

WSPÓŁCZESNE PROBLEMY MEDYCYNY I OCHRONY ZDROWIA STRATEGIE, TRENDY I PERSPEKTYWY

TOM 2



Redakcja:
Alicja Danielewska, Kinga Kalbarczyk

Lublin 2023

**Współczesne problemy medycyny
i ochrony zdrowia – strategie,
trendy i perspektywy. Tom 2**

Współczesne problemy medycyny i ochrony zdrowia – strategie, trendy i perspektywy. Tom 2

Redakcja:
Alicja Danielewska
Kinga Kalbarczyk

Lublin 2023

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

Recenzentami niniejszej monografii byli:

- prof. dr hab. Joanna Golec
- prof. dr hab. Anna Goździcka-Józefiak
- dr hab. inż. Julita Kulbacka, prof. UMW
- prof. dr hab. Jolanta Rzymowska
- dr hab. Anna Matuszewska
- dr n. o zdr. Mariola Janiszewska
- dr Cecylia Jendyk
- dr n. med. Arkadiusz Koszarny
- dr n. med. Robert Łuczyk
- dr n. farm. Agnieszka Marzec
- dr n. med. Łukasz B. Pilarz
- dr Marta Rawińska
- dr n. med Magdalena Skórzewska

Wszystkie opublikowane rozdziały otrzymały pozytywne recenzje.

Skład i łamanie:

Monika Maciąg

Projekt okładki:

Marcin Szklarczyk

Korekta:

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

ISBN 978-83-67881-31-9

Wydawca:

Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.

ul. Głowackiego 35/341, 20-060 Lublin

www.wydawnictwo-tygiel.pl

Spis treści

Alicja Nasiłowska-Barud, Małgorzata Barud

Zaburzenia psychosomatyczne u pacjentów z cukrzycą typu 2 – diagnoza i terapia..... 7

Anna Kaczmarska, Dawid Pajor

Obniżone libido u kobiet, etiologia i leczenie farmakologiczne..... 15

Jakub Sulima, Kamil Górecki, Aleksandra Kępczyńska, Radosław Karaś, Julia Barzyk,
Tomasz Lepich

GERD w ciąży – profilaktyka i leczenie 25

Aleksandra Żołyńskiak-Brzuchacz, Edyta Barnaś, Dorota Bartusik-Aebisher

Znaczenie terapii fotodynamicznej w leczeniu schorzeń narządu rodnego..... 37

Ewa Jachymczyk, Wioletta Szcześniak, Monika Szpringer

Jakość życia mężczyzn z nietrzymaniem moczu po chirurgicznym zabiegu usunięcia
raka stercza..... 46

Magdalena Stawiarz

Mierzalna choroba resztkowa w ostrej białaczce szpikowej 62

Katarzyna Kostelecka, Łukasz Bryliński, Filip Woliński, Miłosz Smyk, Jan Biłogras,
Jacek Baj

Potencjalna rola miRNA w diagnostyce i leczeniu raka żołądka 69

Bożena Latała, Małgorzata Berwecka, Tomasz Maicki, Magdalena Wilk-Frańczuk

Równowaga oraz metody jej oceny u pacjentów po artroplastyce biodra..... 76

Bożena Latała, Małgorzata Berwecka, Tomasz Maicki, Magdalena Wilk-Frańczuk

Ocena funkcjonalna pacjenta po artroplastyce biodra..... 90

Żaneta Wypych, Izabela Oleś

Zastosowanie nowoczesnej terapii ENF (*electro-neuro-feedback*) w dolegliwościach
bólowych pięty po usunięciu ostrogi piętowej – opis przypadku..... 104

Patrycja Borecka

Aktualne spostrzeżenia dotyczące wybranych aspektów patogenezy spondyloartropatii
zapalnej i nieswoistego zapalenia jelit..... 111

Robert Sobkowiak, Renata Rucińska-Sobkowiak Nicień <i>Caenorhabditis elegans</i> jako organizm modelowy w badaniach nad chorobą Alzheimera	125
Iwona Sergiel Przeciwwirusowa aktywność flawonoidów względem koronawirusów	138
Łukasz Marczyk, Bartłomiej Cytla, Marcin Skorupa, Aleksandra Łach Charakterystyka transplantologii wybranych narządów w Polsce – problemy, wyzwania i propozycje rozwoju.....	149
Indeks Autorów	160

Zaburzenia psychosomatyczne u pacjentów z cukrzycą typu 2 – diagnoza i terapia

1. Wstęp

Dynamiczny rozwój cywilizacyjny, który nastąpił w XX wieku i nadal postępuje w wieku XXI, przyniósł wielkie przemiany w uprzemysłowieniu, logistyce, komunikacji i ekonomii. Dokonały się przeobrażenia w środowisku przyrodniczym i społecznym. Patrząc na ubiegłe stulecie możemy stwierdzić, że postęp cywilizacyjny wniósł zdecydowane zmiany w stylu życia. Ludność, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych, żyje dziś znacznie „szybciej”, pod stałą presją czasu, z nadmiarem obowiązków, przepracowywaniem się i brakiem czasu na odpoczynek, właściwą dietę, kontrolę własnego zdrowia. Ograniczeniu uległy relacje rodzinne i społeczne. Coraz powszechniej występują tzw. choroby cywilizacyjne. Do najczęściej pojawiających się i trapiących ludzkość chorób zalicza się: nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca z jej ostrą postacią zawałem serca, cukrzycę typu 1 i 2, zaburzenia metaboliczne oraz choroby nowotworowe. Wzrosła także liczba urazów wielonarządowych, a tym samym niepełnosprawności psychicznej i fizycznej [1].

Spośród wymienionych schorzeń cukrzyca typu 2 została uznana za chorobę cywilizacyjną, gdyż dane epidemiologiczne z ostatniego dwudziestolecia wskazują na jej nadmierny trend wzrostowy. Wyniki badania WOBASZ, przeprowadzonego w latach od 2002 do 2005, pokazują, że cukrzycę typu 2 w polskiej populacji stwierdzono u 7% mężczyzn i 6% kobiet w wieku od 20 do 74 lat. Badanie z 2013 roku przeprowadzone pod kierunkiem T. Zdrojewskiego wskazało, że 2,17 mln osób choruje na cukrzycę, w tym 1,22 mln kobiet oraz 0,96 mln mężczyzn. Stanowi to 5,6% łącznej liczby mieszkańców Polski. Dane prognostyczne przewidują, że w 2030 roku ponad 10% populacji naszego kraju będzie chorowało na cukrzycę. Jest to zatem bardzo niepokojący problem, który stoi przed medycyną i społeczeństwem [2, 3].

Cukrzyca typu 1 i 2 ma także swoje uwarunkowania psychosomatyczne, gdyż objawy psychopatologiczne stanowią część obrazu klinicznego. Oprócz dolegliwości somatycznych zmiany psychopatologiczne stanowią dodatkowy czynnik stresujący, wpływają na jakość życia pacjentów oraz na postrzeganie swojej choroby. Cukrzyca typu 1 ujawnia się w młodym wieku i powoduje konieczność ścisłego przestrzegania zaleceń lekarskich, a nierealizowanie ich powoduje szybkie wystąpienie objawów będących przyczyną zagrożenia życia. Zwykle chorzy są otoczeni wsparciem ze strony rodziny oraz osób bliskich i posiadają poczucie wewnętrznej kontroli nad sobą. Natomiast chorzy na cukrzycę typu 2 to ludzie dojrzały i utrwalonymi nawykami zachowania i żywienia, często obciążeni innymi chorobami. Dość często cukrzyca typu 2 zostaje wykryta przy okazji prowadzenia innych badań diagnostycznych. Nierzadko taka sytuacja sprawia, że chorzy skoncentrowani są na innej, ich zdaniem, zasadniczej chorobie,

¹ Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

² I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

a ujawnioną cukrzycę typu 2 traktują jak coś mało istotnego – jako konieczność „przyjmowania jeszcze jednej tabletki” [4].

Cukrzyca typu 2 występuje u osób w dojrzałym i podeszłym wieku, dlatego obserwuje się u nich zwiększoną częstość występowania zaburzeń psychicznych, pośród których wiele uwagi poświęca się: obniżeniu sprawności procesów poznawczych (kognitywnych), zmianom w strukturze osobowości, objawom depresji, niepokoju i lęku oraz zaburzeniom neurotycznym [2, 5].

2. Niektóre powikłania w cukrzycy

Życie z cukrzycą to towarzyszące poczucie nieuleczalności choroby, zagrożenie egzystencji, bezradność, czyli przewlekła sytuacja stresowa. Cukrzyca, jak żadna inna choroba przewlekła, angażuje chorego w proces leczenia. Konieczny jest uregulowany tryb życia, przestrzeganie diety, systematyczne posiłki, precyzyjne dawkowanie leków (insuliny), pomiary glikemii, umiarkowany wysiłek fizyczny. Niezbędne są badania okresowe, wizyty w poradni diabetologicznej, a nierzadko także hospitalizacje. Codzienne czynności podporządkowane są chorobie, co przyczynia się do zubożenia zainteresowań i relacji interpersonalnych. Osoby chore na cukrzycę często nie potrafią zapewnić sobie odpowiedniej organizacji swoich działań lub też po prostu brak im motywacji.

Największe obawy wśród chorych na cukrzycę budzą powikłania, które okaleczają, prowadzą do utraty niezależności i naruszają poczucie bezpieczeństwa. Potwierdzają to badania przeprowadzone przez Krzyżkowiaka i wsp. oraz Kwisę i wsp., a opublikowane w latach od 2002 do 2005. Stwierdzenie obecności powikłań u każdego chorego na cukrzycę budzi lęk, złość, poczucie zagrożenia własnego życia, beznadziejność swojej sytuacji, brak kontroli nad przyszłością. Najbardziej dotkliwie przeżywają taką sytuację chorzy, którzy stosowali się do wszystkich zaleceń lekarskich, a mimo to wystąpiły u nich powikłania [5, 6].

Destrukcyjny wpływ powikłań na funkcjonowanie chorego w społeczeństwie przedstawili już pod koniec lat 90. poprzedniego wieku Jodzio i wsp., badając osoby chore na cukrzycę, u których wykonano amputację kończyny. Okazało się, że 25% badanych, mimo zadowalających wyników rehabilitacji, zaprzestało w krótkim czasie chodzenia, a kolejne 33% przebywało stale w domu, spędzając czas biernie. Można wnioskować, że amputacja kończyny przyczyniła się do wystąpienia u chorych kryzysu psychicznego z jego wszystkimi konsekwencjami [7, 8].

Jednym z najcięższych powikłań jest utrata wzroku, która pociąga za sobą całkowite pozbawienie niezależności oraz niemożność pracy zawodowej. Konsekwencją tego jest obserwowany wysoki poziom lęku i depresji u osób z retinopatią cukrzycową. Podobne obserwacje dotyczą chorych z nefropatią [7].

3. Zaburzenia poznawcze w cukrzycy typu 2

Wśród chorych na cukrzycę typu 2 obserwuje się zwiększoną częstość występowania zaburzeń procesów poznawczych (kognitywnych), objawów lękowych i depresyjnych. Badania psychologiczne oceniające poziom funkcjonowania tych procesów u chorych z cukrzycą typu 2 przeprowadzane są zwykle u osób powyżej 65. r.ż. Wyniki wskazują, że pacjentów tych cechuje spowolnienie psychoruchowe, ogólne spowolnienie procesów myślowych, osłabienie zdolności poznawczych [9].

Cukrzyca typu 2 powoduje zaburzenia: pamięci krótkotrwałej, słownej i operacyjnej, efektywności procesów uwagi, zwłaszcza jej selektywności, fluencji słownej, funkcji kojarzeniowych i wykonawczych. Pogorszeniu ulega zdolność do uczenia się, tj. płynność wypowiedzi, rozumienie słów, orientacja w przestrzeni, zdolność do planowania, organizowania i przeprowadzania bardziej złożonych działań. Osłabiona jest umiejętność modyfikacji podjętych czynności przy zmieniających się warunkach. Zwykle dynamika zmian procesów poznawczych jest powolna i w czasie od 3 do 5 lat można zaobserwować stopniowe narastanie deficytów. W początkowym okresie choroby zaburzenia nie upośledzają codziennego funkcjonowania, jednak mogą pojawiać się trudności w sytuacjach złożonych, wymagających planowania, rozwiązywania problemów i plastycznego dostosowywania się do zmieniających się warunków [10, 11].

Zachorowanie na cukrzycę jest sytuacją stresogenną, gdyż jest to choroba przewlekła i z racji tego jest źródłem ciągłego stresu związanego z zaburzeniem zdrowia. Ponadto nakłada na osobę chorującą konieczność utrzymywania ciągłego rygoru, tj. ciągłej terapii z jej wszystkimi konsekwencjami. W przypadku cukrzycy typu 2 jest to konieczność: systematycznej kontroli poziomu glikemii, utrzymywania właściwej diety i regularnego spożywania posiłków, przestrzegania odpowiedniej liczby godzin snu, utrzymywania aktywności fizycznej, czyli prowadzenia tzw. kontrolowanego stylu życia, a także bycia świadomym powikłań, które mogą się pojawić. Choroba daje swego rodzaju stygmatyzację i stanowi przeszkodę utrudniającą realizację planów. Może być (i najczęściej jest) przyczyną obniżenia lub utraty zdolności radzenia sobie. Jeśli cukrzyca typu 2 towarzyszą powikłania w postaci nefropatii, retinopatii, stopy cukrzycowej, uszkodzenia naczyń krwionośnych itp., stanowi to ogromne obciążenie psychiczne dla chorego i może doprowadzić do pojawienia się objawów obniżonego nastroju i depresji.

Badania prospektywne przeprowadzone w czterech ośrodkach w Japonii i USA, a przeanalizowane przez Anderson i wsp., wskazały, że depresja dwukrotnie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [12].

4. Objawy depresyjno-lękowe i neurotyczne u chorych z cukrzycą typu 2

Depresja ma istotny wpływ na przebieg cukrzycy. Osoby z objawami depresji częściej zaniedbują stosowania zaleconego leczenia, kontrolowania glikemii, przyjmowania leków, przestrzegania zasad diety i aktywności fizycznej. Badania naukowe wskazują, że objawy depresyjne częściej występują u seniorów, osób gorzej wykształconych, o niższym statusie ekonomicznym i społecznym, samotnych, owdowiałych, rozwiedzionych oraz u kobiet żyjących w separacji. Pacjenci z objawami depresji częściej pozostają w domach, prowadzą siedzący tryb życia. Ich dieta jest bogata w nasycone kwasy tłuszczowe i węglowodany proste, zaś uboga w warzywa i owoce. Taki sposób odżywiania się prowadzi do zaburzeń gospodarki lipidowej, nadwagi i otyłości. Biorąc pod uwagę powyższe, zarówno cukrzyca typu 2, jak i depresja są uwarunkowane poprzez czynniki behawioralne i społeczne [13, 14].

Zależność pomiędzy depresją a cukrzycą przebiega dwukierunkowo. Z jednej strony obecność depresji zwiększa prawie dwukrotnie ryzyko wystąpienia w przyszłości cukrzycy typu 2, z drugiej – u chorych na cukrzycę depresja występuje wielokrotnie częściej. Objawy depresyjne wpływają na gorszy przebieg cukrzycy. Chorzy mają większe trudności z kontrolą glikemii, nie stosują się do zaleceń dotyczących przyjmowania leków, diety, zmiany stylu życia [15-19].

Kolejnym problemem w funkcjonowaniu psychicznym chorych z cukrzycą typu 2 są zaburzenia lękowe, które dotychczas były przedmiotem nielicznych badań. Istniejące doniesienia wskazują, że wśród tych chorych zaburzenia lękowe występują równie często jak zaburzenia depresyjne. Badania przeprowadzone w latach 80. ubiegłego wieku przez autorkę niniejszego opracowania (jako jedne z pierwszych w polskich warunkach) wśród 70 chorych na cukrzycę typu 1 i 2 wskazały, że chorzy ujawnili wysoki poziom niepokoju i lęku, wysokie napięcie neurotyczne oraz obniżony nastrój w kierunku depresji. Badani prezentowali cechy osobowości neurotycznej: obniżony poziom integracji osobowości, obniżoną tolerancję na frustrację, nadmierny samokrytycyzm, otwartość na przyjmowanie pomocy od innych [20].

Wielu badaczy wskazuje na bardzo częste występowanie lęku i depresji u pacjentów z cukrzycą typu 2 [12, 16, 19].

Także badania I. Kocemby przeprowadzone wśród 66 chorych kobiet z cukrzycą wykazały, że chore te charakteryzuje obniżone samopoczucie, przygnębiony nastrój połączony z lękiem i poczuciem winy, prowadzący do zaniżonej samooceny. Autorka podkreśliła, że pacjentki otrzymujące diagnozę cukrzycy typu 2 zdają sobie sprawę, iż jest to choroba nieuleczalna, która niesie ze sobą zagrożenie zdrowia i życia, i z takim obciążeniem psychicznym muszą dalej funkcjonować. Otrzymanie przez chorego rozpoznania przewlekłej choroby, jaką jest cukrzyca typu 2, wywołuje uogólniony lęk. Wzrasta on jeszcze wraz z poznaniem zasad i konieczności systematycznego leczenia, a także świadomości, że cukrzyca będzie towarzyszyła choremu do końca życia. Chory przeżywa niepokój i lęk przed niemożnością poradzenia sobie z codziennymi wydarzeniami i problemami, przed koniecznością zmiany dotychczasowego stylu życia. Narasta wówczas strach, niepokój i lęk przed tym, co dotychczas dla chorego było nieznanne [15].

Lęk z uogólnionego może przybrać postać lęku panicznego (fobicznego). Do najczęściej występujących fobii u chorych z cukrzycą należą agorafobia i fobia społeczna. Pacjent boi się samodzielnie opuszczać dom, najczęściej w obawie przed nagłym obniżeniem się poziomu glukozy, ale niejednokrotnie boi się również zostać sam w domu. Sprawia to, że osoby chore na cukrzycę mogą czuć się gorsze i niewłaściwie przystosowane (niskie poczucie własnej wartości). Przeżywają lęk przed kontaktami z ludźmi i unikają sytuacji społecznych (lęk społeczny), zwłaszcza takich, w których należy pokazać się w jak najlepszym świetle. Lęk i obawy odnoszą się do tego, by w trakcie trwania kontaktów z innymi nie pojawiły się objawy somatyczne zauważalne przez otoczenie, jak np.: nadmierne pocenie się, drżenie ciała, suchość w ustach, osłabienie czy omdlenie. Lęk przed ludźmi wiąże się zarówno z niskim poczuciem własnej wartości, jak i z przeświadczeniem o swoim nieprzystosowaniu. W kontaktach z osobami bliskimi chorzy na cukrzycę wskazują, że choroba zmieniła ich osobę i dotychczasowy styl życia. Codzienne życie jest skoncentrowane na obserwowaniu pojawiających się dolegliwości somatycznych, jak: osłabienie sił fizycznych, brak apetytu, trudności w zasypianiu i ospałość w ciągu dnia, drżenie, mrowienie kończyn dolnych, bóle mięśniowe w różnych częściach ciała. Dolegliwościom somatycznym towarzyszy uogólniony lęk przed tym, co może się wydarzyć z tego. Potęguje on jeszcze dolegliwości somatyczne. Chory może w przesadny sposób, ze zdenerwowaniem i irytacją, reagować na nowe wydarzenia, uskarżając się przy tym na uderzenia gorąca i zimna, nierówne bicie serca czy wzrost ciśnienia tętniczego [4, 13, 19].

Obserwacje kliniczne wskazują, że charakterystyczne dla chorych na cukrzycę typu 2 są zachowania nerwicowe. Mogą one polegać m.in. na dokonywaniu zbyt częstych pomiarów stężenia glukozy bądź też unikaniu pomiarów i złym ich odczytywaniu. Wykonywanie pomiarów najczęściej wiąże się z lękiem przed ukłuciem i odczuwaniem bólu. Kolejnym problemem jest też nadmierne spożywanie zakazanych produktów, czyli nieprzestrzeganie zasad diety. Ponadto zaburzenia nerwicowe u chorych na cukrzycę typu 2 mogą wynikać z obsesyjnych myśli związanych z koniecznością regularności przyjmowania leków i dokonywania pomiarów stężenia glukozy, czyli potrzeby ciągłej perfekcyjnej kontroli. Obsesyjne myśli wywierają silny nacisk na chorego, który odczuwa przymus w podejmowaniu działań, nie pozwalają także na odreagowanie [15, 20].

Bardzo często członkowie najbliższej rodziny ponaglają chorego do systematycznej kontroli, stosowania diety, wizyt w poradni diabetologicznej oraz uprawiania wysiłku fizycznego. Nadmierny nadzór i mobilizowanie chorego może być przyczyną złości, buntu i agresji kierowanej do najbliższych. Taka sytuacja może przyczynić się do reakcji stresowych i trudności adaptacyjnych [20, 21].

5. Pomoc psychologiczna chorym z cukrzycą typu 2

Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą oraz nieuleczalną i, jak każda choroba przewlekła, w swoisty sposób zmienia sytuację życiową pacjenta. Spowodowane jest to wieloma czynnikami, m.in. koniecznością wprowadzenia wielu zmian w dotychczasowych zachowaniach, pracy zawodowej, sytuacji rodzinnej i społecznej. Cukrzyca najczęściej wpływa także na pogorszenie się sytuacji życiowej chorego. Jeśli towarzyszą jej powikłania, stanowi ogromne obciążenie psychiczne dla pacjenta i jego rodziny. Dlatego też chorzy wymagają pomocy psychoterapeutycznej. Należy zaznaczyć, że w zespołach terapeutycznych oddziałów i poradni diabetologicznych powinno istnieć miejsce dla psychologa klinicznego, który obejmie chorych profesjonalną pomocą i terapią psychologiczną.

Jedną z najczęściej stosowanych terapii psychologicznych jest psychoterapia wspierająca i podtrzymująca. Psychoterapia wspierająca jest rodzajem działania psychoterapeutycznego skoncentrowanego na aktualnych problemach chorego. Polega na przepracowaniu codziennych doświadczeń. Ma ona na celu rozpoznawanie stanów psychicznych chorego i kształtowanie umiejętności konstruktywnego radzenia sobie z trudnymi emocjonalnie przeżyciami. Stosowana jest najczęściej u osób, które znajdują się w sytuacjach naruszających ich równowagę psychiczną i potrzebują wsparcia, by do niej powrócić. Jest to np. sytuacja choroby, obniżonego nastroju, niepowodzenia działalności naukowej. Psychoterapeuta wspólnie z pacjentem dokonuje analizy sytuacji i wspiera go w dążeniu do równowagi, wzmacnia jego zasoby psychiczne. Psychoterapia wspierająca może być formą krótkiego lub długoterminowego oddziaływania, w zależności od chęci przyjmowania pomocy ze strony pacjenta oraz od przebiegu i wyników udzielanej pomocy.

Psychoterapia podtrzymująca polega na redukowaniu nasilenia objawów chorobowych i ma charakter pomocniczy. Jest formą porad psychoterapeutycznych, jak należy funkcjonować, by zmniejszyć pojawiające się problemy. Psychoterapeuta stara się przystosować pacjenta do zaistniałej sytuacji, tj. choroby przewlekłej (cukrzycy typu 2), jako życiowej sytuacji, ale dla niego nowej. Stara się pracować nad zredukowaniem niepokoju i lęku. Stosuje techniki psychoterapeutyczne w celu wypracowania nowych adaptacyjnych sposobów funkcjonowania psychicznego, wzmacniając jego zasoby psychiczne.

Ten rodzaj udzielanej pomocy psychoterapeutycznej pozwala pacjentowi na rozpoznanie kolejnych schematów działania, które pomogą mu w pokonywaniu trudności i problemów życiowych. Wspólnie z psychoterapeutą chory opracowuje plan działania. Psychoterapia podtrzymująca nie stara się wpłynąć na zmianę osobowości chorego, lecz dostarcza zrozumienia i pomocy takiej osobowości, jaka istnieje. Podkreśla ona pozytywne cechy, prowadzi do pozytywnego myślenia i zaufania do własnych sił. Pomaga w radzeniu sobie z bieżącymi problemami.

Kolejną stosowaną metodą jest psychoterapia poznawczo-behawioralna. Terapeuta wychodzi z założenia, że zachowanie i emocje człowieka wynikają z wyuczonego schematu reagowania na otaczający świat i sytuacje, które napotykamy w życiu. To, w jaki sposób interpretujemy otaczającą nas rzeczywistość, nie musi być dla nas korzystne. Należy oduczyć się niepożądanych schematów myślowych i zastąpić je innymi, bardziej pożądanymi. Podczas psychoterapii poznawczo-behawioralnej terapeuta stara się wpłynąć na procesy poznawcze pacjenta tak, by zmienić jego funkcjonowanie i zachowania w sferze behawioralnej. Pracuje nad rozpoznaniem błędnych przekonań, a potem zastępuje je nowymi, bardziej korzystnymi i adekwatnymi. Przez zmianę dezadaptacyjnego sposobu myślenia należy uzyskać zmianę nastroju i zachowania. Należy błędne sposoby myślenia zastąpić realistycznym i efektywnym myśleniem, odczuwaniem, a także nauczyć się użytecznych sposobów zachowań [22, 23].

Zalecane jest również stosowanie terapii relaksacyjnej, techniki odreagowywania przy odpowiednio dobranym podkładzie muzycznym, jak trening autogenny Schultza, Jacobsona i inne, a ponadto utrzymywanie kontaktów ze stowarzyszeniami i klubami diabetyków [23, 24].

6. Wnioski

Cukrzyca jest chorobą, która może powodować różne powikłania narządowe. Warto jednak pamiętać, że wywołuje ona nie tylko dolegliwości somatyczne, ale stanowi także poważny problem psychiczny. Wielu pacjentów zmagających się z cukrzycą wymaga nie tylko leczenia i opieki diabetologicznej, ale także opieki i pomocy psychologicznej.

Zasadne jest zatem zorganizowanie pomocy psychologicznej i objęcie profesjonalną pomocą chorych z cukrzycą typu 2, u których wystąpiły cechy obniżonego nastroju aż do nastroju depresyjnego, objawy niepokoju i lęku oraz tendencje do izolacji od środowiska społecznego.

Brak pomocy psychologicznej może być przyczyną narastających trudności adaptacyjnych do choroby i otoczenia, w którym chorzy z cukrzycą typu 2 funkcjonują, tj. do środowiska rodzinnego, do zespołów leczących, środowiska zawodowego. Może spowodować zniechęcenie do leczenia oraz nasilić objawy poczucia braku sensu życia, braku sensu dalszej egzystencji.

Literatura

1. Nowakowski A., *Epidemiologia cukrzycy*, Diabetologia Praktyczna, 4, 2002, s. 181-185.
2. Drygas S., Bielecki W., Kozakiewicz K., Pająk A., Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Piotrowski W., Tykarski A., *Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badania Stanu Zdrowia Ludności – WOBASZ*, [w:] Kopeć G., Jankowski P., Pająk A., Drygas W., *Epidemiologia i prewencja chorób układu krążenia*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, s. 41-56.
3. Sieradzki J., Koblak T., Nazar M., *Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005*, Diabetologia Praktyczna, 9(3-4), 2008, s. 132-139.

4. Sieradzki J. (red.), *Cukrzyca. Kompendium*, Via Medica, Gdańsk 2009, s.559-578.
5. Krzyżkowiak W., Kuczerowski R., Landowski Z., Łaz R., *Symptomatologia depresyjna wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu cukrzycy*, Medycyna Metaboliczna, 3, 2002, s. 19-23.
6. Kwissa Z., *Depresja u osób z cukrzycą – spojrzenie psychologa*, Medycyna Metaboliczna, 1, 2005, s. 87-89.
7. Jodzio K., Przeździak M., Taraszkiewicz W., Szymczak J., Korzon-Burakowska A., Bielaszewski M., Matuszewska S., *Ocena wybranych zmiennych osobowościowych u osób po amputacjach w przebiegu cukrzycy*, Diabetologia Polska, 6(1), 1999, s. 46-50.
8. Needham W.E., Eldridge L.S., Harabedian B., Crawford D.G., *Blindness, diabetes and amputation: Alleviation of depression and pain through thermal biofeedback therapy*. Journal of Visual Impairment & Blindness, 87(9), 1993, s. 368-371.
9. Talarowska M., Florkowski A., Orzechowska A., Wysokiński A., Zboralski K., *Funkcjonowanie poznawcze chorych na cukrzycę typu 1 i 2*, Diabetologia Praktyczna, 9(5), 2008, s. 201-208.
10. Chmiel-Perzyńska I., Derkacz M., Schabowski J., *Czy ośrodkowe powikłania cukrzycy mogą przyczynić się do złego wyrównania metabolicznego choroby?* Forum Medycyny Rodzinnej, 2(4), 2008, s. 314-318.
11. Derkacz M., Chmiel-Perzyńska I., Marczewski K., *Zaburzenia funkcji poznawczych w cukrzycy*, Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 15(2), 2009, s.191-201.
12. Anderson R.J., Freedland K.E., Clouse R.E., Lustman P.J., *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis*, Diabetes Care, 24(6), 2001, s. 1069-1078.
13. Junik R., *Związek między depresją a cukrzycą*, Diabetologia Praktyczna, 5(3), 2004, s. 143-145.
14. Dziedzic B., Sienkiewicz Z., Lenczuk-Gruba A., Kobos E., Fidecki W., Wysokiński M., *Prevalence of depressive symptoms in the elderly population diagnosed with type 2 diabetes mellitus*, International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(10), 2020, s. 1-9.
15. Kocemba I., *Osobowość pacjentek z cukrzycą typu 2*, Acta Universitatis Lodzianensis. Folia Psychologica, 7, 2003, s. 77-85.
16. Mućko P., Kokoszka A., Skłodowska Z., *Porównanie stylów radzenia sobie z chorobą, występowania objawów depresyjnych i lękowych oraz lokalizacji poczucia kontroli u chorych na cukrzycę typu 1 i 2*, Diabetologia Praktyczna, 5, 2005, s. 240-249.
17. Tareen R.S., Tareen K., *Psychological aspects of diabetes management dilemma of diabetes distress*, Translational Pediatrics, 4, 2017, s. 383-396.
18. Darwish L., Beroncal E., Sison m. V., Swardfager W., *Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives*, Diabetes Metabolic Syndrome Obesity – Target and Therapy, 11, 2018, s. 333-343.
19. Karla S., Jena B.N., Yeravdekar R., *Emotional and psychological needs of people with diabetes*, Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 22(5), 2018, s. 696-704.
20. Nasiłowska-Barud A., *Niektóre psychosomatyczne problemy u chorych z cukrzycą*, Wiadomości Lekarskie, 41, 1988, s. 1421-1426.
21. Mooy J.M., de Vries H., Grootenhuis P.A., Bouter L.M., Heine R.J., *Major stressful life events in relation to prevalence of undetected type 2 diabetes: The Hoorn Study*, Diabetes Care, 23(2), 2000, s. 197-201.
22. Kratochwil S., *Podstawy psychoterapii*, Zys i S-ka, Poznań 2003, s. 77-201.
23. Czabała J. Cz., *Czynniki leczące w psychoterapii*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1997, s. 119-236.
24. Frankl V.E., *Psychoterapia dla każdego*, Instytut Wydawniczy PAX, Warszawa 1978, s. 49-157.

Zaburzenia psychosomatyczne u pacjentów z cukrzycą typu 2 – diagnoza i terapia

Streszczenie

Postęp w uprzemysłowieniu, ekonomii, informatyce i logistyce, który dokonał się w ostatnim stuleciu, przyczynił się do rozwoju wielu chorób uznawanych za schorzenia cywilizacyjne. Najczęściej zalicza się do nich choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby nowotworowe, udary ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia metaboliczne, w tym cukrzycę typu 1 i 2. Wskutek doznawanych urazów wzrosła także liczba osób z niepełnosprawnością fizyczną i psychiczną.

Nierozpoznana cukrzyca typu 2, zwłaszcza w pierwszym okresie, i nieleczona bądź leczona nieprawidłowo (tzw. „ukryty wróg”) może być przyczyną rozwoju wielu chorób, jak: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, otyłość, nefropatia, retinopatia cukrzycowa, angiopatia ośrodkowego układu nerwowego.

Cukrzyca typu 2 ma swoje uwarunkowania psychosomatyczne. Występuje u osób w dojrzałym i podeszłym wieku, dlatego też obserwuje się u nich zwiększoną częstość występowania zmian w funkcjonowaniu psychicznym. Najczęściej pojawiają się: obniżenie sprawności procesów poznawczych (kognitywnych), zmiany w strukturze osobowości, objawy depresji, niepokoju i lęku, poczucie zagrożenia własnej egzystencji oraz zaburzenia neurotyczne.

Choroby przewlekłe, do których zaliczana jest także cukrzyca, są źródłem ciągłego stresu, ponieważ zmuszają pacjenta do utrzymywania rygoru – terapii i kontroli. Przewlekła choroba może doprowadzić do pojawienia się objawów obniżonego nastroju, depresji i zaburzeń lękowych.

W pracy zostały omówione zaburzenia procesów poznawczych najczęściej występujące u osób z cukrzycą typu 2, jak: spowolnienie procesów myślowych, osłabienie zdolności poznawczych, zaburzenia pamięci krótkotrwałej, słownej i operacyjnej, koncentracji uwagi, fluencji słownej, pogorszenie zdolności do uczenia się, planowania, organizowania oraz modyfikacji swoich zachowań przy zmieniających się warunkach. Przedstawione zostały również zasady udzielania pacjentom pomocy psychologicznej i pomocy psychoterapeutycznej, jak: terapia wspierająca, podtrzymująca i behawioralno-poznawcza.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, depresja, lęk, neurotyzm, psychoterapia

Psychosomatic disorders in patients with type 2 diabetes – diagnosis and therapy

Abstract

Progress in industrialization, economics, information technology and logistics that has taken place in the last century has contributed to the development of many diseases considered to be diseases of civilization. The most common include cardiovascular diseases, cancer, strokes of the central nervous system, and metabolic disorders, including type 1 and type 2 diabetes. As a result of injuries, the number of people with physical and mental disabilities has also increased.

Undiagnosed type 2 diabetes, especially in the first stage, and untreated or treated incorrectly, the so-called „hidden enemy” may cause the development of many diseases, such as: hypertension, ischemic heart disease, obesity, nephropathy, diabetic retinopathy, angiopathy of the central nervous system.

Type 2 diabetes has its psychosomatic conditions. It occurs in mature and elderly people, which is why an increased frequency of changes in mental functioning is observed in them. The most frequently observed symptoms include: decreased efficiency of cognitive processes, changes in personality structure, symptoms of depression, anxiety and fear, a sense of threat to one’s own existence and neurotic disorders.

Chronic diseases, which also include diabetes, are a source of constant stress because they force the patient to maintain constant rigor – therapy and control. Chronic disease may lead to symptoms of low mood, depression and anxiety disorders.

The review will discuss the cognitive disorders most common for people with type 2 diabetes, such as: slowing down of thought processes, weakening of cognitive abilities, disorders of short-term, verbal and operational memory, concentration of attention, verbal fluency, deterioration of the ability to learn, plan, organize and modifying their behavior in changing conditions. The principles of providing patients with psychological help and psychotherapeutic help will also be discussed, such as: supportive therapy, maintenance therapy and behavioral-cognitive therapy.

Keywords: type 2 diabetes, depression, anxiety, neuroticism, psychotherapy

Obniżone libido u kobiet, etiologia i leczenie farmakologiczne

1. Wprowadzenie

Termin libido początkowo był używany w teorii psychoanalitycznej, gdzie Zygmunta Freud używał go w odniesieniu do energii popędu seksualnego. Aktualnie libido rozumiane jest również jako pragnienie aktywności seksualnej lub pożądanie. Można je przypisać trzem podstawowym wymiarom: biologicznemu, motywacyjno-afektywnemu i poznawczemu [1]. Stanowi ono, obok pragnienia snu i apetytu, nieodłączny instykt kluczowy dla ludzkiego istnienia i odgrywa istotną rolę w zachowaniu gatunku.

Zidentyfikowano szereg potencjalnych czynników przyczyniających się do obniżania popędu seksualnego, odzwierciedlających wzajemne oddziaływanie czynników neurobiologicznych i psychospołecznych. Libido różni się u poszczególnych osób i podczas życia może ulegać zmianom. Dodatkowo warto zauważyć, że popęd seksualny spada stopniowo wraz z wiekiem, co jest związane ze spadkiem estrogenu oraz testosteronu. Zgodnie z dominującą teorią pożądanie seksualne jest regulowane w mózgu poprzez równowagę między czynnikami hamującymi (serotonina, prolaktyna i opioidy) i pobudzającymi (dopamina, estrogen, progesteron i testosteron). Istnieje hipoteza, że spadek pożądania seksualnego może wynikać ze zmniejszonego poziomu aktywności pobudzającej, zwiększonego poziomu aktywności hamującej lub kombinacji obu tych mechanizmów [2]. W zależności od wieku oraz etapu reprodukcyjnego, na jakim znajduje się kobieta, różne czynniki mogą mieć wyraźny wpływ na pożądanie seksualne. Cykle menstruacyjne, stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, stany poporodowe, laktacje, zabiegi wycięcia jajników i histerektomii w różnym stopniu zmieniają popęd seksualny kobiet. Dysfunkcje seksualne u kobiet są silnie powiązane ze zmniejszoną satysfakcją fizyczną i emocjonalną oraz zmniejszonym poczuciem szczęścia, tym samym mają one ogromne znaczenie dla ogólnej jakości życia danej osoby. Celem pracy jest opisanie etiologii spadku libido u kobiet oraz metod leczenia farmakologicznego obniżonego pożądania seksualnego.

