorobami zakaźnymi) stoją bezsprzecznie szczepienia ochronne, a ich główna siła polega na zapobieganiu chorobom i ich zwalczaniu, zanim te się pojawiają, co znacząco odciąża cały system opieki zdrowotnej i minimalizuje cierpienie pacjentów. Szczepienia wpływają także na zmniejszenie zużycia antybiotyków oraz innych farmaceutyków i w większości przypadków są najtańszą formą walki z drobnoustrojami chorobotwórczymi. Dzięki masowym szczepieniom zachorowalność na takie choroby ludzkie jak błonica (difteryt), krztusiec (koklusz), odra, ospa, polio (choroba Heinego-Medina, paraliż dziecięcy), różyczka, świnka, tężec czy wirusowe zapalenie wątroby typu B spadła w krajach Zachodu o 95-100% na przestrzeni XX wieku. Wiele biedniejszych regionów świata wciąż zmaga się z tymi chorobami, ale wysiłki Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) i międzynarodowe programy szczepienne przynoszą wymierne efekty [9, 12-14].

Olbrzymim sukcesem nauki i medycyny było wyeradykowanie, czyli całkowite usunięcie ze środowiska, pierwszej w historii ludzkości choroby – ospy prawdziwej (łac. *variola major*, *variola vera*, *variola nigra*) wywoływanej przez wirus ospy prawdziwej (ang. *variola virus*, VARV). Jest to zarazem pierwsza choroba, przeciwko której zastosowano szczepienie, a wcześniej jego prekursorową formę, czyli wariolację [4]. Wyeradykowanie ospy jest zasługą ogólnoswiatowej kampanii szczepiennej przeprowadzonej przez WHO w latach 60. i 70. XX wieku oraz specyfiki samego wirusa, który jest stabilny genetycznie (nie mutuje) i nie ma zwierzęcego rezerwuaru (może infekować jedynie człowieka). Ponadto chorobę łatwo zdiagnozować, jest powszechnie znana i budziła strach (ze względu na bardzo uciążliwe objawy i wysoką śmiertelność), co sprawiało, że ludzie chętnie poddawali się szczepieniom. Dnia 8 maja 1980 roku ogłoszono, że świat jest wolny od ospy prawdziwej! Nie oznacza to jednak, że wirus nie istnieje... Długo toczono dyskusje, czy zachować jego próbki do celów naukowych i badawczych, czy jednak je wszystkie zniszczyć, przede wszystkim w obawie przed bioterroryzmem (masowych szczepień się już nie stosuje, bo nie ma takiej potrzeby, a istniejące zapasy szczepionek są ograniczone), ale także, aby zapobiec ewentualnym wypadkom. Sytuacja taka miała miejsce w roku 1978, w *Birmingham Medical School* (Birmingham, Wielka Brytania). Osoba pracująca w tym samym budynku, w którym prowadzono badania nad wirusem, została nim zarażona i zmarła (jest to prawdopodobnie ostatnia ofiara ospy prawdziwej), a okoliczności tego wypadku nigdy nie zostały do końca wyjaśnione. Po tym wydarzeniu zdecydowano się zachować jedynie kilka (ściśle strzeżonych) próbek, a wszystkie pozostałe zniszczyć. Oficjalne próbki wirusa

ospy prawdziwej przechowuje kilka laboratoriów referencyjnych na świecie i są to: *Institute of Virus Preparation* (Moskwa, Rosja), *State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR* (Koltsovo, Rosja) oraz *US Center for Disease Control and Prevention* (Atlanta, USA). Szczepionkowy szczep referencyjny przechowywany jest w *WHO Collaborating Centre for Smallpox Vaccine* (Bilthoven, Holandia). Istnieją jednak podejrzania, że wirusa mogą nieoficjalnie posiadać także inne laboratoria. Nie można też wykluczyć istnienia jakichś jego zapomnianych próbek [5, 8, 12, 15, 16]. W Polsce ostatnie przypadki ospy prawdziwej zanotowano w 1963 roku [17]. Istnieje spora szansa na wyeradykowanie także innych ludzkich chorób, które nie mają zwierzęcych rezerwuarów, takich jak odra, polio [12] czy kiła [18, 19]. W przypadku tej ostatniej zachorowań na świecie jest jednak ciągle sporo i nadal jest ona zagrożeniem dla zdrowia publicznego, zwłaszcza w krajach rozwijających się [20].

Programy szczepienne przynoszą też efekty w przypadku chorób zwierzęcych. Na przykład dzięki masowym szczepieniom zwierząt domowych (głównie psów i kotów) w wielu krajach udało się prawie wyeliminować wściekliznę. Szczepi się nawet dzikie zwierzęta, rozrzucając odpowiednie preparaty w lasach [9, 14, 21, 22]. Całkowicie z kolei udało się wyeradykować księgosusz – chorobę dotyczącą głównie bydło, przenoszoną przez bezpośredni kontakt, nie posiadającą wektorów i której czynnikiem etiologicznym jest wirus (ang. *rinderpest virus*, RPV). Choroba objawiała się wysoką gorączką, wydzieliną z oczu, martwicowym zapaleniem jamy gębowej, zapaleniem żołądka i jelit, a jej śmiertelność sięgała 100%! Walka z księgosuszem obejmowała wiele różnorodnych działań na poziomie weterynaryjno-sanitarnym (wybijanie zwierząt, kwarantanny) i administracyjnym (obowiązek raportowania zachorowań, kontrola nad handlem zwierzętami i produktami odzwierzęcymi, wypłacanie odszkodowań rolnikom). Na potrzeby walki z tą chorobą zaczęły powstawać pierwsze na świecie szkoły weterynaryjne i państwowe służby weterynaryjne. W 1924 roku w Paryżu powołano Międzynarodowy Urząd do spraw Epizootii (fr. *Office International des Epizooties*, OIE), przekształcony później w Światową Organizację Zdrowia Zwierząt (ang. *World Organisation for Animal Health*, OIE). W Europie księgosusz opanowano na przełomie XIX i XX wieku, obserwując później jedynie sporadyczne przypadki (w Polsce ostatni w 1918 roku), zaś w Afryce i Azji walczono jeszcze do lat 60. XX wieku. Najpierw wykorzystywano metody administracyjne, potem zaś odpowiednie postępowanie weterynaryjne (szczepienia i profilaktykę sanitarną). Pierwsza szczepionka przeciwko księgosuszowi (atenuowana) pojawiła się w latach 20. XX wieku, ale przełomem okazała się późniejsza, bardzo efektywna szczepionka wyprowadzona na hodowlach komórkowych, stworzona przez angielskiego weterynarza, Waltera Plowrighta (1923-2010). Pod koniec XX wieku pojawiły się także szczepionki rekombinowane. W roku 2011 WHO ogłosiło eradykację wirusa księgosuszu [12, 23]. Inne choroby zwierzęce, których transmisję udało się przerwać lub znacznie ograniczyć, mające ewentualny potencjał do wyeradykowania, to np. brucelloza, gruźlica zwierząt, nosaczna, ospa zwierzęca, pryszczycza czy wąglik [9, 22, 24, 25].