2. Fizjologia kobiecych funkcji seksualnych

Fizjologia pożądania seksualnego składa się z interakcji między hormonami płciowymi takimi jak testosteron oraz estrogeny, neuroprzekaźnikami, jak również ważną rolę przypisuje się czynnikom psychospołecznym. Popęd seksualny jest związany zarówno z układem limbicznym, jak i wyższymi obszarami korowymi mózgu.

¹ ania.kaczmarska@student.uj.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe Humanistyki Medycznej, kierunek lekarski, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, <https://www.cm-uj.krakow.pl/>.

² dawid.pajor@student.uj.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe Humanistyki Medycznej, kierunek lekarski, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, <https://www.cm-uj.krakow.pl/>.

2.1. Pobudzenie i hamowanie pożądania seksualnego: model podwójnej kontroli

Koncepcje pobudzenia i hamowania seksualnego mają istotne znaczenie w regulacji pożądania seksualnego i zachowań seksualnych. Model podwójnej kontroli sugeruje, że reakcje seksualne zależą od równowagi między mechanizmami hamującymi i pobudzającymi [3]. Istnieje hipoteza, że niski popęd seksualny wynika z obniżonej aktywności pobudzającej, zwiększonego poziomu hamowania lub obydwu. Przeprowadzone badania neuroobrazowe u kobiet z obniżonym pożądaniem seksualnym wykazały, że ośrodki odpowiedzialne za regulację libido znajdują się w obszarach korowych i podkorowych, takich jak: przyśrodkowy obszar przedwzrokowy, miejsce sinawe, jądro przykomorowe, brzuszny obszar nakrywkowy i jądro półleżące [4]. Wykazano również, że w przypadku spadku popędu seksualnego występuje zmniejszona aktywność w obszarach mózgu odpowiedzialnych za nie oraz pobudzenie regionów odpowiedzialnych za skupienie się na sobie i ocenę moralną [5].

2.1.1. Czynniki pobudzające pożądanie seksualne

Za jeden z podstawowych czynników biorących udział w modulacji pożądania seksualnego uznaje się dopaminę. Jest ona głównym neuroprzekaźnikiem odpowiedzialnym za motywację i pragnienie nagrody, w tym aktywność seksualną. Badania przeprowadzane na modelach zwierzęcych pokazują, że kluczową rolę w odczuwaniu popędu seksualnego pełnią neurony dopaminergiczne układu mezokortykolimbicznego, zlokalizowane w brzusznej obszarze nakrywki, natomiast za koordynację czuciowo ruchową, niezbędną do kopulacji, odpowiadają neurony układu istota czarna-prążkowie [6].

Innym neuroprzekaźnikiem wpływającym na libido jest noradrenalina. Neurony noradrenergiczne w mózgu tworzą układ neuroprzekaźnikowy, który po aktywacji wywiera wpływ na czujność, pobudzenie i układ nagrody. Noradrenalina zwiększa pobudzenie seksualne poprzez działanie na receptory β i α , które są zlokalizowane w wielu strukturach podkorowych [7].

Oprócz neurotransmiterów ważną rolę w modelowaniu pobudzenia seksualnego pełnią hormony steroidowe. Ich działanie polega między innymi na powodowaniu wzrostu stężenia wyżej wymienionych neuroprzekaźników, co działa pobudzająco na pożądanie seksualne. Badania na samicach szczurów wykazały, że estradiol zwiększa syntezę noradrenaliny w mózgu [8]. Testosteron i estradiol dzięki ułatwianiu uwalniania dopaminy i zwiększeniu jej dostępności skutkują zwiększeniem prawdopodobieństwa wywołania reakcji przez bodźce seksualne [2]. Testosteron uznawany jest za jeden z głównych steroidów płciowych mających wpływ na pożądanie i inicjację aktywności seksualnej. Nie wykazano jednak relacji między stężeniem krążącego testosteronu a pożądaniem seksualnym u kobiet. Badania przeprowadzone na kobietach w okresie menopauzy wykazały, że stężenie estradiolu było istotnie skorelowane z samodzielnie zgłaszanymi poziomami zarówno reaktywności seksualnej, jak i popędu seksualnego. Na podstawie tych wyników można wysunąć hipotezę, że spadek pożądania seksualnego u kobiet w okresie menopauzy jest przede wszystkim związany ze zmniejszeniem stężenia krążącego estradiolu, a nie ze spadkiem testosteronu [9].

Czynniki należącymi do pobudzającego ramienia modelu podwójnej kontroli są również neuropeptydy takie jak oksytocyna i α -MSH. Zauważono, że w przypadku obydwu płci krążący poziom oksytocyny zwiększa się podczas podniecenia seksualnego

i orgazmu [10]. Niektórzy naukowcy wysuwają hipotezę, że oksytocyna pełni istotną funkcję w regulacji myśli i fantazji seksualnych, które biorą udział w powstawaniu pożądania seksualnego oraz pomagają wywołać podniecenie [11]. Na podstawie badań przeprowadzonych na samcach szczurów udowodniono istnienie licznych sieci neuronalnych, w których wzajemne oddziaływanie dopaminy i oksytocyny pełni ważną rolę w powstawaniu erekcji. W przeciwieństwie do reakcji seksualnych mężczyzn, identyfikacja potencjalnego związku między centralnymi szlakami dopaminy i oksytocyny podczas kobiecych zachowań seksualnych nie została jeszcze objęta badaniami przedklinicznymi [12]. Na stężenie wyżej wymienionych peptydów wpływają również hormony steroidowe, co ma znaczenie kliniczne w przypadku leczenia kobiet w okresie menopauzy z obniżonym pożądaniem seksualnym, których objawy mogą być spowodowane niskim poziomem estradiolu.

2.1.2. Czynniki hamujące pożądanie seksualne

Do głównych czynników przyczyniających się do hamowania ramienia modelu podwójnej kontroli należą serotonina, prolaktyna, peptydy opioidowe, glutaminian oraz endokannabinoidy. Jako kluczowy inhibitor pobudzenia seksualnego wymienia się serotoninę. Nadmierna aktywność układu serotoninowego skutkuje dysfunkcjami seksualnymi, które są spowodowane nadmiernym tłumieniem pobudzającej aktywności neuronów dopaminergicznych. W zależności od aktywacji różnych receptorów serotoninowych obserwujemy różny wpływ serotoniny na pożądanie. Jest to w szczególności ważne, gdyż wykazano, że leki działające jako agoniści receptora 5-HT_{1A} odwracają dysfunkcje seksualne wywołane lekami przeciwdepresyjnymi, a problemy seksualne typowe w terapii SSRI wydają się być minimalne lub nieobecne w przypadku leków działających jako antagoniści receptora 5-HT_{2A}.

Funkcje seksualne zależą również od prolaktyny, lecz dokładne działanie tego hormonu na pobudzenie seksualne jest słabo zbadane. W większości badań zauważono, że hiperprolaktynemia powoduje dysfunkcje seksualne u kobiet, które można odwrócić poprzez normalizację poziomu prolaktyny [13]. Prawdopodobnie wysoki poziom prolaktyny u kobiet prowadzi do upośledzenia pożądania seksualnego w wyniku dysfunkcji jajników, lecz zauważono również występowanie obniżonego pożądania seksualnego w hiperprolaktynemii bez niedoboru steroidów gonadalnych [14].

Hamująca aktywność opioidów zależy od miejsca ich działania. W brzusznej obszarze nakrywki opioidy nasilają mezolimbiczną aktywację DA (dopaminy), natomiast w przyśrodkowym obszarze przedwzrokowym hamują uczucie pożądania seksualnego. Badania przeprowadzone na szczurach z użyciem antagonisty receptorów opioidowych, jakim jest nalokson, wykazały, że ich hamowanie obniża pożądanie seksualne i zachowanie u samic szczurów [15].

Obecność receptorów CB₁ w różnych strukturach mózgu sugeruje, że endokannabinoidy mają zdolność wpływania na zachowania seksualne poprzez wiele potencjalnych mechanizmów. Między innymi dzięki lokalizacji receptorów CB₁ w jądrze grzbietowym szwu oraz brzusznej obszarze nakrywki. Endokannabinoidy regulują synaptyczne uwalnianie zarówno dopaminy, jak i serotoniny. Pomimo badań potwierdzających rolę endokannabinoidów w patofizjologii seksualności – nie ustalono dotychczas dokładnej ich roli. Badania z użyciem egzogennych kannabinoidów wykazały różny wpływ na seksualność w zależności od dawki. U kobiet niski poziom spożycia konopi indyjskich

korzystnie wpływał na pobudzenie seksualne, podczas gdy ich duże spożycie było szkodliwe [16]. Podobny efekt stwierdzono ostatnio w badaniach przedklinicznych, w których niskie dawki endogennego kannabinoidu wpływały pozytywnie na określone aspekty zachowań seksualnych poprzez mechanizm za pośrednictwem receptora kannabinoidowego CB1, natomiast wyższe dawki hamowały go poprzez aktywację kanału TRPV1 [17].

3. Leki wpływające na popęd seksualny kobiet

Dysfunkcje seksualne u kobiet mogą być skutkiem terapii lekowych w przebiegu licznych schorzeń. Do najpopularniejszych leków powodujących zaburzenia popędu seksualnego u kobiet zalicza się leki przeciwdepresyjne, ale obniżone libido może być również skutkiem przyjmowania leków z grupy przeciwpsychotycznych, przeciwdrgawkowych, kardiologicznych, cytotoksycznych, a nawet gastrologicznych [18].

3.1. Zaburzenia libido wywołane lekami przeciwdepresyjnymi

Jednym z najczęstszych skutków ubocznych zgłaszanych przez kobiety podczas terapii lekami przeciwdepresyjnymi są problemy z pożądaniem seksualnym [19]. Największe ryzyko obniżenia libido występuje w przypadku terapii selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), natomiast leki o działaniu głównie noradrenergicznym, dopaminergicznym lub niemonoaminergicznym (np. mirtazapina, bupropion) powodują mniejsze dysfunkcje seksualne [20]. Istnieje kilka prawdopodobnych mechanizmów odpowiedzialnych za zjawisko opisywane w literaturze jako *post-SRSI sexual disorders*. Podejrzewa się, że długotrwałe stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny skutkuje trwałym obniżeniem poziomu i desensytyzacją receptorów 5HT1A oraz powoduje nasilenie transmisji serotoniny [21]. SSRI wpływają również na stężenie innych hormonów mających wpływ na pobudzenie seksualne poprzez hamowanie transmisji dopaminy w brzusznej obszarze nakrywki, a także powodują zaburzenia poziomu proopiomelanokortyny i melanokortyny [22].

Leczenie zaburzeń pożądania wywołanego lekami przeciwdepresyjnymi jest trudne. W przypadkach łagodnych zaburzeń metoda „obserwuj i czekaj” może przynieść efekty, gdyż w przypadku od 6% do 12% pacjentów dysfunkcje seksualne wywołane terapią SSRI ulegają osłabieniu [23]. Inną terapią, która może okazać się skuteczna w przypadku niektórych pacjentów, jest obniżenie dawki leku, lecz strategia ta wiąże się z ryzykiem nawrotu depresji [24]. Odstawienie leku przeciwdepresyjnego o krótkim okresie półtrwania przez okres od 1 dnia do 3 dni w tygodniu, określa się mianem „wakacji lekowych”. Metoda ta spowodowała osłabienie dysfunkcji seksualnych u niektórych pacjentów w badaniu przeprowadzonym na 30-osobowej grupie przyjmujących sertralinę i paroksetynę [25]. Należy jednak pamiętać, że w przypadku takiego postępowania istnieje ryzyko wystąpienia reakcji odstawienia bądź nawrotu depresji [19]. Nie zaleca się zmian na leki w obrębie tej samej grupy SSRI, natomiast zamiana SSRI na jeden z leków posiadających mniejsze ryzyko dysfunkcji seksualnych, takich jak: agomelatyna, bupropion, reboksetyna i moklobemid, może okazać się korzystna u niektórych pacjentów [26]. Najlepszą terapią wspomagającą w leczeniu dysfunkcji seksualnych u kobiet, wywołanych lekami przeciwdepresyjnymi, okazało się dodanie bupropionu w dawce 150 mg dwa razy na dobę [27].

3.2. Zaburzenia libido wywołane lekami przeciwpsychotycznymi

Kolejną grupą leków, których jednym ze skutków ubocznych jest obniżenie libido, są leki przeciwpsychotyczne. Istnieje kilka mechanizmów, które mogłyby tłumaczyć etiologię dysfunkcji seksualnych związanych ze stosowaniem tych leków, jednak największy wpływ przypisuje się ich zdolności do blokowania receptorów dopaminowych oraz wtórnego skutku tego działania, czyli zwiększonego stężenia prolaktyny [28]. Pomimo że nie jest pewne, czy dysfunkcje seksualne bezpośrednio wiążą się z hiperprolaktynemią, zwiększony poziom prolaktyny hamuje podwzgórzowe uwalnianie hormonu uwalniającego gonadotropinę, co skutkuje obniżeniem poziomu estrogenu u kobiet [29]. Do leków związanych z najwyższym ryzykiem hiperprolaktynemii należą leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, czyli risperidon oraz paliperidon, natomiast kwetiapina, zyprazydon i aripiprazol powodują niewiele seksualnych skutków ubocznych, co wynika z ich słabego wpływu na poziom prolaktyny [30]. W leczeniu hiperprolaktynemii wywołanej lekami przeciwpsychotycznymi zaleca się odstawienie lub zmniejszenie dawki leku przeciwpsychotycznego bądź zmianę na lek związany z mniejszym ryzykiem hiperprolaktynemii [31]. Inne metody obejmują dodanie do terapii uzupełniającego aripiprazolu, agonistów dopaminy, metforminy lub wywarów ziołowych [32].

3.3. Zaburzenia libido wywołane lekami kardiologicznymi

Większość badań, w których obserwowano wpływ leków kardiologicznych na funkcje seksualne, skupia się głównie wokół zaburzeń erekcji wśród mężczyzn. U kobiet wśród leków kardiologicznych wpływających na funkcje seksualne wymienia się głównie leki na nadciśnienie. Obecne dowody sugerują, że klonidyna, metyldopa, guanetydyna i rezerpina mogą skutkować obniżeniem libido. Wykazano również negatywny wpływ beta-blokerów na funkcje seksualne. W badaniu przeprowadzonym na grupie kobiet po menopauzie wykazano pozytywny wpływ na pożądanie seksualne w trakcie terapii antagonistą receptorów ATII – walsartanem, natomiast terapia beta-blokerem (atenololem) powodowała pogorszenie funkcji seksualnych, co może być związane z obserwowanym spadkiem testosteronu w osoczu podczas terapii tym lekiem [33].

3.4. Zaburzenia libido wywołane lekami przeciwpadaczkowymi

Do dysfunkcji seksualnych przyczynia się zarówno padaczka, jak i terapia lekami przeciwpadaczkowymi. Źródła podają, że zaburzenia pożądania i podniecenia seksualnego dotyczą od 30% do 60% kobiet z padaczką [34]. Podejrzewa się, że skutki uboczne leków przeciwpadaczkowych, takich jak fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, jest związany z faktem, iż są to leki induktory cytochromu P450, tym samym przyspieszają rozkład hormonów steroidowych w wątrobie i zmniejszają stężenie hormonów płciowych w surowicy [35]. Leki przeciwpadaczkowe mogą również wpływać na funkcje seksualne poprzez ich działanie na szlaki dopaminergiczne, serotonergiczne oraz zmniejszenie transmisji pobudzającej w centralnym systemie nerwowym [36]. W przypadku spadku libido w trakcie terapii karbamazepiną korzystna może okazać się zmiana leku na okskarbazepinę [37].

4. Leczenie zaburzeń libido

Leczenie zaburzeń libido u kobiet obejmuje podejście multidyscyplinarne, w tym leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne. Terapie psychologiczne, takie jak treningi umiejętności seksualnych, terapie poznawczo-behawioralne i terapia par, są jedną z głównych metod terapii w leczeniu hipolibidemii.

4.1. Terapia hormonalna

Androgeny są uznawane za ważne czynniki regulujące libido oraz podniecenie seksualne. W ciągu lat przeprowadzono wiele badań oceniających wpływ terapii testosteronem w połączeniu z estrogenem (lub bez) na funkcje seksualne kobiet [38]. Pomimo wielu wyników potwierdzających pozytywny wpływ testosteronu na pożądanie seksualne u kobiet po menopauzie – nie jest on zalecany w terapii obniżonego libido z powodu braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania [39]. Preferowaną drogą podania w przypadku terapii testosteronem (poza wskazaniami) są plastry transdermalne [40]. Do skutków ubocznych mogących wystąpić w trakcie takiej terapii należą: wzrost włosów w miejscu podania plastra, wirylizacja oraz trądzik [41]. Wpływ terapii testosteronem na libido u kobiet przed menopauzą nie jest jednoznaczny i wymaga dalszych badań [42].

Obok terapii androgenowej kolejną potencjalną możliwością w leczeniu zaburzeń pożądania seksualnego wydaje się być terapia estrogenem. Związana jest ona z wytwarzaniem okołooowulacyjnych poziomów krążącego estradiolu, co skutkuje zwiększeniem pożądania seksualnego u kobiet po menopauzie [38]. Najwięcej korzyści pod względem funkcji seksualnych można zauważyć w przypadku przezskórnej drogi podania estradiolu [43].

4.2. Flibanseryna

Flibanseryna, będąc agonistą postsynaptycznego receptora 5-HT_{1A} i antagonistą 5-HT_{2A}, działa na receptory serotoniny. Działanie takie prowadzi do wzrostu aktywności dopaminy i noradrenaliny oraz zmniejszenia aktywności serotoniny w szlakach mózgowych związanych z pożądaniem seksualnym [44]. Badania u kobiet przed menopauzą udowodniły, że dawka 100 mg zwiększała pożądanie seksualne, zmniejszała niepokój seksualny i zwiększała liczbę satysfakcjonujących spotkań seksualnych [5]. Skutki uboczne terapii flibanseryną są podobne do terapii SSRI i obejmują: senność, bóle i zawroty głowy oraz nudności [45]. Do poważniejszych działań niepożądanych należy hipotonia i omdlenia, szczególnie w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub stosowania inhibitorów CYP3A4 [46]. Z tego powodu zaleca się przyjmowanie tego leku wieczorem. Spożywanie alkoholu w trakcie terapii jest zakazane, ponadto lek jest przeciwwskazany u osób przyjmujących silne inhibitory CYP3A4 oraz z niewydolnością wątroby.

4.3. Bremelanotydy

Kolejnym lekiem, który został zaakceptowany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków do leczenia obniżonego poziomu libido w okresie przedmenopauzalnym, jest bremelanotydy [47]. Jest on agonistą receptora melanokortyny i, jak wykazano w badaniach przedklinicznych na samicach szczurów, stymuluje uwalnianie dopaminy [48]. Stosowany jest w iniekcjach podskórnych na około 45 minut przed planowanym stosunkiem płciowym. Do najczęstszych skutków ubocznych zgłaszanych podczas terapii należą nudności, zaczerwienienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz ból głowy [49].

5. Podsumowanie

Problemy z libido są coraz częściej zgłaszane podczas konsultacji ginekologicznych, dlatego podstawowe szkolenie seksuologiczne powinno być częścią rutynowego szkolenia ginekologicznego. W poszukiwaniu przyczyny obniżonego pożądania seksualnego biorą udział neuroprzekaźniki (dopamina, setonina, noradrenalina) oraz hormony płciowe (testosteron, estrogeny, progesteron, prolaktyna), dlatego tak ważne jest zrozumienie ich wzajemnych interakcji w celu odnalezienia przyczyny dysfunkcji seksualnej. Pomimo tego, że istnieje wiele dowodów na działanie osi mózgowych pobudzenia i hamowania seksualnego, nadal brakuje badań, które mogłyby potwierdzić stosowanie niektórych terapii w leczeniu obniżonego pożądania seksualnego. Podczas zbierania wywiadu z kobietą przyjmującą leki przeciwdepresyjne lekarz musi zachować czujność i zapytać pacjentkę, czy nie doświadcza skutków ubocznych podczas terapii lekami z grupy SSRI. W prawidłowej terapii obniżonego pożądania seksualnego u kobiet należy wziąć pod uwagę leczenie farmakologiczne bądź zachęcić pacjentkę do konsultacji z psychoseksuologiem – w przypadku podejrzenia tła psychicznego lub relacyjnego zgłaszanych zaburzeń.

Literatura

1. Graziottin A., *Libido: the biologic scenario*, Maturitas, 34, 2000, s. 9-16.
2. Clayton A.H., *The pathophysiology of hypoactive sexual desire disorder in women*, International Journal of Gynecology & Obstetrics, 110(1), 2010, s. 7-11.
3. Bancroft J., Graham C.A., Janssen E., Sanders S.A., *The dual control model: current status and future directions*, Journal of Sex Research, 46(2-3), 2009, s. 121-142.
4. Cacioppo S., *Neuroimaging of female sexual desire and hypoactive sexual desire disorder*, Sexual Medicine Reviews, 5(4), 2017, s. 434-444.
5. Pettigrew J.A., Novick A.M., *Hypoactive sexual desire disorder in women: physiology, assessment, diagnosis, and treatment*, Journal of Midwifery and Women's Health, 66(6), 2021, s. 740-748.
6. Giuliano F., Allard J., *Dopamine and sexual function*, International Journal of Impotence Research, 3, 2001, s. 18-28.
7. Berridge C.W., *Noradrenergic modulation of arousal*, Brain Research Reviews, 58(1), 2008, s. 1-17.
8. Pfaus J.G., *Pathways of sexual desire*, The Journal of Sexual Medicine, 6(6), 2009, s. 1506-1533.
9. Cappelletti M., Wallen K., *Increasing women's sexual desire: The comparative effectiveness of estrogens and androgens*, Hormones and Behavior, 78, 2016, s. 178-193.
10. Meston C.M., Frohlich P.F., *The neurobiology of sexual function*, Archives of General Psychiatry, 57(11), 2000, s. 1012-1030.
11. Cera N., Vargas-Cáceres S., Oliveira C., Monteiro J., Branco D., Pignatelli D., Rebelo S., *How relevant is the systemic oxytocin concentration for human sexual behavior? A systematic review*, Sexual Medicine, 9(4), 2021.
12. Baskerville T.A., Douglas A.J., *Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors: potential contributions to behavioral disorders*, Sexual Medicine, 16(3), 2010, s. 92-123.
13. Maseroli E., Verde N., Cipriani S., Rastrelli G., Alfaroli C., Ravelli S.A., Costeniero D., Sciarati R., Minnetti M., Petraglia F., Auriemma R.S., Nappi R.E., Maggi M., Vignozzi L., *Low prolactin level identifies hypoactive sexual desire disorder women with a reduced inhibition profile*, Journal of Endocrinological Investigation, 46(12), 2023, 46(12), s. 2481-2492.

14. Bancroft J., *The endocrinology of sexual arousal*, The Journal of Endocrinology, 186(3), 2005, s. 411-427.
15. Pfaus J.G., Kippin T.E., Coria-Avila G.A., Gelez H., Afonso V.M., Ismail N., Parada M., *Who, what, where, when (and maybe even why)? How the experience of sexual reward connects sexual desire, preference, and performance*, Archives of Sexual Behavior, 41(1), 2012, s. 31-62.
16. Gorzalka B.B., Hill M.N., Chang, S.C.H., *Male-female differences in the effects of cannabinoids on sexual behavior and gonadal hormone function*, Hormones and Behavior, 58(1), 2010, s. 91-99.
17. Androvicova R., Horacek J., Stark T., Drago F., Micale V., *Endocannabinoid system in sexual motivational processes: Is it a novel therapeutic horizon?* Pharmacological Research, 115, 2017, s. 200-208.
18. Błażejewska A., Strusiński J., Nowakowski A., Lew-Starowicz Z., *Klasyfikacja DSM-5 dla seksuologa*, Przegląd Seksuologiczny, 38, 2014, s. 3-15.
19. Rothmore J., *Antidepressant-induced sexual dysfunction*, Medical Journal of Australia, 212(7), 2020, s. 329-334.
20. Lorenz T., Rullo J., Faubion S., *Antidepressant-induced female sexual dysfunction*, Mayo Clinic Proceedings, 91(9), 2016, s. 1280-1286.
21. Csoka A.B., Szyf M., *Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology*, Medical Hypotheses, 73, 2009, s. 770-780.
22. Bala A., Nguyen H.M.T., Hellstrom W.J.G., *Post-SSRI sexual dysfunction: A literature review*, Sexual Medicine Reviews, 6(1), 2018, s. 29-34.
23. Montejó-González A.L., Llorca G., Izquierdo J.A., Ledesma A., Bousoño M., Calcedo A., Vicens E., *Fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients*, Journal of Sex & Marital Therapy, 23(3), 1997, s. 176-194.
24. Montejó A.L., Prieto N., de Alarcón R., Casado-Espada N., de la Iglesia J., Montejó L., *Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: A clinical approach*, Journal of Clinical Medicine, 8(10), 2019.
25. Rothschild A.J., *Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday*, American Journal of Psychiatry, 152, 1995, s. 1514-1516.
26. Panek E., Jasłowski D., Rzeszutko M., Raczkiwicz P., Panasiuk D., Skrętowicz M., Szponarowicz P., Snopkowski B., Korzec T., Sosnowski J., *Post-SSRI sexual dysfunction and SSRI induced sexual dysfunction – literature review*, Journal of Education, Health and Sport, 19(1), 2023, s. 64-72.
27. Taylor M.J., Rudkin L., Bullemor-Day P., *Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication*, Cochrane Database Syst Rev., 5, 2013.
28. McWaine D.E., Procci W.R., *Drug-induced sexual dysfunction*, Medical Toxicology, 3(4), 1988, s. 289-306.
29. Bostwick J.R., Guthrie S.K., Ellingrod V.L., *Antipsychotic-induced hyperprolactinemia*, Pharmacotherapy, 29(1), 2009, s. 64-73.
30. Gitlin M., *Sexual dysfunction with psychotropic drugs*, Expert Opinion Pharmacotherapy, 4(12), 2003, s. 2259-2269.
31. Ruscis M.M., *Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option*, American Journal of Health-System Pharmacy, 78(10), 2021, s. 862-871.
32. Lu Z., Sun Y., Zhang Y., *Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis*, Transl Psychiatry, 12(1), 2022.

33. Fogari R., Preti P., Zoppi A., Corradi L., Pasotti C., Rinaldi A., Mugellini A., *Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women*, American Journal of Hypertension, 17(1), 2004, s. 77-81.
34. Gutierrez M.A., Mushtaq R., Stimmel G., *Sexual dysfunction in women with epilepsy: role of antiepileptic drugs and psychotropic medications*, International Review of Neurobiology, 83, 2008, s. 157-167.
35. Yang Y., Wang X., *Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy*, Expert Opinion on Drug Safety, 15(1), 2016, s. 31-42.
36. Rathore C., Henning O.J., Luef G., Radhakrishnan K., *Sexual dysfunction in people with epilepsy*, Epilepsy & Behavior, 100, 2019.
37. Sachdeo R., Sathyan R.R., *Amelioration of erectile dysfunction following a switch from carbamazepine to oxcarbazepine: recent clinical experience*, Current Medical Research and Opinion, 21(7), 2005, s. 1065-1068.
38. Cappelletti M., Wallen K., *Increasing women's sexual desire: The comparative effectiveness of estrogens and androgens*, Hormones and Behavior, 78, 2016, s. 178-193.
39. Vegunta S., Kling J.M., Kapoor E., *Androgen Therapy in Women*, Journal of Women's Health, 29(1), 2019, s. 57-64.
40. Parish S.J., Simon J.A., Davis S.R., Giraldi A., Goldstein I., Goldstein S.W., Kim N.N., Kingsberg S.A., Morgentaler A., Nappi R.E., Park K., Stuenkel C.A., Traish A.M., Vignozzi L., *International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women*, The Journal of Sexual Medicine, 18(5), 2021, s. 849-867.
41. Lewis T., Goldstein I., *Transfer of topical testosterone preparations to children or spouses*, The Journal of Sexual Medicine, 6(10), 2009, s. 2649-2652.
42. Uloko M., Rahman F., Puri L.I., Rubin R.S., *The clinical management of testosterone replacement therapy in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a review*, International Journal of Impotence Research, 34(7), 2022, s. 635-641.
43. Nappi R.E., Polatti F., *The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME)*, The Journal of sexual medicine, 2009, wyd. 6, nr 3, s. 603-619.
44. Parish S.J., Hahn S.R., *Hypoactive sexual desire disorder: A review of epidemiology, biopsychology, diagnosis, and treatment*, Sexual Medicine Reviews, 4(2), 2016.
45. Robinson K., Cutler J.B.R., Carris N.W., *First pharmacological therapy for hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: Flibanserin*, Annals of Pharmacotherapy, 50(2), 2015, s. 125-132.
46. Gelman F., Atrio J., *Flibanserin for hypoactive sexual desire disorder: place in therapy*, Therapeutic Advances in Chronic Disease, 8(1), 2017.
47. Mayer D., Lynch S.E., *Bremelanotide: new drug approved for treating hypoactive sexual desire disorder*, The Annals of Pharmacotherapy, 54(7), 2020, s. 684-690.
48. Pfau J.G., Sadiq A., Spana C., Clayton A.H., *The neurobiology of bremelanotide for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women*, CNS Spectrums, 27(3), 2022, s. 281-289.
49. Dhillon S., Keam S.J., *Bremelanotide: first approval*, Drugs, 2019, 79(14), s. 1599-1606.

Obniżone libido u kobiet, etiologia i leczenie farmakologiczne

Streszczenie

Libido, które potocznie określa się popędem seksualnym lub pragnieniem aktywności seksualnej, uznaje się za podstawowy składnik ludzkiej reakcji seksualnej. W jego powstaniu bierze udział wiele czynników, do których możemy zaliczyć: psychologiczne, hormonalne, neurobiologiczne i socjalne. Fizjologia pożądania seksualnego opisywana jest jako równowaga między substancjami pobudzającymi i hamującymi w mózgu. Jej zaburzenie prowadzi do hamowania odpowiedniego pobudzenia lub promowania nadmiernego hamowania, co skutkuje obniżeniem pragnienia seksualnego. Do substancji pobudzających pożądanie seksualne zalicza

się dopaminę, noradrenalinę, testosteron, estrogen i progesteron, natomiast serotonina, prolaktyna i opioidy hamują je. Farmakologiczne metody leczenia obniżonego pragnienia seksualnego są ukierunkowane na niektóre neuroprzekaźniki i hormony zaangażowane w ten szlak. Ponieważ obniżenie libido może wystąpić na różnym etapie życia kobiety, leczenie zaburzeń pożądania będzie również zależać od fazy reprodukcyjnej, w której znajduje się kobieta. W zależności od etiologii obniżenia libido do metod leczenia można zaliczyć zmianę stylu życia, leczenie współistniejących zaburzeń, zmianę leków, które mogą zaburzać pożądanie seksualne lub terapię hormonalną. Liczne badania wykazały, że obniżenie popędu seksualnego ma silny związek ze zdrowiem psychicznym, dlatego tak ważne jest poszukiwanie jego źródła w celu poprawy jakości życia kobiet.

Celem pracy było przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej fizjologii oraz leczenia obniżonego popędu seksualnego u kobiet w różnym wieku rozrodczym.

Słowa kluczowe: libido, popęd seksualny, hipoaktywne zaburzenia pożądania seksualnego

Decreased libido in women, etiology and pharmacological treatment

Abstract

Libido, also referred to as sexual desire or desire for sexual activity, is considered a fundamental component of human sexual response. Many factors are involved in its emergence which can include psychological, hormonal, neurobiological, and social factors. The physiology of sexual desire is described as a balance between excitatory and inhibitory substances in the brain. Its disruption leads to the inhibition of adequate arousal or the promotion of excessive inhibition which results in decreased sexual desire. Substances that stimulate sexual desire include dopamine, norepinephrine, testosterone, estrogen, and progesterone, while serotonin, prolactin, and opioids inhibit it. Pharmacological treatments for reduced sexual desire target certain neurotransmitters and hormones involved in this pathway. Since lowered libido can occur at different stages of a woman's life, treatment of desire disorders will also depend on the reproductive stage a woman is in. Depending on the etiology of the lowered libido, treatment options may include lifestyle changes, treatment of comorbid disorders, changing medications that may interfere with sexual desire or hormone therapy. Numerous studies have shown that lowered sexual desire has a strong link to mental health, so it is important to search for its source to improve women's quality of life.

The purpose of this study was to present current knowledge on the physiology and treatment of lowered sexual desire in women of different reproductive ages.

Keywords: libido, sexual desire, hypoactive sexual desire disorder

GERD w ciąży – profilaktyka i leczenie

1. Wstęp

Ciąża przyczynia się do zajścia wielu zmian adaptacyjnych w ciele kobiety. I chociaż są one fizjologiczne, to mogą doprowadzić do wystąpienia wielu objawów. Ponadto ciągły wzrost płodu, który wpływa na powiększanie rozmiarów macicy, a w konsekwencji prowadzi do przemieszczenia się narządów oraz organów miednicy i jamy brzusznej, powoduje znaczny wzrost prawdopodobieństwa pojawienia się zaburzeń żołądkowo-jelitowych, a jednym z najczęściej zgłaszanych jest refluks. Szacuje się, że choroba refluksowa przełyku (GERD) dotyka od 45% do 80% kobiet ciężarnych [1]. Najczęściej objawowa choroba refluksowa przełyku pojawia się podczas ciąży i ustępuje wkrótce po porodzie. Rzadziej zdarza się, że jest ona zaostrzeniem istniejącej przed ciążą choroby refluksowej [2]. Przyczyna powstawania tej jednostki chorobowej jest wieloczynnikowa, zarówno hormonalna, jak i fizyczna, wynikająca z podwyższenia ciśnienia w jamie brzusznej, jednakże sugeruje się, że dominującą rolę odgrywa wzrost poziomu estrogenu i progesteronu we krwi obwodowej, odpowiadając za zmniejszenie napięcia dolnego zwieracza przełyku (LES) [3]. Objawami, które występują najczęściej, są zgaga i regurgitacje, czyli biernie przesunięcie treści pokarmowej z żołądka do jamy ustnej i najczęściej poza nią [4]. Mogą także wystąpić: ból w klatce piersiowej, chrypka, astma, kaszel oraz choroby płuc. Symptomy te powodują obniżenie jakości życia, a także mogą prowadzić do wystąpienia powikłań, np. zapalenia, zwężenia czy też owrzodzenia przełyku [5]. Ważne jest zatem, aby odpowiednio leczyć GERD, zaczynając od modyfikacji diety oraz stylu życia. Dopiero w przypadku niepowodzenia należy sięgnąć po farmakoterapię stosowaną w najmniejszej skutecznej dawce i przez jak najkrótszy czas.

2. Cele pracy

Celem niniejszej pracy jest zwrócenie uwagi na powszechność zjawiska, jakim jest choroba refluksowa przełyku u kobiet ciężarnych. Problem ten może pojawić się już w pierwszym trymestrze i dotyka niemal 80% kobiet ciężarnych, wpływając na obniżenie jakości ich życia, dlatego tak ważne jest podniesienie świadomości w zakresie metod i zasad leczenia, które nie będzie stanowić niebezpieczeństwa dla rozwijającego się płodu. Warte uwagi jest również zagadnienie dotyczące patofizjologii tego schorzenia, jego diagnostyki, powikłań oraz epidemiologii.

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Prawidłowej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

² Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Prawidłowej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

³ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Prawidłowej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁴ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Prawidłowej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁵ Studentka Wydziału Opieki Zdrowotnej Wyższej Szkoły Nauk Stosowanych w Rudzie Śląskiej.

⁶ Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

3. Historia/ zarys historyczny i definicja

W 1855 roku Bowditch Rokitansky powiązał występowanie zapalenia przełyku z chorobą refluksową. Ponad 20 lat później, w 1879 roku, Heinrich Quincke zauważył, że owrzodzenie przełyku jest powikłaniem choroby refluksowej [6]. Klasyczne objawy GERD, tj. zgagę, po raz pierwszy opisali Julius Friedenwald i Maurice Feldman w 1925 roku, wiążąc chorobę z przepukliną rozworu przełykowego [7]. Rosnąca potrzeba ujednoczenia klasyfikacji oraz stworzenia definicji GERD akceptowalnej na całym świecie doprowadziła do tego, że w roku 2006 (w Montrealu) została zatwierdzona krótka, lecz precyzyjna definicja opisująca chorobę refluksową przełyku [4]. Została ona sformułowana jako zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, powodujące kłopotliwe objawy i powikłania [8].

4. Epidemiologia

GERD jest jedną z najczęściej spotykanych jednostek chorobowych w gastroenterologii. Szacuje się, że w krajach wysokorozwiniętych cierpi na nią od 20% do 40% populacji [50]. Schorzenie to jest dużym obciążeniem fizycznym, ale również psychicznym dla osoby chorującej. Od 5% do 10% populacji odczuwa objawy codziennie, 20% przynajmniej raz w tygodniu, a 40% co najmniej raz w miesiącu. Ogromny wpływ na wystąpienie choroby refluksowej żołądka ma styl życia, siedzący tryb pracy, zła dieta, niska aktywność fizyczna i wynikające z tych czynników schorzenia, jak otyłość czy cukrzyca.

Ciąża i fizjologiczne zmiany z niej wynikające mają potężny wpływ na zwiększoną zapadalność na GERD w tym okresie. Szacuje się, że choroba refluksowa przełyku dotyka od 45% do 80% kobiet ciężarnych [1]. Najczęściej objawowa choroba refluksowa przełyku pojawia się podczas ciąży i ustępuje wkrótce po porodzie. Charakterystyczne jest zwiększenie częstości i nasilenia objawów wraz z rozwojem płodu. Rzadziej zdarza się, że schorzenie jest zaostrzeniem istniejącej przed ciążą choroby refluksowej [2].