3. I źle... (o porażkach)

W miejsce chorób zakaźnych wyeradykowanych i (prawie) zapomnianych, pojawiają się niestety nowe, wcześniej nieznanne, tzw. choroby objawiające się (ang. *emerging diseases*). Pojawiają się rzecz jasna także nowe schorzenia niezakaźne, związane np. ze

zmianą stylu życia, nowymi wyzwaniami dnia codziennego, zanieczyszczeniem środowiska lub „stare” choroby, wcześniej niediagnozowane ze względu na brak odpowiednich narzędzi; nie są one jednak tematem tego opracowania.

Wśród chorób zakaźnych znanych współczesnej medycynie objawiające się stanowią około 12% [7]. Z kolei spośród około 1500 znanych zakaźnych dla człowieka czynników biologicznych większość pochodzi od zwierząt, a wśród nowych choroby odzwierzęce, czyli zoonozy, zdecydowanie przeważają (szacunki podają około 75%). Główną przyczyną takiego stanu rzeczy jest intensyfikacja kontaktów pomiędzy zwierzętami a ludźmi. Stłoczenie wielu osobników (często także różnych gatunków) w masowych hodowlach sprzyja przełamaniu barier międzygatunkowych oraz powstawaniu nowych mutantów mikroorganizmów chorobotwórczych (np. wirus grypy H1N1 odpowiedzialny za słynną „hiszpankę” i kilka późniejszych epidemii oraz pandemii powstał najprawdopodobniej ze skrzyżowania wirusa ptasiego, ludzkiego oraz świńskiego). Ponadto sprzyja temu także zasiedlanie przez człowieka nowych terenów obejmujących nisze dzikich zwierząt, spożywanie i obrót (również nielegalny) produktami pochodzącymi od dzikich (zwłaszcza egzotycznych) zwierząt, rozszerzanie upraw i intensyfikacja nawożenia (np. wirus gorączki krwotocznej przenosił się z myszy polnej na rolników pracujących na polach ryżowych w Korei) oraz zmiany sposobu zagospodarowania terenu (np. bakterie wywołujące boreliozę przenoszone są przez kleszcze, których ilość znacznie wzrosła w wyniku zalesiania) czy też użytkowania zasobów środowiskowych (np. bakteria wywołująca jedną z odmian zapalenia płuc, tzw. chorobę legionistów, to mikroorganizm wodny, który przystosował się do życia w systemach klimatyzacyjnych i wodno-kanalizacyjnych). Do tego dochodzą zmiany klimatyczne, które rozszerzają zasięg występowania wektorów (np. komarów przenoszących pierwotniaka wywołującego malarię). Na to wszystko nakłada się także intensyfikacja kontaktów międzyludzkich. Ułatwione przemieszczanie się ludzi, popularność podróży (zwłaszcza egzotycznych) i ogólnie szeroko pojęta globalizacja sprzyjają rozprzestrzenianiu się chorób (np. wirus HIV występował początkowo endemicznie wśród plemion zamieszkujących tereny obecnego Kamerunu, potem został przeniesiony najprawdopodobniej do Kinszasy – stolicy Demokratycznej Republiki Konga, następnie trafił na Karaiby, stamtąd do USA i ostatecznie na cały świat). Większość współczesnych chorób objawiających się ma swój początek w regionach najsilniej zaludnionych, gdzie często występuje także problem biedy, niedożywienia, utrudnionego dostępu do systemu opieki zdrowotnej oraz niskiego poziomu higieny (zwykle są to tereny Azji Południowo-Wschodniej). Niemniej duża gęstość zaludnienia to problem nie tylko biednych, ale także bogatych ośrodków miejskich. Biorąc pod uwagę opisane wyżej mechanizmy, szacuje się, że z chorobami objawiającymi się będziemy mieć do czynienia coraz częściej [2, 6-9, 22, 26-31].

Należy też mieć na uwadze, że drobnoustroje nie są bezbronne wobec współczesnej medycyny, a walka z nimi to raczej nieustający ewolucyjny wyścig zbrojeń, a nie kwestia rozegrania jednej rozstrzygającej bitwy. Bakterie zmieniają się, mutują i zyskują nowe geny w procesach horyzontalnego transferu genów (transformacji, transdukcji i koniugacji), co sprawia, że sprawdzone leki i szczepionki tracą wysoką skuteczność. Szczególne niebezpieczeństwo niesie ze sobą narastanie antybiotykooporności, przed czym przestrzegał już w 1945 roku sam Aleksander Fleming (1885-1955), szkocki lekarz i bakteriolog, w trakcie wykładu z okazji wręczenia Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii

lub medycyny, za odkrycie penicyliny i jej leczniczego działania w różnych chorobach zakaźnych. Pierwszy szczep bakteryjny oporny na metycylinę – MRSA (ang. *methicillin resistant Staphylococcus aureus*) zaobserwowano niewiele później, bo w roku 1961. Narastająca oporność bakterii na antybiotyki jest efektem nieumiejętnego, a także nadmiernego i nieuzasadnionego ich stosowania (nadużywania) u ludzi oraz masowego wykorzystywania tych leków w hodowlach przemysłowych zwierząt. Ponadto w latach 60. XX wieku, po okresie fascynacji związanym z niedawnym odkryciem antybiotyków, zaniechano poszukiwań i badań nad nowymi substancjami przeciwbakteryjnymi. Przybywa zatem szczepów niewrażliwych na antybiotyki, w tym bardzo niebezpiecznych wielolekoopornych „superbakterii” – w tempie, któremu nie dorównuje postęp na rynku farmaceutyków [2, 5, 9, 32-35]. Jeszcze szybciej mutują wirusy (w trakcie replikacji ich materiału genetycznego pojawiają się przypadkowe błędy), a szczególnie podatne na to są wirusy RNA, takie jak np. wirusy grypopodobne [8, 9, 36].