5. Objawy

Choroba refluksowa cechuje się niskim wskaźnikiem śmiertelności, jednakże objawy, jakimi się manifestuje, obniżają jakość życia, dotykając zarówno zdrowia fizycznego, jak i psychicznego. Obniża się przy tym jakość snu [19, 20]. Według klasyfikacji montrealskiej objawy GERD podzielone zostały na przełykowe (typowe) i pozaprzełykowe (nietypowe) [4, 9].

Objawy przełykowe:

- typowy zespół refluksowy, bóle w nadbrzuszu, odbijania;
- cofanie się treści żołądkowej do przełyku (regurgitacja) [9, 10].

Dolegliwości te nasilają się w pozycji leżącej, a więc najczęściej w nocy, po obfitych posiłkach, szczególnie tłustych lub słodkich, podczas schylania, a także właśnie w ciąży [14].

Objawy pozaprzełykowe:

- chrypka, zwłaszcza poranna, spowodowana przez zarzuconą w nocy treść żołądkową;
- suchy kaszel lub świszczący oddech – powstające w wyniku skurczu oskrzeli na drodze odruchu z nerwu błędnego w wyniku drażnienia dolnej części przełyku lub jako objawy astmy wywołwane aspiracją treści żołądkowej do drzewa oskrzelowego;
- ból w klatce piersiowej, który jest najczęstszą przyczyną (ok. 50%) niesercowego bólu w klatce piersiowej [14, 18].

Zespoły pozaprzełykowe o udowodnionym związku z GERD:

- zespół kaszlu refluksowego;
- zespół refluksowego zapalenia krtani;
- refluksowy zespół astmatyczny;
- zespół refluksowych nadżerek szkliva zębów [11].

Zespoły pozaprzełykowe o prawdopodobnym związku z GERD:

- zapalenie gardła;
- idiopatyczne zapalenie płuc;
- zapalenie zatok przynosowych i nawracające zapalenie ucha środkowego [10-13].

Wystąpić mogą również pewne symptomy, nazwane objawami alarmowymi, które według National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [15] stanowią pilne wskazanie do wykonania gastrokopii. Są to:

- dysfagia, czyli zaburzenia połykania;
- odynofagia, czyli bolesne połykanie;
- zmniejszenie masy ciała;
- krwawienie jawne lub utajone z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub niedokrwiłość w badaniach laboratoryjnych;
- wyczuwalny guz w nadbrzuszu;
- nieskuteczność farmakologiczna;
- nasilenie objawów chorobowych [11, 14-17].

Obraz kliniczny GERD u kobiet ciężarnych nie różni się od tego, który zauważa się u osób niebędących w ciąży [21]. Typowe są zatem objawy takie jak palenie zamostkowe czy też regurgitacja. Mogą wystąpić również nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu, tzw. *water brash*, czyli sytuacja, w której produkowana w nadmiernej ilości ślina miesza się z kwasem solnym w żołądku i zostaje zarzucona do przełyku, co powoduje nieprzyjemny, kwaśny posmak w jamie ustnej [22]. W swoich badaniach L.P. de Castro wykazał, że 77% jego pacjentek opisywało pogorszenie objawów po spożyciu posiłku, a niektóre spożywały tylko jeden posiłek dziennie z powodu bardzo dokuczliwej poposiłkowej zgagi [3, 22]. Badania pH-metryczne wykazały również, że patologiczny refluks przełykowy o charakterze kwasowym występuje u 5, 6% ciężarnych, które nie zgłaszały pieczenia zamostkowego [23, 24]. Zwraca się również uwagę na narastanie częstości objawów GERD od I do III trymestru i ich ustępowanie w połogu [24].

6. Patofizjologia

Patofizjologia GERD jest złożona i nie została do końca poznana [11, 25]. Przyczyny można podzielić na anatomiczne, czynnościowe i środowiskowe. Do anatomicznych należą:

- przepuklina rozworu przełykowego;
- zwiększony żołądkowo-przełykowy gradient ciśnienia z powodu otyłości, dużej objętości posiłków, intensywnego wysiłku fizycznego;
- pozycja leżąca;
- skrócenie lub brak podprzeponowego odcinka przełyku [14].

Przyczyny czynnościowe:

- zwiększony żołądkowo-przełykowy gradient ciśnienia;
- nieprawidłowa motoryka przełyku;

- spowolnienie opróżniania żołądka w przebiegu różnie nasilonej gastroparezy;
- opóźnione opróżnianie się przełyku;
- przejściowe relaksacje dolnego zwieracza przełyku (LES, ang. *lower esophageal sphincter*) [14].

Skurcz LES hamowany jest przez cholecystokininę (CCK), której zwiększone wydzielanie obserwuje się po spożyciu posiłku bogatotłuszczowego, zwiększone stężenie sekretyny, glukagonu, progesteronu, estrogenu, tlenku azotu (NO) wydzielanego na zakończeniach nerwowych, a także w wyniku stanu zapalnego i prostaglandyny serii E [8, 14].

Czynników mogących powodować lub przyczynić się do nasilenia objawów choroby jest wiele. Wynikają one z zachowań, nawyków żywieniowych oraz chorób ogólnoustrojowych, takich jak: otyłość, cukrzyca, twardzina układowa, polineuropatia alkoholowa. Palenie papierosów, spożywanie alkoholu, soków cytrusowych, kawy, mocnej herbaty, czekolady, napojów gazowanych, ostrych przypraw powodują wzrost częstości i nasilenie dokuczliwości symptomów, chociaż nadal kontrowersyjne są dane dotyczące kawy i herbaty. Na pogorszenie przebiegu GERD ma również uprawianie sportów wyczynowych, w szczególności dyscyplin, które zwiększają tłocznię brzuszną, jednak umiarkowana aktywność fizyczna jest wskazana. Pewne grupy leków, jak cholinolityki, metyloksantyny, azotany, antagonisty wapnia, benzodiazepiny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) oraz preparaty estrogenowe mogą również nasilać chorobę [8, 14].

Jak już wcześniej wspomniano, pojawienie się GERD u kobiet ciężarnych jest wieloczynnikowe. Choroba może pojawić się u kobiet po raz pierwszy w okresie ciąży lub nasilić się, jeśli występowała przed tym okresem. Ogromne znaczenie w patogenezie choroby refluksowej przełyku u ciężarnych ma wzrost poziomu hormonów: estrogenu i progesteronu, mających wpływ na LES. Badania ujawniły, że 17β -estradiol wpływa na relaksację okrężnicy oraz pęcherzyka żółciowego. Dodatkowo okazało się, że podawanie zarówno estrogenu, jak i progesteronu u kobiet w okresie pomenopauzalnym powodowało spadek napięcia LES i nasilenie lub pojawienie się GERD, co pozwoliło wysnuć wnioski o niekorzystnym wpływie tych hormonów na chorobę refluksową, jednocześnie wyjaśniając zjawisko wśród kobiet ciężarnych [27]. Ponadto T.D.H. Van i wsp. przeprowadzili badanie, w którym wskazano związek wzrostu tych dwóch hormonów z obniżeniem napięcia LES [26]. Wykazano, że napięcie spoczynkowe dolnego zwieracza przełyku jest obniżone przez wszystkie trymestry, osiągając najniższą wartość w 36 tygodniu [3, 26]. Estrogen, działając poprzez receptory alfa i beta, przyczynia się do zwiększonej syntezy NO, mającego właściwości rozkurczowe w stosunku do mięśni gładkich [28]. Progesteron, oprócz nasilenia syntezy tlenku azotu, działa bezpośrednio na receptory PR zlokalizowane w przewodzie pokarmowym, powodując *down-regulation* *Gaq/11* oraz *up-regulation* *Gas*, odpowiedzialne za kurczenie się i rozkurczanie mięśni gładkich, doprowadzając tym samym do spadku motoryki [29]. Progesteron może również zwiększać wrażliwość komórek przewodu pokarmowego na hamujące neurotransmitery, tj. peptyd związany z genem kalcytoniny, poprzez zwiększenie zagęszczenia receptorów dla CGRP. Przyczynia się do zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego [30].

Wraz z rozwojem i wzrostem płodu zwiększają się rozmiary macicy, doprowadzając do wzrostu ciśnienia śródbrzusznego oraz uniesienia odźwiernika [24]. Doprowadza to również do obniżenia perystaltyki przewodu pokarmowego, wskutek czego opóźnione jest opróżnianie żołądka [20].

7. Powikłania

Nieleczona choroba refluksowa przełyku może prowadzić do rozwoju wielu powikłań, w tym zapalenie przełyku i przełyk Barretta. Przewlekłe stany zapalne mogą skutkować nadżerkami, owrzodzeniami i zwężeniem przełyku, co prowadzi do dysfagii [5]. Zapalenie przełyku może również prowadzić do krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, a w ich wyniku do krwawych wymiotów, fusowatych wymiotów, smolistych stolców i niedokrwistości [31, 32]. Następstwem wieloletniego, nieleczonego GERD jest przełyk Barretta, czyli metaplazja jelitowa. Jest to stan, kiedy w wyniku ciągłej ekspozycji na kwas żołądkowy nabłonek wielowarstwowy płaski przełyku przeobraża się w nabłonek walcowaty – charakterystyczny dla tego, który występuje w jelicie. Przełyk Barretta uważany jest za stan przedrakowy, bowiem może przekształcić się w raka gruczołowego przełyku, który najczęściej lokalizuje się w dolnej części przełyku, naciekając jego ścianę oraz okoliczne narządy [11].

Z uwagi na fakt, że choroba refluksowa przełyku u ciężarnych kobiet ustępuje w okresie połogu, powikłania są dość rzadkie [20, 33]. Jednakże istnieje zwiększone ryzyko aspiracji treści żołądkowej przez kobiety w ciąży, zwłaszcza w przypadku, gdy zostaną poddane znieczuleniu podczas porodu. Zachyłkowe zapalenie płuc, inaczej zespół Mendelсона, jest najczęstszym powikłaniem i przyczyną zgonów wynikających z anestezji na oddziałach położniczych [21].

8. Diagnostyka GERD u kobiet ciężarnych

Sposób wstępnego rozpoznania choroby refluksowej przełyku w ciąży jest taki sam jak w ogólnej populacji dorosłych, więc określa się to na podstawie obecności u pacjentki najczęstszych objawów, do których zaliczane są wspomniane wcześniej: uczucie palenia w okolicy zamostkowej (zgaga), puste odbijanie, regurgitacje (uczucie cofania treści pokarmowej z żołądka do przełyku), występujące po obfitych, tłustych pikantnych posiłkach i napojach gazowanych [36]. Szczególne znaczenie mają bóle w klatce piersiowej u pacjenta z podejrzeniem GERD, wówczas pierwszeństwo diagnostyki kieruje się na wykluczenie przyczyny sercowej, a dopiero potem rozpoczyna się ocenę przewodu pokarmowego [44]. Znaczącym elementem na początku diagnostyki staje się staranne zebranie wywiadu lekarskiego w kierunku zespołu typowych objawów chorobowych lub dodatkowo występujących objawów alarmowych, jak np. dysfagia, odynofagia, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, gwałtowna utrata masy ciała, niedokrwistość, sugerujących chorobę organiczną, wymagającą przeprowadzenia dodatkowych badań diagnostycznych i modyfikacji farmakoterapii [35, 37].

Alternatywne badania zazwyczaj nie są wykorzystywane. Należy unikać niektórych sposobów diagnostyki, np. radiogramu barowego, z racji profilaktyki i ochrony płodu przed promieniowaniem oraz jego skutkami [3]. Bezpiecznymi badaniami w ciąży są przede wszystkim manometria przełyku i badanie pH, lecz najczęściej nie są one konieczne ze względu na wystarczającą obecność objawów refluksowych u chorej, co nie wymaga dodatkowego potwierdzenia [40].

W sytuacjach wyjątkowych, jak szczególnie nasilone objawy niepoddające się leczeniu czy nawet powikłania, może być konieczne wykonanie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w celu jego oceny wizualnej. Jeśli to możliwe, zaleca się odłożenie tego badania do drugiego trymestru ciąży z racji tego, że bezpieczeństwo procedur endoskopowych u ciężarnych nie zostało wystarczająco dokładnie zbadane oraz ze względu

na leki potrzebne do interwencji, takie jak środki świadomej sedacji lub głębokiej sedacji, które mogą należeć do kategorii B, C czy nawet D wg FDA, co może stanowić realne zagrożenie dla prawidłowego rozwoju płodu. [34].

9. Profilaktyka nefarmakologiczna

Największym wyzwaniem leczenia GERD w trakcie ciąży jest dobór odpowiedniego rodzaju terapii. Wpływ na to ma wiele czynników, z których najważniejszym jest bezpieczeństwo płodu. Nie należy zaczynać leczenia od popularnych leków przeciwreflukсовых z uwagi na ich potencjalną teratogenność [40].

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego wydanych w 2022 roku, dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chorobie refluksowej przełyku, w przypadku kobiet ciężarnych na pierwszym miejscu została wskazana modyfikacja stylu życia i diety jako najbezpieczniejsza metoda pierwszego wyboru w przypadku małego nasilenia objawów choroby [38]. Badania przeprowadzone w 2010 roku na populacji południowych Indii wykazały istotny związek między spożywanymi posiłkami a pojawieniem się objawów refluksowych u kobiet w ciąży. Szczególnie spożycie kawy lub herbaty, imbiru, pikantnych potraw, zielonych warzyw liściastych, owoców, frytek i czekoladek spowodowało realny wpływ na ich ujawnienie bądź też nie. Wyjątkowo popularne w tamtym regionie pikantne potrawy znacząco zwiększały ryzyko pojawienia się zgagi w drugim trymestrze ciąży, zwłaszcza gdy były spożywane więcej niż 3 razy w tygodniu. Natomiast zielone warzywa zauważalnie chroniły przed zgagą, a ich zwiększone spożycie proporcjonalnie zmniejszało ryzyko jej wystąpienia [39].

Dodatkowo wytyczne zalecają spożywanie częstych posiłków, lecz w małych objętościach, co więcej, ostatni posiłek powinien mieć miejsce minimum 3 godziny przed położeniem się, a sen powinien odbywać się na lewym boku oraz dodatkowo z uniesieniem wezgłowia łóżka, by zmniejszyć ryzyko cofania się treści pokarmowej z żołądka do przełyku [38, 40].

Pomocne może okazać się noszenie luźnych, nieobciskających tułowia ubrań, a także zwykła guma do żucia, która powoduje stymulację gruczołów ślinowych. Wydzielana w efekcie ślina, zawierająca dużą ilość wodorowęglanów, zdolna jest do częściowej neutralizacji kwasu wywołującego uczucie zgagi [40, 41]. Stosując się do tych zaleceń, można praktycznie całkowicie kontrolować łagodne i umiarkowane objawy [43].

10. Farmakoterapia

Leczenie farmakologiczne powinno być stosowane w jak najmniejszej skutecznej dawce oraz przez jak najkrótszy czas ze względu na możliwe teratogenne działania stosowanych leków. [38, 40], natomiast dobór leków jest zależny od stopnia nasilenia objawów oraz ich uciążliwości dla pacjentki [38]. U osób z utrzymującymi się objawami należy rozważyć terapię farmakologiczną w algorytmie *step-up*, gdzie najważniejszą zmienną staje się odpowiedź na pytanie: „Czy ten lek zaszkodzi mojemu dziecku?” [43], dlatego przedkłada się substancje niewchłanialne z przewodu pokarmowego nad te o działaniu systemowym [24]. Do leczenia najczęściej włączane są leki z kategorii B wg Agencji Żywności i Leków (FDA), co oznacza, że dana substancja nie wykazała działania niepożądanego w badaniach na grupie kontrolnej w ciąży oraz korzyści ich działania dla matki przewyższają zagrożenie dla płodu [41].

Zważając jednak na złożone kwestie etyczne, związane z testowaniem leków na kobietach ciężarnych, dostępnych jest niewiele badań klinicznych, które mogłyby pomóc lekarzowi w doborze terapii [43].

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego mówią o pierwszeństwie użycia alkaliów oraz leków osłaniających, takich jak alginiany i surfaktant, ze względu na ich wysoki poziom bezpieczeństwa stosowania w ciąży [38].

Leki alkaliczne, czyli leki zobojętniające wytwarzany kwas solny, zwykle działają szybko i prowadzą do natychmiastowego ustąpienia dolegliwości. Leki te są rekomendowane jako środki pierwszego rzutu przy niepowodzeniu leczenia niefarmakologicznego [43]. Większość leków alkalicznych zawierających wapń, magnez lub glin jest bezpieczna w ciąży. Należy jednak unikać ich długotrwałego stosowania, gdyż preparaty zawierające np. dwuwęglan sodu mogą powodować kwasicę metaboliczną oraz retencję płynów, a środki zawierające wapń mają wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego. Jednakże substancje z magnezem mają działanie tokolityczne na macicę, co korzystnie wpływa na obniżenie ryzyka rzucawki poporodowej [38, 41, 48]. Należy mieć na uwadze, że leki te mogą dodatkowo prowadzić do niedokrwistości mikrocytarnej poprzez zaburzenie wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego. Stosowany w nadmiarze węglan wapnia może zaburzyć czynność nerek w wyniku hiperkalcemii i kamicy, a trójkrzemian magnezu stosowany w dużych dawkach jest w stanie przyczynić się do hipotonii, zaburzeń sercowo-naczyniowych i chorób układu oddechowego u płodu [24, 43].

Alginiany działają poprzez formowanie mechanicznej bariery w postaci warstwy żelu (kwasu alginowego) w proksymalnej części żołądka, która zapobiega cofaniu się treści pokarmowej do przełyku [44]. Są to środki uważane za bezpieczne i skuteczne, szczególnie w przypadku ciąży wysokiego ryzyka. Francuskie badania retrospektywne (wykorzystujące dane z placówek z Wielkiej Brytanii oraz 4 szpitali z Republiki Południowej Afryki), przeprowadzone w 2012 roku, potwierdziły poprawę w kwestii objawów refluksu u 98% badanych, a skuteczność działania leku miała miejsce u 90% kobiet biorących udział w badaniu [49].

Sukralfat, jako siarczanowy disacharyd oraz składowa soli glinu, wchłania się w minimalnym stopniu, dzięki czemu został dopuszczony do użytku w okresie ciąży i karmienia piersią. Substancja ta ma też działanie inaktywujące pepsynę, przez co zwiększa miejscowe stężenie prostaglandyn i w efekcie stymuluje mechanizmy naprawcze błony śluzowej. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych u matki lub płodu z jego udziałem, jednak zaliczany jest wg FDA do grupy leków kategorii B ze względu niewystarczającej liczby badań klinicznych u kobiet w ciąży [45, 47].

Jako leki drugiego rzutu wykorzystywane są antagonisty receptora H_2 , takie jak: ranitydyna, cymetydyna czy famotydyna. Wszystkie należą do kategorii B leków wg FDA. Ich mechanizm działania opiera się na konkurencyjnym hamowaniu wiązania histaminy z receptorami, przez co hamowane jest pobudzenie wydzielania kwasu solnego oraz pepsyny i gastryny. Nie przynoszą one szybkiego efektu, tak jak leki zobojętniające, a także wymagają regularnego stosowania [38, 41, 43]. Ranitydyna uważana jest za najbezpieczniejszy wybór nawet w pierwszym trymestrze ciąży, co zostało potwierdzone w wielu metaanalizach oraz badaniach randomizowanych [24, 41]. Niestety antagonisty receptora H_2 charakteryzują się też niekorzystnym zjawiskiem tolerancji, które może ujawnić się nawet po 5 dobie leczenia, a zwiększenie dawki nie poprawia skuteczności. Co więcej, próba ich odstawienia w późniejszym okresie może wywołać

tak zwany „efekt z odbicia” polegający na zwiększonym wydzielaniu kwasu [44]. Nizatydyna jest najnowszym stworzonym lekiem z grupy antagonistów receptora H_2 , lecz w związku ze zbyt małą ilością badań na zwierzętach oraz badań kontrolnych u kobiet w ciąży powinna być stosowana jedynie wtedy, gdy inne leki i możliwe terapie nie przynoszą pożądanego efektu [43].

Lekami wykorzystywanymi jako substancje ostatniego wyboru w przypadku wystąpienia najcięższych objawów refluksowych są inhibitory pompy protonowej (IPP). Są one środkami przeciwwydzielniczymi, które hamują wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez bezpośrednie hamowanie pompy protonowej (H^+/K^+-ATP -azy) w komórkach okładzinowych żołądka. Obecnie leki te są najskuteczniejszymi znanymi substancjami w leczeniu zapaleń przełyku, żołądka i dwunastnicy o podłożu nadmiernego wydzielania kwasu solnego [38, 46]. Do ich stosowania należy podchodzić wyjątkowo ostrożnie u kobiet ciężarnych, gdyż niedawno opublikowana metaanaliza wykazała, że leczenie z wykorzystaniem IPP w trakcie ciąży było skojarzone ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych, co stwierdzono w badaniach kliniczno-kontrolnych [38]. Najwięcej obserwacji dokonano dotychczas z wykorzystaniem omeprazolu, zaliczanego do kategorii C wg FDA (potwierdzone wystąpienie działań niepożądanych u płodu podczas badań na zwierzętach, z jednoczesnym brakiem badań kontrolnych u kobiet w ciąży). W tej sytuacji rozsądniejsze jest stosowanie pantoprazolu ze względu na jego kategorię B wg FDA. Jednak nadal są to leki zarezerwowane wyłącznie dla kobiet w ciąży, które nie reagują na metody profilaktyczne, leki zobojętniające sok żołądkowy lub antagonistów receptora H_2 [38, 46]. Stosowanie IPP może też wywoływać wady ujawniające się z kilkuletnim opóźnieniem, co zostało wykazane przez szwedzkie badanie kohortowe z 2009 roku. Według autorów może istnieć związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy rozwojem astmy i alergii u dzieci, których matka w trakcie trwania ciąży stosowała terapię hamującą wydzielanie kwasu żołądkowego, jednak obecnie teoria ta wymaga dodatkowego potwierdzenia [42]. Dodatkowo, pomimo szeregu badań oraz metaanaliz, nie wykazano istotnego związku stosowania inhibitorów pompy protonowej z poronieniami, przedwczesnymi porodami czy niską masą urodzeniową noworodków [38].

11. Podsumowanie

Wyszczególnione wyżej informacje znacząco podkreślają znaczenie problemu, jakim jest choroba refluksowa przełyku rozwijająca się stopniowo u kobiet w trakcie kolejnych tygodni trwania ciąży. Schorzenie to nie tylko powoduje znaczące obniżenie komfortu życia, ale może także doprowadzić do ciężkich powikłań, takich jak: zapalenia, zwężenia czy też owrzodzenia przełyku, zagrażające zdrowiu i życiu matki, a tym samym płodu.

Współczesna medycyna rozwija się obecnie w bardzo szybkim tempie. Praktycznie codziennie publikuje się wyniki nowych badań, wprowadzane do obiegu są nowe leki oraz unowocześniane zostają algorytmy diagnostyczne – tylko po to, by poprawić rokowania pacjentów oraz obniżyć ryzyko powikłań stosowanych form leczenia. Jednak inaczej ma się sytuacja w grupie chorób dotyczących kobiet ciężarnych. W tym przypadku napotykaną jest trudność w postaci mniejszej liczby przeprowadzonych dotąd badań klinicznych ze względu na obawę przed potencjalnie szkodliwym wpływem badanej substancji na prawidłowy rozwój płodu, co staje się głównym kryterium dyskwalifikacyjnym dla kobiet ciężarnych.

Podsumowując, poprawa komfortu życia chorych staje się dla współczesnej medycyny sprawą priorytetową, również dotyczy to kobiet w ciąży zmagających się z chorobą refluksową przełyku. Ważne jest, pomimo zachęcających wyników i ogromnego postępu farmakologii, aby pamiętać, że leki stosowane są jako ostatni wybór, gdyż nadal są to substancje mogące wpływać niekorzystnie na rozwój płodu, a zmiana diety oraz niektórych elementów stylu życia może okazać się wystarczająca do zwalczania nieznosnych objawów. Dlatego do najważniejszych elementów należy też dobrze wykształcony personel, który oprócz wystawiania recept skupi także uwagę na edukacji i uświadamianiu pacjentów oraz otaczającego ich środowiska.

Literatura

1. Olans L.B., Wolf J.L., *Gastroesophageal reflux in pregnancy*, *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 4, 1994, s. 699-712.
2. Fisher R.S., Roberts G.S., Grabowski C.J., Cohen S., *Altered lower sphincter function during early pregnancy*, *Gastroenterology*, 74, 1978, s. 1233-1237.
3. Ali R.A., Egan L.J., *Gastroesophageal reflux disease in pregnancy*, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 21, 2007, s. 793-806.
4. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrlas P., Dent J., Jones R., Global Consensus Group, *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus*, *Am J Gastroenterol*, 101(8), 2006, s. 1900-1920.
5. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T., Johansson S.E., Lind T., Bolling-Sternevald E., Talley N.J., Agréus L., *High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report*, *Scand J Gastroenterol*, 40, 2005, s. 275-285.
6. Yahya A.I., *Introductory chapter: Gastroesophageal reflux disease*, [w:] Yahya A.I. (red.), *Gastroesophageal reflux disease. Theory and research*, IntechOpen, London 2019.
7. Friedenwald J., Feldman M., *Report of an interesting type of diaphragmatic hernia of the cardia of the stomach through the esophageal orifice*, *The American Journal of the Medical Sciences*, 1925, s. 170-263.
8. Dąbrowski A., *Choroba refluksowa przełyku*, [w:] Dąbrowski A. (red. nauk.), *Gastroenterologia*, Medical Tribune Polska, Warszawa 2019, s. 12-29.
9. Huk J., Wallner G., Dąbrowski A., Solecki M., Majewski M., Kubalewska M., Wiktor W., Jackowski L., *Ocena wpływu dolegliwości towarzyszących chorobie refluksowej przełyku na jakość życia pacjentów leczonych przez 4 tygodnie jednorazową dawką omeprazolu 20 mg/dobę*, *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2, 2007, s. 271-281.
10. Małecka-Panas E., Talar-Wojnarowska R., *Choroby przełyku*, [w:] Szczeklik A. (red.), *Choroby wewnętrzne*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2010, s. 816-820.
11. Korzonek M., Dziergas A., Kuczyńska M., *Choroba refluksowa przełyku (GERD) – problem wciąż aktualny*, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 8(5), 2014, s. 201-210.
12. Plata A., Hartleb M., *Klasyczne i nieklasyczne objawy choroby refluksowej*, *Świat Med. Farm.*, 32, 2008, s. 34-38.
13. Łozowski C.T., Kasztelan-Szczerbińska B., Słomka M., *Nietypowe manifestacje refluksu żołądkowo-przełykowego*, *Lekarz*, 9, 2008, s. 42-47.
14. Waluga M., *Choroba refluksowa przełyku i jej leczenie w wybranych przypadkach*, *Lekarz POZ*, 3, 2021, s. 198-203.
15. Smith T., *Zgaga i refluks żołądkowy*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011, s. 35-39.
16. Wocial T., Bartnik W., *Choroba refluksowa przełyku. Najczęściej zadawane pytania*, *Lek. Rodz.*, 13(56), 2008, s. 60-63.

17. Thor P.J., *Choroby przełyku*, [w:] Konturka S.J. (red.), *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006, s. 52-60.
18. Małecka-Panas E., Talar-Wojnarowska R., Gąsiorowska A., *Choroby przełyku*, [w:] Gajewski P. (red. nauk.), *Interna Szczeklika 2019/20*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2019, s. 972-977.
19. Becher A., El-Serag H., *Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease*, *Aliment Pharmacol Ther.*, 34, 2011, s. 618-627.
20. Altuwajri M., *Evidence-based treatment recommendations for gastroesophageal reflux disease during pregnancy: A review*, *Medicine (Baltimore)*, 101(35), 2022.
21. Richter J.E., *Gastroesophageal reflux disease during pregnancy*, *Gastroenterology Clinics of North America*, 3, 2003, s. 235-261.
22. De Castro L.P., *Reflux esophagitis as the cause of heartburn in pregnancy*, *Am J Obstet Gynecol*, 98(1), 1967, s. 1-10.
23. Bor S., Kitapcioglu G., Dettmar P., Baxter T., *Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease*, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 5, 2007, s. 1035-1039.
24. Waluga M., Hartleb M., *Rozpoznawanie i leczenie chorób gastroenterologicznych u kobiet w ciąży*, *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2009, s. 61-70.
25. Floch N.R., *Choroba refluksowa przełyku*, [w:] Floch M.H., Floch N.R. (red.), *Gastroenterologia Nettera*, Elsevier Urban i Partner, Wrocław 2010.
26. Van T.D.H., Gavalier J.S., Joshi S.N., Sara R.K., Stremple J., *Heartburn of pregnancy*, *Gastroenterology*, 72, 1977, s. 666-668.
27. Ching-Chung T., Shu-Leei T., Li-Ching C., Yu-Tsun S., Kai-Jen L., Shih-Che H., *Estradiol mediates relaxation of porcine lower esophageal sphincter*, *Steroids*, 136, 2018, s. 56-62.
28. Kang A., Khokale R., Awolumate O.J., Fayyaz H., Cancarevic I., *Is estrogen a curse or a blessing in disguise? Role of estrogen in gastroesophageal reflux disease*, *Cureus*, 12(10), 2020.
29. Xiao Z.-L., Pricolo V., Biancani P., Behar J., *Role of progesterone signaling in the regulation of G-protein levels in female chronic constipation*, *Gastroenterology*, 128(3), 2005, s. 667-675.
30. Alqudah M., Al-Shboul O., Al Dwairi A., Al-U'Datt D.G., Alqudah A., *Progesterone inhibitory role on gastrointestinal motility*, *Physiol Res*, 71(2), 2022, s. 193-198.
31. Richter J.E., *Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications*, *Am J Gastroenterol*, 95(2), 2000, s. 368-373.
32. Clarrett D.M., Hachem C., *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)*, *Mo Med*, 115(3), 2018, s. 214-218.
33. Vazquez J.C., *Heartburn in pregnancy*, *BMJ Clin Evid*, 2015, 2015.
34. Shergill A.K., Ben-Menachem T., Chandrasekhara V., Chathadi K., Decker G.A., Evans J.A., Early D.S., Fanelli R.D., Fisher D.A., Foley K.Q., Fukami N., Hwang J.H., Jain R., Jue T.L., Khan K.M., Lightdale J., Pasha S.F., Sharaf R.N., Dornitz J.A., Cash B.D., *Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women*, *Gastrointest Endosc*, 76(1), 2012, s. 18-24.
35. Raban M., Żak A., Litak J., Turska M., Grochowski C., Molekularnej S.M., *Choroba refluksowa przełyku – opis jednostki, diagnostyka i leczenie*, *Journal of Education, Health and Sport*, 7(7), 2017, s. 215-225.
36. Shaker R., Castell D.O., Schoenfeld P.S., Spechler S.J., *Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association*, *The American Journal of Gastroenterology*, 98(7), s.1487-1493.

37. Fransen G.A.J., Janssen M.J.R., Muris J.W.M., Laheij R.J.F., Jansen J.B.M.J., *Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy*, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 20(10), 2004, s. 1045-1052.
38. Świdnicka-Siergiejko A., Marek T., Waško-Czopnik D., Gąsiorowska A., Skrzydło-Radomańska B., Janiak M., Reguła J., Rydzewska G., Wallner G., Dąbrowski A., *Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobie refluksowej przełyku*. *Konsensus Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2022*, *Med. Prakt.*, 6, 2022, s. 38-74.
39. Ramya R.S., Jayanthi N., Alexander P.C., Vijaya S., Jayanthi V., *Gastroesophageal reflux disease in pregnancy: a longitudinal study*, *Tropical Gastroenterology*, 35(3), 2015, s. 168-172.
40. Vejvechaneyom W., *Laryngopharyngeal reflux in pregnancy*, *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 19, 2011, s. 40-44.
41. Tylec-Osóbka E., Wojtuń S., Gil J., *Podstawowe zasady postępowania w przebiegu chorób układu pokarmowego u kobiet w ciąży*, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 8(4), 2012, s. 315-323.
42. Dehlink E., Yen E., Leichtner A.M., Hait E.J., Fiebiger E., *First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a population-based register study*, *Clin. Exp. Allergy*, 39, 2009, s. 246-253.
43. Thélin C.S., Richter J.E., *The management of heartburn during pregnancy and lactation*, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 51(4), 2020, s. 421-434.
44. Gąsiorowska A., Janiak M., Waško-Czopnik D., Skrzydło-Radomańska B., Drobnik J., Mastalerz-Migas A., Rydzewska G., *Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych*, *Lekarz POZ*, 5(3), 2019, s. 245-265.
45. Dağlı Ü., Kalkan İ.H., *Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation*, *Turk J Gastroenterol*, 28(1), 2017, s. 53-56.
46. Briggs G.G., Freeman R.K., Towers C.V., Forinash A.B., *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*, Wolters Kluwer, Philadelphia 2017.
47. *Sucralfate – drug summary*, <https://www.pdr.net/drug-summary/?drugLabelId=2243> [data dostępu: 29.10.2023].
48. Richter J.E., *Review article: the management of heartburn in pregnancy*, *Aliment Pharmacol Ther*, 22, 2005, s. 749-757.
49. Strugala V., Bassin J., Swales V.S., Lindow S.W., Dettmar P.W., Thomas E., *Assessment of the safety and efficacy of a raft-forming alginate reflux suppressant (Liquid Gaviscon) for the treatment of heartburn during pregnancy*, *International Scholarly Research Notices Obstetrics and Gynecology*, 2012(9), 2012.
50. Kalinowska E., Tarnowski W., Banasiewicz J., *Metody pomiaru jakości życia u chorych z chorobą refluksową przełyku*, *Gastroenterologia Polska*, 12, 2005, s. 531-536.

GERD w ciąży – profilaktyka i leczenie

Streszczenie

Choroba refluksowa przełyku (GERD, ang. *gastroesophageal reflux disease*) jest chorobą powodowaną przez patologiczne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku. Typowymi objawami są zgaga oraz regurgitacje, lecz mogą wystąpić także: ból w klatce piersiowej, chrypka, astma, kaszel oraz choroby płuc, co sprawia, że GERD jest jedną z najczęściej spotykanych chorób w praktyce klinicznej, powszechnie występującą podczas ciąży. Patogeneza GERD w ciąży polega na obniżeniu ciśnienia w dolnym zwieraczu przełyku, wynikającym z działania żeńskich hormonów płciowych, oraz podwyższeniu ciśnienia w jamie brzusznej, za które odpowiada zwiększający się stopniowo rozmiar macicy. Objawowa postać choroby u ciężarnych powinna być leczona zgodnie z zasadami algorytmu *step-up*, zaczynając jednak od modyfikacji stylu życia oraz zasad żywieniowych. W przypadku braku osiągnięcia pożądanego efektu w poprzednio wprowadzonym kroku leczenie farmakologiczne powinno być stosowane w jak najmniejszej skutecznej dawce i przez jak najkrótszy czas. Do leczenia najczęściej wykorzystywane są środki zobojętniające, zawierające wapń,

magnez i glin, oraz leki osłaniające, tj. alginiany i sukralfat. Biorąc pod uwagę opublikowany niedawno przegląd bezpieczeństwa leków w ciąży, w którym nie stwierdzono związku pomiędzy lekami blokującymi receptor histaminowy H₂ a występowaniem wad wrodzonych, a jedynie zwiększenie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego, z grupy leków blokujących receptor histaminowy H₂ bezpieczne wydaje się być stosowanie ranitydyny (kategoria B wg FDA). W przypadku cięższych objawów możliwe jest włączenie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol (kategoria C wg FDA) czy pantoprazol (kategoria B wg FDA). Należy jednak mieć na uwadze wcześniej przytoczony przegląd, w którym stwierdzono, że stosowanie IPP było powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych, jednak nie wykazano istotnego związku IPP z poronieniami, przedwczesnymi porodami i niską masą urodzeniową.
Słowa kluczowe: gerd, ciąża, refluks, przętyk, zgaga

GERD during pregnancy – prevention and treatment

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a disease caused by pathological reflux of gastric contents into the oesophagus. Typical symptoms are heartburn and regurgitation, but chest pain, hoarseness, asthma, cough and lung disease can also occur, making GERD one of the most common diseases in clinical practice, commonly present during pregnancy. The pathogenesis of GERD in pregnancy involves a decrease in pressure in the lower oesophageal sphincter, resulting from the action of female sex hormones, and an increase in abdominal pressure, mediated by the gradually increasing size of the uterus. The symptomatic form of the disease in pregnant women should be treated according to the principles of the step-up algorithm, starting, however, with lifestyle modifications and dietary rules. If the desired effect is not achieved in the previously introduced step, pharmacological treatment should be used in the lowest effective dose and for the shortest possible time. Antacids, containing calcium, magnesium and aluminium, and shielding drugs, i.e. alginates and sucralfate, are most commonly used for treatment. Given the recently published review of drug safety in pregnancy, which found no association between histamine H₂-receptor blockers and the occurrence of birth defects, but only an increased risk of preterm birth, from the group of histamine H₂-receptor blockers, ranitidine (FDA category B) appears to be safe. For more severe symptoms, drugs from the proton pump inhibitor group such as omeprazole (FDA category C) or pantoprazole (FDA category B) may be included. However, it is important to bear in mind the previously cited review, which found that the use of PPIs was associated with an increased risk of birth defects, but no significant association of PPIs with miscarriages, preterm births and low birth weight.

Keywords: gerd, pregnancy, reflux, oesophagus, heartburn

Znaczenie terapii fotodynamicznej w leczeniu schorzeń narządu rodnoego

1. Wprowadzenie

Choroby nowotworowe kobiecych narządów płciowych (biorąc pod uwagę raka piersi) należą do najczęstszych schorzeń występujących u płci żeńskiej. Niespełna 50% wszystkich nowotworów złośliwych obejmuje tę lokalizację. Do najczęstszych należą: rak błony śluzowej trzonu macicy, rak jajnika oraz rak szyjki macicy. Do rzadziej diagnozowanych z kolei zaliczane są nowotwory: sromu, pochwy, jajowodu i kosmówki. Przeważającą część schorzeń z zakresu ginekologii stanowią nowotwory złośliwe, w których rokowanie oraz wyniki leczenia w głównej mierze są zależne od stopnia zaawansowania, a także wczesnego rozpoznania. Przebieg choroby nowotworowej narządu rodnoego jest dla chorej kobiety intensywnym doświadczeniem. Diagnoza, jaką jest rak, okazuje się kryzysem życiowym. Lokalizacja nowotworu w narządzie rodnoym wywołuje u większości pacjentek kryzys egzystencjalny, ale także przełom kobiecości. Zmianie ulega samoocena oraz poczucie własnej wartości. Choroba skłania także do skonfrontowania się z wyobrażeniami na temat życiowych ról kobiety w zależności od jej biologicznego stanu. Pozbawienie narządów rodnych jest dla wielu pacjentek równoznaczne z utratą istotnych atrybutów uwarunkowujących tożsamość. Problem ten odczuwają kobiety w każdym wieku, zarówno w okresie rozrodczym, jak i po menopauzie. Standardowe postępowanie medyczne obejmuje leczenie chirurgiczne, radioterapię i chemioterapię [1-3]. Jednak powszechnie praktykowane metody nie zawsze przynoszą oczekiwane rezultaty, stąd poszukuje się bardziej skutecznych metod rozwiązania. W niniejszym przeglądzie podkreśla się, że terapia fotodynamiczna (PDT, ang. *photodynamic therapy*) jest obiecującą metodą leczenia nowotworów narządu rodnoego [4, 5].

2. Materiał i metody

Dokonano przeglądu artykułów naukowych koncentrujących się na zastosowaniach PDT w schorzeniach narządu rodnoego. Zastosowano systematyczne podejście do identyfikacji i selekcji badania mające na celu podniesienie jakości manuskryptu. Artykuły wyszukiwano w bazach naukowych: PubMed, Google Scholar, EBSCO, Scopus oraz Elsevier, używając terminów: terapia fotodynamiczna, fotouczulacze, nowotwory narządu rodnoego, rak endometrium, rak jajnika oraz rak szyjki macicy. Wzięto pod uwagę 40 prac naukowych opublikowanych w latach od 2014 do 2022.

¹ aleksandraz@dokt@ur.edu.pl, Instytut Nauk o Zdrowiu, Wydział Medyczny, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego, www.ur.edu.pl.

² ebarnas@ur.edu.pl, Instytut Nauk o Zdrowiu, Wydział Medyczny, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego, www.ur.edu.pl.

³ dbartusikaebisher@ur.edu.pl, Instytut Nauk Medycznych, Wydział Medyczny, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego, www.ur.edu.pl.

3. Charakterystyka najczęstszych nowotworów narządu rodneho

3.1. Rak błony śluzowej trzonu macicy

Rak błony śluzowej trzonu macicy, rak endometrium (EC, ang. *endometrial cancer*) kwalifikowany jest do najczęstszych inwazyjnych nowotworów żeńskich narządów rodnych. Przeważnie spostrzegany jest w krajach wysoko rozwiniętych, gdzie, po raku piersi, płuc i nowotworach skóry, plasuje się na czwartym miejscu pod względem częstości występowania [6]. Ze względu na wydłużenie życia oraz rosnącą otyłość populacji stwierdza się tendencję wzrostową zachorowalności, jak i śmiertelności na świecie na ten typ nowotworu [7, 8]. Według statystyk światowych zajmuje drugie miejsce (po raku szyjki macicy) pod względem częstości występowania nowotworów narządów rodnych [9]. W 2020 roku pojawiło się 9869 zachorowań oraz 2195 zgonów [10]. Największą zapadalność odnotowuje się pomiędzy 55. a 70. rokiem życia. Przypadki diagnozy postawionej u kobiet przed menopauzą wynoszą od 10% do 15%, przeważnie w wyniku długotrwałych cykli bezowulacyjnych poprzez zespół policystycznych jajników (PCOS, ang. *polycystic ovary syndrome*). Z kolei 3% to rezultat mutacji germinalne genów mutatorowych (MMR, ang. *mismatch repair*) MLH1, PMS2, MSH2 i MSH6, które predysponują do wystąpienia zespołu Lyncha. Zarówno z histologicznego, jak i klinicznego punktu widzenia wyróżnia się dwa typy raka endometrium. Typ pierwszy: rak endometrialny stopnia I bądź II (EEC, ang. *endometrioid endometrial carcinoma*) występuje zdecydowanie częściej (od około 80% do 90% wszystkich rozpoznań) i zależny jest od estrogenów [11]. Obejmuje komórki o niskim stopniu złośliwości oraz charakteryzuje się lepszym rokowaniem [12]. Dotyczy pacjentek przed menopauzą lub tuż po menopauzie. Według danych ryzyko zachorowania na raka endometrium u kobiet stosujących niezrównoważoną estrogenoterapię wzrasta od 2 do 10 razy [13]. Natomiast drugi typ: rak nieendometrialny stopnia III (NEEC, ang. *non-endometrioid endometrial carcinoma*) występuje znacznie rzadziej (u 20% pacjentek) i charakteryzuje się gorszym rokowaniem. Jest niezależny od hormonów. Wykrywany jest najczęściej w zaawansowanym stadium. Odznacza się wysoką śmiertelnością i heterogennością [14, 12]. Zalicza się do niego: raka surowiczego, raka jasnokomórkowego, a także guzy niezróżnicowane oraz mieszane (MMMT, ang. *malignant mixed mullerian tumor*). Częściej diagnozuje się go u kobiet około 7 dekad życia [11]. Do najważniejszych czynników ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy należą: nadwaga, otyłość w wieku od 50 do 59 lat, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hormonalnie czynne nowotwory (ziarniszcza, otoczko-wiak), długotrwałe leczenie estrogenami bez zrównoważenia progesteronem, bezdzietność, niepłodność (w tym na podłożu zespołu policystycznych jajników i cykli bezowulacyjnych), wczesne rozpoczęcie miesiączkowania, późna menopauza, genetyczne uwarunkowania do występowania nowotworów jelita grubego oraz raka endometrium – zespół Lyncha (HNPCC, ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*), zespół Cowden, a także przyjmowanie tamoksyfenu u kobiet w wieku pomenopauzalnym [11]. Do zasadniczych objawów raka endometrium należą przede wszystkim niecharakterystyczne wydzieliny z pochwy, krwawienia, stany zapalne, bóle w podbrzuszu i okolicy krzyżowej [15]. Zważywszy na wszelkie nietypowe krwawienia występujące u kobiet po okresie menopauzy bądź u kobiet z regularnymi miesiączkami znajdującymi się w grupie ryzyka, powinno się przeprowadzać szczegółową diagnostykę [16].

Mając na uwadze zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, diagnostyka raka endometrium powinna składać się z następujących dwóch etapów:

- I – diagnozy na podstawie biopsji endometrium;
- II – początkowej oceny zaawansowania na podstawie badań klinicznych i obrazowych [11].

Przed podjęciem leczenia ważne jest także, aby zdefiniować radiologiczno-kliniczny stopień zaawansowania według Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO, ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*). Wyższe stadia tej jednostki chorobowej w tej klasyfikacji charakteryzują się coraz gorszym rokowaniem i znacznie zmniejszają szansę na wyleczenie [11].

3.2. Rak jajnika

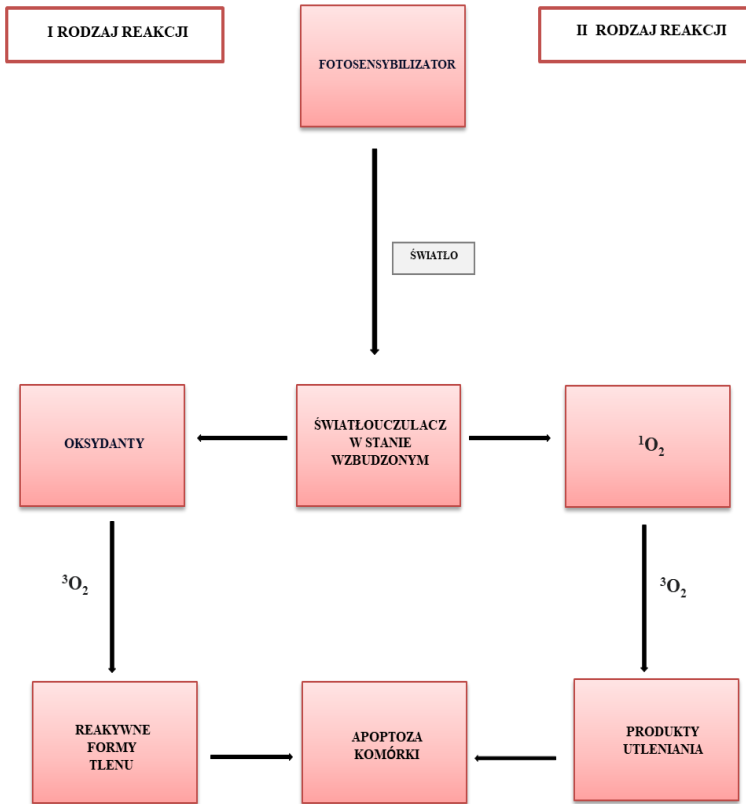
Rak jajnika (ang. *ovarian cancer*) zajmuje drugie miejsce pod względem częstości występowania nowotworów żeńskich narządów rodnych. W 2020 roku odnotowano 4669 przypadków (5 miejsce pod względem częstości zachorowań na nowotwory u płci żeńskiej). Około 70% zachorowań diagnozuje się w wysokorozwiniętym etapie (w roku 2020 odnotowano 3131 zgonów). Na ten typ raka chorują zazwyczaj kobiety w wieku od 55 do 70 lat. Do najczęstszych czynników ryzyka należą: nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2, zespół Lyncha, zaburzenia hormonalne, wczesne wystąpienie miesiączki, późna menopauza, bezdzietność, pierwszy poród po 35. roku życia, leczenie hormonalne związane z próbami zapłodnienia pozaustrojowego oraz długotrwałe (powyżej 10 lat) stosowanie estrogenowej terapii zastępczej. Nie jest powszechne prowadzenie badań populacyjnych w kierunku wczesnego wykrywania raka jajnika. U chorych z obciążeniem dziedzicznym zaleca się częstsze kontrolne badania lekarskie i obrazowe, natomiast po 35. roku życia profilaktyczne wycięcie jajników z przydatkami. Objawy raka jajnika są niecharakterystyczne i występują dopiero w zaawansowanym stadium choroby. Należą do nich między innymi: powiększenie obwodu brzucha w wyniku wodobrzusza, wzdęcia i zaparcia związane z uciskiem oraz naciekami guza nowotworowego, jak również zastój moczu lub bolesne parcie na mocz [17-19].

3.3. Rak szyjki macicy

Według danych rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*) zajmuje 6 miejsce wśród nowotworów złośliwych u kobiet (w 2020 roku zdiagnozowano 3862 nowe przypadki). W Europie wpisuje się go na 9 miejsce, mając na uwadze zachorowalność kobiet oraz na 10 – względem umieralności. [20]. Zachorowalność na ten typ raka wzrasta wraz z wiekiem. U ponad 50% pacjentek diagnozowany jest w wieku średnim. Najczęstszym rodzajem nowotworu raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), 10% to rak gruczołowy, natomiast do pozostałych 10% zalicza się: raka gruczołowo-płaskonabłonkowego, rakowiaka oraz mięsaki [21]. Istotną przyczyną schorzenia jest uporczywe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *human papillomavirus*). Do pozostałych czynników ryzyka należą: palenie tytoniu, średni wiek, przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych oraz stany zapalne dróg rodnych. Na wczesnym etapie nie stwierdza się istotnych objawów, stąd należy regularnie wykonywać badania ginekologiczne wraz z badaniem cytologicznym. W późniejszym stadium mogą pojawić się następujące objawy: dłuższe i obfitsze miesiączki oraz krwawienia pomiędzy nimi, bolesne współżycie, krwawienia po stosunku, krwawienia pomenopauzalne, a ponadto ropne upławy, ból podbrzusza i okolicy lędźwiowo-krzyżowej [22].

4. Terapia fotodynamiczna

Terapia fotodynamiczna/fototerapia to nowoczesna i prężnie rozwijająca się procedura medyczna wykorzystywana w leczeniu stanów przedrakowych, jak i nowotworowych. Metodzie tej przypisuje się szereg zalet, między innymi: przyspieszenie gojenia ran, efekt kosmetyczny, przeciwbakteryjny, minimalną inwazyjność oraz niewielkie ryzyko wystąpienia skutków ubocznych [23]. Endoskopowy dostęp do macicy stawia PDT w centrum uwagi w leczeniu wielu schorzeń narządu rodowego. Na rysunku 1 przedstawiono przebieg reakcji fotodynamicznej (RFD) składającej się z kilku etapów. Zasadniczym elementem jest fotosensybilizator/fotouczulacz (PS, ang. *photosensitizer*) – związek chemiczny mający zdolność do fragmentarycznego nagromadzenia się w tkankach chorobowych. Następnym ważnym czynnikiem to źródło światła o właściwej długości fali intensyfikujące PS nagromadzone w miejscu nowotworu. Trzecim czynnikiem jest tlen. Energia pozyskana z fali świetlnej jest przekierowywana do tlenu cząsteczkowego, a następnie wytwarza reaktywne formy tlenu (RFT/ROS, ang. *reactive oxygen species*). Źródłem RFD jest korelacja między szerokością pasma emisji źródła światła a szerokością pasma absorpcji barwnika. Fotouczulacze są podawane bezpośrednio bądź poprzez iniekcję. Proces niszczenia komórek nowotworowych podczas przebiegu terapii PDT może przebiegać według dwóch reakcji. Reakcja typu I zachodzi, gdy fotouczulacz uszkadza błony komórkowe i organelle. PS może także wytworzyć dużo bardziej reaktywną formę tlenu w stanie trypletowym (reakcja typu II), stąd zakłada się, że typ II odgrywa zasadniczą rolę w powodzeniu terapii. Oba mechanizmy zachodzą jednocześnie. Na skuteczność terapii, jak również na jej cytotoksyczność ma wpływ wiele czynników, w tym rodzaj PS, wprowadzona dawka fotouczulacza i światła, a także obecność tlenu [24, 25].



Rysunek 1. Przebieg reakcji w PDT [opracowanie własne]

5. Dyskusja

M.C. Choi i wsp. dokonali oceny Photogemu (komercyjnej formuły HDP) jako zachowawczego leczenia oszczędzającego płodność u 16 kobiet poniżej 35. roku życia, które zmagaly się z rakiem endometrium [26]. Jeden przypadek dotyczył pacjentki z mięsakiem endometrium o niskim stopniu złośliwości [27]. PDT zastosowano u 11 kobiet jako leczenie pierwotne i u 5 jako wtórne po pierwotnej terapii hormonalnej. Całkowitą remisję uwzględniono u 12 (75%) z 16 chorych, u 4 doszło do nawrotu (33%), wyniki były porównywalne z terapią hormonalną. Po drugim cyklu PDT jedna z kobiet z nawrotem i jedna z niereagujących wykazały całkowitą remisję. U ponad połowy (57%) kobiet ciąża przebiegała prawidłowo, przy użyciu technik wspomaganego rozrodu [26]. Pacjentka z mięsakiem endometrium wskazała na ciekawe podejście do leczenia zachowawczego – została poddana laparoskopowej limfadenektomii, polipektomii, łyżeczkowaniu szyjki macicy i HPD-PDT. Po PDT przez sześć miesięcy podawano letrozol. Nawrót nie wystąpił do 99 miesięcy, a zapłodnienie *in vitro* spowodowało ciążę bliźniaczą. Badania te podkreślają bezpieczeństwo PDT w odniesieniu do wyników reprodukcyjnych [27]. W innym badaniu wrażliwość komórek adenomiozy i zwiększony wychwyty 5-ALA w tkankach adenomiozy niż w otoczeniu wskazywały, że 5-ALA może być odpowiednim fotouczulaczem w przypadku leczenia adenomiozy. Pomimo ograni-

czonych dowodów fotodiagnoza z 5-ALA wydawała się również skuteczna u pacjentek z adenomiozą, nie ujawniając nawrotu [28]. Niektóre badania *in vivo* i kliniczne wykazały regenerację endometrium po 5-ALA-PDT. Wyniki te zachęcają do dalszych badań nad nowymi czynnikami fotodynamicznymi zdolnymi do wywoływania skutecznego i długotrwałego działania na endometrium [29]. Leczenie zachowawcze raka endometrium może wynikać z połączonych terapii, z podejściem histeroskopowym, eliminując potencjalnie pozostały guz za pomocą PDT i hamując nawrót za pomocą leczenia uzupełniającego. Na ogół fotouczulacze osiągają wyższe stężenia w tkance nowotworowej w porównaniu z sąsiednią zdrową tkanką. Zjawiska te poprawiają wyniki funkcjonalne ze względu na znikomy wpływ na normalne struktury funkcjonalne, co jest główną zaletą oszczędzającą płodność. Ponadto wyższe stężenia w komórkach nowotworowych dają również możliwość stosowania fotouczulaczy jako środków fotodiagnostycznych. Identyfikacja komórek nowotworowych może prowadzić do resekcji chirurgicznych [30]. Perspektywa wykorzystania PDT do eliminacji komórek macierzystych raka endometrium może zapewnić praktyczne, zachowawcze i wolne od nawrotów podejście u pacjentek z ryzykiem chirurgicznym oraz nawracającymi chorobami [31, 32], dlatego też zastosowanie PDT w łagodnej chorobie endometrium wydaje się bezpieczne i selektywne. Badacze wskazali na preferencyjną kumulację fotouczulaczy w zmianach endometrium. PDT może zaoferować skuteczne podejście lokalne, z ograniczonymi skutkami ubocznymi, szczególnie w przypadku nawracających chorób. W tym zastosowaniu oczekuje się lepszych wyników dzięki nowym PS zaprojektowanym do stosowania miejscowego [33, 34, 29]. F. Jouni i wsp. wykazali, że połączenie cisplatyny i terapii fotodynamicznej w przypadku raka szyjki macicy może być skuteczną strategią leczenia bez znacznych skutków ubocznych [34]. Inni badacze udowodnili, że PDT za pośrednictwem radachloryny może oferować wysoką skuteczność przeciwnowotworową w gruczolakoraku endometrium i szczególnie użyteczną metodę zachowania płodności [35]. PDT może być także zalecana jako nowa metoda postępowania u pacjentek z przednowotworowymi zmianami CIN i stosunkowo wczesnym inwazyjnym rakiem szyjki macicy. Skojarzona terapia chemio-fotodynamiczna jest niezbędna w przypadku inwazyjnego raka szyjki macicy, zwłaszcza dla młodych kobiet, które chcą zachować płodność [36]. Wykazano, że jednoczesna terapia fotodynamiczna z zastosowaniem małych dawek karboplatyny/Photofrin (ccPDT) sprzyja całkowitej regresji guza bez nawrotów u pacjentek z rakiem szyjki macicy lub rakiem endometrium – jako terapia mająca na celu zachowanie płodności [37]. Co więcej, PDT ułatwia identyfikację zmian chorobowych i może prowadzić do poprawy, całkowitej resekcji i zmniejszenia nawrotów w przypadku atypowego gruczolaka polipowatego (APA) [38]. Ponadto ponad 10 lat temu dokonano także badań z wykorzystaniem PDT do ablacji endometrium, dając dobre perspektywy terapii. Poziomy protoporfiryny IX (PpIX) są kluczowe dla przeciwnowotworowego działania terapii fotodynamicznej (PDT). Y. Yokoyama i wsp. zbadali leżące u podstaw mechanizmy molekularne zmienności poziomów PpIX w komórkach raka jajnika. Wyniki sugerowały, że PpIX nie gromadzi się w komórkach opornych na PDT pomimo syntezy i degradacji aktywnego hemu, a wysokie poziomy ekspresji transferazy glutationowej Omega-1 GSTO1 są związane ze zwiększoną wrażliwością na PDT [39].

6. Wnioski

Terapia fotodynamiczna stanowi wyłaniającą się alternatywę dla standardowych metod leczenia chorób ginekologicznych w onkologii. PDT posiada istotne zalety. Jest to terapia wysoce selektywna, miejscowa i minimalnie inwazyjna, a także przyczynia się do zachowania płodności u kobiet w wieku rozrodczym [27]. Niniejszy przegląd literatury podkreśla obiecujący obszar badań w zakresie zachowawczego leczenia łagodnych i złośliwych zmian chorób narządu rodneg, koncentrując się zwłaszcza na lepszych wynikach, które można osiągnąć dzięki wdrożeniu nowych fotouczulaczy do terapii [40-42].

Literatura

1. www.onkologia.org.pl [dostęp: 8.04.2023].
2. Rogala D., Mazur A., Maślińska M., Krawczak M., *Adaptation to cancer in patients with cervical cancer*, Pielęgniarstwo Polskie, 2(60), 2016, s. 170-174.
3. Łuczak-Wawrzyniak J., *Psychological consequences of ineffective pain management in patients with gynecologic cancer*, Curr Gynecol Oncol, 16(2), 2018, s. 113-125.
4. Bręborowicz G.H., *Położnictwo i ginekologia*, t. 2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015.
5. Braun M., Overbeek-Wager E., Grumbo R., *Diagnosis and Management of Endometrial Cancer*, Am Fam Physician, 93(6), 2016, s. 468-474.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A., *Cancer statistics, 2019*, CA Cancer J Clin., 69(1), 2019, s. 7-34.
7. Viveros-Carreño D., Fernandes A., Pareja R., *Updates on cervical cancer prevention*, Int J Gynecol Cancer, 33(3), 2023, s. 394-402.
8. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., Cibula D., Mirza M.R., Marnitz S., Ledermann J., Bosse T., Chargari C., Fagotti A., Fotopoulou C., Gonzalez Martin A., Lax S., Lorusso D., Marth C., Morice P., Nout R.A., O'Donnell D., Querleu D., Raspollini M.R., Sehouli J., Sturdza A., Taylor A., Westermann A., Wimberger P., Colombo N., Planchamp F., Creutzberg C.L., *ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*, Int J Gynecol Cancer, 31(1), 2021, s. 12-39.
9. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F., *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*, International Journal of Cancer, 144(8), 2019, s. 1941-1953.
10. Sznurkowski J.J., Knapp P., Bodnar L., Bidziński M., Jach R., Misiek M., Bienkiewicz A., Blecharz P., Kojs Z., Kotarski J., Markowska J., Mądry R., Sawicki W., Wicherek Ł., Basta A., *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium*, Curr Gynecol Oncol, 15(1), 2017, s. 34-44.
11. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*, CA Cancer J Clin, 71(3), 2021, s. 209-249.
12. Bienkiewicz J., Romanowicz-Makowska H., Malinowski A., *Rak endometrium a adiponektyna*, Przegląd Menopauzalny, 6, 2012, s. 490-494.
13. Markowska A., Pawałowska M., Korcył M., Markowska J., *Rak endometrium typu I i II – nowe spojrzenie na etiologię i przebieg kliniczny*, Curr Gynecol Oncol, 13(1), 2015, s. 5-10.
14. Niezgoda M., *Ocena ekspresji chromograniny A oraz receptorów estrogenowych i progesteronowych w endometrium pacjentek z nowotworem trzonu macicy*, rozprawa doktorska, Białystok, 2020.
15. Murali R., Soslow R.A., Weigelt B., *Classification of endometrial carcinoma: more than two types*, Lancet Oncol, 15(7), 2014, s. 268-278.
16. Climent M.T., Serra A., Gilabert-Estellés J., Gilabert-Aguilar J., Llueca A., *Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in gynecologic malignancies*, J Clin Med, 10(12), 2021, s. 1-12.

17. Basta A., Bidziński M., Bienkiewicz A., Blecharz P., Bodnar L., Jach R., Knapp P., Kojs Z., Kotarski J., Markowska J., Misiek M., Sznurkowski J.J., Wicherek Ł., Sawicki W., Timorek-Lemieszczuk A., Bahyrycz J., Mądry R., *Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of ovarian cancer*, *Curr Gynecol Oncol*, 15, 2017, s. 5-23.
18. Stewart K., Ralyea K., Lockwood S., *Ovarian cancer: An integrated review*, *Semin Oncol Nurs*, 35(2), 2019, s. 151-156.
19. <https://gco.iarc.fr/> [data dostępu: 8.04.2023].
20. www.onkonet.pl/dp_nnr_rakszyjkimacicy.php [data dostępu: 8.04.2023].
21. Olusola P., Banerjee H.N., Philley J.V., Dasgupta S., *Human papilloma virus associated cervical cancer and health disparities*, *Cells*, 8(6), 2019, s. 622.
22. Osuchowski M., Bartusik-Aebisher D., Osuchowski F., Aebisher D., *Photodynamic therapy for prostate cancer – a narrative review*, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 33, 2021, s. 1-34.
23. Bartusik-Aebisher D., Żołyński A., Barnaś E., Machorowska-Pieniążek A., Oleś P., Kawczyk-Krupka A., Aebisher D., *The use of photodynamic therapy in the treatment of brain tumors – A review of the literature*, *Molecules*, 27(20), 2022, s. 1-16.
24. Fidler M.M., Gupta S., Soerjomataram I., Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Bray F., *Cancer incidence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: a population-based study*, *Lancet Oncol*, 18(12), 2017, s. 1579-1589.
25. Choi M.C., Jung S.G., Park H., Cho Y.H., Lee C., Kim S.J., *Fertility preservation via photodynamic therapy in young patients with early-stage uterine endometrial cancer: a long-term follow-up study*, *Int J Gynecol Cancer*, 23(4), 2013, s. 698-704.
26. Choi M.C., Kim G., Hwang Y.Y., *Fertility-sparing management combined with photodynamic therapy for endometrial stromal sarcoma: a case report*, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 11(4), 2014, s. 533-536.
27. Osada H., *Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach*, *Fertil Steril*, 109(3), 2018, s. 406-417.
28. Correia-Barros G., Serambeque B., Carvalho M.J., C.M. Marto, Pineiro M., Pinho e Melo T.M.V.D., Botelho M.F., Laranjo M., *Applications of photodynamic therapy in endometrial diseases*, *Bioengineering*, 9(5), 2022, s. 1-22.
29. Gunaydin G., Gedik M.E., Ayan S., *Photodynamic therapy for the treatment and diagnosis of cancer – a review of the current clinical status*, *Front Chem*, 9, 2021, s. 1-26.
30. Matoba Y., Banno K., Kisu I., Aoki D., *Clinical application of photodynamic diagnosis and photodynamic therapy for gynecologic malignant diseases: A review*, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 24, 2018, s. 52-57.
31. Laranjo M., Carvalho M.J., Serambeque B., Alves A., Marto C.M., Silva I., Paiva A., Botelho M.F., *Obtaining cancer stem cell spheres from gynecological and breast cancer tumors*, *Jove (Journal of Visualized Experiments)*, 157, 2020, s. 1-12.
32. Shadab M., Haque S., Madheswaran T., Zeeshan F., Meka V.S., Radhakrishnan A.K., Kesharwani P., *Lipid based nanocarriers system for topical delivery of photosensitizers*, *Drug Discovery Today*, 22(8), 2017, s. 1274-1283.
33. Nguyen K., Khachemoune A., *An update on topical photodynamic therapy for clinical dermatologists*, *J Dermatolog Treat*, 30(8), 2019, s. 732-744.
34. Jouni F.J., Abdollahi V., Zadehmodarres S., Abbasinia H., Asnaashari M.J., *Combination of cisplatin treatment and photodynamic therapy attenuates cisplatin-induced cell toxicity in A2780 and A2780-CP cervical cancer cell lines*, *Lasers Med Sci.*, 37(2), 2022, s. 1175-1180.
35. Kim S.M., Rhee Y.H., Kim J.S., *The anticancer effects of radachlorin-mediated photodynamic therapy in the human endometrial adenocarcinoma cell line HEC-1-A*, *Anticancer Research*, 37(11), 2017, s. 6251-6258.
36. Ye-Kyu P., Choong-Hak P., *Clinical efficacy of photodynamic therapy*, *Obstet Gynecol Sci*, 59(6), 2016, s. 479-488.

37. Choi Y., Chang J.E., Jheon S., Han S.J., Kim J.K., *Enhanced production of reactive oxygen species in HeLa cells under concurrent low-dose carboplatin and Photofrin photodynamic therapy*, *Oncol Rep*, 40(1), 2018, s. 339-345.
38. Matoba Y., Banno K., Kobayashi Y., Kisu I., Aoki D., *Atypical polypoid adenomyoma treated by hysteroscopy with photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid: A case report*, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 27, 2019, s. 295-297.
39. Yokoyama Y., Shigeto T., Miura R., Kobayashi A., Mizunuma A., Yamauchi A., Futagami M., Mizunuma H., *Differences in the sensitivity of ovarian cancer to photodynamic therapy and the mechanisms for those differences*, *Oncol Lett*, 13(6), 2017, s. 4933-4938.
40. Kwiatkowski S., Knap B., Przystupski D., Saczko J., Kędzierska E., Knap-Czop K., Kotlińska J., Michel O., Kotowski K., Kulbacka J., *Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations*, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 2018, s. 1098-1107.
41. Roberts J.E., *Techniques to improve photodynamic therapy*, *Photochem Photobiol*, 96(3), 2020, s. 524-528.
42. Lan M., Zhao S., Liu W., Lee C.S., Zhang W., Wang P., *Photosensitizers for photodynamic therapy*, *Adv Healthc Mater*, 8(13), 2019.

Znaczenie terapii fotodynamicznej w leczeniu schorzeń narządu rodnoego

Streszczenie

Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn zachorowalności, jak i umieralności na świecie. Powszechnie praktykowana chemioterapia i radioterapia nie zawsze oddziałują w sposób wybiórczy na obszar guza, co predysponuje do wystąpienia działań niepożądanych i uszkodzenia tkanek nieobjętych chorobą. Jedną ze skutecznych metod leczenia chorób onkologicznych jest terapia fotodynamiczna. Metoda wymaga obecności fotocuczulacza, tlenu oraz światła (zwykle laser-dioda) o określonej długości fali. Wyzwalany PS za pośrednictwem tlenu uaktywnia reaktywne formy tlenu, które mogą spowodować fototoksyczność lub uszkodzenie tkanek. Celem badań była analiza wykorzystania terapii fotodynamicznej w leczeniu schorzeń narządu rodnoego, w tym nowotworów. W pracy wykorzystano publikacje naukowe dotyczące zastosowania metody PDT w leczeniu chorób z zakresu ginekologii, również nowotworowych. Zakwalifikowano 40 prac naukowych opublikowanych w latach od 2014 do 2022. Przegląd zawierał badania kliniczne i przedkliniczne oraz analizy systematyczne. Wykorzystano bazy: PubMed, Google Scholar, EBSCO, Scopus oraz Elsevier. Na podstawie przeprowadzonej analizy piśmiennictwa można stwierdzić, że terapia fotodynamiczna jest prężnie rozwijającą się metodą w wielu ośrodkach badawczych. Jednak znanych jest jedynie kilka prób klinicznych z wykorzystaniem PDT do ablacji endometrium oraz zmian nowotworowych. Poprzez wysoką skuteczność działania PDT może przyczynić się do szerokiej diagnostyki, a także terapii w praktyce klinicznej złośliwych chorób z zakresu ginekologii.

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna, fotocuczulacze, nowotwory narządu rodnoego, rak endometrium

The importance of photodynamic therapy in the treatment of diseases of the reproductive organs

Abstract

Cancer is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Commonly practiced chemotherapy and radiotherapy do not always selectively affect the tumor area, which predisposes to the occurrence of side effects and damage to tissues not affected by the disease. One of the effective methods of treating oncological diseases is photodynamic therapy. The method requires the presence of: a photosensitizer, oxygen and light (usually laser-diode) of a specific wavelength. PS triggered by oxygen activates reactive oxygen species that can cause phototoxicity or tissue damage. The aim of the research was to analyze the use of photodynamic therapy in the treatment of diseases of the reproductive organs, including cancer. The work uses scientific publications on the use of the PDT method in the treatment of gynecological diseases, including cancer. 40 scientific papers published in 2014-2022 were qualified. The review included clinical and pre-clinical studies and systematic analyses. The following databases were used: PubMed, Google Scholar, EBSCO, Scopus and Elsevier. As a result of the literature analysis, photodynamic therapy is a dynamically developing method in many research centers. Only a few clinical trials using PDT for endometrial ablation and neoplastic lesions are known. Due to its high efficiency, PDT can contribute to a wide diagnostics as well as therapy in clinical practice of malignant diseases in the field of gynecology.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizers, reproductive organ cancers, endometrial cancer

Jakość życia mężczyzn z nietrzymaniem moczu po chirurgicznym zabiegu usunięcia raka stercza

1. Wprowadzenie

Rak prostaty to najczęściej rozpoznawany nowotwór w wśród mężczyzn powyżej 50. roku życia zarówno w Polsce, jak i na świecie. Proces nowotworowy przebiega w sposób bardzo zróżnicowany, od formy łagodnej do postaci bardzo ciężkich. Przebieg złośliwy nowotworu charakteryzuje się wysokim ryzykiem zgonu. Objawy w każdym przypadku zachorowania nie zawsze będą takie same, większość może być niespecyficzna i często mylona z innymi jednostkami chorobowymi związanymi z dolegliwościami układu moczowego i płciowego. Głównym biomarkerem, którego podwyższony poziom wskazuje na raka prostaty, jest swoisty antygen sterczowy PSA oznaczany w surowicy krwi chorego [1].

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego w początkowej fazie jego rozwoju jest często bardzo utrudnione ze względu na jego bezobjawowy przebieg. Pierwszymi objawami sygnalizującymi proces nowotworowy to najczęściej: częste oddawanie moczu, krwimocz, zaburzenia erekcji, krew w spermie, trudności z wypróżnieniem, ból i pieczenie w trakcie wypróżniania, spadek masy ciała.

Wyróżniamy dwie postacie kliniczne raka stercza: postać jawną i postać utajoną. W przypadku postaci jawnej objawy chorobowe stwierdza się w badaniu podmiotowym i przedmiotowym, w postaci utajnionej zmiana nowotworowa rozpoznawana jest w badaniu *per rectum*, a chory nie zgłasza dolegliwości. Poziom PSA w surowicy nie jest oczywistym i jedynym wyznacznikiem potwierdzającym rozwijający się nowotwór w organizmie. Jego stężenie wzrasta także w przypadku zapalenia gruczołu krokowego i rozrostu łagodnego. Zawartość PSA w surowicy jest parametrem ciągłym, ale im wyższa wartość, tym większe prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu. W diagnostyce raka stercza oprócz badania stężenia PSA w surowicy pacjenta wykonuje się badanie *per rectum* gruczołu krokowego (DRE, ang. *digital rectal examination*) oraz ultrasonografię przezodbytniczą (TRUS, ang. *transrectal ultrasound*). Diagnozę ostatecznie potwierdza badanie histopatologiczne, w którym stwierdza się obecność zmienionych nowotworowo komórek w wycinku stercza pobranych za pomocą biopsji rdzeniowej lub w preparatach pooperacyjnych [2].

Leczenie raka prostaty rozpoczyna się od klasyfikacji stopnia zaawansowania w oparciu o skalę TNM (ang. *tumor-node-metastasis*), która określa stopień zaawansowania miejscowego nowotworu (T-staging), klasyfikację przerzutów do węzłów chłonnych (N-staging) oraz klasyfikację przerzutów odległych (M-staging). Często metodą postę-

¹ ewajachymczyk@o2.pl, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach.

² fiola35@onet.pl, Wydział Nauk Medycznych, Akademia Nauk Stosowanych im. prof. Edwarda Lipińskiego w Kielcach.

³ monika.szpringer@ujk.edu.pl, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach.

powodzenia terapeutycznego w przypadku raka prostaty jest leczenie radykalne – prostatektomia oraz radioterapia. Prostatektomia polega na całkowitym usunięciu całego stercza wraz z odpowiednią ilością otaczających tkanek, a także pęcherzyków nasiennych oraz węzłów chłonnych miednicy mniejszej. Usuwany jest także odcinek cewki moczowej, który przebiega przez środek stercza. Następnie wytwarzane jest zespolenie cewkowo-pęcherzowe (przyszycie kikuta cewki moczowej do pęcherza moczowego). Do innych metod stosowanych w leczeniu raka stercza zaliczamy krioablację (CSAB) stercza oraz zogniskowane fale ultradźwiękowe o dużej energii (HIFU). Hormonoterapia i chemioterapia mają zastosowanie w przypadku stadium zaawansowanego i przerzutowego raka. Hormonoterapia oparta jest na wywołaniu androgennej blokady (CAB) polegającej na obustronnym wycięciu jąder (orchidektomia) oraz farmakoterapii estrogenami, antagonistami i agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH, ang. *luteinizing hormone-releasing hormone*), a także antyandrogenami [3].

W przypadku leczenia operacyjnego mamy do wyboru trzy powszechnie stosowane metody prostatektomii (różniące się drogą dostępu do gruczołu):

- przezcewkowa (najczęściej stosowana);
- załonowa;
- kroczoowa.

Wybór dostępu operacyjnego zależy od wielkości prostaty i od tego, czy planowane jest wycięcie węzłów chłonnych miednicy. Każda z trzech zwykle stosowanych metod prostatektomii wymaga ogólnego lub zewnątrzoponowego znieczulenia [4].