Nie szukając daleko – towarzyszący nam od jesieni 2019 roku wirus SARS-CoV-2, wywołujący chorobę COVID-19, to swoisty przykład kwintesencji zjawisk i procesów opisanych powyżej. Jest to klasyczna zoonoza [30, 37], której pojawienie się zresztą przewidywano [38] i która błyskawicznie rozprzestrzeniła się na cały świat z prowincji Wuhan w Chinach [2]. Wirus ten także bardzo szybko mutuje [39] i obecnie (maj 2022) znanych jest pięć jego (tzw. budzących obawy) wariantów: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) oraz Omicron (B.1.1.529) [40].

Dodatkowym problemem jest to, że o ile w przypadku bakterii dysponujemy mniej lub bardziej uniwersalnymi, skutecznymi i tanimi lekami w postaci antybiotyków, o tyle nie mamy tak skutecznej broni przeciwko wirusom. Istnieją leki przeciwwirusowe, ale nie są one tak efektywne i uniwersalne, a terapia wielu chorób wirusowych ogranicza się do walki z objawami. Z kolei w tych przypadkach, gdzie dostępne jest leczenie farmakologiczne, bywa ono wysoce specyficzne, często także drogie i skomplikowane. Na przykład przeciwko wirusowi HIV stosuje się terapię zwaną HAART (ang. *highly active antiretroviral therapy*) opartą o mieszanek co najmniej trzech (lub więcej) leków, które zapobiegają powielaniu oraz rozprzestrzenianiu się wirusa, z wykorzystaniem kilku różnych mechanizmów molekularnych, takich jak blokowanie przyłączenia wirusa do receptorów komórkowych, blokowanie enzymów wirusowych (odwrotnej transkryptazy, integrazy, proteazy) czy blokowanie replikacji materiału genetycznego wirusa [5, 9, 41]. Kolejny problem stanowią kłopotliwe szczepionki, które trudno jest zaprojektować i wytworzyć, a problematyczność ta wynika przeważnie z dużej zmienności antygenowej mikroorganizmu (np. wirus grypy, wirus HIV, wirus SARS). Inną przyczyną może być skomplikowany cykl życiowy drobnoustroju (np. *Plasmodium* sp. – pierwotniak wywołujący malarię) lub specyficzny cykl życiowy (np. wirus HIV, który ukrywa się przed układem odpornościowym wewnątrz jego własnych komórek) [9, 12, 42].

3.1. Epickie porażki (przykłady)

3.1.1. Gruźlica

Przykładem dość bolesnej porażki na polu walki z chorobami zakaźnymi jest gruźlica (zwana także dawniej suchotami). Wywoływana jest ona przez bakterię o nazwie *Mycobacterium tuberculosis* i była jednym z największych zagrożeń zdrowotnych przełomu XIX i XX wieku, dotykając wszystkich warstw społecznych, choć głównie ludzi młodych (w tamtych czasach co siódma osoba w Europie umierała przedwcześnie z powodu

gruźlicy, zaś wśród ludzi młodych – nawet co trzecia!). W roku 1905, w trakcie uroczystości wręczenia Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, za badania i odkrycia dotyczące gruźlicy, niemiecki lekarz i bakteriolog, Heinrich Hermann Robert Koch (1843-1910) wygłosił wykład na temat etiologii oraz przebiegu choroby, przedstawił propozycje sposobów leczenia oraz działań zapobiegawczych, wskazując także na konieczność edukacji społeczeństwa. Spodziewał się rychłego rozwiązania problemu gruźlicy. Tymczasem niemal 100 lat później, w latach 90. XX wieku Światowa Organizacja Zdrowia ogłasza tę chorobę jednym z głównych światowych zagrożeń zdrowotnych obok HIV (drugie miejsce po HIV/AIDS)! Wirus ten zresztą współcześnie jest głównym czynnikiem ryzyka transmisji gruźlicy [2, 11, 25, 32, 43]. Obecnie niemal jedna trzecia ludności świata jest zarażona *Mycobacterium tuberculosis*, co roku na gruźlicę zapada około 8 mln osób, umierają 2 mln, a prognozy nie są optymistyczne. Taki stan rzeczy to wypadkowa wielu czynników, takich jak bieda i związany z tym zły stan zdrowia ludzi w niektórych regionach świata (95% przypadków gruźlicy dotyczy krajów rozwijających się), konflikty zbrojne utrudniające odpowiednią profilaktykę oraz opiekę medyczną, brak wystarczająco efektywnej szczepionki (dysponujemy obecnie preparatem BCG, który jest bardzo skuteczny w przypadku niemowląt, jednak jego efektywność u starszych jest niejasna i kontrowersyjna) czy problem szczepów lekoopornych, które wydłużają czas leczenia i znacząco podnoszą jego koszty [2, 9, 25, 44].

3.1.2. Trąd

Drugi przykład medyczno-naukowo-społecznej porażki stanowi trąd (bliski zresztą krewniak gruźlicy), zwany też chorobą Hansena – od nazwiska odkrywcy prątków trądu (*Mycobacterium leprae*), którym był norweski lekarz i badacz, Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912). Chorobę tę spodziewano się całkowicie wyeradykować do roku 2000, tymczasem 20 lat później problem ten nadal istnieje, choć ilość zachorowań spadła o około 90% na przestrzeni ostatnich lat: w roku 1985 odnotowano około 10-12 mln przypadków, podczas gdy w 2008 już tylko 249 tys. Spadła również drastycznie liczba krajów, w których notuje się więcej niż jeden przypadek choroby na 10 tys. ludzi i obecnie jest to zaledwie kilka państw (w tym Indie i Brazylia, w których notuje się najwięcej przypadków). Dlaczego więc porażka? Ponieważ wbrew bardzo złej sławie, trądem nie jest wcale łatwo się zarazić. Znacząca większość (nawet 95%) populacji ludzkiej ma naturalną odporność na tę chorobę, a spora część z tych, którzy się zarażają, ulega spontanicznemu wyzdrowieniu. Ponadto bakteria słabo przeżywa poza organizmem gospodarza, nie ma zbyt wielu zwierzęcych rezerwuarów, nie jest również zbyt inwazyjna ani wirulentna (okres utajenia choroby może wynosić nawet 20 lat) i w dodatku jest bardzo wrażliwa na temperaturę (środowisko ciała ludzkiego nie jest dla niej zbyt przyjazne, dlatego też objawy chorobowe dotyczą najczęściej dystalnych i zarazem najchłodniejszych części ciała, takich jak nos czy palce). Trąd także dość łatwo poddaje się leczeniu. Obecnie stosuje się mieszankę kilku preparatów o działaniu antybiotycznym przez kilkanaście miesięcy i chociaż obserwuje się oporność na niektóre leki przeciwprątkowe, to nie jest to duży problem i leczenie jest bardzo skuteczne. W dodatku leki przeciwtrądowe udostępniane są za darmo, więc jedyne koszty leczenia obejmują dostarczenie lekarstw do chorych i odpowiednią opiekę medyczną. Choć nie jest obecnie dostępna szczepionka przeciw trądowi (badania wciąż trwają), to dużą skutecznością w zapobieganiu chorobie cechuje się szczepionka przeciwko gruźlicy

(BCG). Mimo tych wszystkich sprzyjających okoliczności, każdego roku notuje się około 200 tys. nowych zachorowań. Niestety o porażce decydują tu głównie czynniki pozamedyczne i pozanaukowe, takie jak nierówności społeczne, brak odpowiedniej higieny, złe warunki życia, niedożywienie, brak odpowiedniej opieki zdrowotnej oraz brak świadomości i wiedzy na temat choroby. Dlaczego jeszcze porażka? Ponieważ pomimo tego, że choroba znana jest od tysiącleci, ciągle więcej o niej nie wiemy, niż wiemy. Na przykład nie do końca wiadomo, jak się przenosi z człowieka na człowieka ani jakie jest dokładnie podłoże objawów chorobowych. Na swoje „usprawiedliwienie” mamy to, że *Mycobacterium leprae* nie rośnie w warunkach laboratoryjnych ani na typowych zwierzęcych modelach (ze względu na zbyt wysoką temperaturę ciała). Dopiero odkrycie, że trądem mogą się зараżać pancerniki dziewięciopaskowe umożliwiło prowadzenie badań na szerszą skalę [45-50].

3.1.3. Malaria

Malaria (zimnica) jest chorobą tropikalną i subtropikalną (ze względu na powszechną globalizację dotykającą endemicznie także innych obszarów), na którą rocznie zapada około 200-230 mln ludzi, a umiera 0,4-3 mln (głównie dzieci do 5. roku życia). Jej czynnikiem etiologicznym jest pierwotniak i aż pięć jego gatunków może być chorobotwórczych dla człowieka. Są to: zarodziec ruchliwy (*Plasmodium vivax*), zarodziec sierpowaty (*Plasmodium falciparum*), zarodziec pasmowy (*Plasmodium malariae*), zarodziec owalny (*Plasmodium ovale*) oraz zarodziec małpi (*Plasmodium knowlesi*). Większość zakażeń u człowieka pochodzi od pierwszych dwóch gatunków, przy czym w przypadku tego drugiego przebieg choroby jest najcięższy i przeważnie (nawet w 90% przypadków) kończy się śmiercią. Wektorem zarodźca są komary z rodzaju *Anopheles*. *Plasmodium* sp. ma skomplikowany cykl życiowy, z naprzemiennie występującymi stadiami płciowymi i bezpłciowymi, gdzie żywicielem pośrednim jest człowiek, ostatecznym zaś komar. Objawy chorobowe (dreszcze, zimne poty, gorączka, duszności, bóle głowy, nudności, wymioty, biegunka) wiążą się z uszkodzeniem erytrocytów (w wyniku rozwoju w ich wnętrzu jednego ze stadiów rozwojowych pierwotniaka), w mniejszym stopniu także z uszkodzeniem wątroby. Malaria jest chorobą nawracającą, a kolejne jej rzuty przechodzi się coraz łagodniej, choć pełnej odporności nie uzyskuje się nigdy [9, 51, 52].

Malaria towarzyszy człowiekowi od około 500 tys. lat [52], a długość i ścisłość tego „związku” wywarła silne ewolucyjne piętno na człowieku (uważa się nawet, że największe spośród wszystkich chorób zakaźnych). Mianowicie na terenach malarycznych znacznie powszechniej w genomach ludzkich obserwuje się mutacje, które są, albo mogą być szkodliwe dla zdrowia, ale zmniejszają ryzyko zachorowania na malarię. Najbardziej znany i najlepiej rozpoznany przykład to niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (anemia sierpowata) [53]. Do innych zaś należą: talasemie [54], nieobecność antygeny Duffy [55], niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej [56] oraz obecność antygeny HLA-B53 [57]. Malaria została dość szybko rozpoznana i opisana, na fali „polowania na mikroorganizmy” z przełomu XIX i XX wieku, tuż po tym, jak odkryto ich związek z chorobami zakaźnymi [3], co zaowocowało dwiema Nagrodami Nobla. W 1902 roku otrzymał ją angielski parazytolog i patolog, Ronald Ross (1857-1932) – z dziedziny fizjologii lub medycyny, *za prace nad malarią, którymi pokazał, jak dostaje się ona do organizmu i tym samym stworzył podstawy dla badań tej*

choroby i metod jej zwalczania. Z kolei w 1907 roku jej laureatem został francuski parazytolog i lekarz wojskowy, Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922) – z dziedziny fizjologii lub medycyny, w uznaniu prac nad rolą pierwotniaków w powodowaniu chorób [32].