Wszystkie metody zastosowanego leczenia w przypadku raka prostaty są obciążone ryzykiem powikłań. W przypadku zastosowania radykalnej prostatektomii najbardziej dotkliwym powikłaniem jest nietrzymanie moczu. Przyczyną tego powikłania jest: utrata zwieracza wewnętrznego cewki moczowej (mięsień gładki, nad którym brak panowania), skrócenie cewki moczowej, usunięcie podpory dla pęcherza, jaką była prostata, i zmiana kształtu pęcherza [5].

Nietrzymanie moczu klasyfikuje się jako niedomaganie ciągłe, wysiłkowe lub mieszanane, mające różne natężenie. Do takich sytuacji może dochodzić w trakcie zmian pozycji, np. podczas schylania się, wykonywania nagłych ruchów czy innych aktywności. Stopień nasilenia dolegliwości, jak również intensywność dolegliwości zależy również od masy ciała pacjenta, zażywanych leków, sposobu odżywiania i wydalania oraz chorób współistniejących. Nietrzymanie moczu jest to nie tylko problem fizyczny, ale także społeczny i psychiczny, bowiem bez względu na nasilenie nietrzymanie moczu obniża postrzeganie jakości życia przez pacjenta. W przypadku osób z rozpoznaniem raka prostaty odpowiednia jakość życia ma szczególne znaczenie. Problemy dotyczące nietrzymania moczu są dość krępujące dla chorego i sprzyjają one pogorszeniu stanu psychicznego oraz rozwojowi depresji [6].

Celem badania była ocena jakości życia i funkcjonowania biopsychospołecznego mężczyzn z nietrzymaniem moczu po zabiegu usunięcia raka stercza.

2. Materiał i metody

Badaniem objęto 106 mężczyzn po zabiegu usunięcia stercza. Respondenci to pacjenci trzech placówek medycznych na terenie miasta Kielce: Świętokrzyskiego Centrum Onkologii, Kliniki Urologii (Poradni urologicznej) Świętokrzyskiego Centrum Onkologii oraz Przychodni urologicznej „Uromedyk”.

Za kryterium doboru grupy badanej przyjęto rodzaj schorzenia oraz metodę zastosowanego leczenia. Do badania zakwalifikowano pacjentów po usunięciu raka stercza, z powikłaniem pooperacyjnym nietrzymania moczu, w przedziale wiekowym od 30. roku do 71. roku życia. Pacjenci przed rozpoczęciem procesu badawczego zostali poinformowani o celu badań, ich przebiegu, pełnej anonimowości oraz o dobrowolności przystąpienia do badań.

W badaniu wykorzystano metodę sondażu diagnostycznego. Narzędzia zastosowane w badaniu to kwestionariusz KHG (ang. *King's Health Questionnaire*) i kwestionariusz własnego autorstwa.

Analizy statystyczne wykonane zostały z zastosowaniem testu chi-kwadrat, który pozwala porównać wybrane i wskazać lub nie tzw. istotność statystyczną. Opis dotyczący zależności statystycznej umieszczono pod tabelami.

3. Wyniki

Charakteryzując grupę uczestników badania, wzięto pod uwagę takie wskaźniki jak: wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, sytuację materialną i status zawodowy. Najliczniejszą grupę stanowili mężczyźni od 61. do 70. roku życia (34%), mężczyźni powyżej 71. roku życia stanowili 20,8%. Najmniej liczną grupę (10,4%) stanowią mężczyźni wiekowo najmłodsi, do 40. roku życia. W badanej grupie najwięcej pacjentów (46,2%) posiadało wykształcenie średnie, wykształcenie wyższe zadeklarowało 27,4%. Niewiele mniejsza grupa badanych (26,4%) posiadała wykształcenie zawodowe. Dziesięciu mężczyzn to panowie jedynie z wykształceniem podstawowym. Ankietowani są w większości mieszkańcami miast, stanowiąc 61,3% ogółu próby badawczej, pozostałe 38,7% to pacjenci zamieszkujący wieś. Wśród ankietowanych ponad połowa respondentów (52,8%) uznała swoją sytuację materialną za wystarczającą, jako dobrą oceniła tę sytuację grupa 29,4% ankietowanych, a 8 osób określiło ją jako bardzo dobrą, co stanowi zaledwie 7,5% ogółu badanych. Najmniejsza grupa (10,4%) określiła sytuację ekonomiczną jako złą. Wśród badanych mężczyzn dominują emeryci (34%), aktywni zawodowo pracownicy fizyczni stanowili 23,6% badanych, renciści stanowili 22,6% ogółu badanych, najmniej liczni byli aktywni zawodowo pracownicy umysłowi (19,8%). Mężczyźni w badanej grupie poddani zostali zabiegowi operacyjnemu w różnym czasie, dominująca grupa (33,1%) to pacjenci, u których czas zabiegu mieści się w przedziale czasowym od 6 do 12 miesięcy, najkrótszy czas (poniżej 6 miesięcy) od usunięcia stercza wskazało 24 mężczyzn, co stanowi 22,6% grupy. Najliczniejszą grupę stanowią pacjenci, którzy wskazali, że w ich przypadku upłynął ponad rok od operacji (44,3%).

Diagnoza choroby nowotworowej, niepewne rokowanie, zabieg operacyjny i mogące wystąpić powikłania sprzyjają złemu samopoczuciu pacjentów onkologicznych. Ankietowani wskazali, co poprawia ich nastrój i kondycję psychiczną. Respondenci mieli do wyboru kilka odpowiedzi, najczęściej wskazywanym źródłem dobrego humoru i nastroju okazały się dobre wyniki badań (73,6%), kolejne źródło optymistycznego nastawienia to brak dolegliwości bólowych (67%), następnie czynniki społeczne, tj. pozytywne relacje, spotkania ze znajomymi (49,1%), funkcjonowanie w codziennym życiu (43,4%) i wsparcie osób z najbliższego otoczenia (40,6%). Obraz determinantów dobrego samopoczucia przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Determinanty dobrego samopoczucia

Determinanty dobrego samopoczucia	N	%
funkcjonowanie bez przeszkód w życiu codziennym	46	43,4
brak dolegliwości bólowych	71	67,0
wsparcie najbliższych	43	40,6
dobrych wyniki	78	73,6
spotkanie w gronie znajomych	52	49,1
Razem	106	100,0

Źródło: opracowanie własne.

Wyniki w tabeli 1 nie sumują się, ponieważ respondenci mogli wybrać kilka odpowiedzi.

Choroba nowotworowa jest schorzeniem, które w sposób bardzo negatywny wpływa na postrzeganie poziomu jakości życia chorego człowieka. Analiza jakości życia mężczyzn z nietrzymaniem moczu po prostatektomii i analiza wpływu zmiennych socjodemograficznych na ogólną ocenę zdrowia pozwoli zobrazować ten dość istotny problem, który jest przedmiotem badania. Interpretację wyników dokonano według kwestionariusza KHQ.

3.1. Analiza jakości życia mężczyzn z nietrzymaniem moczu po prostatektomii według kwestionariusza KHQ

Pierwsza domena dotyczyła ogólnej oceny stanu zdrowia badanych pacjentów. Najczęściej wskazywano zadowolający stan zdrowia (36,8%), kolejny był stan dobry (25,5%), a na bardzo dobry stan zdrowia wskazało 16% respondentów. Badani pacjenci wskazali też negatywne oceny, 13,2% ogółu badanych osób określiło stan swego zdrowia jako zły, a 8,5% pacjentów wskazało jako bardzo zły. Sprawdzenie zależności wskazuje, że nie odnotowano znaczącej różnicy między oceną wcześniejszą a obecną w tej kategorii, co oznacza, że jakość życia badanych znacząco się nie zmieniła (tab. 2).

Tabela 2. Ogólna samoocena zdrowia badanych

Ogólna samoocena zdrowia badanych	N	%
bardzo dobre	17	16,0
dobre	27	25,5
zadowolające	39	36,8
złe	14	13,2
bardzo złe	9	8,5
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 2,02; df = 3; \alpha = 0,05$	
Poziom istotności	p = 0,35	

Źródło: opracowanie własne.

Następnym interpretowanym polem w kwestionariuszu KHQ jest wpływ problemów z pęcherzem na codzienne funkcjonowanie. Badani wskazali, że problemy z pęcherzem w zróżnicowanym stopniu oddziałują na ich codzienne funkcjonowanie. Grupa 16% uznała te utrudnienia za wyjątkowo ciężkie, umiarkowany wpływ zaburzeń na codzienne funkcjonowanie wskazało 36,8% badanej grupy, a określenia „trochę” użyła najliczniejsza grupa respondentów (38,6%). Jedyne nieliczni (8,5%) uznali, że nie mają z tym wcale problemów. Odnotowano więc istotną zależność ($p < 0,0001$) między tym zmiennymi (tab. 3).

Tabela 3. Problemy z pęcherzem a utrudnienia w codziennym funkcjonowaniu

Problemy z nietrzymaniem moczu a utrudnienia w codziennych czynnościach	N	%
wcale	9	8,5
trochę	41	38,6
umiarkowanie	39	36,8
bardzo	17	16,0
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 12; df = 3; \alpha = 0,05$	
Poziom istotności	$p < 0,0001$	

Źródło: opracowanie własne.

Kolejną badaną domeną były ograniczenia pełnionych ról i funkcji w domu i poza nim. Respondenci oceniali ten obszar w sposób zróżnicowany, najliczniejsza grupa (45,3%) uznała, że wpływ ten jest niewielki (kategoria „trochę”), odpowiedź, iż wcale zaburzenia nie ograniczają pełnionych ról i funkcji, wskazało 14,1% badanej grupy, umiarkowany wpływ wybrało 33 badanych mężczyzn (31,1%), najmniejsza grupa respondentów wybrała wskazanie: bardzo, dysfunkcja pęcherza moczowego utrudnia pełnienie określonych ról i funkcji. Grupa ta stanowi 9,4% wszystkich ankietowanych. Odnotowano istotność statystyczną w tym obszarze (tab. 4).

Tabela 4. Problemy z nietrzymaniem moczu a pełnienie określonych ról

Ograniczenia w pełnieniu funkcji	N	%
wcale	15	14,1
trochę	48	45,3
umiarkowanie	33	31,1
bardzo	10	9,4
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 9,19; df = 3; \alpha = 0,05$	
Poziom istotności	$p < 0,0001$	

Źródło: opracowanie własne.

Badana grupa pacjentów wypowiedziała się w zakresie ograniczeń fizycznych takich jak: spacer, bieganie, uprawianie sportu. Ograniczenia pojawiają się z różnym natężeniem, wcale ich nie odczuwa 14,2% respondentów, kategorię „trochę” wskazało 46,2% ankietowanych mężczyzn, natomiast określenie „umiarkowanie” wybrało 28,3% badanej grupy, najmniej wskazań (11,3%) dotyczyło bardzo silnie odczuwanych ograniczeń fizycznych. W badanej domenie zaistniała istotność statystyczna (tab. 5).

Tabela 5. Ograniczenia fizyczne po usunięciu stercza

Ograniczenia fizyczne	N	%
wcale	15	14,2
trochę	49	46,2
umiarkowanie	30	28,3
bardzo	12	11,3
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 12,31; df = 3; \alpha = 0,05$	
Poziom istotności	$p < 0,0001$	

Źródło: opracowanie własne.

Przedmiotem kolejnej analizy były ograniczenia w pełnieniu ról społecznych. Najwięcej opinii odnotowano w kategorii „umiarkowanie” (40,6%), mniejsza grupa badanych mężczyzn wyraziła stanowisko „trochę” (23,6%), dla 12 respondentów (11,3%) problemy z pęcherzem nie są przeszkodą w pełnieniu ról społecznych, natomiast bardzo przeszkadzają co czwartemu badanemu (24,5%). W domenie tej wystąpiła istotność statystyczna (tab. 6).

Tabela 6. Ograniczenia w pełnieniu ról społecznych

Problem z pęcherzem a skutki społeczne (kontakty z ludźmi, przyjaciółmi)	N	%
wcale	12	11,3
trochę	25	23,6
umiarkowanie	43	40,6
bardzo	26	24,5
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 5,2; df = 1; \alpha = 0,05$	
Poziom istotności	$p < 0,0001$	

Źródło: opracowanie własne.

Przedmiotem analizy była również zależność pomiędzy problemem z pęcherzem a ograniczeniem roli społecznej dotyczącej życia rodzinnego. Najwięcej głosów odnotowano w kategorii „umiarkowanie” (35,6%), następny punkt widzenia to „trochę” (32,1%), pozostałe stanowiska wybierano znacznie rzadziej, tj.: bardzo (15,1%), wcale (10,4%), nie dotyczy (6,6%). Nie zaistniała w tym przypadku istotność statystyczna (tab. 7).

Tabela 7. Ograniczenia w pełnieniu ról społecznych ze względu na pęcherz

Problem z pęcherzem a skutki społeczne (życie rodzinne)	N	%
nie dotyczy	7	6,6
wcale	11	10,4
trochę	34	32,1
umiarkowanie	38	35,8
bardzo	16	15,1
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 2,1; df = 1; \alpha = 0,05$	
Poziom istotności	$p = 0,44$	

Źródło: opracowanie własne.

Kolejna płaszczyzna według kwestionariusza KHQ to relacje partnerskie. Wśród badanych mężczyzn 8 osób (7,5%) uznało, że problem ich nie dotyczy, a 14 respondentów (12,2%) wskazało opcję braku zależności między nietrzymaniem moczu a kontaktami intymnymi z partnerką, „trochę” wyróżniła najliczniejsza grupa pacjentów (36,8%), natomiast „umiarkowanie” wskazało 24,5% osób, zaś „bardzo” – 17,9%. Uzyskano statystycznie istotną zależność między zmiennymi (tab. 8).

Tabela 8. Problemy z nietrzymaniem moczu a relacje z partnerem

Nietrzymanie moczu a relacje partnerskie (związki z partnerem, życie płciowe)	N	%
nie dotyczy	8	7,5
wcale	14	12,2
trochę	39	36,8

umiarkowanie	26	24,5
bardzo	19	17,9
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 9,19; df = 3; \alpha = 0,05$	
Poziom istotności	$p < 0,0001^*$	

* wynik istotny statystycznie

Źródło: opracowanie własne.

Kondycja psychiczna to następny analizowany obszar. Zaburzenia emocjonalne badani odczuwali na bardzo różnym poziomie, odpowiedzi były zróżnicowane, do braku problemów przyznało się zaledwie 12 pacjentów (11,3%), 26 ankietowanych osób (24,5%) uznało je za niewielkie (aspekt „trochę”). Średni poziom (kategoria „umiarkowanie”) to 47,2% badanych, opinię „bardzo dotyczy” wyraziło 18 mężczyzn (17%). Także w tej domenie wskazano istotność statystyczną (tab. 9).

Tabela 9. Zależność kondycji psychicznej i emocji od problemów z pęcherzem

Nietrzymanie moczu a emocje i kondycja psychiczna (złe zdanie o sobie, przygnębienie, nerwy)	N	%
wcale	12	11,3
trochę	26	24,5
umiarkowanie	50	47,2
bardzo	18	17,0
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 8,65; df = 2; \alpha = 0,05$	
Poziom istotności	$p < ,0001^*$	

* wynik istotny statystycznie

Źródło: opracowanie własne.

Problemów ze snem nie zgłaszało w grupie badanych mężczyzn jedynie 11 ankietowanych (10,4%), na problemy ze snem ze wskazaniem „czasami” narzeka 36 respondentów (34%), często ma z tym problem grupa 32 ankietowanych, co stanowi 30,2% ogółu. Prawie co czwarty badany mężczyzna (25,5%) boryka się ciągle z zaburzeniami snu. Wskazano również istotność statystyczną w tej domenie (tab. 10).

Tabela 10. Zaburzenia energii i snu a nietrzymanie moczu

Nietrzymanie moczu a zaburzenia snu i energii (zakłócenia snu, wyczerpanie, zmęczenie)	N	%
nigdy	11	10,4
czasami	36	34,0
często	32	30,2
ciągle	27	25,5
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 5,14; df = 1; \alpha = 0,05$	
Poziom istotności	$p < 0,0001$	

Źródło: opracowanie własne.

Badając stopień nasilenia dolegliwości objawów nietrzymania moczu, otrzymano zróżnicowane wyniki. Odpowiedź „wcale” wybrało 18 respondentów (17%), „czasami” wskazała grupa 25,5% ankietowanych, stwierdzenie „często” wyróżniło 47 mężczyzn, co stanowi 44,3% badanych, a kategorię „ciągle” wybrało 13,2% ogółu grupy. We wskazanych zmiennych wystąpiła istotność statystyczna (tab. 11).

Tabela 11. Nasilenie objawów nietrzymania moczu

Nasilenie objawów nietrzymania moczu	N	%
nigdy	18	17,0
czasami	27	25,5
często	47	44,3
ciągle	14	13,2
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 2,8; df = 3; \alpha = 0,05$	
Poziom istotności	p = 0,54	

Źródło: opracowanie własne.

Analiza ogólnych wyników uzyskanych w poszczególnych domenach kwestionariusza KHG wskazuje, że najniższy wynik określający niską jakość życia dotyczy związków z partnerem, życia płciowego (7,5%), następnie zakłóceń pełnionych ról (9,4%) oraz zaburzeń snu (10,4%). Pozostałe wskazania mają wyższą wartość, co świadczy, że jakość życia w domenach badani pacjenci oceniają znacznie wyżej. Analizę wyników w poszczególnych domenach przedstawia tabela 12.

Tabela 12. Domeny i wyniki w zakresie standardowych odchyłeń

Domeny		M	SD
Ogólna percepcja zdrowia	GH	36,8	8,5
Wpływ inkontynencji na życie osobiste	II	38,6	8,5
Ograniczenie pełnionych ról	RL	45,3	9,4
Ograniczenia fizyczne	PL	46,2	11,3
Ograniczenia społeczne	SL	35,8	11,3
Relacje partnerskie, osobiste	PR	36,8	7,5
Emocje, kondycja psychiczna	E	47,2	11,3
Sen/Energia	S/E	34,0	10,4
Stopień nasilenia dolegliwości	SM	44,3	13,2

M – średnia; SD – odchylenie standardowe

Źródło: opracowanie własne.

3.2. Analiza wpływu zmiennych socjodemograficznych na ogólną ocenę zdrowia według KHQ

Analizie poddano zależność ogólnej oceny stanu zdrowia wskazanego przez ankietowanych w zależności od wybranych danych socjodemograficznych.

3.2.1. Zależność ogólnego stanu zdrowia od wieku badanych mężczyzn

Badanie zależności między wiekiem a ogólną oceną stanu zdrowia wskazaną przez ankietowanych mężczyzn wykonano, stosując test chi-kwadrat, przy przyjętym poziomie istotności $\alpha = 0,05$ uzyskane dane potwierdzają istnienie statystycznych różnic, z badania wynika więc, że między zmiennymi wystąpiła zależność. Im młodszy ankietowany, tym wyższa subiektywnie postrzegana ocena stanu zdrowia. Wyniki przedstawia tabela 13.

Tabela 13. Zależność ogólnej samooceny stanu zdrowia od wieku badanych

Ogólna ocena stanu zdrowia	Wiek badanych									
	od 30 do 40 lat		od 41 do 50 lat		od 51 do 60 lat		od 61 do 70 lat		powyżej 71 lat	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
bardzo dobre	4	36,3	3	17,6	3	15,0	6	16,6	2	9,1

dobrze	2	18,2	4	23,5	5	25,0	7	19,5	3	13,6
zadowolające	3	27,3	5	29,5	5	25,0	13	36,1	11	50,0
złe	1	9,1	3	17,6	4	20,0	5	13,9	3	13,6
bardzo złe	1	9,1	2	11,8	3	15,0	5	13,9	3	13,6
Razem	11	100,0	17	100,0	20	100,0	36	100,0	22	100,0
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 8,222800$; $df = 2$; $\alpha = 0,05$									
Poziom istotności	$p = 0,01638$									

Źródło: opracowanie własne.

3.2.2. Zależność ogólnej samooceny stanu zdrowia od czasu, jaki upłynął od zabiegu pacjentów

Badanie zależności między czasem, jaki upłynął od zabiegu, którym poddani byli ankietowani mężczyźni, a subiektywnie postrzeganym ogólnym stanem zdrowia wykonano, stosując test chi-kwadrat, przy przyjętym poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Uzyskane dane potwierdzają istnienie statystycznych różnic, z badania wynika, że między zmiennymi wystąpiła zależność. Im dłuższy czas od wykonanego zabiegu, tym ogólna ocena stanu zdrowia wyższa. Wyniki przedstawia tabela 14.

Tabela 14. Zależność ogólnej samooceny stanu zdrowia od czasu, jaki upłynął od zabiegu pacjentów

Ogólna ocena stanu zdrowia	Czas, jaki upłynął od zabiegu					
	poniżej 6 miesięcy		od 6 do 12 miesięcy		powyżej 12 miesięcy	
	N	%	N	%	N	%
bardzo dobre	4	16,7	5	14,3	5	10,6
dobrze	6	25,0	6	17,2	8	17,0
zadowolające	7	29,2	13	37,2	24	51,1
złe	4	16,7	7	20,0	5	10,6
bardzo złe	3	12,5	4	11,4	5	10,6
Razem	24	100,0	35	100,0	47	100,0
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 12,85907$; $df = 2$; $\alpha = 0,05$					
Poziom istotności	$p = 0,00026$					

Źródło: opracowanie własne.

3.2.3. Zależność ogólnej samooceny stanu zdrowia od poziomu posiadanego wykształcenia

Zależność między wykształceniem a ogólną oceną stanu zdrowia respondentów zwerifikowano przy użyciu testu chi-kwadrat, przy przyjętym poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Uzyskane dane potwierdzają istnienie statystycznych różnic, z badania wynika więc, że między zmiennymi wystąpiła zależność. Im wyższe wykształcenie, tym lepsza ogólna ocena stanu zdrowia. Dane zawarte są w tabeli 15.

Tabela 15. Zależność ogólnej samooceny od poziomu wykształcenia

Ogólna ocena stanu zdrowia	Wykształcenie ankietowanych mężczyzn							
	wyższe		średnie		zawodowe		podstawowe	
	N	%	N	%	N	%	N	%
bardzo dobre	6	20,6	5	10,2	3	10,7	1	10,0
dobrze	5	17,3	9	18,4	7	25,0	1	10,0
zadowolające	12	41,3	24	49,0	8	28,6	4	40,0

złe	3	10,4	6	12,2	6	21,4	2	20,0
bardzo złe	3	10,4	5	10,2	4	14,3	2	20,0
Razem	29	100,0	49	100,0	28	100,0	10	100,0
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 7,214461$; $df = 1$; $\alpha = 0,05$							
Poziom istotności	$p = 0,00723$							

Źródło: opracowanie własne.

3.2.4. Zależność ogólnej samooceny stanu zdrowia od miejsca zamieszkania

Badanie zależności między miejscem zamieszkania respondentów a ogólną oceną stanu zdrowia wykonano, stosując test chi-kwadrat, przy przyjętym poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Uzyskane dane nie potwierdzają istnienia statystycznych różnic, z badania wynika więc, że nie istnieje między wybranymi zależnymi statystyczna zależność. Wyniki przedstawia tabela 16.

Tabela 16. Zależność ogólnej samooceny stanu zdrowia od miejsca zamieszkania badanych

Ogólna ocena stanu zdrowia	Miejsce zamieszkania ankietowanych			
	miasto		wieś	
	N	%	N	%
bardzo dobre	11	16,9	8	19,5
dobrze	16	24,6	11	26,8
zadowolające	22	33,8	14	34,2
złe	9	13,9	6	14,6
bardzo złe	7	10,8	2	4,9
Razem	65	100,0	41	100,0
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 26,85194$; $df = 2$; $\alpha = 0,05$			
Poziom istotności	$p = 0,87436$			

Źródło: opracowanie własne.

3.2.5. Zależność ogólnej samooceny stanu zdrowia od sytuacji materialnej rodziny badanego

Badanie zależności między sytuacją materialną badanych a ogólną oceną stanu zdrowia wykonano, stosując test chi-kwadrat, przy przyjętym poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Uzyskane dane potwierdzają istnienie statystycznych różnic, z badania wynika więc, że między zmiennymi wystąpiła zależność. Im wyższy status materialny rodziny, tym lepsze postrzeżenie ogólnej oceny własnego zdrowia. Dane zawarte zostały w tabeli 17.

Tabela 17. Zależność ogólnej samooceny stanu zdrowia od sytuacji materialnej rodziny badanego

Ogólna ocena stanu zdrowia	Sytuacja materialna rodziny badanego							
	bardzo dobra		dobra		wystarczająca		zła	
	N	%	N	%	N	%	N	%
bardzo dobre	2	25,0	6	19,4	8	14,3	2	18,2
dobrze	1	12,5	5	16,1	9	16,1	1	9,1
zadowolające	2	25,0	13	41,9	26	46,4	2	18,2
złe	2	25,0	4	12,9	8	14,3	4	36,3
bardzo złe	1	12,5	3	9,7	5	8,9	2	18,2
Razem	8	100,0	31	100,0	56	100,0	11	100,0
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 5,913683$; $df = 1$; $\alpha = 0,05$							
Poziom istotności	$p = 0,01502$							

Źródło: opracowanie własne.

3.2.6. Zależność ogólnej oceny stanu zdrowia od statusu zawodowego badanych mężczyzn

Badanie zależności pomiędzy statusem zawodowym badanych mężczyzn a wskazywaną ogólną oceną stanu zdrowia wykonano, stosując test chi-kwadrat, przy przyjętym poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Uzyskane dane nie potwierdzają istnienia statystycznych różnic, nie ma więc zależności między wybranymi zmiennymi. Wyniki przedstawia tabela 18.

Tabela 18. Zależność ogólnej samooceny stanu zdrowia od statusu zawodowego badanych mężczyzn

Ogólna ocena stanu zdrowia	Status zawodowy badanych mężczyzn							
	pracownik umysłowy (aktywny zawodowo)		pracownik fizyczny (aktywny zawodowo)		emeryt		rencista	
	N	%	N	%	N	%	N	%
bardzo dobre	4	19,1	5	20,0	6	16,7	4	16,7
dobrze	5	23,8	8	32,0	7	19,5	6	25,0
zadowolające	4	19,1	2	8,0	14	38,9	8	33,3
złe	5	23,8	6	24,0	4	11,1	3	12,5
bardzo złe	3	14,2	4	16,0	5	13,9	3	12,5
Razem	21	100,0	25	100,0	36	100,0	24	100,0
Wynik testu chi-kwadrat	$\chi^2 = 18,34657$; $df = 15$; $\alpha = 0,05$							
Poziom istotności	$p = 0,24478$							

Źródło: opracowanie własne.

W oparciu o przeprowadzone badania, biorąc pod uwagę różne czynniki dokonano analizy funkcjonowania i ogólnej samooceny pacjenta, u którego wykonano zabieg chirurgiczny usunięcia raka stercza.

Zależność statystyczną odnotowano w przypadku ogólnej oceny stanu zdrowia ankietowanych mężczyzn oraz: wiekiem badanych mężczyzn, posiadaniem przez ankietowanych wykształceniem, sytuacją materialną rodziny respondentów, czasem, jaki upłynął od zabiegu prostatektomii.

Nie wystąpiła statystyczna istotność między ogólną oceną stanu zdrowia ankietowanych mężczyzn a miejscem zamieszkania badanych oraz statusem zawodowym respondentów.

4. Dyskusja

Inkontynencja moczowa, inaczej nietrzymanie moczu, została zdefiniowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji (ICS, ang. *International Continence Society*) oraz Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) jako stan, w którym bezwiedne oddawanie moczu stwierdzone jest obiektywnie i stanowi problem higieniczny oraz utrudniający kontakty międzyludzkie. Zaburzenie w oddawaniu moczu, a konkretnie nietrzymanie moczu, powoduje duże trudności w codziennym funkcjonowaniu, zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn. Dysfunkcja ta może być przyczyną ograniczenia aktywności zawodowej i zaburzeń emocjonalnych. Doprowadza do narastania poczucia izolacji oraz unikania kontaktów osobistych, obniża również poziom poczucia własnej wartości i zaburza zdrowie psychiczne [7].

Celem badania była subiektywna ocena jakości życia i funkcjonowania biopsychospołecznego mężczyzn z nietrzymaniem moczu po zabiegu usunięcia raka stercza.

Badanie przeprowadzono przy wykorzystaniu kwestionariusza KHQ i ankiety personalnej z danymi socjodemograficznymi.

Ankiety przeprowadzono w grupie 106 mężczyzn, u których wykonano zabieg radykalnej prostatektomii. W badanej grupie ankietowanych zdecydowaną większość stanowili starsi mężczyźni (34%), respondenci w wieku od 61 do 70 lat, ta najlichniesz grupa wśród wszystkich uczestników sondażu posiadała średnie wykształcenie w 46,2%. Przewagę stanowili panowie mieszkający w miastach, była to grupa 65 respondentów (61,3%). Ponad połowa ankietowanych (52,8%) uznała swą sytuację materialno-ekonomiczną za wystarczającą. Status zawodowy wskazał, że najlichniesz grupą badanych mężczyzn byli emeryci (34%) oraz renciści (24%). Znaczna grupa ankietowanych to pacjenci, u których czas od zabiegu wynosił ponad rok (44,3%).

Grupa badawcza wyraziła również swoją opinię na temat determinantów dobrego samopoczucia. Zdaniem ankietowanych pozytywne determinanty to dobre wyniki badań (73,6%) oraz brak dolegliwości bólowych (67%). Opisane wyniki dotyczące determinantów dobrego samopoczucia są zbliżone do przedstawionych przez B. Gliniewicza oraz A. Sikorskiego (2015) w badaniu przeprowadzonym na grupie 31 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii, gdzie oceniano jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (HRQL) w okresie przedoperacyjnym oraz rok po wykonanym zabiegu. Podobnie jak w badaniach własnych, pacjentów cieszył powrót do zdrowia sprzed RP (65%) oraz dobre wyniki badań kontrolnych (79%) [8].

Przeprowadzając badanie, poddano analizie domeny charakteryzujące jakość życia wg kwestionariusz KHQ. Pierwszy zakres analiz dotyczył subiektywnej oceny ogólnego stanu zdrowia (GH) przez ankietowanych. Najlichniesz grupa respondentów uznała je za zadowolające (36,8%) oraz dobre, jak wskazało 25,5% ogółu, czyli co czwarty badany pacjent. Grupa 16% badanych uznała swe zdrowie po zabiegu za bardzo dobre.

W badaniu I. Prokop oraz E. Rysiak (2016) prowadzonym w grupie 88 mężczyzn po radykalnym usunięciu stercza (w podobnym wieku) wszyscy ankietowani pacjenci mówili o lepszej jakości życia, subiektywnie oceniając życie jako znacznie lepsze (42%) oraz bardzo dobre (27%) [2].

Kolejnym obszarem badań był wpływ nietrzymania moczu na funkcjonowanie w życiu codziennym badanych mężczyzn (II). Uzyskane wyniki potwierdzają, że mężczyźni odczuwają dyskomfort w tej dysfunkcji, ale w różnym stopniu, najwięcej wskazań dotyczyło poziomu umiarkowanego (36,8%) i wysokiego (16%). Korelacje z badaniami własnymi odnaleziono w badaniach prowadzonych przez E. Zarębę i wsp. (2016) [2]. Przedstawiony raport dotyczył jakości życia mężczyzn ze zdiagnozowanym rakiem prostaty. Znacząca grupa respondentów poddana była zabiegowi chirurgicznemu (56%), grupa badanych zmagająca się z nietrzymaniem moczu (29%) wskazała na znaczne obniżenie jakości życia z tego powodu. Wyniki w przypadku przytaczanych badań różnicowano w oparciu o wiek mężczyzn, młodzi respondenci znacznie częściej wskazywali ten aspekt niż starsi pacjenci. W badaniu własnym sprawdzano, na ile problemy z nietrzymaniem moczu po radykalnej prostatektomii ograniczają pełnienie ról w środowisku domowym i poza nim. Blisko połowa badanych (45,3%) potwierdziła pewne zakłócenia w tym obszarze, a umiarkowane problemy sygnalizowała grupa 31,1% badanych. W przedstawionych wyżej badaniach E. Zaręby i wsp. (2016) rozpatrywano również pełnienie ról, podobnie jak w badaniach własnych respondenci wskazywali problemy w codziennym funkcjonowaniu (27%). Usunięcie stercza zmienia codzienne życie także

w obszarze sprawności fizycznej, choć w znaczącym stopniu zależy to od indywidualnych predyspozycji, w tym przypadku jest to zabieg ratujący życie, niosący powikłania natury fizycznej. Ograniczenia fizyczne (PL) także były przedmiotem analiz w prowadzonych badaniach, wg ankietowanych problemy pojawiają się podczas spacerów, biegania, uprawiania sportu, choć w różnym natężeniu. Wcałe ich nie odczuwała grupa 14,2% mężczyzn, w najliczniejszej grupie (46,2%) wskazywane były nieznaczące zakłócenia. Natomiast znacznie wyższe wyniki, wskazujące na wiele problemów fizycznych, uzyskali M. Kołodziejczak i wsp. (2015), przedstawiając powikłania u pacjentów po RP. Autorzy zwrócili uwagę na sygnalizowane przez dość znaczną grupę pacjentów (63%) ograniczenia fizyczne, które większość lekarzy traktuje marginalnie, choć one istotnie mogą obniżać komfort życia [8].

Emocje takie jak wstyd czy obniżenie poczucia własnej godności u pacjentów analizowały G. Stadnicka i wsp. (2014) w przeprowadzonych w Lublinie badaniach na grupie 213 pacjentów. Nietrzymanie moczu zdaniem ponad połowy badanych ma duży (33,8%) lub bardzo duży (37,1%) wpływ na ich samopoczucie oraz społeczne funkcjonowanie, którego następstwa odzwierciedlają się w ograniczeniu kontaktów i trudnościach w wykonywaniu codziennych czynności [9]. Obszar kolejny poddany badaniu to nietrzymanie moczu w perspektywie relacji partnerskich, osobistych, życia intymnego (PR), co dla wielu mężczyzn jest szczególnie istotnym problemem. Odczuwają w związku z tym rodzaj istotnego niespełnienia, niezadowolenia oraz braku atrakcyjności osobistej. Może to rzutować na wzajemne relacje i trwałość związku. W grupie badanych pacjentów 8 osób (7,5%) uznało, że problem ich nie dotyczy, a 14 respondentów (12,2%) wskazało opcję braku zależności między nietrzymaniem moczu a kontaktami intymnymi z partnerką. Umiarkowane problemy zasygnalizowało 36,8% badanej próby. Ryzyko wystąpienia nietrzymania moczu i zaburzeń erekcji po RP badał M. Małek (2020), wskazując, że w badanej grupie 53 mężczyzn problemy z erekcją wystąpiły u około 73% pacjentów. Po odpowiedniej rehabilitacji po około roku od zabiegu problemy natury intymnej sygnalizowało znacznie mniej pacjentów (34,9%). Uzyskane wyniki są więc zbliżone do tych w badaniach własnych [10].

Skutki uboczne leczenia wpływają na kondycję psychiczną pacjentów, zakłócając ich samopoczucie, codzienne funkcjonowanie, jak również emocje. Kojarzone są one z tzw. złymi odczuciami, tj. obawami, przygnębieniem, zaniepokojeniem, lękiem, niekiedy złością i wstydem. Następnym analizowanym obszarem były emocje i ich wpływ na kondycję psychiczną (E). Respondenci odczuwali je na bardzo różnym poziomie, brak problemów wskazało 11,3% grupy, średni poziom, czyli umiarkowane problemy, sygnalizowało 47,2% badanych, a grupa z nasilonymi zakłóceniami w tym obszarze stanowiła 17% całej próby badawczej. Wszyscy wskazywali obniżone poczucie jakości życia. Psychologiczne następstwa nietrzymania moczu badali w grupie ponad 152 pacjentów D. Rajzyngier i K. Nowak (2019) [11]. Według autorów negatywne emocje pacjentów uniemożliwiały kontakty w rodzinie i wśród znajomych (52%), uniemożliwiały pracę zawodową (28%) i znacząco obniżały postrzeganie świata (31%) ogółu grupy badawczej. Zaburzenia snu to kolejna badana domena. Zaburzenia snu negatywnie oddziałują na kondycję psychiczną i mogą ujemnie wpłynąć na pozostałe dziedziny ludzkiego życia, a w konsekwencji skutkować brakiem koncentracji, pogłębiającym się zmęczeniem, zaburzeniami emocji i nadmierną irytacją. W badanej grupie o dobrym śnie mówiło zaledwie 10,4% respondentów, pozostali mieli w tym zakresie problemy, najliczniejsza

grupa, tj. 34% ankietowanych mężczyzn, wskazywała na powtarzające się czasami zakłócenia snu, ogromne wyczerpanie oraz zmęczenie będące skutkiem tych zaburzeń. Co czwarty badany mężczyzna borykał się z zaburzeniami snu. Problemy ze snem, utratą energii, ciągłym zmęczeniem i zdenerwowaniem tą sytuacją były też przedmiotem badań wspomnianych wcześniej D. Rajzyngiera i K. Nowaka (2019). W badanej przez nich grupie pacjentów mających ciągle problem po zabiegu było znacznie więcej (47%). Pacjenci, którzy zostali poddani specjalistycznej rehabilitacji sygnalizowali znaczną poprawę samopoczucia (17%).