Dlaczego zatem, pomimo całkiem dobrego rozpoznania wroga, malaria to wciąż bardzo sprawny zabójca? Przyczyn jest co najmniej kilka. Zanim pojawiły się leki przeciwmalaryczne najrozsądniejszym sposobem walki z chorobą było unikanie zakażenia. Stosowano więc (i nadal się stosuje) różnego rodzaju sposoby mające zmniejszyć ilość komarów przenoszących pierwotniaka (np. osuszanie terenów podmokłych, w których lęgną się ich larwy) oraz zabezpieczano domy przed komarami rozwieszając moskitiery nasączone środkami owadobójczymi i rozpryskując te środki wewnątrz pomieszczeń [51]. Dużym przełomem okazało się wynalezienie bardzo skutecznego środka owadobójczego – dichlorodifenylotrichloroetanu (DDT), a za odkrycie wysokiej skuteczności DDT, jako kontaktowego środka trującego przeciwko wielu stawonogom szwajcarski chemik, Paul Hermann Müller (1899-1965) został uhonorowany Nagrodą Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny w roku 1948 [32]. Ten insektycyd był szeroko stosowany w latach 50. i 60. XX wieku, m.in. do zwalczania owadów przenoszących malarię, ale w latach 70. środek ten w wielu krajach został zakazany ze względu na szkodliwy wpływ na środowisko i zdrowie. Obecnie jednak WHO zaleca jego stosowanie na terenach malarycznych, oczywiście przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa. W związku z tym na początku XXI wieku powrócono do stosowania DDT w walce z malarią [51, 58]. Zabiegi takie zmniejszają ilość zachorowań, ale nie są w stanie ich całkiem wyeliminować. Współczesna nauka i medycyna dysponują także skutecznymi farmaceutykami, ale leczenie jest trudne, zważywszy na to, że mamy do czynienia z 5 różnymi gatunkami chorobotwórczego zarodźca, jego cykl życiowy jest skomplikowany i każdy lek działa na inne formy pierwotniaka. Do tego dochodzi jeszcze rosnąca oporność na leki oraz konieczność mierzenia się z ich działaniami ubocznymi. Obecnie dość powszechnie przyjęta strategia leczenia opiera się o kombinację kilku leków, z których przynajmniej jeden powinien być pochodną artemizyny. Okrycie tego leku zaowocowało w 2015 roku przyznaniem Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny, chińskiej badaczce zajmującej się chemią farmaceutyczną, Tu Youyou (ur. w 1930), za odkrycia dotyczące nowej terapii malarii [32, 59]. Skomplikowany cykl życiowy zarodźca i jego zróżnicowanie to spory problem także dla twórców szczepionek przeciwmalarycznych. Choć badania w tym kierunku prowadzono od lat 60. XX wieku, dopiero niedawno Światowa Organizacja Zdrowia zatwierdziła pierwszy na świecie produkt tego typu. Jest to szczepionka RTS,S/AS01 (Mosquirix), która jest skierowana przeciwko najgroźniejszemu gatunkowi zarodźca – *Plasmodium falciparum*, a jako antygen wykorzystuje białko obecne na powierzchni jednej z jego form rozwojowych. Jest to zarazem pierwsza na świecie szczepionka przeciwko chorobie od pierwotniakowej. Ma niestety umiarkowaną skuteczność (zmniejsza ryzyko zachorowania o 40%, a ryzyko ciężkiego przebiegu o 30%) i wymaga czterokrotnego podania, ale zważywszy na to, że malaria jest główną przyczyną śmierci dzieci w Afryce Subsaharyjskiej, wyniki te i tak są optymistyczne i szacuje się, że szczepionka będzie ratować rocznie 260 tys. dzieci do 5. roku życia [60]. Krótko mówiąc – *Plasmodium* to twarda sztuka i tak szybko się nie podda. Prawdopodobnie minie jeszcze wiele czasu, zanim malaria przestanie być światowym zagrożeniem zdrowotnym (o ile w ogóle...).

3.2. Czy szczepionym na ospę prawdziwą wyrastały krowie rogi?

Ogromną bolączką i ogólnospołeczną porażką współczesnego świata jest rosnący w siłę ruch sprzeciwiający się szczepieniom. Opór przeciwko tej formie ochrony pojawiał się w różnych środowiskach i w różnych formach już od czasów opracowania pierwszej szczepionki (opartej o wirus ospy krowiej, która chroniła przed ospą prawdziwą) [4]. Wyśmiewano ten zabieg i przestrzegano przed nim, rozpowiadając, że osobom szczepionym wyrastają w różnych miejscach ciała krowie organy, np. nogi, ogony, rogi czy całe głowy.

Obecne nasilenie niechęci do szczepień zaczęło się od opublikowania w 1998 roku przez brytyjskiego lekarza i naukowca, Andrew Wakefielda (ur. w 1956) oraz jego współpracowników pracy, w której twierdzono, że szczepionka MMR (przeciwko odrze, śwince i różyczce) wywołuje zaburzenia rozwojowe u dzieci (autyzm) oraz zapalenie jelit (praca ta została wycofana przez czasopismo w 2010 roku). Publikacja wywołała zrozumiałe poruszenie w środowisku naukowo-medycznym, zaczęto więc bliżej przyglądać się całej sprawie. Szybko okazało się, że badania, na których opierała się sensacyjna praca były przeprowadzone niedbale, z pominięciem wszelkich standardów naukowych i w sposób tendencyjny (pod założoną tezę), a ich wyniki zostały zwyczajnie sfałszowane. Głównemu autorowi badań udowodniono nieczyste intencje oraz liczne nieetyczne powiązania finansowe i ostatecznie został on pozbawiony prawa do wykonywania zawodu lekarza oraz usunięty ze środowiska naukowego [13, 61-63]. Niestety pomimo tego, że cała sprawa okazała się jednym wielkim przekrętem, a liczne późniejsze (rzetelne) prace naukowe nie wykazały żadnej rzekomej szkodliwości szczepionek w zakresie sugerowanym przez Wakefielda [np. 64-66], to ziarno zostało zasiane i przynosi obecnie niestety plon dość obfity, a sam Wakefield nie ustaje w swojej antyszczepionkowej działalności. Szum informacyjny, szerzące się „fake newsy” i coraz większa popularność internetowych pseudonaukowców, pseudolekarzy i szamanów skutkuje spadkiem zaufania do środowiska medycznego i naukowego. Dlatego coraz więcej ludzi uchyla się od szczepień, bardziej niż choroby bojąc się ewentualnych niepożądanych odczynów poszczepiennych, rzekomych powikłań w postaci autyzmu, niepłodności czy zatrucia rtęcią lub litem, bądź też po prostu szukając „winnego” za kłopoty zdrowotne u swoich dzieci [9, 12-14]. Szczepionkę przeciw polio oskarżano nawet o wywołanie epidemii AIDS w Afryce! [4, 67, 68]. Niechęć do szczepień wynika też niekiedy z przekonań religijnych. Uważa się ponadto powszechnie, że szczepionki stały się swoistą ofiarą własnego sukcesu, gdyż okazały się tak skuteczne, że większość ludzi nie pamięta już chorób, które budziły przerażenie jeszcze kilkadziesiąt lat temu, takich jak chociażby ospa prawdziwa czy polio [69, 70].

Ludzie niezaszczepieni nie są problemem w danej społeczności, dopóki osiągnięto odpowiednio wysoki poziom wyszczepialności, zapewniający tzw. odporność zbiorową (zbiorową, populacyjną, środowiskową, stadną, grupową, ang. *herd immunity*). Jest to sytuacja, w której ilość osobników odpornych na daną chorobę (zaszczepionych lub ozdrowieńców) jest na tyle duża, że uniemożliwia drobnoustrojowi zakażenie wystarczającej liczby osób nieodpornych, aby choroba się rozprzestrzeniła. W ten sposób ludzie odporni chronią nie tylko siebie, ale i osoby nieodporne (niezaszczepione lub z osłabionym układem odpornościowym), czyli głównie osoby starsze i schorowane, a także małe dzieci, których systemy immunologiczne się jeszcze rozwijają i które muszą mieć także przestrzeń czasową na przyjęcie wszystkich zalecanych szczepień.