Ostatnią z badanych domen kwestionariusza KHQ był stopień nasilenia dolegliwości (SM), wiązany głównie z koniecznością używania specjalnej bielizny lub urologicznych wkładek, ograniczenia spożywania płynów, koniecznością częstych zmian bielizny i ciągłych obaw dotyczących zapachu. Badana grupa odczuwała te problemy w zróżnicowanym stopniu, często miało z tym problem 44,3% osób, a ciągle się z tym zmagало 13,2% całej próby badawczej. Ankietowani wspominali o fizycznych utrudnieniach (konieczność wożenia do pracy kilku zmian bielizny, zapasowych spodni) i psychicznych (dyskomfort w kontaktach ze współpracownikami czy klientami w pracy). Kłopoty w zakresie nietrzymania moczu i sposobów maskowania wstydlwego problemu analizowali S. Bender, J. Borowski, T. Borkowski, C. Torz oraz P. Radziszewski (2011), omawiając także szeroko stopnie nasilenia nietrzymania moczu wg Stameya oraz sposoby niwelowania problemów, proponując specjalistyczną rehabilitację [12]. Badania autorów prowadzone w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej w Warszawie potwierdziły, jak znaczący jest to problem dla wielu mężczyzn i dla jak dużej grupy ankietowanych (61%) determinuje jakość życia.

Powrót do zdrowia (HRQL) po zabiegu RP opisali także M.S. Litwin, G.Y. Melmed T. Nakazon (2001). Autorzy w swoich badaniach skupili się na czasie powrotu do zdrowia ankietowanych mężczyzn. Średni czas w ich badaniach, który umożliwiał w miarę dobre funkcjonowanie w życiu codziennym, to 11 miesięcy po zabiegu, jeśli pacjent poddany był rehabilitacji [13].

Podsumowując, należy przypomnieć o profilaktyce i badaniach przesiewowych PSA, dzięki którym można zmniejszyć umieralność o około 30%. Warto jako przykład podać badania prowadzone w Szwecji przez ponad 20 lat na grupie 20 tys. mężczyzn. Rozpoczęły się one w 1995 roku i w chwili obecnej uznawane są za najdłuższe trwające i największe badania obserwacyjne w zakresie raka prostaty na świecie. Inicjatorami byli lekarze i naukowcy z Göteborga [14].

Częstość wystąpienia nietrzymania moczu po radykalnej prostatektomii według różnych autorów oscyluje w przedziale od 2% do 43%. Nawet jeżeli przyjmiemy, że obecnie częstotliwość nietrzymania moczu po radykalnej prostatektomii wynosi kilka procent, to biorąc pod uwagę liczbę wykonywanych zabiegów, grupa mężczyzn dotkniętych tym problemem jest znaczna [15].

5. Wnioski

Pacjenci po operacji raka prostaty prezentują zróżnicowaną percepcję własnego zdrowia, najczęściej deklarują zadowolenie ze stanu zdrowia.

Największa ilość pacjentów badanej grupy uznała, iż problemy z pęcherzem trochę lub w umiarkowanym stopniu oddziałują na ich codzienne funkcjonowanie.

Ocena jakości życia w poszczególnych kategoriach kwestionariusza KHQ wykazała najniższe wyniki w kategorii „sen i energia” oraz „ograniczanie relacji społecznych”.

Najwyżej ocenianą domeną przez ankietowanych mężczyzn były „emocje i kondycja psychiczna” oraz „kondycja fizyczna”.

Potwierdzono istotny statystycznie związek ogólnej oceny stanu zdrowia z wiekiem, wykształceniem, sytuacją materialną rodziny oraz czasem, jaki upłynął od zabiegu.

Literatura

1. Wardecki D., Dołowy M., *Rak prostaty – aktualne możliwości terapeutyczne*, Farmacja Polska, 78(5), 2022, s. 268-276.
2. Zaręba I., Stelmaszewska J., Siemionow K., Kitlas P., Osińska M., Zaręba R., Drągowski P., Prokop I., Rysiak E., *Jakość życia pacjentów ze stwierdzonym rakiem prostaty*, Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu, 4(49), 2016, s. 453-457.
3. Skiba R., Syryło T., Ząbkowski T., *Diagnostyka i leczenie raka stercza u mężczyzn w podeszłym wieku*, Pediatria i Medycyna Rodzinna, 11(11), 2015, s. 39-47.
4. Lewandowski J., *Prostatektomia radykalna czy baczna obserwacja pacjentów z wczesnym rakiem gruczołu krokowego*, Medycyna po Dyplomie, 20(8), 2011, s. 30-31.
5. Dębiński P., Niezgoda T., *Klasyfikacja nietrzymania moczu i sposoby leczenia*, Przegląd Urologiczny, 5(87), 2014, s. 42-48.
6. Opracowanie Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, *Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu*, https://pturo.org.pl/docs/wytyczne_3.pdf [data dostępu: 25.10.2023].
7. Maziariska M.A., Sobolewska A., Mościan W., Twardak I., *Nietrzymanie moczu jako narastający problem społeczny*, Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne, 10(4), 2020, s. 283-289.
8. Kołodziejczak M., Szopiński T., Sudół-Szopińska I., *Powikłania u pacjentów leczonych z powodu raka prostaty*, Nowa Medycyna, 22(4), 2015, s. 120-123.
9. Stadnicka G., Janik M., Łepecka-Klusek C., Pilewska-Kozak A., *Psychospołeczne następstwa nietrzymania moczu*, Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 20(2), 2014, s. 136-140.
10. Dryll E., Cierpka A., *Jakość życia i wartości osobiste w okresie późnej dorosłości*, [w:] Zasepa E. (red.), *Jakość życia człowieka w zdrowiu i w chorobie*, Difin, Warszawa 2020.
11. Opracowanie analityczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacyjny diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego*, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.1.2019_RAPORT_RGK_BIP.pdf [data dostępu: 25.10.2023].
12. Bender S., Bórowski J., Borkowski T., Torz C., Radziszewski P., *Nietrzymanie moczu*, Medycyna po Dyplomie, 20(6), 2011, s. 73-80.
13. Litwin M.S., Melmed G.Y., Nakazon T., *Life after radical prostatectomy: a longitudinal study*, Journal of Urology, 166(2), 2001, s. 587-592.
14. <https://www.zwrotnikraka.pl/movember-wasopad-w-polsce-2017/> [data dostępu: 10.11.2023].
15. Matuszewski M., *Nowoczesne metody leczenia nietrzymania moczu u mężczyzn*, Przegląd Urologiczny, 1(77), 2013, s. 21-24.

Jakość życia mężczyzn z nietrzymaniem moczu po chirurgicznym zabiegu usunięcia raka stercza

Streszczenie

Wprowadzenie. Rak prostaty to najczęściej rozpoznawany nowotwór wśród mężczyzn powyżej 50. roku życia, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Leczenie często wymaga zastosowania zabiegu operacyjnego. Powikłaniem po operacji raka stercza jest nietrzymanie moczu, który obniża jakość życia pacjentów.

Cel badawczy. Celem badania była ocena jakości życia i funkcjonowania biopsychosocjalnego mężczyzn z nietrzymaniem moczu po zabiegu usunięcia raka stercza.

Materiał i metody. Materiał badawczy stanowiło 106 mężczyzn po zabiegu usunięcia raka stercza. W badaniu wykorzystano metodę sondażu diagnostycznego. Narzędzia zastosowane w badaniu to kwestionariusz KHG (ang. *King's Health Questionnaire*) i kwestionariusz własnego autorstwa.

Wyniki. Badana grupa to 106 mężczyzn, najczęściej ze średnim wykształceniem (46,2%), mieszkających w miastach (61,3%). Ponad połowa ankietowanych (52,8%) uznała swoją sytuację materialno-ekonomiczną za wystarczającą, w grupie badawczej dominowali emeryci (34%) oraz renciści (24%). Wszyscy przeszli radykalną prostatektomię, najliczniejszą grupę tworzyli pacjenci, u których zabieg wykonano ponad rok temu (44,3%). Determinantami dobrego samopoczucia badanych mężczyzn były dobre wyniki badań (73,6%) oraz brak dolegliwości bólowych (67%). Wg kwestionariusza KHG badani wykazali dobrą ocenę zdrowia i poczucie zadowolenia ze zdrowia. Inkontynencja, jako konsekwencja zabiegu, ogranicza funkcje w życiu domowym i społecznym, relacje partnerskie i życie intymne, natomiast w mniejszym stopniu wpływa na kondycję psychiczną i emocje badanych mężczyzn.

Wnioski. Pacjenci po operacji raka prostaty prezentują zróżnicowaną akceptację postrzegania własnego zdrowia, najczęściej deklarują zadowolenie ze stanu zdrowia. Najwięcej spośród badanych uznało, iż problemy z pęcherzem trochę lub w umiarkowanym stopniu oddziałują na ich codzienne funkcjonowanie. Ocena jakości życia w poszczególnych kategoriach kwestionariusza KHG wykazała najniższe wyniki w kategorii „sen i energia” oraz „ograniczanie relacji społecznych”. Najwyżej ocenianą domeną przez ankietowanych mężczyzn były „emocje i kondycja psychiczna” oraz „kondycja fizyczna”. Potwierdzono istotny statystycznie związek ogólnej oceny stanu zdrowia z wiekiem, wykształceniem, sytuacją materialną rodziny oraz czasem, jaki upłynął od zabiegu.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, prostatektomia, jakość życia

Quality of life for men with urinary incontinence after surgical removal of prostate cancer

Abstract

Introduction. Prostate cancer is the most frequently diagnosed cancer in men over 50, both in Poland and worldwide. Treatment often requires surgery. A complication of prostate cancer surgery is urinary incontinence, which reduces patients' quality of life.

Research purpose. The aim of the study was to assess the quality of life and biopsychosocial functioning of men with urinary incontinence after prostate cancer surgery.

Material and methods. The study material included 106 men after prostate cancer surgery. The study used a diagnostic survey method. The tools used in the study were the King's Health Questionnaire (KHG) and a self-completion questionnaire.

Results. The study group consisted of 106 men most often with secondary education (46.2%), living in cities (61.3%). More than half of the respondents (52.8%) considered their material and economic situation sufficient, with retirees (34%) and pensioners (24%) dominating among those surveyed. All of them underwent radical prostatectomy, the largest group were patients whose procedure was performed over a year ago (44.3%). Determinants of the well-being of the men surveyed were good test results (73.6%) and absence of pain (67%). According to the KHG questionnaire, respondents showed a good assessment of their health and a sense of satisfaction with their health. Urinary incontinence, as a consequence of the procedure, limits functioning in domestic and social life, partner relationships and intimate life, while it has less impact on the mental state and emotions of the men surveyed.

Conclusions. Patients after prostate cancer surgery present varied acceptance of perceptions of their health, most often reporting satisfaction with their condition. Most of those surveyed felt that bladder problems had a minor or moderate impact on their daily functioning. Assessment of quality of life in each category of the KHG questionnaire showed the lowest results in the categories of sleep and energy and limiting social relationships. The highest-rated domains by male respondents were emotions and mental fitness and physical fitness. A statistically significant association of overall health rating with age, education, family financial situation and time since surgery was confirmed.

Keywords: prostate cancer, prostatectomy, quality of life

Mierzalna choroba resztkowa w ostrej białaczce szpikowej

1. Wprowadzenie

Mierzalna choroba resztkowa (MRD, ang. *measurable disease*) w ostrej białaczce szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) jest niezależnym czynnikiem prognostycznym w okresie po zakończonym leczeniu, który wraz z pozostałymi (znanymi) czynnikami jest istotny przy stratyfikacji ryzyka i planowaniu leczenia. Mierzalna choroba resztkowa oznacza istnienie śladów choroby pozostających po leczeniu, które można wykryć i zmierzyć, zwłaszcza w przypadku braku występowania objawów klinicznych, po zakończonym leczeniu. Ocena mierzalnej choroby resztkowej jest ważna w ocenie skuteczności leczenia podtrzymującego i dalszego planowania opieki medycznej. Pożądane jest osiągnięcie stanu, w którym mierzalna choroba resztkowa jest na minimalnym poziomie lub nieobecna, co wiąże się z faktem, że organizm reaguje na terapię. Interpretacja mierzalnej choroby resztkowej oraz podejmowane decyzje terapeutyczne zależą od typu AML, jej stadium zaawansowania, używanych metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz innych czynników indywidualnych dla każdego pacjenta.

Ostre białaczki szpikowe stanowią grupę hematologicznych nowotworów charakteryzujących się szybkim rozwojem. Mimo postępów w terapiach ocena choroby resztkowej, ocena stopnia pozostałych komórek nowotworowych po zakończeniu leczenia nadal stanowi wyzwanie dla badaczy. Istotne jest zrozumienie, że pozostałe komórki nowotworowe nie zawsze prowadzą do klinicznych objawów choroby, co może stanowić wyzwanie w podejmowaniu decyzji dotyczących dalszego leczenia. Dążenie do osiągnięcia minimalnej lub zerowej choroby resztkowej może stanowić cel terapeutyczny. Monitorowanie MDR przedstawia istotny element opieki nad pacjentami z ostrą białaczką szpikową, wpływając na jakość podejmowanych decyzji terapeutycznych.

2. Ostra białaczka szpikowa

Ostra białaczka szpikowa to najczęstszy nowotwór krwi u dorosłych – stanowi ok. 80% wszystkich zachorowań na ostre białaczki. Częstość występowania AML to ok. 4 na 100 000 osób rocznie w ujęciu globalnym. AML dotyczy wszystkich grup wiekowych, jednak mediana zachorowania oscyluje wokół 65. r.ż. W ostatnich latach obserwowana jest znaczna poprawa w leczeniu AML, jednak nadal etiologia choroby nie została w pełni zdefiniowana. AML szybko postępuje i bez wdrożonego leczenia w krótkim czasie prowadzi do zgonów pacjentów. AML charakteryzuje się najniższym czasem przeżycia ze wszystkich innych białaczek. Pomimo że wskaźniki przeżycia uległy znacznej poprawie w młodszych grupach wiekowych, to jednak rokowanie u starszych pacjentów jest w dalszym ciągu złe [1].

¹ magda5.stawiarz@gmail.com, Zakład Biologii Medycznej, Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, <https://www.ujk.edu.pl/>.

Ostra białaczka szpikowa jest chorobą polegającą na niekontrolowanej proliferacji klonalnej nieprawidłowych komórek macierzystych i progenitorowych szpiku w tkance krwiotwórczej. Zmienione komórki szpiku lub blasty białaczkowe wykazują nieprawidłowe różnicowanie i gromadzą się w szpiku kostnym. Proces ten ogranicza prawidłową hematopoezę, prowadząc często do małopłytkowości, niedokrwistości i niewydolności krwiotwórczej [2]. Ponadto w wyniku niehamowanej proliferacji komórki białaczkowe wcześniej przedostają się ze szpiku kostnego do krwi obwodowej, po czym naciekają różne narządy, takie jak węzły chłonne, wątroba, śledziona, płuca, przewód pokarmowy, skóra lub błony śluzowe [3].

Pomimo znacznego postępu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej mechanizmy rozwoju choroby nadal nie są w pełni poznane. Występowanie AML związane jest z szeregiem czynników genetycznych i środowiskowych, takich jak narażenie na promieniowanie, zespoły dziedziczne, palenie tytoniu, wiek i wiele innych nieznanych czynników, jednak żaden bezpośredni związek z rozwojem choroby nie został dotychczas udowodniony. Istnieje również kilka wrodzonych schorzeń, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju AML, najczęstszym z nich jest najprawdopodobniej zespół Downa, który wiąże się z 10-18-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju AML [3].

2.1. Krajobraz mutacji ostrej białaczki szpikowej

Osoby chore na AML charakteryzują się występowaniem szerokiego profilu zmian genetycznych. Różne mutacje genów identyfikowane są u 55% chorych. Na podstawie występowania tych zmian chorych można zakwalifikować do odrębnych grup, które charakteryzują się zróżnicowanym rokowaniem oraz zmienną odpowiedzią na terapię [4].

AML charakteryzuje się wysokim stopniem niejednorodności pod względem nieprawidłowości chromosomowych, mutacji genów oraz zmian w ekspresji wielu genów i mikroRNA. Nieprawidłowości cytogenetyczne można wykryć u około 50% do 60% nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML. Większość przypadków AML wiąże się z nielosowymi translokacjami chromosomów, które często skutkują rearanżacją genów [5]. Analiza cytogenetyczna w celu wykrycia dużych strukturalnych nieprawidłowości chromosomalnych dostarczyła pierwszego „genetycznego” schematu prognostycznego w AML i pozostaje podstawą obecnej klasyfikacji genomowej AML, dzieląc pacjentów na podstawie ich kariotypu przed leczeniem na tych z korzystną, pośrednią lub niekorzystną cytogenetyką i korelując z pięcioletnim ogólnym przeżyciem odpowiednio ~60%, od 30% do 40% i od 5% do 10% [5, 6]. Około 40% do 50% pacjentów z AML charakteryzuje się normalnym kariotypem (nieobecnością translokacji genetycznych) i reprezentują oni największy podzbiór AML. Wszystkie przypadki cytogenetycznie prawidłowych AML są obecnie sklasyfikowane w grupie średniego ryzyka; jednak ta grupa jest dość niejednorodna i nie wszyscy pacjenci z tej podgrupy wykazują taką samą reakcję na leczenie [5]. W ciągu ostatniej dekady technologia sekwencjonowania DNA ujawniła nawracające mutacje genów AML, niewykrywalne standardową analizą cytogenetyczną, które dodatkowo przyczyniają się do patogenezy AML. Wiele z tych mutacji genów ma implikacje prognostyczne, niezależnie i/lub w obecności pewnych współwystępujących mutacji kierowcy (interakcje gen-gen), a obecnie opracowywane są ukierunkowane strategie terapeutyczne skierowane na określone mutacje i klasy molekularne [6, 7].

Nawet 86% przypadków AML wiąże się z obecnością co najmniej dwóch mutacji, co więcej – nowe mutacje mogą się pojawiać w trakcie rozwoju i w czasie terapii [8].

Standardowa diagnostyka AML obejmuje badanie morfologiczne, zastosowanie technik cytogenetycznych oraz metod molekularnych [9, 10]. W przypadku chorób molekularnie heterogenicznych, takich jak AML, konieczne wydaje się również stosowanie metod detekcji obejmujących całe geny, które umożliwiają wiarygodne wykrywanie specyficznych dla pacjenta mutacji [11].

Celem leczenia AML jest uzyskanie eradykacji choroby lub przynajmniej jej kontrola.

3. Mierzalna choroba resztkowa

Mierzalna choroba resztkowa, dawniej zwana minimalną chorobą resztkową, to obecność populacji komórek białaczkowych w organizmie, która przetrwała stosowane leczenie, a która nie jest wykrywana standardowymi metodami diagnostycznymi. Odsetek tych komórek jest określany na więcej niż 10^{-3} . Taka ilość komórek może występować w trakcie remisji, jednak ze względu na jej ilość nie jest wystarczająca do wywołania objawów klinicznych. Wykrycie mierzalnej choroby resztkowej może w przyszłości wiązać się z wystąpieniem nawrotu choroby. Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej to istotne narzędzie diagnostyczne, które jest wykorzystywane do oszacowania odpowiedzi na leczenie indukcyjne, a także do określania właściwego postępowania poremisyjnego, w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka wznowy u pacjenta. Monitorowanie MRD pozwala na wczesne przewidzenie możliwego nawrotu choroby i umożliwia szybsze reakcje terapeutyczne. Określenie statusu remisji jest standardowym postępowaniem w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie w hematologii. Dotychczasowe badania wykazują, że ujemny wynik MRD jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym we wszystkich kategoriach ryzyka AML ELN (European LeukemiaNet) [12, 13].

4. Metody detekcji mierzalnej choroby resztkowej

Wytyczne ELN 2022 kładą duży nacisk na znaczenie oceny mierzalnej choroby resztkowej. Ocena MRD poza korzyściami opisanymi powyżej dodatkowo jest coraz częściej punktem końcowym w badaniach klinicznych nad nowymi lekami dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową i może wpłynąć na szybkość rejestracji oraz wprowadzenia nowych środków terapeutycznych.

Techniki oceny stopnia MRD, które obecnie mają największe znaczenie i jednocześnie są najlepiej zwalidowane, to wielokolorowa cytometria przepływowa (MFC-MRD) oraz molekularna ocena MRD (Mol-MRD) za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (qPCR) lub cyfrowego PCR (dPCR). Obiecującą metodą, pozwalającą na detekcję MRD, jest sekwencjonowanie następnej generacji (NGS), jednak aktualnie ocena mierzalnej choroby przeprowadzana jest za pomocą dwóch pierwszych metod. Techniki molekularnej oceny MRD powinny osiągnąć limit wykrywalności wynoszący 10^{-3} lub niższy.

Do molekularnej oceny MRD może być wykorzystana krew obwodowa lub szpik kostny. Jednak czułość wykrywania MRD w oparciu o szpik kostny jest około od 5 do 10 razy wyższa niż w przypadku krwi obwodowej [14]. Jako antykoagulant wykorzystywane jest EDTA (kwas wersenowy) lub heparyna [15].

4.1. Metody biologii molekularnej – ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy RT-qPCR

Ocena MRD metodami biologii molekularnej to wykorzystanie reakcji łańcuchowej polimerazy lub sekwencjonowania nowej generacji NGS. Metody molekularne odznaczają się wysoką czułością, pozwalając na detekcję jednej komórki nowotworowej na 10^5 prawidłowych komórek [16].

Zalecaną metodą molekularną do detekcji MRD jest ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy RT-qPCR, która służy do wykrywania i oceny ilościowej nawracających zmian genetycznych. Wykorzystanie RT-qPCR do oceny MRD wymaga, aby wykryta aberracja była stabilna przez całą chorobę, a jednocześnie reprezentowała prawdziwie resztkową chorobę, a nie tylko klon przedbiałaczkowy (np. mutacja związana z klonalną hematopoezą o nieokreślonym potencjale, CHIP). W przypadku oceny MRD w AML – RT-qPCR stosowana jest do wykrywania transkryptów fuzyjnych: RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML-RARA, KMT2A-MLLT3, DEK-NUP214, BCR-ABL lub nawracających mutacji, takich jak mutacje genu NPM1. Analiza molekularna MRD pod kątem genów NPM1 lub fuzyjnych jest zwykle przeprowadzana z RNA/cDNA ze względu na wysoką ekspresję tych genów, a tym samym lepszą czułość [17]. Wymienione mutacje to klasyczne zmiany dla jednostki chorobowej, jaką jest AML. W związku z tym możliwość zastosowania RT-qPCR jest ograniczona do ok. od 40% do 60% przypadków pacjentów, u których występują te konkretnie zmiany [15].

Metoda RT-qPCR jest bardzo czułą metodą wykrywania MRD. W większości przypadków możliwe jest osiągnięcie czułości na poziomie od 10 do 4-5, a nawet od 10 do 6, jeśli dostępny jest materiał genetyczny dobrej jakości. Ponadto jest to metoda dobrze zwalidowana i ustandaryzowana. RT-qPCR jest metodą o wyższej czułości w porównaniu do cytometrii przepływowej, jednak czas oczekiwania na wynik dla tej metody jest dłuższy. Wyniki uzyskane w trakcie RT-qPCR są normalizowane w stosunku do ekspresji innego genu (zwykle ABL1) z kinetyką degradacji podobną do badanego transkryptu. Prezentowanie wyników w taki sposób uwzględnia degradację RNA, która jest możliwa podczas przetwarzania próbek, co pozwala uzyskać rzetelne porównanie próbek [17, 18].

4.2. Metody biologii molekularnej – sekwencjonowanie nowej generacji (NGS)

Do najnowszych metod oceny MRD należy sekwencjonowanie nowej generacji (NGS), które odgrywa duże znaczenie w przypadku klasyfikacji chorych na ostrą białaczkę szpikową do konkretnych grup na podstawie wykrytych zmian molekularnych. NGS jest powszechne w momencie wykrycia AML w trakcie diagnozy. Ocena MRD za pomocą metod sekwencjonowania nowej generacji może być stosowana do oceny mutacji, które zostały wykryte w momencie diagnozy. NGS jest metodą niezwykle czułą (od 10 do 6), jednak niesie to też pewne trudności w interpretacji uzyskanych wyników. Przede wszystkim próbki od pacjentów w trakcie leczenia nie powinny być łączone z próbkami pacjentów w trakcie remisji w jednym procesie sekwencjonowania – ze względu na występowanie w trakcie diagnozy licznych mutacji w próbkach, które mogłyby zafalszować wyniki MRD. Ograniczeniem NGS w ocenie MRD jest również czas realizacji badania, a także wysokie koszty. Jednak metoda NGS pozwala na zastosowanie paneli zawierających dużą liczbę genów, które są charakterystyczne dla AML, co

czyni NGS użytecznym narzędziem oceny MRD dla zdecydowanej większości pacjentów, zwłaszcza z uwagi na wzrost liczby genów o istotnym znaczeniu w klasyfikacji AML, a także bogaty krajobraz mutacji AML [15, 17, 19].

4.3. Cytometria przepływowa

Badanie cytometryczne polega na wieloparametrowej analizie antygenów powierzchniowych komórek, która pozwala na określenie immunofenotypu białaczkowego, a tym samym na odróżnienie komórek nowotworowych od zdrowych. Cytometria przepływowa jest metodą znajdującą zastosowanie w większości przypadków ostrych białaczek, zarówno szpikowych, jak i limfoblastycznych. Metoda ta pozwala na wykrycie jednej komórki białaczkowej w 1000 do 10 000 komórek prawidłowych [15]. Jest to metoda szybka i znacznie tańsza od technik genetycznych, jednak z najniższą czułością. Utrudnienia w monitorowaniu MRD za pomocą FC spowodowane są obecnością subklonów lub pojawieniem się nowych immunofenotypów w trakcie leczenia [20, 21].

5. Podsumowanie

Właściwe rozpoznanie MRD i kontynuowanie terapii to jeden z ważniejszych czynników warunkujących przeżycie pacjentów. Dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową terapia dostosowana na podstawie oceny mierzalnej choroby resztkowej wydaje się obiecującym postępowaniem chroniącym przed nawrotami. Niezbędne jest więc wykorzystanie metod pozwalających na precyzyjną identyfikację komórek nowotworowych oraz charakteryzujących je zmiany genetyczne. Wymaga to wysokiej czułości stosowanych technik diagnostycznych. Jednocześnie, mając na uwadze wysoką heterogenność mutacji prowadzących do rozwoju AML, metody te muszą charakteryzować się szeroką gamą możliwych do wykrycia zmian. Te potrzeby z całą pewnością spełnione mogą być przez rozwijające się stale techniki sekwencjonowania nowej generacji. Zważywszy na malejący koszt NGS, metoda ta z całą pewnością stanie się w przyszłości podstawą techniką diagnostyki MRD.

Literatura

1. Deschler B., Lübbert M., *Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology*, Cancer, 107(9), 2006, s. 2099-107.
2. Tebbi C.K., *Etiology of acute leukemia: A review*, Cancers, 13(9), 2021, s. 1-19.
3. El-Refaei M., Al Qahtani F., *Adult acute myeloid leukemia – a possible relation to disease invasion and the impact of independent prognostic markers associated with survival outcome*, [w:] Bulgin D. (red.), *New aspects in molecular and cellular mechanisms of human carcinogenesis*, IntechOpen, 2016, s. 1-36.
4. Döhner H., Estey E., Grimwade D., Amadori S., Appelbaum F.R., Büchner T., Dombret H., Ebert B.L., Fenaux P., Larson R.A., Levine R.L., Lo-Coco F., Naoe T., Niederwieser D., Ossenkoppele G.J., Sanz M., Sierra J., Tallman M.S., Tien H.F., Wei A.H., Löwenberg B., Bloomfield C.D., *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*, Blood, 129(4), 2017, s. 424–447.
5. Kumar C.C., *Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia*, Genes & Cancer, 2(2), 2011, s. 95-107.
6. DiNardo C.D., Cortes J.E., *Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications*, Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016(1), 2016, s. 348-355.

7. Hou H.-A., Tien H.-F., *Genomic landscape in acute myeloid leukemia and its implications in risk classification and targeted therapies*, Journal of Biomedical Science, 27(1), 2020, s. 1-13.
8. Roussel X., Daguindau E., Berceau A., Desbrosses Y., Warda W., Neto da Rocha M., Trad R., Deconinck E., Deschamps M., Ferrand C.H., *Acute myeloid leukemia: from biology to clinical practices through development and pre-clinical therapeutics*, Frontiers in Oncology, 10, 2020, s. 1-24.
9. Shumilov E., Flach J., Kohlmann A., Banz Y., Bonadies N., Fiedler M., Pabst T., Bacher U., *Current status and trends in the diagnostics of AML and MDS*, Blood Reviews, 32(6), 2018, s. 508-519.
10. Mrózek K., Harper D.P., Aplan P.D., *Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia*, Hematology/Oncology Clinics of North America, 23, 2009, s. 991-1010.
11. Levine R.L., Valk P.J.M., *Next-generation sequencing in the diagnosis and minimal residual disease assessment of acute myeloid leukemia*, Haematologica, 104(5), 2019, s. 868-871.
12. Pratz K.W., Jonas B.A., Pullarkat V., Recher C.H., Schuh A.C., Thirman M.J., Garcia J.S., DiNardo C.D., Vorobyev V., Fracchiolla N.S., Yeh S.-P., Jang J.H., Ozcan M., Yamamoto K., Illes A., Zhou Y., Dail M., Chyla B., Potluri J., Döhner H., *Measurable residual disease response and prognosis in treatment-naïve acute myeloid leukemia with venetoclax and azacitidine*, Journal of Clinical Oncology, 40(8), 2021, s. 855-865.
13. Pukownik E., Gil L., Styczyński J., *Minimalna choroba resztkowa w ostrych białaczkach u dzieci i dorosłych*, Acta Haematologica Polonica, 45, 2014, s. 330-339.
14. Thol F., Gabdoulline R., Liebich A., Klement P., Schiller J., Kandziora C.H., Hambach L., Stadler M., Koenecke C.H., Flintrop M., Pankratz M., Wichmann M., Neziri B., Büttner K., Heida B., Klesse S., Chaturvedi A., Kloos A., Göhring G., Schlegelberger B., Gaidzik V.I., Bullinger L., Fiedler W., Heim A., Hamwi I., Eder M., Krauter J., Schlenk R.F., Paschka P., Döhner K., Döhner H., Ganser A., Heuser M., *Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML*, Blood, 132(16), 2018, s. 1703-1713.
15. Heuser M., Freeman S.D., Ossenkoppele G.J., Buccisano F., Hourigan C.S., Ngai L.L., Tettero J.M., Bachas C., Baer C., Béné M.C., Bücklein V., Czyz A., Denys B., Dillon R., Feuring-Buske M., Guzman M.L., Haferlach T., Han L., Herzig J.K., Jorgensen J.L., Kern W., Konopleva M.Y., Lacombe F., Libura M., Majchrzak A., Maurillo L., Ofran Y., Philippe J., Plesa A., Preudhomme C., Ravandi F., Roumier C., Subklewe M., Thol F., van de Loosdrecht A.A., van der Reijden B.A., Venditti A., Wierzbowska A., Valk P.J.M., Wood B.L., Walter R.B., Thiede C., Döhner K., Roboz G.J., Cloos J., *2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party*, Blood, 138(26), 2021, s. 2753-2767.
16. Pawińska K., Balwierz W., Baran J., *Minimalna choroba resztkowa w ostrych białaczkach u dzieci*, Przegląd Lekarski, 63, 2006, s. 41-43.
17. Aitken M.J.L., Ravandi F., Patel K.P., Short N.J., *Prognostic and therapeutic implications of measurable residual disease in acute myeloid leukemia*, Journal of Hematology & Oncology, 14(137), 2021, s. 1-15.
18. Juul-Dam K.L., Ommen H.B., Nyvold C.G., Walter C., Vålerhaugen H., Kairisto V., Abrahamsson J., Alm S.J., Jahnukainen K., Lausen B., Reinhardt D., Zeller B., von Neuhoff N., Fogelstrand L., Hasle H., *Measurable residual disease assessment by qPCR in peripheral blood is an informative tool for disease surveillance in childhood acute myeloid leukaemia*, British Journal of Haematology, 190(2), 2020, s. 198-208.

19. Li Y., Solis-Ruiz J., Yang F., Long N., Tong C.H., Lacbawan F.L., Racke F.K., Press R.D., *NGS-defined measurable residual disease (MRD) after initial chemotherapy as a prognostic biomarker for acute myeloid leukemia*, Blood Cancer Journal, 13, 2023, s. 1-9.
20. Ponikowska-Szyba E., Woźniak J., Góra-Tybor J., *Znaczenie prognostyczne minimalnej choroby resztkowej ocenianej metodą cytometrii przepływowej w ostrej białaczce szpikowej*, Hematologia, 7, 2016, s. 97-107.
21. Pessach I., Spyropoulos T., Lamprianidou E., Kotsianidis J., *MRD monitoring by multiparametric flow cytometry in AML: is it time to incorporate immune parameters?* Cancers, 14(7), 2022, s. 1-16.

Mierzalna choroba resztkowa w ostrej białaczce szpikowej

Streszczenie

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) to zróżnicowana pod względem genetycznym proliferacja klonalna, która charakteryzuje się nabywaniem zmian genetycznych przez hematopoetyczne komórki progenitorowe, co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia zarówno procesów proliferacji, jak i różnicowania się komórek. Dochodzi do powstawania niedojrzałych komórek blastycznych, które stopniowo wypełniają szpik kostny i krew obwodową, hamując dojrzewanie komórek prawidłowych. Celem w leczeniu ostrej białaczki szpikowej jest uzyskanie całkowitej remisji. Jednak pomimo osiągnięcia wysokiego odsetka całkowitych remisji po chemioterapii indukującej – odległe wyniki leczenia chorych na ostrą białaczki szpikowe pozostają niezadowolające. Znaczący problem stanowi skłonność choroby do nawrotów, zwłaszcza w okresie dwóch pierwszych lat po zakończeniu leczenia. Dlatego też tak istotne jest pojęcie mierzalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *measurable residual disease*). Mierzalna choroba resztkowa, dawniej zwana minimalną chorobą resztkową, to komórki białaczkowe, które pozostały po leczeniu i nie są wykrywalne standardowymi metodami oceny remisji, a stanowią punkt wyjścia dla częstych nawrotów choroby, zwłaszcza u pacjentów, u których jest obserwowany brak objawów klinicznych nawrotu. MRD jest niezależnym czynnikiem prognostycznym w okresie po zakończonym leczeniu, który wraz w połączeniu ze zmianami cytogenetycznymi oraz molekularnymi jest istotny przy stratyfikacji ryzyka i planowaniu leczenia. Pożądane jest osiągnięcie stanu, w którym mierzalna choroba resztkowa jest minimalna lub nieobecna. Dlatego też konieczne jest monitorowanie MRD przy użyciu metod o wysokiej czułości, np. cytometrii przepływowej. MRD stanowi niezależny czynnik ryzyka wznowy i zgonu u pacjentów z AML.

Słowa kluczowe: ostra białaczka szpikowa, minimalna choroba resztkowa, cytometria przepływowa, metody biologii molekularnej

Measurable residual disease in acute myeloid leukemia

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a genetically diverse clonal proliferation that is characterized by the acquisition of genetic changes by hematopoietic progenitor cells, which consequently leads to disruption of both cell proliferation and differentiation processes. Immature blast cells are formed, which gradually fill the bone marrow and peripheral blood, inhibiting the maturation of normal cells. The goal in the treatment of acute myeloid leukemia is to achieve complete remission. However, despite achieving a high percentage of complete remissions after induction chemotherapy, the long-term results of treatment of patients with acute myeloid leukemia remain unsatisfactory. A significant problem is the tendency of the disease to relapse, especially in the first two years after completion of treatment. This is why the concept of measurable residual disease (MRD) is so important. Measurable residual disease, formerly called minimal residual disease, is leukemic cells that remain after treatment and are not detectable by standard methods of assessing remission, but are the starting point for frequent relapses of the disease, especially in patients who have no clinical symptoms of relapse. MRD is an independent prognostic factor in the post-treatment period, which, together with cytogenetic and molecular changes, is important for risk stratification and treatment planning. It is desirable to achieve a state where measurable residual disease is minimal or absent. Therefore, it is necessary to monitor MRD using highly sensitive methods, e.g. flow cytometry. MRD is an independent risk factor for recurrence and death in AML patients.

Keywords: acute myeloid leukemia, minimal residual disease, flow cytometry, molecular biology methods

Potencjalna rola miRNA w diagnostyce i leczeniu raka żołądka

1. Wstęp

Rak żołądka (GC, ang. *gastric cancer*) to nowotwór, którego rozwój związany jest z czynnikami środowiskowymi i genetycznymi. Do czynników środowiskowych zwiększających możliwość rozwoju GC należą: dodatni wywiad rodzinny, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, niezdrowa dieta, zakażenie wirusem Epsteina-Barr, zakażenie *Helicobacter pylori*, otyłość, niski status socjoekonomiczny. Z kolei do czynników genetycznych zaliczamy polimorfizmy CYP19A1, CYPE1, NAT2 M1, NAT2 [1-3]. GC jest jednym z najczęściej występujących nowotworów. Niestety, pomimo istnienia metod leczenia, takich jak interwencja chirurgiczna, terapie cytotoksyczne i terapie celowane, nadal poważnym problemem jest wysoka śmiertelność. Pięcioletnie przeżycie dla pacjentów leczonych chirurgicznie z guzami w stopniach zaawansowania IA i IB wynosi od 60% do 80%, podczas gdy u pacjentów z guzami stopnia III poddawanych operacji od 18% do 50%. Z tego powodu istnieje potrzeba zwiększenia ilości opcji diagnostycznych oraz terapeutycznych [4]. Jedną z nich jest mikroRNA (miRNA, ang. *microRNA*). MiRNA to niekodujące RNA o długości od 17 do 25 nukleotydów, odkryte w 1993 roku [5]. Mają potencjalną rolę w diagnostyce i leczeniu niektórych chorób, np. guza chromochłonnego, raka jelita grubego, raka szyjki macicy, glejaka, raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, płaskonabłonkowego raka przełyku, guzów neuroendokrynnych jelita cienkiego [6]. MiRNA wykazują również potencjalną przydatność w diagnostyce i terapii GC. W tym przeglądzie naszym celem było zebranie wiedzy o zmianach w ekspresji miRNA w GC, jego wpływie na kancerogenezę oraz potencjalnej roli w diagnostyce i leczeniu.