Przeciwnicy szczepień stanowią z kolei dla wszystkich tych osób zdrowotne zagrożenie [9, 13]. Próg odporności stadnej jest różny dla poszczególnych chorób. Wynika on ze specyfiki danego czynnika chorobotwórczego i zależy m.in. od jego zakaźności. I tak np. dla krztuśca wynosi on 92-96%, dla różyczki 84-88%, dla świnki zaś 88-92% [71]. Na efekty wzrostu popularności ruchu antyszczepionkowego nie trzeba długo czekać. Zapomniane choroby przeżywają swój renesans... Na przykład w ostatnich latach w Polsce wyszczepialność na odrę spadła poniżej progu odporności zbiorowiskowej (wynoszącego 95%), co od razu odbiło się w znaczącym wzroście zachorowań [13, 36].

Literatura

1. Jones D.S., Podolsky S.H., Greene J.A., *The burden of disease and the changing task of medicine*, New England Journal of Medicine, 366, 2012, s. 2333-2338.
2. Nitsch-Osuch A., *Choroby zakaźne – wczoraj, dziś i jutro*, [w:] *Stosunek do szczepień ochronnych: sceptycyzm wobec nauki*, Instytut Problemów Współczesnej Cywilizacji im. Marka Dietricha, Warszawa 2021, s. 39-53.
3. Kostka A., *Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Mit samoródtwa i odkrycie drobnoustrojów*, [w:] *Komórki, tkanki i narządy ludzkie – wybrane zagadnienia medyczne i prawne*, Łukasz B. Pilarz (red.), Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, Lublin 2022, s. 195-210.
4. Kostka A., *Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Trzy rodzaje broni masowego rażenia*, [w:] *Komórki, tkanki i narządy ludzkie – wybrane zagadnienia medyczne i prawne*, Łukasz B. Pilarz (red.), Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, Lublin 2022, s. 211-235.
5. Straus E.W., Straus A., *100 największych osiągnięć medycyny*, Świat Książki, Warszawa 2006.
6. Huremović D., *Brief history of pandemics (Pandemics throughout history)*, [w:] Huremović D. (red.), *Psychiatry of pandemics*, Springer, Cham 2019, s. 7-35.
7. Gliński Z., Żmuda A., *Epidemie i pandemie chorób zakaźnych*, Życie Weterynaryjne, 95, 2020, s. 554-560.
8. Figas A., *Zróźnicowanie, pojawianie się i powracanie patogenów wirusowych: przeszłość, terażniejszość, przyszłość*, Postępy Biochemii, 66, 2020, s. 373-378.
9. Salyers A.A., Whitt D.D., *Mikrobiologia. Różnorodność, chorobotwórczość i środowisko*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2012.
10. Kazula A., Kazula E., *Choroby prionowe – charakterystyka, diagnostyka i terapia chorób prionowych*, Farmacja Polska, 65, 2009, s. 594-604.
11. Zwolska Z., *Postępy w badaniach nad gruźlicą od czasów Roberta Kocha do współczesności*, Acta Medicorum Polonorum, 8, 2018, s. 3-22.
12. Greenwood B., *The contribution of vaccination to global health: past, present and future*, Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 369, 2014, s. 1-9.
13. Kuchar E., *Szczepienia dzieci*, [w:] *Stosunek do szczepień ochronnych: sceptycyzm wobec nauki*, Instytut Problemów Współczesnej Cywilizacji im. Marka Dietricha, Warszawa 2021, s. 55-71.
14. Kucharska I., Czyrznikowska A., Posobkiewicz M., Markuszewski L., *Rola szczepień ochronnych w zapobieganiu chorobom zakaźnym osób pracujących na wsi*, [w:] *Ubezpieczenia w rolnictwie. Materiały i studia*, Kasa Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego, Warszawa 2017, s. 48-68.
15. Belongia E.A., Naleway A.L., *Smallpox vaccine: the good, the bad, and the ugly*, Clinical Medicine & Research, 1, 2003, s. 87-92.

16. Niemiałtowski M., Szulc L., Boratyńska A., Martyniszyn L., Struzik J., Karandys J., *Ospa prawdziwa: patrząc wstecz od Edwarda Jennera, a nawet trochę dalej*, Postępy Mikrobiologii, 48, 2009, s. 289-298.
17. Różańska-Gambal B., *Występowanie epidemii ospy prawdziwej na świecie od czasów starożytnych po współczesne*, Medycyna Nowożytna, 15, 2008, s. 31-59.
18. Janier M., Hegyi V., Dupin N., Unemo M., Tiplica G.S., Potocnik M., French P., Patel R., *Europejskie zalecenia diagnostyczne i lecznicze dotyczące kiły 2014*, Przegląd Dermatologiczny, 102, 2015, s. 459-475.
19. Valentine J.A., Bolan G.A., *Syphilis elimination: lessons learned again*, Sexually Transmitted Diseases, 45, 2018, s. 80-85.
20. LaFond R.E., Lukehart S.A., *Biological basis for syphilis*, Clinical Microbiology Reviews, 19, 2006, s. 29-49.
21. Gałązka P., Kaczor P., Grzelakowska K., Leis K., *Lyssavirus spp. – rabies viruses as a still-present problem (Lyssavirus spp. – wirusy wścieklizny jako wciąż aktualny problem)*, Advancements of Microbiology – Postępy Mikrobiologii, 58, 2019, s. 153-164.
22. Knap J., *Choroby odzwierzęce w Polsce (2017): zwalczone – nadal występujące, i – nierozpoznane*, [w:] *Ubezpieczenia w Rolnictwie. Materiały i Studia*, Kasa Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego, Warszawa 2017, s. 7-47.
23. Fitzner A., Paprocka G., *Zwalczanie księgosuszu na świecie*, Medycyna Weterynaryjna, 66, 2010, s. 799-804.
24. Gierczyński R., *Diagnostyka i molekularna epidemiologia Bacillus anthracis*, Postępy Mikrobiologii, 49, 2010, s. 165-172.
25. Zwolska Z., *Robert Koch – bakteriolog, lekarz, humanista. Pamięci uczonego w 170. rocznicę Jego urodzin*, Nauka, 4, 2013, s. 145-176.
26. Samorek-Salamonowicz E., Truszczyński M., Kozdruń W., *Ptasia grypa – światowy problem epidemiologiczny*, Kosmos, 54, 2005, s. 321-330.
27. Gliński Z., Kostro K., *Zoonotyczne wirusy stale zagrażające człowiekowi*, Życie Weterynaryjne, 88, 2013, s. 192-197.
28. Stańczak J., *Kleszcze jako wektory chorób transmisyjnych zagrażających zdrowiu w środowisku wiejskim*, [w:] *Ubezpieczenia w rolnictwie. Materiały i studia*, Kasa Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego, Warszawa 2017, s. 69-99.
29. Wijaszka T., *Występowanie chorób odzwierzęcych (zoonoz) w Europie*, [w:] *Ubezpieczenia w rolnictwie. Materiały i studia*, Kasa Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego, Warszawa 2017, s. 118-130.
30. Szaradkiewicz A., *Nowe koronawirusy człowieka – SARS-CoV, MERS-CoV i 2019-nCoV (COVID-19)*, Zakażenia XXI Wieku, 3, 2020, s. 1-5.
31. Gyseels S., Watts T.D., Kabongo Mpolesha J.M., Larsen B.B., Lemey P., Muyembe-Tamfum J.J., Teuwen D.E., Worobeya M., *A near full-length HIV-1 genome from 1966 recovered from formalin-fixed paraffin-embedded tissue*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117, 2020, s. 12222-12229.
32. <https://www.nobelprize.org> [data dostępu: listopad 2021].
33. Schlegel H.G., *Mikrobiologia ogólna*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005.
34. Kowalczyk P., Jankiewicz U., *Metody przenoszenia informacji genetycznej i ich wpływ na zdrowie człowieka*, Nowa Medycyna, 2, 2013, s. 124-129.
35. Kasprzykowska U., Sobieszkańska B.M., *Plastyczność bakteryjnych genomów – międzykomórkowy transfer informacji genetycznej*, Postępy Mikrobiologii, 53, 2014, s. 165-171.
36. Radzikowski A., *Szczepienia dorosłych*, [w:] *Stosunek do szczepień ochronnych: sceptycyzm wobec nauki*, Instytut Problemów Współczesnej Cywilizacji im. Marka Dietricha, Warszawa 2021, s. 73-91.
37. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., Holmes E.C., Garry R.F., *The proximal origin of SARS-CoV-2*, Nature Medicine, 26, 2020, s. 450-452.