2. MiRNA regulowane w dół

MiRNA-216b jest jednym z miRNA, których stężenie w komórkach GC jest obniżone. Stężenie miRNA-216b było niższe w komórkach GC w porównaniu z sąsiednimi tkankami. Poziom miRNA-216b w liniach komórkowych GC był również obniżony w porównaniu z liniami komórkowymi nabłonka błony śluzowej żołądka. Ponadto ekspresja tej cząsteczki u pacjentów z GC z przerzutami do otrzewnej była niższa w porównaniu z pacjentami z GC bez tych przerzutów. MiRNA-216b działa jako supresor guza:

¹ katarzyna.k@vp.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Prawidłowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

² lukbry2@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Prawidłowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

³ rush22236@gmail.com; Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Prawidłowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁴ miloszs.105@gmail.com, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁵ janbilogras@gmail.com, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁶ jacek.baj@umlub.pl, Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka; Uniwersytet Medyczny w Lublinie, opiekun naukowy.

obniżone stężenie miRNA-216b hamuje apoptozę i sprzyja proliferacji, migracji i inwazji komórek GC. Natomiast wzrost jego poziomu odwraca te efekty. Fakty te pokazują, że miRNA-126b wydaje się być interesującym celem terapeutycznym [7-9]. Ekspresja miRNA-26a jest również obniżona w GC i może być potencjalnym celem terapeutycznym. Zwiększenie jego poziomu hamowało migrację i proliferację komórek GC. Ponadto niski poziom ekspresji był związany z większą szansą wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych i krótszym całkowitym przeżyciem oraz przeżyciem po leczeniu GC bez wznowy [10, 11]. Ponadto badanie poziomu miRNA-26a w osoczu ma potencjalną wartość diagnostyczną. W badaniu z 2016 roku X. Qiu i wsp. [12] wykazali, że miRNA-26a był obniżony w tkankach i osoczu pacjentów z GC w porównaniu z grupą kontrolną, ponadto był wykrywany w osoczu pacjentów z GC niezależnie od ich charakterystyki klinicznej. Z tego powodu miRNA-26a ma potencjalną wartość jako nieinwazyjny marker w diagnostyce i skryningu GC [12]. Badanie stężenia miRNA-26a może być również użyteczne w ocenie oporności GC na leczenie cisplatyną: jego ekspresja jest obniżona w komórkach opornych na cisplatynę w porównaniu z komórkami bez oporności na ten lek [13]. MiRNA-148 jest również regulowany w dół [14]. Niedostateczna produkcja tej cząsteczki jest związana z przerzutami do węzłów chłonnych, stadium N nowotworu i inwazją naczyń krwionośnych, podczas gdy wzrost stężenia miRNA-148 jest skorelowany z hamowaniem przerzutów [15, 16]. MiRNA-148 może również służyć jako potencjalny biomarker prognostyczny dla GC: w przyszłości może być pomocny jako czynnik prognostyczny do przewidywania przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) [17]. Zmniejszenie ekspresji MiRNA-32 również występuje w komórkach GC. Z tego powodu komórki GC ze zwiększonym wytwarzaniem miRNA-32 mają zmniejszone potencjalne możliwości proliferacji, migracji i inwazji [18], jak również wykazują zwiększone prawdopodobieństwo apoptozy [19]. MiRNA-34 jest także regulowane w dół. Jego niska produkcja wydaje się mieć potencjalną wartość jako biomarker progresji i rokowania GC [20]. Badanie z 2020 roku wykazało jego obniżoną ekspresję nie tylko w komórkach GC, ale także w fibroblastach związanych z rakiem (CAF, ang. *cancer-associated fibroblasts*). MiRNA-34 może być wykorzystany w interakcji między komórkami GC i CAF – egzosomy z CAF zawierają cząsteczki, które mogą oddziaływać na komórki GC. W tym mechanizmie egzosomalny miRNA-34 może hamować proliferację i promować apoptozę komórek GC. Z tego powodu wzrost ekspresji miRNA-34 w CAF ma potencjalną rolę celu terapeutycznego w leczeniu GC [21]. Podobną rolę miRNA-214 w rozwoju GC przedstawili R. Wang i wsp. [22] w swoim badaniu. Wykazali oni, że miRNA-214 był obniżony w CAF. Regulacja w górę miRNA-214 w CAF hamowała migrację i inwazję komórek GC. Pokazuje to jego potencjalną rolę w terapii GC [22]. Innym miRNA o obniżonej produkcji, zaangażowanym w rozwój GC, jest miRNA-218. Badanie z 2016 roku sugeruje, że obniżone miRNA-218 może promować proliferację, inwazję i migrację komórek, a także hamować apoptozę. Z tego powodu miRNA-218 może być potencjalnym celem terapeutycznym: regulacja w górę ekspresji miRNA-218 może potencjalnie odwrócić negatywny wpływ jego zmniejszonego wytwarzania [23]. Badanie z 2020 roku wykazało, że ekspresja miRNA-484 została obniżona w tkankach GC i liniach komórkowych. Ponadto analiza ogólnego wskaźnika przeżycia (ang. *overall survival rate*) wśród pacjentów wykazała, że ci z podwyższoną produkcją miR-484 wykazali wyższy ogólny wskaźnik przeżycia niż pacjenci z niską ekspresją tej cząsteczki. Z tego powodu miR-484 wydaje się być potencjalnym prognostycznym biomarkerem

GC [24]. MiRNA-3196 jest również regulowany w dół w komórkach i tkankach GC. Ponadto cząsteczka ta ma potencjalną wartość prognostyczną. Zmniejszenie poziomu miRNA-3196 jest związane z przerzutami do węzłów chłonnych i stadium przerzutów do węzłów chłonnych (TNM, ang. *tumor node metastasis*): pacjenci z niską ekspresją miRNA-3196 mieli złe rokowanie. MiRNA-3196 może być potencjalnym celem terapeutycznym: jego zwiększone wytwarzanie hamowało proliferację, migrację i inwazję komórek poprzez regulację ekspresji *Orthodenticle Homeobox 1* (OTX1), ponieważ OTX1 jest prawdopodobnie docelowym genem regulowanym przez miRNA-3196 [25].

3. MiRNA regulowane w górę

Jednym z regulowanych w górę miRNA w GC jest miRNA-150. Badanie z 2021 roku sugeruje, że zwiększona produkcja tej cząsteczki wpływa na obniżenie ekspresji SUFU, co powoduje aktywację szlaków sygnałowych *Hedgehog* (Hh) i Wnt/ β -katenina. W wyniku tego procesu dochodzi do proliferacji i migracji komórek GC. Z tego powodu inhibitory miRNA-150 wydają się być potencjalną opcją terapeutyczną w leczeniu GC: ich zastosowanie spowodowało zmniejszenie objętości guza *in vivo* [26]. Badania przeprowadzone przez R. Qi i wsp. [27] wykazały, że miRNA-21 może promować wzrost komórek GC. W badaniu naukowcy dowiedli, że miRNA-21 może wpływać na komórki GC poprzez regulację poziomu prostaglandyny E2 (PGE2, ang. *prostaglandin E2*) [27]. MiRNA-25 również zwiększa proliferację komórek GC [28]. L. Yang i wsp. [29] sugerują w swoich badaniach, że nadekspresja miRNA-25 promuje wzrost komórek GC i hamuje apoptozę: zablokowanie wytwarzania miR-25 zwiększa liczbę apoptotycznych komórek GC, podczas gdy jego nadekspresja zmniejsza ich liczbę. Ponadto autorzy stwierdzili, że gen *Early Growth Response 2* (EGR2) jest potencjalnym genem docelowym miRNA-25: zwiększona produkcja miR-25 obniżyła poziom EGR2. Ekspresja tych genów jest również związana z rozwojem GC: zablokowanie EGR2 promuje wzrost komórek GC i hamuje ich apoptozę. Z tego powodu miRNA-25 wydaje się być potencjalnym punktem uchwytu w terapii [29]. MiRNA-10b jest również zaangażowany w onkogenezę i progresję GC. Nadekspresja miRNA-10b była związana z zaawansowanymi stadiami i gorszym rokowaniem u pacjentów z GC, a także klinicznie powiązana z rozmiarem guza, stadium TNM, LNM i odległymi przerzutami. Z tego powodu potrzebne są dalsze badania w celu sprawdzenia potencjalnej roli hamowania miRNA-10b w terapii GC: chemicznie modyfikowane oligonukleotydy anty-miRNA, antagomir miRNA-10b i linifanib mogą być przydatne w leczeniu GC [30, 31]. W GC również zaobserwowano regulację w górę miRNA-552. X. Feng i wsp. [32] wykazali, że miRNA-552 ulegał nadekspresji w tkance GC (w porównaniu z tkankami nienowotworowymi), która była skorelowana z proliferacją, migracją i inwazją komórek GC. Ponadto pacjenci z GC z wysoką ekspresją tej cząsteczki wykazywali krótsze całkowite przeżycie niż pacjenci z niską. Z tego powodu miRNA-522 może być w przyszłości nowym biomarkerem prognostycznym dla GC [32].

4. Podsumowanie

MiRNA to interesująca grupa cząsteczek. Zaburzenie ich ekspresji wpływa na proliferację, migrację, apoptozę i przerzuty komórek. Niektóre z nich, jak: miRNA-26a, miRNA-148, miRNA-34, miRNA-484, miRNA-3196, miRNA-10b, miRNA-522, mają potencjalną wartość w diagnostyce GC i przewidywaniu ciężkości choroby. Natomiast

miRNA takie jak: miRNA-216b, miRNA-26a, miRNA-34, miRNA-214, miRNA-218, miRNA-3196, miRNA-150, miRNA-21, miRNA-25 oraz miRNA-10b mogą w przyszłości służyć jako punkty uchwytu w terapii GC.

Skróty:

CAFs – *cancer-associated fibroblasts*

EBV – *Epstein-Barr virus*

EGR2 – *Early Growth Response 2*

GC – *gastric cancer*

Hh – *Hedgehog*

miRNA – *microRNA*

OS – *overall survival*

OTX1 – *Orthodenticle Homeobox 1*

PGE2 – *prostaglandin E2*

TNM – *tumor node metastasis*.

Literatura

1. Machlowska J., Baj J., Sitarz M., Maciejewski R., Sitarz R., *Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies*, International Journal of Molecular Sciences, 21(11), 2020.
2. Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S., Freedman N.D., Kamangar F., *Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention*, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 23(5), 2014, s. 700-713.
3. Yusefi A.R., Lankarani K.B., Bastani P., Radinmanesh M., Kavosi, Z., *Risk factors for gastric cancer: a systematic review*, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (APJCP), 19(3), 2018, s. 591-603.
4. Sexton R.E., Al Hallak M.N., Diab M., Azmi A.S., *Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies*, Cancer Metastasis Reviews, 39(4), 2020, s. 1179-1203.
5. Menon A., Abd-Aziz N., Khalid K., Poh C.L., Naidu R., *miRNA: a promising therapeutic target in cancer*, International Journal of Molecular Sciences, 23(19), 2022.
6. He B., Zhao Z., Cai Q., Zhang Y., Zhang P., Shi S., Xie H., Peng X., Yin W., Tao Y., Wang X., *miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer*, International Journal of Biological Sciences, 16(14), 2020, s. 2628-2647.
7. Chen X., Zhang L., Song Q., Chen, Z., *MicroRNA-216b regulates cell proliferation, invasion and cycle progression via interaction with cyclin T2 in gastric cancer*, Anti-cancer Drugs, 31(6), 2020, s. 623-631.
8. Zhu G.M., Chen S.Q., Jiang Q.G., Cao Y., Guo Y., Ye L.Q., *MiR-216b inhibits gastric cancer proliferation and migration by targeting PARK7*, Indian Journal of Pathology and Microbiology, 64(1), 2021, s. 52-57.
9. Liu X., Xu D., Xu X., Xue Q., Gao X., Tang C., *MiR-216b regulates the tumorigenesis of gastric cancer by targeting PXN*, Pathology, Research and Practice, 218, 2021.
10. Deng M., Tang H.L., Lu X.H., Liu M.Y., Lu X.M., Gu Y.X., Liu J.F., He Z.M., *MiR-26a suppresses tumor growth and metastasis by targeting FGF9 in gastric cancer*, PloS One, 8(8), 2013, e72662.
11. Si Y., Zhang H., Ning T., Bai M., Wang Y., Yang H., Wang X., Li J., Ying, G., Ba Y., *MIR-26a/b inhibit tumor growth and angiogenesis by targeting the HGF-VEGF axis in*

- gastric carcinoma, Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology, 42(4), 2017, s. 1670-1683.
12. Qiu X., Zhang J., Shi W., Liu S., Kang M., Chu H., Wu D., Tong N., Gong W., Tao G., *Circulating microRNA-26a in plasma and its potential diagnostic value in gastric cancer*, PLoS One, 11(3), 2016, e0151345.
 13. Wen L., Cheng F., Zhou Y., Yin C., *MiR-26a enhances the sensitivity of gastric cancer cells to cisplatin by targeting NRAS and E2F2*, Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association, 21(5), 2015, s. 313-319.
 14. Shomali N., Mansoori B., Mohammadi A., Shirafkan N., Ghasabi M., Baradaran B., *MiR-146a functions as a small silent player in gastric cancer*, Biomedicine and Pharmacotherapy, 96, 2017, s. 238-245.
 15. Wang S.H., Li X., Zhou L.S., Cao Z.W., Shi C., Zhou C.Z., Wen Y.G., Shen Y., Li J.K., *MicroRNA-148a suppresses human gastric cancer cell metastasis by reversing epithelial-to-mesenchymal transition*, Tumour Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 34(6), 2013, s. 3705-3712.
 16. Sakamoto N., Naito Y., Oue N., Sentani K., Uraoka N., Zarni O.H., Yanagihara K., Aoyagi K., Sasaki H., Yasui W., *MicroRNA-148a is downregulated in gastric cancer, targets MMP7, and indicates tumor invasiveness and poor prognosis*, Cancer Science, 105(2), 2014, s. 236-243.
 17. Qiu X., Zhu H., Liu S., Tao G., Jin J., Chu H., Wang M., Tong N., Gong W., Zhao Q., *Expression and prognostic value of microRNA-26a and microRNA-148a in gastric cancer*, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 32(4), 2017, s. 819-827.
 18. Zhang J., Kuai X., Song M., Chen X., Yu Z., Zhang H., Mao Z., *MicroRNA-32 inhibits the proliferation and invasion of the SGC-7901 gastric cancer cell line in vitro*, Oncology Letters, 7(1), 2014, s. 270-274.
 19. Tang G., Wang J., Dong W., Dai K., Du J., *Exosomal miRNA expression profiling and the roles of exosomal miR-4741, miR-32, miR-3149, and miR-6727 on gastric cancer progression*, BioMed Research International, 2022, 2022, 1263812.
 20. Li Z., Liu Z.M., Xu B.H., *A meta-analysis of the effect of microRNA-34a on the progression and prognosis of gastric cancer*, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 22(23), 2018, s. 8281-8287.
 21. Shi L., Wang Z., Geng X., Zhang Y., Xue Z., *Exosomal miRNA-34 from cancer-associated fibroblasts inhibits growth and invasion of gastric cancer cells in vitro and in vivo*, Aging, 12(9), 2020, s. 8549-8564.
 22. Wang R., Sun Y., Yu W., Yan Y., Qiao M., Jiang R., Guan W., Wang L., *Downregulation of miRNA-214 in cancer-associated fibroblasts contributes to migration and invasion of gastric cancer cells through targeting FGF9 and inducing EMT*, Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 38(1), 2019.
 23. Wang L.L., Wang L., Wang X.Y., Shang D., Yin S.J., Sun L.L., Ji H.B., *MicroRNA-218 inhibits the proliferation, migration, and invasion and promotes apoptosis of gastric cancer cells by targeting LASP1*, Tumour Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 37(11), 2016, s. 15241-15252.
 24. Li Y., Liu Y., Yao J., Li R., Fan X., *Downregulation of miR-484 is associated with poor prognosis and tumor progression of gastric cancer*, Diagnostic Pathology, 15(1), 2020.
 25. Chen G., Wan J., Wang Z., Li L., Jia H., Xing S., Chen S., Fan X., Li R., *MiR-3196 acts as a tumor suppressor and predicts survival outcomes in patients with gastric cancer*, Diagnostic Pathology, 15(1), 2020.
 26. Peng Y., Zhang X., Lin H., Deng S., Qin Y., He J., Hu F., Zhu X., Feng X., Wang J., Wei Y., Fan X., Lin H., Ashktorab H., Smoot D., Lv Y., Li S., Meltzer S.J., Jin Z., *Dual activation of Hedgehog and Wnt/ β -catenin signaling pathway caused by downregulation*

27. Qi R., Wang D.T., Xing L.F., Wu Z.J., *miRNA-21 promotes gastric cancer growth by adjusting prostaglandin E2*, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 22(7), 2018, s. 1929-1936.
28. Larki P., Ahadi A., Zare A., Tarighi S., Zaheri M., Soury M., Zali M.R., Ghaedi H., Omrani M.D., *Up-regulation of miR-21, miR-25, miR-93, and miR-106b in gastric cancer*, Iranian Biomedical Journal, 22(6), 2018, s. 367-373.
29. Yang L., Li L., Chang P., Wei M., Chen J., Zhu C., Jia J., *MiR-25 regulates gastric cancer cell growth and apoptosis by targeting EGR2*, Frontiers in Genetics, 12, 2021.
30. Liu F., Shi Y., Liu Z., Li Z., Xu W., *The emerging role of miR-10 family in gastric cancer*, Cell Cycle (Georgetown, Tex.), 20(15), 2021, s. 1468-1476.
31. Liu Z., Zhu J., Cao H., Ren H., Fang X., *MiR-10b promotes cell invasion through RhoC-AKT signaling pathway by targeting HOXD10 in gastric cancer*, International Journal of Oncology, 40(5), 2012, s. 1553-1560.
32. Feng X., Zhu M., Liao B., Tian T., Li M., Wang Z., Chen G., *Upregulation of miR-552 predicts unfavorable prognosis of gastric cancer and promotes the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells*, Oncology Research and Treatment, 43(3), 2020, s. 103-111.

Potencjalna rola miRNA w diagnostyce i leczeniu raka żołądka

Streszczenie

Rak żołądka jest jednym z najczęstszych nowotworów na świecie. Czynniki ryzyka raka obejmują pozytywny wywiad rodzinny, niezdrową dietę, spożywanie alkoholu, palenie tytoniu, zakażenie *H. Pylori* i zakażenie wirusem Epsteina-Barra. MikroRNA to małe, niekodujące regulatorowe RNA, które przyczyniają się do karcynogenezy poprzez wpływ na ekspresję genów. Mogą być potencjalnymi biomarkerami i punktami uchwytu w leczeniu GC.

Ekspresja miRNA w GC może być obniżona (miRNA-216b, miRNA-26a, miRNA-148, miRNA-32, miRNA-34, miRNA-214, miRNA-218, miRNA-484, miRNA-3196) lub podwyższona (miRNA-150, miRNA-21, miRNA-25, miRNA-10b, miRNA-552). Zmiany w ich ekspresji wpływają na ekspresję genów, ponieważ poszczególne miRNA mają swoje docelowe geny. W tym mechanizmie miRNA wpływają na proliferację, migrację, apoptozę i zdolność raka do przerzutów. Dzięki temu miRNA-216b, miRNA-26a, miRNA-34, miRNA-214, miRNA-218, miRNA-3196, miRNA-150, miRNA-21, miRNA-25, miRNA-10b mogą w przyszłości służyć jako punkty docelowe w terapii. Określenie poziomu miR-26a może potencjalnie pozwolić na skринing w kierunku GC, ponadto jego obniżona ekspresja może sugerować oporność na leczenie cisplatyną. Niektóre z miRNA mogą być przydatne w przyszłości w diagnostyce GC jako biomarkery i mogą pomóc w ocenie ciężkości choroby: miRNA-26a, miRNA-148, miRNA-34, miRNA-484, miRNA-3196, miRNA-10b, miRNA-522.

MiRNA wykazują potencjalną przydatność w diagnostyce i leczeniu GC. Samo zagadnienie wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: rak żołądka, miRNA, diagnoza, leczenie

Potential role of miRNA in diagnosis and treatment of gastric carcinoma

Abstract

Gastric cancer is one of the most common cancer worldwide. Risk factors for cancer include positive family history, unhealthy diet, alcohol consumption, smoking, *H. Pylori* infection and Epstein-Barr virus infection. MicroRNAs are small, non-coding regulatory RNAs, which contribute to carcinogenesis by affecting gene expression. They can be potential biomarkers and therapeutic points in GC.

MiRNAs expression in GC may be decreased: miRNA-216b, miRNA-26a, miRNA-148, miRNA-32, miRNA-34, miRNA-214, miRNA-218, miRNA-484, miRNA-3196; or increased: miRNA-150, miRNA-21, miRNA-25, miRNA-10b, miRNA-552. Changes in their expression affect gene expression, individual miRNAs have their target genes. In this mechanism, miRNAs affect cell proliferation, migration, apoptosis, and the ability of cancer to metastasize. Due to this, miRNAs: miRNA-216b, miRNA-26a, miRNA-34,

miRNA-214, miRNA-218, miRNA-3196, miRNA-150, miRNA-21, miRNA-25, miRNA-10b may in the future serve as target points in therapy. Determining the level of miR-26a may potentially allow screening for GC, moreover, reduced expression may suggest resistance to cisplatin treatment. Some of the miRNAs may be useful in future in GC diagnostics as biomarkers and may help estimate the severity of the disease: miRNA-26a, miRNA-148, miRNA-34, miRNA-484, miRNA-3196, miRNA-10b, miRNA-522.

MiRNAs show potential usefulness in the diagnosis and treatment of GC. The issue itself requires further research.

Keywords: gastric cancer, miRNA, diagnosis, treatment

Równowaga oraz metody jej oceny u pacjentów po artroplastyce biodra

1. Wprowadzenie

U pacjentów po zabiegu artroplastyki obserwuje się poprawę w zakresie równowagi w stosunku do okresu przedoperacyjnego [1-3]. Jednak nadal zauważalne są zaburzenia równowagi w porównaniu ze zdrowymi osobami [5-9], co powoduje pogorszenie jakości życia [10-12] i zwiększające ryzyko upadków [13, 14], zwłaszcza w pierwszym roku po zabiegu operacyjnym [15-17]. Biorąc pod uwagę, że artroplastyka biodra dotyczy od 3% do 5% populacji osób starszych, zaburzenia równowagi po zabiegu są istotne klinicznie, zwłaszcza ze względu na ryzyko upadków w tej populacji [18]. Podczas badania istotna jest ocena równowagi w pozycjach statycznych i dynamicznych, określająca bezpieczeństwo pacjenta w czasie wykonywania codziennych czynności. Badania na temat równowagi potwierdzają, że układ nerwowy „uczy się” utrzymywać równowagę, wykorzystując układy czuciowe, mięśniowe, bierne elementy biomechaniczne i wiele ośrodków centralnego układu nerwowego. Równowagę można usprawnić w praktyce, dzięki czemu możliwe jest wykorzystanie w celach terapeutycznych bodźca destabilizującego i sprzężenia zwrotnego. Celowe więc wydaje się wykorzystanie metod i urządzeń umożliwiających naukę, ocenę oraz kontrolę równowagi [19-22]. Celem pracy jest omówienie równowagi i metod jej oceny u pacjentów po artroplastyce biodra, a także przedstawienie przeglądu aktualnych badań w tym zakresie.

2. Równowaga ciała człowieka

Równowaga ciała człowieka może być definiowana jako pewien określony stan układu posturalnego. Stan ten charakteryzuje pionowa orientacja ciała osiągnięta dzięki zrównoważeniu działających na ciało sił [23]. Równowaga jest też definiowana jako stan ciała, w którym suma sił na nie oddziałujących jest równa zero, co oznacza, że stabilizujące siły wewnętrzne, czyli motoryczny efekt działania układu nerwowego, powinny być równe destabilizującym siłom zewnętrznym. Wynika stąd, że ciało albo jest w spoczynku, albo w ruchu ze stałą prędkością. Jeżeli ma być w spoczynku, a nie jest, tylko chwilę się wokół pewnego położenia spoczynkowego, to większa amplituda tych wychyleń oznacza gorszą równowagę lub gorsze wykonanie zadania równoważnego [24].

Równowagę zapewnia układ nerwowy przez odruchowe napięcie posturalnych (antygrawitacyjnych) mięśni: trójgłowego łydki, piszczelowego przedniego, pośladkowego

¹ bozena.latala@uj.edu.pl, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Fizjoterapii, Klinika Rehabilitacji.

² malgorzata.berwecka@uj.edu.pl, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Fizjoterapii, Klinika Rehabilitacji.

³ tomasz.maicki@uj.edu.pl, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Fizjoterapii, Klinika Rehabilitacji.

⁴ magdalena.wilk-franczuk@uj.edu.pl, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Fizjoterapii, Klinika Rehabilitacji.

wielkiego, czworogłowego uda, skośnego i prostego brzucha, prostownika grzbietu, a także mięśni podpotylicznych i pochyłych szyi [23]. Zdolność zachowania równowagi ciała wymieniana jest jako jedna z podstawowych komponent koordynacyjnych, która warunkuje prawidłowe funkcjonowanie człowieka z punktu widzenia motoryki i występuje zawsze równocześnie z innymi zdolnościami koordynacyjnymi: orientacją przestrzenną, różnicowaniem ruchu oraz szybkością reakcji [25]. Za omawianą cechę odpowiada układ równowagi, w skład którego wchodzi narząd przedsionkowy (błędnikowy) zlokalizowany w uchu wewnętrznym, narząd wzroku oraz receptory wrażliwe na ucisk, rozciąganie i napinanie, znajdujące się w mięśniach, ścięgnach, torebce stawowej. Receptory te stanowią o prawidłowym funkcjonowaniu tzw. czucia głębokiego. Kontrola równowagi ciała przebiega w oparciu o sygnały sensoryczne docierające do błędnika, narządu wzroku i proprioceptorów. Dlatego przyczyn zaburzeń zdolności zachowania równowagi ciała upatrywać można w niedoskonałości któregoś z elementów funkcjonowania układu równowagi [25-27].

Równowagę jako cechę organizmu dzieli się na dwie składowe, którymi są: równowaga statyczna i równowaga dynamiczna. O równowadze statycznej mówi się w przypadku niezmiennącego się punktu podparcia ciała pacjenta, jest to stan równowagi podczas spokojnego stania, niezakłóconego warunkami zewnętrznymi [25, 28]. Pod pojęciem równowagi dynamicznej rozumie się zdolność organizmu do utrzymania równowagi w sytuacji zmieniającego się punktu podparcia, na przykład podczas przemieszczania podstawy podparcia, szybkiego poziomego przyspieszenia podłoża, nieoczekiwanego wytrącenia z równowagi czy wykonywania zadania ruchowego [25, 29].

Jednym z najważniejszych wyznaczników prawidłowej postawy ciała jest stabilność posturalna – oznaczająca zdolność do utrzymania pozycji ciała bez pomocy drugiej osoby oraz zdolność do odzyskiwania równowagi w czasie wykonywania określonego ruchu lub po jego zakończeniu [23, 30]. Parametrem kontrolnym stabilności postawy jest przestrzenne położenie ogólnego środka ciężkości ciała człowieka. Warunkiem stabilności postawy jest jej ciągła regulacja poprzez system kontroli równowagi. Stabilność oznacza odporność ciała na zakłócenia równowagi, ujawnia się w wyniku odpowiedniej aktywności mięśni, czyli umiejętności układu nerwowego polegającej na zastosowaniu strategii przeciwdziałających utracie równowagi, czyli zapobiegających upadkowi [31]. Stabilność posturalna może być zachowana w wyniku jednego z pięciu typów reakcji na przemieszczenie środka ciężkości ciała człowieka, którymi są: strategia stawu skokowego, strategia stawu biodrowego, strategia kroku, strategia sięgania, strategia obniżenia środka ciężkości [23, 32]. W trzech strategiach nie dochodzi do zmiany położenia stóp, co oznacza, że nie zmienia się również obszar płaszczyzny podparcia. Mowa tu o strategii stawu skokowego, stawu biodrowego oraz strategii sięgania.

3. Zaburzenia równowagi u pacjentów po artroplastyce biodra

Choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego w swoim przebiegu powoduje destrukcję stawu, czego wynikiem jest między innymi ograniczony zakres ruchu, pojawienie się dolegliwości bólowych oraz ograniczenie funkcji stawu, w tym zaburzenia chodu i równowagi. Pacjenci ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu biodrowego mają deficyty siły mięśniowej, funkcji, a także zmniejszoną aktywność fizyczną w porównaniu do zdrowych osób [33]. Z wiekiem pogarsza się czucie proprioceptywne, zwłaszcza czucie pozycji i ruchu kończyn, co może skutkować zwiększonym ryzykiem upadku [34]. Podczas

zabiegu operacyjnego artroplastyki biodra dochodzi do dalszego upośledzenia propriocepcji. Uszkodzeniu ulegają receptory czuciowe pozycji i ruchu stawu, receptory zlokalizowane w skórze, mięśniach, torebce stawowej i więzadłach [12, 34]. Zaburzona propriocepcja może mieć wpływ na utrzymanie równowagi u pacjentów po artroplastyce biodra [12, 35-37]. Ponadto na zaburzenia równowagi u tych pacjentów może mieć wpływ dysfunkcja stawu biodrowego spowodowana zmniejszonym zakresem ruchu, sztywnością stawu, osłabieniem mięśni, przykurczami stawowymi oraz asymetrią obciążenia kończyn dolnych [9]. Staw biodrowy jest kluczowym elementem zachowania prawidłowej postawy i równowagi ciała [38-40], jest odpowiedzialny za jedną ze strategii utrzymania równowagi, strategię stawu biodrowego. Choroby lub postępujący proces starzenia pogarszają sprawność układu kontroli równowagi, co może prowadzić do osłabienia stabilności, a w konsekwencji do upadków, które mogą być powodem poważnych urazów oraz prowadzić do pogorszenia jakości życia (lęk przed upadkiem, przewlekły ból, utrata sprawności) [21]. Smith i wsp. wskazują na mniejsze ryzyko upadku u osób po artroplastyce biodra w porównaniu z osobami z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego, które nie były operowane [41]. Podczas badania pacjentów po artroplastyce biodra warto oceniać wykonywanie codziennych czynności (takich jak: wstawanie z krzesła, chodzenie, wchodzenie po schodach), na które mogą mieć wpływ zaburzenia równowagi [42]. De Lima i wsp. wnioskują, że poprawa wyników związanych z równowagą może potencjalnie poprawić jakość życia pacjentów, zapewniając większą stabilność podczas wykonywania tych czynności [6]. Pełna kontrola ciała po tak dużym zabiegu, jakim jest artroplastyka biodra, jest ważna w celu uniknięcia ewentualnego upadku i związanych z nim powikłań: m.in. ograniczenia aktywności pacjenta z powodu strachu przed kolejnym upadkiem, wystąpienia urazów, w tym złamań [13, 16, 43, 44].

Według Lo i wsp. osoby z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego doznają upadku częściej niż ogół populacji i chociaż artroplastyka zmniejsza objawy choroby, to 1% pacjentów doświadcza hospitalizacji w związku z upadkiem. Około 40% pacjentów po artroplastyce biodra zgłosiło upadek w pierwszym roku pooperacyjnym. Badacze sugerują, że może być to związane z powolnym odzyskiwaniem sprawności funkcjonalnej pacjentów. Zazwyczaj trwa to około roku. Podczas zabiegu operacyjnego resekowana jest część tkanek stawowych i związanych z nimi proprioceptorów. Pozostałe receptory czuciowe w operowanym stawie mogą być niewystarczające do wykrycia subtelnych zaburzeń postawy dla kontroli równowagi podczas codziennych czynności. Czynniki ryzyka upadków po artroplastyce biodra to: starszy wiek (prawdopodobieństwo upadku wzrastało o 7% rocznie powyżej 65. roku życia), zażywane leki, samotne zamieszkanie, choroby psychiczne, historia upadków oraz płeć żeńska [13, 45, 46]. Ikutomo i wsp. wnioskują, że czynnikami przewidującymi upadek mogą być także nieprawidłowości chodu [48].

4. Metody oceny równowagi

Podstawą badania równowagi jest pomiar lub obserwacja ruchów ciała człowieka, który stoi swobodnie lub jest poddany pewnym zakłóceniom. Wyróżnić możemy zakłócenia zewnętrzne, np. pchnięcie lub ruch podłoża oraz wewnętrzne, np. wstanie z krzesła czy ruch ramion. Badania w staniu swobodnym nazywane są badaniami statycznymi, a te, którym towarzyszą zakłócenia nazywane są badaniami dynamicznymi [31].

Badanie zdolności zachowania równowagi ciała człowieka jest trudne diagnostycznie. Jest to zazwyczaj ocena jakościowa, chociaż dostępne też są badania ilościowe, w tym z wykorzystaniem specjalistycznego sprzętu. Ocena równowagi wymaga uwzględnienia kilku aspektów, a więc również zastosowania różnych metod i testów. Niektóre z nich oceniają jeden konkretny układ kontroli postawy, jak zdolność zachowania równowagi podczas nieruchomego stania czy siedzenia. Inne testy oceniają równowagę w różnych układach podczas zróżnicowanych i złożonych czynności. Zazwyczaj te drugie przyczyniają się do ogólnej oceny zdolności funkcjonalnej stania w pozycji wyprostowanej, a także chodu i mobilności w różnych warunkach i podczas wykonywania czynności dnia codziennego [32, 48].

4.1. Ocena równowagi przy użyciu testów klinicznych

W medycynie najczęściej spotykanymi typami testów równowagi są takie, które dają jedynie jakościowy obraz badanej cechy, oceniając ją w formie dodatniej (z występującymi zaburzeniami) lub ujemnej (niestwierdzającej odchyień od umownie przyjętej normy). Samo badanie ma charakter subiektywny, ogólny i niedokładny, nie stwarzając możliwości oceny stopnia zaawansowania zaburzeń czy możliwości porównania badanej cechy w różnych grupach chorych [25]. Większość testów klinicznych opiera się na próbie Romberga, która ocenia równowagę statyczną osoby badanej, polegającą na utrzymaniu pozycji stojącej ze złączonymi stopami z wyprostowanymi i uniesionymi kończynami górnymi przez 10 sekund, początkowo z otwartymi oczami, następnie w ciągu tego samego czasu z oczami zamkniętymi. Próba Romberga wydaje się być najbardziej rozpowszechnionym testem równowagi statycznej. Ocena równowagi dynamicznej przebiegać może na podstawie wykonania zadań motorycznych. Zazwyczaj opierają się one na ruchach wykorzystywanych w codziennym życiu, a więc na zmianie pozycji, np. z siedzącej do stojącej, chodzeniu po różnej powierzchni, chodzeniu po schodach. Do oceny równowagi może służyć np. skala Berg, test Tinetti czy test „wstań i idź” [25].

Skalę Berg do oceny równowagi zastosowali Wareńczak i wsp. Badacze nie zaobserwowali różnic w utrzymaniu równowagi u pacjentów po artroplastyce biodra w porównaniu do zdrowych osób w tej samej grupie wiekowej [49]. Wyniki te są zgodne z ustaleniami Ellison i wsp. Badacze oceniali pacjentów 6 tyg. po artroplastyce biodra. Zauważono ponadto, że chociaż sumaryczny wynik testu nie różnił się między grupami (pacjenci po artroplastyce biodra i osoby zdrowe), zaobserwowano wynik świadczący o istotnie lepszej równowadze w grupie osób zdrowych podczas wykonywania 4 zadań: spojrzenie w tył ponad lewym i prawym barkiem, obrót o 360°, stawianie kolejno stóp na stopniu, stanie bez podporu z jedną stopą z przodu [50]. Chang i wsp., wykorzystując skalę Berg, oceniali równowagę u pacjentów przed i po zabiegu artroplastyki biodra. Autorzy pracy zaobserwowali stopniową poprawę równowagi po zabiegu operacyjnym. Badanie przeprowadzono 1 dzień przed zabiegiem operacyjnym oraz 2 tyg., 6 tyg., 3 mies., 6 mies. i 1 rok po zabiegu operacyjnym. Wynik równowagi w skali Berg znacząco się poprawił po 2 tyg. po zabiegu operacyjnym i dalej się poprawiał, osiągając wynik 53,2 pkt \pm 1,9 pkt po 6 mies. po zabiegu operacyjnym. Po 1 roku od artroplastyki wynosił: 52,5 pkt \pm 3,3 pkt [51].