38. Fan Y., Zhao K., Shi Z.L., Zhou P., *Bat coronaviruses in China*, *Viruses*, 11, 2019, s. 1-14.
39. Cevik M., Grubaugh N.D., Iwasaki A., Openshaw P., *COVID-19 vaccines: keeping pace with SARS-CoV-2 variants*, *Cell*, 184, 2021, s. 5077-5081.
40. Aleem A., Akbar Samad A.B., Slenker A.K., *Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19)*, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022.
41. Lu D.Y., Wu H.Y., Yarla N.S., Xu B., Ding J., Lu T.R., *HAART in HIV/AIDS Treatments: Future Trends*, *Infectious Disorders – Drug Targets*, 18, 2018, s. 15-22.
42. Roeske K., Stachowiak R., Bielecki J., *Założenia i perspektywy wykorzystania żywych wektorów bakteryjnych we współczesnej wakcynologii*, *Postępy Mikrobiologii*, 55, 2016, s. 27-44.
43. Blevins S.M., Bronze M.S., *Robert Koch and the 'golden age' of bacteriology*, *International Journal of Infectious Diseases*, 14, 2010, s. 744-751.
44. Kaufmann S.H.E., *Robert Koch, the Nobel Prize, and the ongoing threat of tuberculosis*, *New England Journal of Medicine*, 353, 2005, s. 2423-2426.
45. Bennett B.H., Parker D.L., MD, Robson M., *Leprosy: steps along the journey of eradication*, *Public Health Reports*, 123, 2008, s. 198-205.
46. Duthie M.S., Gillis T.P., Reed S.G., *Advances and hurdles on the way toward a leprosy vaccine*, *Human Vaccines*, 7, 2011, s. 1172-1183.
47. Duthie M.S., Truman R.W., Goto W., O'Donnell J., Hay M.N., Spencer J.S., Carter D., Reed S.G., *Insight toward early diagnosis of leprosy through analysis of the developing antibody responses of Mycobacterium leprae-infected armadillos*, *Clinical and Vaccine Immunology*, 18, 2011, s. 254-259.
48. Rodrigues L.C., Lockwood D.N., *Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps*, *Lancet Infectious Diseases*, 11, 2011, s. 464-470.
49. Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E., *Trąd – jedna z wielu zapomnianych chorób tropikalnych*, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 71, 2017, s. 69-77.
50. Ali L., *Leprosy vaccines. A voyage unfinished*, *Journal of Skin and Sexually Transmitted*, 3, 2021, s. 40-45.
51. Tizifa T.A., Kabaghe A.N., McCann R.S., van den Berg H., van Vugt M., Phiri K.S., *Prevention efforts for malaria*, *Current Tropical Medicine Reports*, 5, 2018, s. 41-50.
52. Shah S., *The fever: how malaria has ruled humankind for 500,000 years*, Picador, Nowy Jork 2016.
53. Luzzatto L., *Sickle cell anaemia and malaria*, *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 4, 2012, s. 1-6.
54. Clegg J.B., Weatherall D.J., *Thalassemia and malaria: new insights into an old problem*, *Proceedings of the Association of American Physicians*, 111, 1999, s. 278-282.
55. Langhi D.M., Bordin J.O., *Duffy blood group and malaria*, *Hematology*, 11, 2006, s. 389-398.
56. Allison A.C., Clyde D.F., *Malaria in African children with deficient erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase*, *British Medical Journal*, 13, 1961, s. 1346-1349.
57. Verra F., Luoni G., Calissano C., Troye-Blomberg M., Perlmann P., Perlmann H., Arcà B., Sirima B.S., Konaté A., Coluzzi M., Kwiatkowski D., Modia D., *IL4-589C/T polymorphism and IgE levels in severe malaria*, *Acta Tropica*, 90, 2004, s. 205-209.
58. Rehwagen C., *WHO recommends DDT to control malaria*, *British Medical Journal*, 23, 2006, s. 622.
59. Nosten F., White N.J., *Artemisinin-based combination treatment of Falciparum Malaria*, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77, 2007, s. 181-192.
60. The Lancet, *Malaria vaccine approval: a step change for global health*, *The Lancet*, 398, 2021, s. 1381.
61. Deer B., *How the case against the MMR vaccine was fixed*, *British Medical Journal*, 342, 2011, s. 77-82.

62. Stefaniuk P., Wójtowicz A., Ściślak R., Pieciewicz-Szczęсна H., *Szczepionki powodują autyzm – szkodliwy mit czy ukrywana prawda?* [w:] Maciąg M., Maciąg K. (red.), *Choroby zakaźne i pasożytnicze – perspektywy badawcze*, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, Lublin 2018, s. 59-68.
63. Krawczyk M., Zielonka M., *Jak rozwijały się ruchy antyszczepionkowe*, [w:] *Stosunek do szczepień ochronnych: sceptycyzm wobec nauki*, Instytut Problemów Współczesnej Cywilizacji im. Marka Dietricha, Warszawa 2021, s. 9-37.
64. Taylor L.E., Swerdfeger A.L., Eslick G.D., *Vaccines are not associated with autism. An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies*, *Vaccines*, 32, 2014, s. 3623-2329.
65. Gadad B.S., Li W., Yazdani U., Grady S., Johnson T., Hammon J., *Administration of thimerosal-containing vaccines to infant rhesus macaques does not result in autism-like behavior or neuropathology*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112, 2015, s. 12498-12503.
66. Hviid A., Hansen J.V., Frisch M., Melbye M., *Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism*, *Annals of Internal Medicine*, 170, 2019, s. 513-520.
67. Chorąży M., *Prof. Hilary Koprowski (1916-2013)*, *Nowotwory. Journal of Oncology*, 63, 2013, s. 263-266.
68. Legocki A.B., *Hilary Koprowski (1916-2013)*, *Nauka*, 2, 2013, s. 181-188.
69. Janko M., *Vaccination: a victim of its own success*, *Virtual Mentor*, 14, 2012, s. 3-4.
70. Marchewka A.K., Majewska A., Młynarczyk G., *Działalność ruchu antyszczepionkowego, rola środków masowego komunikowania oraz wpływ poglądów religijnych na postawę wobec szczepień ochronnych*, *Postępy Mikrobiologii*, 54, 2015, s. 95-102.
71. Anderson R.M., May R.M., *Vaccination and herd immunity to infectious diseases*, *Nature*, 318, 1985, s. 323-329.

Człowiek kontra choroby zakaźne i mikroorganizmy chorobotwórcze – krótka historia fascynującego starcia. Jak obecnie nam się wiedzie?

Streszczenie

Odkrycie w drugiej połowie XIX wieku drobnoustrojowego podłoża chorób zakaźnych było wielkim przełomem w walce z tymi chorobami i wkrótce rozwinęła się wakcynologia, upowszechniła się higiena i antyseptyka oraz zaczęto stosować substancje przeciwdrobnoustrojowe. Wydawało się, że problem chorób zakaźnych na przestrzeni XX wieku zostanie rozwiązany. W dużej mierze tak się stało. Choroby te przestały być główną przyczyną przedwczesnych zgonów, drastycznie spadła umieralność wśród dzieci, a ludzie żyją dłużej. Dzięki ogólnoswiatowym kampaniom szczepiennym i innym działaniom zapobiegawczym, udało się całkowicie wyeradykować pierwszą chorobę ludzką (ospę prawdziwą) oraz pierwszą chorobę zwierzęcą (księgosusz), a rozprzestrzenianie innych zostało znacznie ograniczone. Walka z mikroorganizmami chorobotwórczymi okazała się jednak znacznie trudniejsza niż początkowo przypuszczano. W miejsce zwalczonych chorób pojawiają się nowe, mikroorganizmy wykształcają oporność na leki, które przestają być skuteczne, a w przypadku niektórych chorób istnieją spore trudności w wytworzeniu efektywnej szczepionki. Na to wszystko nakładają się działania antyszczepionkowców sprzyjające odradzaniu się chorób niemal już zapomnianych oraz szeroko pojęta globalizacja, która ułatwia rozprzestrzenianie się chorób endemicznych oraz objawiających się. Czy zatem mamy powody do zadowolenia? I tak, i nie. I chyba musimy się raczej pogodzić z faktem, że „człowiek kontra mikroorganizmy chorobotwórcze” to nie była i nie jest drobna potyczka, ale nieustający ewolucyjny wyścig zbrojeń.

Słowa kluczowe: choroby wyeradykowane, choroby objawiające się, wielolekooporność, ruch antyszczepionkowy

Man versus infectious diseases and pathogenic microorganisms – a brief history of a fascinating struggle. How are we doing currently?

Abstract

The discovery of the microbial origin of infectious diseases in the second half of the 19th century represented a major breakthrough in the battle against these diseases and was soon followed by the development of vaccinology, widespread propagation of hygiene and antisepsis, as well as the use of anti-microbial substances. It seemed that the problem of infectious diseases would be solved during the 20th century. And, to a large extent, it has. Such diseases are no longer the main cause of premature deaths, mortality among children has fallen drastically and people generally live longer. The initiation of global vaccination campaigns and other preventive actions has helped to completely eradicate the first human disease (smallpox) and the first animal disease (rinderpest), while the extent of other diseases has been significantly reduced. The battle against pathogenic microorganisms, however, has turned out to be much harder than initially expected. New diseases appear in place of the eliminated ones, microbes develop resistance to drugs, which become ineffective, and there are problem with the development of an effective vaccine in the case of some of the diseases. On top of this are the activities of anti-vaccine protesters, which assist the reappearance of almost forgotten diseases, as well as overall globalisation, which facilitates the spread of endemic and emerging diseases. So should we be satisfied? Both yes and no. And we should perhaps come to terms with the fact that ‘man versus pathogenic microorganisms’ was not and is not a minor skirmish, but a constant, evolutionary arms race.

Keywords: eradicated diseases, emerging diseases, multiple drug resistance, anti-vaccination movement

Indeks Autorów

Blachut D.	102, 113
Cieślik B.	162
Dewalska A.	79
Gromadzka G.	125
Jałonica E.	125
Joško-Ochojska J.	35
Kosowska K.	140
Kostka A.	195, 211, 236
Krawiec M.	35
Krzyżak K.	35
Kubik H.	35
Kuciel J.	24
Lau K.	35
Misiak M.	125
Morawiec B.	102, 113
Musioł M.	140
Opiełka P.	79
Papis M.	66
Pawlak Sz.	35
Pilarz Ł.B.	46
Popielarska E.	94
Przywara-Chowaniec B.	102, 113
Rombel-Bryzek A.	79
Sakson-Obada O.	173
Śliwka J.	35
Tomańska A.	9
Wierzyk A.	35
Wylaż M.	24
Zalewska M.	185
Zembala-John J.	35
Zera A.	140