Innym testem funkcjonalnym oceniającym równowagę jest test „wstań i idź”, który ocenia równowagę dynamiczną [52]. Równowaga dynamiczna jest jednym z głównych czynników wpływających na jakość chodu [53]. Zaburzenia równowagi dynamicznej

i chodu obserwuje się u pacjentów po artroplastyce biodra nawet kilka lat po zabiegu operacyjnym [49]. Test „wstań i idź” wykorzystali Wareńczak i wsp., oceniając pacjentów w okresie 5,1 roku \pm 2,6 roku po zabiegu operacyjnym, porównując ich do grupy osób zdrowych w tym samym wieku. Średnia wieku w grupie badanej wynosiła 69,9 roku \pm 6,2 roku, w grupie kontrolnej: 68,4 roku \pm 4,8 roku. Pacjenci uzyskali w teście „wstań i idź” odpowiednio 9,8 s \pm 1,8 s w grupie badanej i 7,9 s \pm 0,7 s w grupie kontrolnej [49]. Podobne wyniki w ocenie równowagi pacjentów po artroplastyce biodra uzyskali Kilon i wsp. Badano 50 pacjentów (33 kobiety i 17 mężczyzn) w wieku od 29 do 88 lat (średnia wieku 66,7 roku). Średni czas od operacji wynosił 2,8 roku. W teście „wstań i idź” pacjenci uzyskali wynik 8,16 s [54]. Nieco odmiennie wyniki uzyskali Guedes i wsp., badając pacjentów po artroplastyce biodra w okresie 2,6 roku \pm 1,3 roku po zabiegu operacyjnym. Badacze zaobserwowali gorsze wyniki uzyskane w teście „wstań i idź” w stosunku do osób zdrowych w tej samej grupie wiekowej. Średni wiek w grupie badanej wynosił 72 lata, w grupie osób zdrowych 70,13 roku. Odpowiednio pacjenci uzyskali wyniki w teście „wstań i idź”: 14,67 \pm 1,94 w grupie badanej i 10,08 \pm 1,49 w grupie osób zdrowych [53].

Do oceny równowagi i chodu wykorzystywany jest również test Tinetti Równowaga i Chód. Kilon i wsp., badając 50 pacjentów po artroplastyce biodra (33 kobiety i 17 mężczyzn) w wieku od 29 do 88 lat (średnia wieku 66,7 roku), wykorzystali test Tinetti. Średni czas od operacji wynosił 2,8 roku. Badacze odnotowali wynik 13,18 pkt w teście Tinetti Równowaga i 10,32 pkt w teście Tinetti Chód, wynik sumaryczny: 23,5 pkt. Badacze zaobserwowali, że zwiększone ryzyko upadku związane jest z wiekiem i występowaniem chorób współistniejących [54].

4.2. Ocena równowagi przy użyciu platform stabilograficznych

Drugim typem testów wykorzystywanych do oceny równowagi ciała są testy dające mierzalne wyniki diagnostyczne oparte na ocenie ilościowej. Obiektywnymi metodami diagnostycznymi są testy stabilograficzne. W stabilografii statycznej ocenę równowagi przeprowadza się najczęściej na podstawie analizy drobnych mimowolnych ruchów środka ciężkości ciała w czasie spokojnego stania. Ruchy te, nazywane wychwianiami, mogą być rejestrowane za pomocą systemu wideokomputerowego lub specjalnej platformy stabilograficznej. W platformie zamontowane są czujniki rejestrujące siły nacisku i momenty sił wywieranych na podłoże. Na podstawie tych parametrów komputer wylicza położenie COP, który w warunkach statycznych jest rzutem ogólnego środka ciężkości ciała (COG) na płaszczyznę podparcia [24]. Analiza otrzymanych zapisów graficznych przemieszczeń środka ciężkości ciała stosowana jest do oceny stanu układu równowagi z wykorzystaniem platform stabilograficznych [19, 20, 25, 27, 55, 56].

Wyniki uzyskane z użyciem platform stabilograficznych wskazują na deficyty równowagi u pacjentów po zabiegu implantacji endoprotezy [8, 9, 44, 49, 57, 58]. Wareńczak i wsp. zastosowali platformę stabilograficzną do oceny pacjentów po artroplastyce biodra, porównując uzyskane wyniki z wynikami zdrowych osób w tej samej grupie wiekowej. Autorzy pracy zaobserwowali istotne różnice w równowadze statycznej między pacjentami po artroplastyce biodra a osobami w tym samym wieku bez endoprotezy. Badania pokazały, że u pacjentów po artroplastyce biodra nawet kilka lat po zabiegu operacyjnym obserwuje się zaburzenia równowagi statycznej podczas stania obunóż z oczami otwartymi i zamkniętymi oraz podczas stania na kończynach dolnej operowanej. Obydwie

grupy liczyły po 30 osób, średnia wieku w grupie badanej wyniosła 69,4 roku, a w grupie kontrolnej 68,8 roku. Średni okres pooperacyjny w grupie badanej wyniósł 5 lat. Badacze oceniali równowagę pacjentów w pozycji normalnego stania z oczami otwartymi i zamkniętymi, w pozycji tandemowej i w staniu na jednej kończynie dolnej. Zaobserwowali wyższe wartości przemieszczeń COP w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej w pozycji normalnego stania z oczami otwartymi w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Istotna statystyczna różnica dotyczyła wyników tylko dla płaszczyzny strzałkowej. W pozycji normalnego stania z zamkniętymi oczami podobnie – istotnie statystycznie większy zakres wychyleń COP w płaszczyźnie strzałkowej dotyczył grupy pacjentów po artroplastyce biodra. W pozycji stania na jednej kończynie dolnej zaobserwowano większe trudności w wykonaniu tego zadania w grupie badanej, jednak uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie [9]. Zaburzenia równowagi w płaszczyźnie strzałkowej u pacjentów po implantacji endoprotezy biodra odnotowali również Wareńczak i wsp. w innym badaniu [49] oraz Rougier i wsp. [59]. Pop i wsp. w swoich badaniach zaobserwowali natomiast istotne różnice w zdolności utrzymania równowagi w płaszczyźnie czołowej u pacjentów po artroplastyce biodra w porównaniu do grupy osób zdrowych. Badano 55 osób po artroplastyce biodra w okresie od 2 do 3 lat po zabiegu operacyjnym. Średnia wieku pacjentów wynosiła 56,3 roku. Grupę kontrolną stanowiło 48 zdrowych osób, średnia wieku wynosiła 58 lat [8]. Zaburzenia w płaszczyźnie czołowej zaobserwowali również Nantel i wsp. [7].

Do oceny równowagi pacjentów po artroplastyce biodra Pluszyński i wsp. wykorzystali platformę Biodex Balance System. Analizie poddano zmiany wskaźnika stabilności posturalnej u pacjentów po artroplastyce biodra. Badanie zostało przeprowadzone dwukrotnie, przed zabiegiem operacyjnym i w 6-7 dobie po zabiegu. Badacze nie odnotowali różnic pomiędzy wskaźnikami przed zabiegiem i po zabiegu operacyjnym. Przed operacją gorszy wynik ogólny osiągnęli mężczyźni, natomiast po zabiegu gorszy ogólny wynik uzyskiwały kobiety. Kobiety również uzyskały gorsze wyniki we WS A/P oraz WS M/L [44]. Brak różnic w wynikach przed- i pooperacyjnych być może wynikał z krótkiego okresu po zabiegu operacyjnym. Nieco inne badania, oceniające równowagę z wykorzystaniem platformy stabilograficznej u pacjentów w zależności od rodzaju implantu, przeprowadzili Szymanski i wsp. [60] oraz Nantel i wsp. [7]. Nantel i wsp. oceniali trzy grupy osób (10 osób w każdej grupie): pacjentów po kapoplastyce (średnia wieku 43,1 roku), pacjentów po artroplastyce z użyciem konwencjonalnego trzpienia (średnia wieku 51,1 roku) oraz zdrowe osoby (średnia wieku 45,1 roku). Oceny dokonano w okresie 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym. Zaobserwowano istotnie wyższe wartości przemieszczeń COP w grupie pacjentów po artroplastyce biodra w porównaniu do grupy pacjentów po kapoplastyce i osób zdrowych. Odnotowane różnice dotyczyły przemieszczeń w kierunku medial/lateral, zarówno w staniu na obu kończynach dolnych, jak i na jednej kończynie dolnej [7]. Badacze wnioskują, że lepsze wyniki w zakresie równowagi u pacjentów po kapoplastyce są skutkiem mniejszej resekcji kości udowej, lepszych warunków biomechanicznych i bardziej fizjologicznego przenoszenia obciążeń przez kończynę dolną. Szymanski i wsp. badali podobne grupy pacjentów i uzyskali podobne wyniki. Każda z grup liczyła 20 osób: pacjenci po kapoplastyce (średnia wieku 54,1 roku), pacjenci po artroplastyce z użyciem konwencjonalnego trzpienia (średnia wieku 61,2 roku) oraz zdrowe osoby (średnia wieku 31,2 roku). Badania wykonano w okresie 15,3 miesiąca po kapoplastyce i 15,5 miesiąca po artroplastyce biodra. Istotnie gorsze wyniki

w zakresie utrzymania równowagi na platformie uzyskali pacjenci po artroplastyce biodra w porównaniu z pacjentami po kapoplastyce oraz osobami zdrowymi w badaniu w pozycji stojącej na obu kończynach dolnych i na jednej kończynie dolnej. Pacjenci po kapoplastyce uzyskali wyniki porównywalne z wynikami osób zdrowych [60].

5. Podsumowanie

Zabieg artroplastyki biodra dotyczy w większości osób starszych, z racji wieku szczególnie narażonych na niepełnosprawność. Chociaż zabieg operacyjny zmniejsza dolegliwości pacjenta związane z rozwojem choroby zwyrodnieniowej stawu, to deficyty równowagi obserwuje się nadal u tych pacjentów. Pomyślny efekt zabiegu artroplastyki leży zarówno w interesie samego pacjenta, jak i systemu opieki. Wśród różnych przyczyn niepowodzenia zabiegu jest upadek, którego głównym powodem są zaburzenia równowagi, warto więc poprawiać jej sprawność tworząc optymalny program rehabilitacji dla pacjentów po artroplastyce biodra, z uwzględnieniem kształtowania równowagi. Ocena równowagi i kontroli postawy powinna być integralną częścią kompleksowej oceny i monitorowania stanu funkcjonalnego pacjenta po operacji artroplastyki biodra. Dobrą metodą oceny równowagi jest platforma stabilograficzna, ilościowo i szczegółowo wskazująca deficyty równowagi w przypadku ich występowania. W sytuacji braku platformy stabilograficznej w placówce leczniczej dobrym wyborem dla oceny równowagi wydaje się zastosowanie testów klinicznych, m.in. „wstań i idź”, Tinetti Równowaga oraz skali Berg. W tabeli 1 i 2 przedstawiono przegląd literatury na temat oceny równowagi u pacjentów po artroplastyce biodra przy użyciu platform stabilometrycznych oraz testów klinicznych.

Tabela 1. Artykuły, w których oceniano równowagę pacjentów po artroplastyce biodra przy użyciu platform stabilograficznych. Przegląd na podstawie baz danych PubMed objął okres ostatnich 10 lat. Podczas wyszukiwania użyto słów kluczowych: artroplastyka biodra, równowaga ciała, fizjoterapia

Zródło	Narzędzia badawcze
[61] Brauner T., Wearing S., Rämisch E., Zillober M., Horstmann T., <i>Can Measures of Limb Loading and Dynamic Stability During the Squat Maneuver Provide an Index of Early Functional Recovery After Unilateral Total Hip Arthroplasty?</i> Arch Phys Med Rehabil., 95(10), 2014, s. 1946-1953	Płyty siłowe mierzące pionowy rozkład sił pomiędzy kończynami podczas wykonywania przysiadu
[51] Chang C.J., Lin N.L., Lee M.S., Chern J.S., <i>Recovery of Posture Stability at Different Foot Placements in Patients Who Underwent Minimally Invasive Total Hip Arthroplasty: A One-Year Follow-Up Study</i> , Biomed Res Int., 2015, 2015, s. 1-10	Mata z pomiarem reakcji sił podłoża, RSscan International Co, Belgium
[64] Esposito F., Freddolini M., Latella L., Braccio P., Marcucci M., Corvi A., <i>The influence of the crutch setup on stability and weight-bearing parameters in post total hip replacement surgery patients during quiet standing</i> , Disabil Rehabil Assist Technol., 13(4), 2018, s. 373-378	Dwie płyty z pomiarem reakcji sił podłoża, BTS Bioengineering, Milan, Italy
[66] Eyvazov K., Eyvazov B., Basar S., Nasto L.A., Kanatli U., <i>Effects of total hip arthroplasty on spinal sagittal alignment and static balance: a prospective study on 28 patients</i> , Eur Spine J., 25(11), 2016, s. 3615-3621	Platforma Biodex Medical System
[68] Holnapy G., <i>Impact of the method of exposure in total hip arthroplasty on balancing ability in response to sudden unidirectional perturbation in first six months of the postoperative period</i> , J Electromyogr Kinesiol., 23, 2013, s. 727-733	Platforma Posturo Med. (Haider-Bioswing, GmbH, Weiden, Germany)

Równowaga oraz metody jej oceny u pacjentów po artroplastyce biodra

[70] Larkin B., Nyazee J., Motley J., Nunley R.M., Clohisy J.C., <i>Hip resurfacing does not improve proprioception compered with THA</i> , Clin Orthop Relat Res., 472, 2014, s. 555-561	Platforma stabilograficzna PROPRIO 5000 machine, Perry Dynamics, Decatur, USA
[8] Pop T., Szymczyk D., Majewska J., Bejer A., Baran J., Bielecki A., <i>The Assessment of Static Balance in Patients after Total Hip Replacement in the Period of 2-3 Years after Surgery</i> , Biomed Res Int., 2018, 2018, s. 1-8	Platforma stabilograficzna Alfa, Ac International East, Poland
[5] Temporiti F., Zanotti G., Furone R., Loppini M., Molinari S., Zago M., <i>Functional and postural recovery after bilateral or unilateral total hip arthroplasty</i> , J Electromyogr Kinesiol., 48, 2019, s. 205-211	Dwie płyty z pomiarem reakcji sił podłoża, BTS Bioengineering, Milan, Italy
[73] Van Driessche S., Billuart F., Martinez L., Brunel H., Guiffault P., Beldame J., <i>Short-term comparison of postural effects of three minimally invasive hip approaches in primary total hip arthroplasty: Direct anterior, posterolateral and Röttinger</i> , Orthop Traumatol Surg Res., 102(6), 2016, s. 729-734	Platforma stabilograficzna AMTI AccuGait TM, Watertown, USA
[9] Wareńczak A., Lisiński P., <i>Does total hip replacement impact on postural stability?</i> BMC Musculoskelet Disord., 20(1), 2019, s. 229	Platforma balansowa Metitur Good Balance, Finland
[44] Pluszyński R., Walczak A., <i>Zmiany wskaźnika stabilności oraz kontrolowanej równowagi u pacjentów po przebytej alloplastyce stawu biodrowego we wczesnym okresie pooperacyjnym</i> , Fizjoterapia Polska, 16(4), 2016, s. 98-115	Platforma Biodex Medical System
[49] Wareńczak A., <i>Body balance a few years after total hip replacement</i> , Acta Bioeng Biomech., 22(1), 2020, s. 87-96	Platforma balansowa Metitur Good Balance, Finland
[58] Pethe-Kania K., Opara J.A., Kania D., Kidoń Z., <i>The follow up posturography in rehabilitation after total hip arthroplasty</i> , Acta Bioeng Biomech., 19(1), 2017, s. 97-104	Dwupłytkowa platforma posturograficzna

Tabela 2. Artykuły, w których oceniano równowagę pacjentów po artroplastyce biodra przy użyciu testów klinicznych. Przegląd na podstawie baz danych PubMed objął okres ostatnich 10 lat. Podczas wyszukiwania użyto słów kluczowych: artroplastyka biodra, równowaga ciała, fizjoterapia

Źródło	Narzędzia badawcze
[62] Butler R.J., Ruberte Thiele R.A., Barnes C.L., Bolognesi M.P., Queen R.M., <i>Unipedal Balance Is Affected by Lower Extremity Joint Arthroplasty Procedure 1 Year Following Surgery</i> , J Arthroplasty., 30(2), 2015, s. 286-289	Test SLS – stanie na jednej nodze
[51] Chang C.J., Lin N.L., Lee M.S., Chern J.S., <i>Recovery of Posture Stability at Different Foot Placements in Patients Who Underwent Minimally Invasive Total Hip Arthroplasty: A One-Year Follow-Up Study</i> , Biomed Res Int., 2015, 2015, s. 1-10	Skala Berg
[14] Hunter S.W., Bobos P., Somerville L., Howard J., Vasarhelyi E.M., Lanting B., <i>Prevalence and Risk Factors of Falls in Adults 1 Year After Total Hip Arthroplasty for Osteoarthritis</i> , Am J Phys Med Rehabil., 99(9), 2020, s. 853-857	Step test, skala ABC, skala oceny ryzyka upadku FROP-Com
[67] Jo S., Park S.B., Kim T., Park K.I., <i>Comparison of balance, proprioception and skeletal muscle mass in total hip replacement patients with and without fractures: a pilot study</i> , Ann Rehabil Med., 40, 2016, s. 1064-1070	Skala Berg, ocena pozycji stawu biodrowego
[71] Queen R.M., Schmitt D., <i>Sex-Specific Difference in Dynamic Balance Following Total Hip Replacement</i> , Innov Aging., 5(2), 2021	Stanie na jednej nodze w czasie 10 sekund
[72] Ulivi M., Orlandini L., Vitale J.A., Meroni V., Prandoni L., Mangiavini L., <i>Direct superior approach versus posterolateral approach in total hip arthroplasty: a randomized controlled trial</i>	Test „wstań i idź”

<i>on early outcomes on gait, risk of fall, clinical and self-reported measurements, Acta Orthop., 92(3), 2021, s. 274-279</i>	
[42] Buker N., Eraslan U., Kitis A., Kiter A.E., Akkaya S., Sutcu G., <i>Is quality of life related to risk of falling, fear of falling, and functional status in patients with hip arthroplasty? Physiother Res Int., 24(3), 2019, s. 3</i>	Test stania na jednej nodze, test 30 s wstawania z krzesła, test Performance-Oriented Motion Assessment
[49] Wareńczak A., <i>Body balance a few years after total hip replacement, Acta Bioeng Biomech., 22(1), 2020, s. 87-96</i>	Test „wstań i idź”, skala Berg, test Functional Reach, Step test, test 30 s wstawania z krzesła
[54] Kilon M., Przedborska A., Kostka J., Leszczyńska A., <i>Czynniki wpływająca na sprawność funkcjonalną pacjentów z endoprotezą stawu biodrowego, Fizjoterapia Pol., 2(19), 2019, s. 122-128</i>	Test „wstań i idź”, test dwóch wag
[57] Jogi P., Overend T., Kramer J., <i>Comparisons of clinically based outcome measures and laboratory-based outcome measure for balance in patients following total hip and knee arthroplasty, Orthop Res Rev., 9, 2017, s. 23-33</i>	Skala Berg, test „wstań i idź”, skala ABC

Literatura

1. Calo L., Rabini A., Picciotti P.M., Laurino S., *Postural control in patients with total hip replacement, Eur J Phys Rehabil Med, 45, 2009, s. 327-334.*
2. Holnapy G., Kiss R.M., *Impact of the method of exposure in total hip arthroplasty on balancing ability in response to sudden unidirectional perturbation in the first six months of the postoperative period, J Electromyogr Kinesiol, 23(3), 2013, s. 727-733, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050641113000229>.*
3. Larkin B., Nyazee J., Motley J., Nunley R.M., Clohisey J.C., *Hip resurfacing does not improve proprioception compared with THA, Clin Orthop Relat Res, 472, 2014, s. 555-561.*
4. Majewski M., Bischoff-Ferrari H.A., Gruneberg C., Dick W., *Improvements in balance after total hip replacement, J Bone Jt Surg Br, 87, 2005, s. 1337-1343.*
5. Temporiti F., Zanotti G., Furone R., Loppini M., Molinari S., Zago M., *Functional and postural recovery after bilateral or unilateral total hip arthroplasty, J Electromyogr Kinesiol, 48, 2019, s. 205-211, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050641119300409>.*
6. Lima F., Fernandes D.A., Melo G., Roesler C.R., Neves F., Neto F.R., *Effects of total hip arthroplasty for primary hip osteoarthritis on postural balance: A systematic review, Gait Posture, 73, 2019, s. 52-64, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966636219302073>.*
7. Nantel J., Termoz N., Ganapathi M., Vendittoli P.A., Lavigne M., *Postural balance during quiet standing in patients with total hip arthroplasty with large diameter femoral head and surface replacement arthroplasty, Arch Phys Med Rehabil, 90, 2009, s. 1607-1612.*
8. Pop T., Szymczyk D., Majewska J., Bejer A., Baran J., Bielecki A., *The assessment of static balance in patients after total hip replacement in the period of 2-3 years after surgery, Biomed Res Int., 2018, 2018, s. 1-8, <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/3707254/>.*
9. Wareńczak A., Lisiński P., *Does total hip replacement impact on postural stability? BMC Musculoskelet Disord, 20(1), 2019, s. 229, <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-019-2598-9>.*
10. Hillsdon M., Foster C., *What are the health benefits of muscle and bone strengthening and balance activities across life stages and specific health outcomes? J Frailty, Sarcopenia Falls, 3(2), 2018, s. 66-73, http://www.jfsf.eu/Article.php?AID=v03i02_066.*

11. Dunskey A., *The effect of balance and coordination exercises on quality of life in older adults: a mini-review*, Front Aging Neurosci, 15, 2019, s. 11, www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2019.00318/full.
12. Bobić Lucić L., Grazio S., *Impact of balance confidence on daily living activities of older people with knee osteoarthritis with regard to balance, physical function, pain, and quality of life – a preliminary report*, Clin Gerontol, 41(4), 2018, s. 357-365, www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07317115.2018.1453907.
13. Lo C.W.T., Tsang W.W.N., Yan C.H., Lord S.R., Hill K.D., Wong A.Y.L., *Risk factors for falls in patients with total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis*, Osteoarthritis and Cartilage, 27, 2019, s. 979-993.
14. Hunter S.W., Bobos P., Somerville L., Howard J., Vasarhelyi E.M., Lanting B., *Prevalence and risk factors of falls in adults 1 year after total hip arthroplasty for osteoarthritis*, Am J Phys Med Rehabil, 99(9), 2020, s. 853-857, <https://journals.lww.com/10.1097/PHM.0000000000001456>.
15. Ikutomo H., Nagai K., Tagomori K., Miura N., Nakagawa N., Masuhara K., *Incidence and circumstances of falls in women before and after total hip arthroplasty: A prospective cohort study*, J Arthroplasty, 33(7), 2018, s. 2268-2272, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540318301335>.
16. Nagai K., Ikutomo H., Tagomori K., Miura N., Tsuboyama T., Masuhara K., *Fear of falling restricts activities of daily living after total hip arthroplasty: A one-year longitudinal study*, Clin Gerontol, 41(4), 2018, s. 308-314.
17. Ninomiya K., Takahira N., Ikeda T., Suzuki K., Sato R., Hirakawa K., *Predictors of falls in patients during the first year after total hip arthroplasty: A prospective cohort study*, Heal Sci Reports, 19, 2020, s. 3, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hsr.2.184>.
18. Pfortmuller C.A., Lindner G., *Reducing fall risk in the elderly: risk factors and fall prevention, a systematic review*, Minerva Med, 105, 2014, s. 275-281.
19. Brent L., Arnold R.J.S., *Examination of balance measures produced by the Biodex Stability System*, J Athl Train, 1998, s. 323-327.
20. Domínguez-Navarro F., Igual-Camacho C., Silvestre-Muñoz A., Roig-Casasús S., Blasco J.M., *Effects of balance and proprioceptive training on total hip and knee replacement rehabilitation: A systematic review and meta-analysis*, Gait Posture, 62, 2018, s. 68-74, doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.03.003.
21. Szczepanowska-Wołowiec B., Mierzwa-Molenda M., Wileczyński J., Sztandera P., Tomaszewski W., *Ocena limitu stabilności po ćwiczeniach na platformie posturograficznej*, Med Sport, 30, 2014, s. 179-187.
22. Truszczyńska A., Drzał-Grabiec J., Rapała K., Gmitrzykowska E., *Stabilność posturalna chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu biodrowego. Doniesienie wstępne*, Ortop Traumatol Rehabil, 15(6), 2013, s. 567-573.
23. Błaszczyk J., *Biomechanika Kliniczna. Podręcznik dla studentów medycyny i fizjoterapii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2019.
24. Shumway-Cook A.W.M., *Motor control. Theory and practical application*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001.
25. Kostiukow A., Rostkowska E.S.W., *Badanie zdolności zachowania równowagi ciała*, Rocz Pomor Akad Med w Szczecinie, 55(3), 2009, s. 102-109.
26. Osiński W., *Gerokinezylogia – nauka i praktyka aktywności fizycznej w wieku starszym*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015.
27. Wileczyński J., *Posturologia – nauka o postawie człowieka*, Stud Med, 23(3), 2011, s. 7-17.
28. Rizzato A., Paoli A., Andretta M., Vidorin F., Marcolin G., *Are static and dynamic postural balance assessments. Two sides of the same coin? A cross-sectional study in the older adults*, Front Physiol, 29, 2021, s. 12, www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.681370/full.

29. Paillard T., Noé F., *Techniques and methods for testing the postural function in healthy and pathological subjects*, Biomed Res Int, 2015, 2015, s. 1-15, www.hindawi.com/journals/bmri/2015/891390/.
30. Olczak A., *Równowaga ciała człowieka*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016.
31. Kuczyński M., Podbielska M.L., Bieć D., Paluszak A., *Podstawy oceny równowagi ciała: czyli co, w jaki sposób i dlaczego powinniśmy mierzyć?* Acta Bio-Optica Inform Medica, 4(18), 2012, s. 243-249.
32. Guccione A.A., Avers D., Wong R.A., *Fizjoterapia kliniczna w geriatrici*, Edra Urban & Partner, 2014, s. 393-394.
33. Judd D.L., Thomas A.C., Dayton M.R., *Strength and functional deficits in individuals with hip osteoarthritis compared to healthy, older adults*, Disabil Rehabil, 36, 2014, s. 307-312.
34. Proske U., Gandevia S.C., *The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force*, Physiol Rev, 92(4), 2012, s. 1651-1697, www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00048.2011.
35. Pohl T., Brauner T., Wearing S., Stamer K., Horstmann T., *Effects of sensorimotor training volume on recovery of sensorimotor function in patients following lower limb arthroplasty*, BMC Musculoskelet Disord, 16(1), 2015, s. 195, www.bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-015-0644-9.
36. Miura N., Tagomori K., Ikutomo H., Nakagawa N., Masuhara K., *Asymmetrical loading during sit-to-stand movement in patients 1 year after total hip arthroplasty*, Clin Biomech, 57, 2018, s. 89-92, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268003318305436>.
37. Bahl J.S., Nelson M.J., Taylor M., Solomon L.B., Arnold J.B., Thewlis D., *Biomechanical changes and recovery of gait function after total hip arthroplasty for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis*, Osteoarthritis Cartil, 26(7), 2018, s. 847-863, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458418310136>.
38. Golec J., Mazur T., Szczygieł E., Bac A., Czechowska D., Bacz D., *Zaburzenia statyki ciała w chorobie zwyrodnieniowej stawu biodrowego w ocenie fotogrametrycznej*, Kwart Ortopedyczny, 1, 2012, s. 1-16.
39. Golec J., Ziemka A., Szczygieł E., Czechowska D., Milert A., Kreska-Korus A., *Ocena fotogrametryczna zaburzeń postawy ciała w chorobie zwyrodnieniowej stawów biodrowych*, Ostry Dyżur, 5(3-4), 2012, s. 41-47.
40. Amiridis I.G., Hatzitaki V., Arabatzi F., *Age-induced modifications of static postural control in humans*, Neurosci Lett, 350(3), 2003, s. 137-140, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394003008784>.
41. Smith T.O., Pearson M., *Are people following hip and knee arthroplasty at greater risk of experiencing a fall and fracture?* Arch Orthop Trauma Surg, 136(6), 2016, s. 865-872.
42. Buker N., Eraslan U., Kitis A., Kiter A.E., Akkaya S., Sutcu G., *Is quality of life related to risk of falling, fear of falling, and functional status in patients with hip arthroplasty?* Physiother Res Int, 24(3), 2019, s. 3, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pri.1772>.
43. Ikutomo H., Nagai K., Nakagawa N., Masuhara K., *Falls in patients after total hip arthroplasty in Japan*, J Orthop Sci, 20(4), 2015, s. 663-668, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0949265815300415>.
44. Pluszyński R., Walczak A., *Zmiany wskaźnika stabilności oraz kontrolowanej równowagi u pacjentów po przebytej alloplastyce stawu biodrowego we wczesnym okresie pooperacyjnym*, Fizjoterapia Polska, 16(4), 2016, s. 98-115.
45. Riddle D.L., Golladay G.J., *Preoperative risk factors for postoperative falls in persons undergoing hip or knee arthroplasty: a longitudinal study of data from the osteoarthritis initiative*, Arch Phys Med Rehabil, 99(5), 2018, s. 967-972, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999318300480>.
46. Levinger P., Wee E., Margelis S., Menz H.B., Bartlett J.R., Bergman N.R., *Pre-operative predictors of post-operative falls in people undergoing total hip and knee replacement*

- surgery: a prospective study, Arch Orthop Trauma Surg, 137(8), 2017, s. 1025-1033, <http://link.springer.com/10.1007/s00402-017-2727-6>.
47. Ikutomo H., Nagai K., Tagomori K., Miura N., Nakagawa N., Masuhara K., *Gait abnormality predicts falls in women after total hip arthroplasty*, J Arthroplasty, 33(10), 2018, s. 3215-3219, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088354031830528X>.
48. Aleksander R., *Diagnostyka funkcjonalna w fizjoterapii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015.
49. Wareńczak A., *Body balance a few years after total hip replacement*, Acta Bioeng Biomech, 22(1), 2020, s. 87-96.
50. Ellison J., Miller J., Hocate M.F., Levitan S., *Comparison of Berg Balance Scale scores between rehabilitated patients with total hip arthroplasty and matched healthy subjects*, J Outcome Meas, 4, 2000, s. 49-54.
51. Chang C.J., Lin N.L., Lee M.S., Chern J.S., *Recovery of posture stability at different foot placements in patients who underwent minimally invasive total hip arthroplasty: a one-year follow-up study*, Biomed Res Int, 2015, 2015, s. 1-10, <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/463792/>.
52. Podsiadlo D., Richardson S., *The timed „Up & Go”: A test of basic functional mobility for frail elderly persons*, J Am Geriatr Soc, 39(2), 1991, s. 142-148, <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>.
53. Guedes R.C., Dias J.M., Dias R.C., Borges V.S., Lustosa L.P., Rosa N.M., *Total hip arthroplasty in the elderly: impact on functional performance*, Rev Bras Fisioter, 15(2), 2011, s. 123-130, http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552011000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
54. Kilon M., Przedborska A., Kostka J., Leszczyńska A., *Czynniki wpływająca na sprawność funkcjonalną pacjentów z endoprotezą stawu biodrowego*, Fizjoterapia Pol, 2(19), 2019, s. 122-128.
55. Strzecha M., Knapik H., Baranowski P., Pękała A., *Znaczenie kliniczne rzetelności pomiarowej narzędzi diagnostycznych stosowanych do oceny postawy ciała*, Rehabilitacja, 4, 2014, s. 28-32.
56. Bartosz K., *Budowa platformy posturograficznej na bazie mikrokomputera Raspberry Pi – prototyp mobilnego urządzenia rehabilitacyjnego*, Mechanik, 10, 2019, s. 670-671.
57. Jogi P., Overend T., Kramer J., *Comparisons of clinically based outcome measures and laboratory-based outcome measure for balance in patients following total hip and knee arthroplasty*, Orthop Res Rev, 9, 2017, s. 23-33, <https://www.dovepress.com/comparisons-of-clinically-based-outcome-measures-and-laboratory-based-peer-reviewed-article-ORR>.
58. Pethe-Kania K., Opara J.A., Kania D., Kidoń Z., *The follow up posturography in rehabilitation after total hip arthroplasty*, Acta Bioeng Biomech, 19(1), 2017, s. 97-104.
59. Rougier P., Belaid D., Cantalloube S., Lamotte D., Deschamps J., *Quiet postural control of patients with total hip arthroplasty following joint arthritis*, Motor Control, 12(2), 2008, s. 136-150, <http://journals.humankinetics.com/doi/10.1123/mcj.12.2.136>.
60. Szymanski C., Thouvarcq R., Dujardin F., Migaud H., Maynou C., Girard J., *Functional performance after hip resurfacing or total hip replacement: A comparative assessment with non-operated subjects*, Orthop Traumatol Surg Res, 98(1), 2012, s. 1-7, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877056811002891>.
61. Brauner T., Wearing S., Rämisch E., Zillober M., Horstmann T., *Can measures of limb loading and dynamic stability during the squat maneuver provide an index of early functional recovery after unilateral total hip arthroplasty?* Arch Phys Med Rehabil, 95(10), 2014, s. 1946-1953, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999314004341>.
62. Butler R.J., Ruberte Thiele R.A., Barnes C.L., Bolognesi M.P., Queen R.M., *Unipedal balance is affected by lower extremity joint arthroplasty procedure 1 year following*

- surgery, *J Arthroplasty*, 30(2), 2015, s. 286-289, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540314006202>.
63. Esbjörnsson A.C., Naili J.E., *Functional movement compensations persist in individuals with hip osteoarthritis performing the five times sit-to-stand test 1 year after total hip arthroplasty*, *J Orthop Surg Res*, 15(1), 2020, s. 151, <https://josr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13018-020-01663-0>.
64. Esposito F., Freddolini M., Latella L., Braccio P., Marcucci M., Corvi A., *The influence of the crutch setup on stability and weight-bearing parameters in post total hip replacement surgery patients during quiet standing*, *Disabil Rehabil Assist Technol*, 13(4), 2018, s. 373-378, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17483107.2017.1328617>.
65. Hunter S.W., Bobos P., Somerville L., Howard J., Vasarhelyi E., Lanting B., *Comparison of functional and patient-reported outcomes between direct anterior and lateral surgical approach one-year after total hip arthroplasty in a Canadian population: A cross-sectional study*, *J Orthop*, 19, 2020, s. 36-40, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0972978X19305720>.
66. Eyvazov K., Eyvazov B., Basar S., Nasto L.A., Kanatli U., *Effects of total hip arthroplasty on spinal sagittal alignment and static balance: a prospective study on 28 patients*, *Eur Spine J*, 25(11), 2016, s. 3615-3621, <http://link.springer.com/10.1007/s00586-016-4696-9>.
67. Jo S., Park S.B., Kim T., Park K.I., *Comparison of balance, proprioception and skeletal muscle mass in total hip replacement patients with and without fractures: a pilot study*, *Ann Rehabil Med*, 40, 2016, s. 1064-1070.
68. Holnapy G., Kiss R.M., *Impact of the method of exposure in total hip arthroplasty on balancing ability in response to sudden unidirectional perturbation in the first six months of the postoperative period*, *J Electromyogr Kinesiol*, 23(3), 2013, s. 727-733, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050641113000229>.
69. Ninomiya K., Hirakawa K., Ikeda T., Nakura N., Suzuki K., *Patients 10 years after total hip arthroplasty have the deficits in functional performance, physical activity, and high fall rate compared to healthy adults*, *Phys Ther Res*, 21(2), 2018, s. 53-58, <https://www.jstage.jst.go.jp/article/ptr/21/2/21E9941/article>.
70. Larkin B., Nyazee J., Motley J., Nunley R.M., Clohisy J.C., *Hip resurfacing does not improve proprioception compared with THA*, *Clin Orthop Relat Res*, 472, 2014, s. 555-561, <http://link.springer.com/10.1007/s11999-013-3082-8>.
71. Queen R.M., Schmitt D., *Sex-specific difference in dynamic balance following total hip replacement*, *Innov Aging*, 5(2), 2021, <https://academic.oup.com/innovateage/article/doi/10.1093/geroni/igab019/6297091>.
72. Ulivi M., Orlandini L., Vitale J.A., Meroni V., Prandoni L., Mangiavini L., *Direct superior approach versus posterolateral approach in total hip arthroplasty: a randomized controlled trial on early outcomes on gait, risk of fall, clinical and self-reported measurements*, *Acta Orthop*, 92(3), 2021, s. 274-279, <https://actaorthop.org/actao/article/view/998>.
73. Driessche S., Billuart F., Martinez L., Brunel H., Guiffault P., Beldame J., *Short-term comparison of postural effects of three minimally invasive hip approaches in primary total hip arthroplasty: Direct anterior, posterolateral and Röttinger*, *Orthop Traumatol Surg Res*, 102(6), 2016, s. 729-734, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877056816300470>.

Równowaga oraz metody jej oceny u pacjentów po artroplastyce biodra

Streszczenie

Równowagą ciała określa się zdolność organizmu do utrzymania pozycji ciała bez pomocy drugiej osoby, wykluczając niekontrolowane upadki. Równowagę dzieli się na dwie składowe: równowagę statyczną i równowagę dynamiczną. Badania na temat równowagi potwierdzają, iż układ nerwowy „uczy się” utrzymywać równowagę, wykorzystując układy czuciowe, mięśniowe, bierne elementy biomechaniczne i wiele ośrodków centralnego układu nerwowego. Celowe więc wydaje się wykorzystanie metod i urządzeń umożliwiających naukę, ocenę oraz kontrolę równowagi. Ocena równowagi wymaga uwzględnienia kilku aspektów, a więc również zastosowania różnych metod i testów. Niektóre z nich oceniają jeden konkretny układ kontroli postawy, jak zdolność zachowania równowagi podczas nieruchomego stania czy siedzenia (badanie statyczne). Inne testy oceniają równowagę w różnych układach podczas złożonych czynności (badanie dynamiczne). Zazwyczaj te drugie przyczyniają się do ogólnej oceny zdolności funkcjonalnej stania w pozycji wyprostowanej, a także chodu i mobilności podczas wykonywania czynności dnia codziennego. U pacjentów po artroplastyce biodra obserwuje się poprawę w zakresie równowagi w stosunku do okresu przedoperacyjnego. Jednak nadal występują zaburzenia równowagi w porównaniu ze zdrowymi osobami. Biorąc pod uwagę, że artroplastyka biodra dotyczy od 3% do 5% populacji osób starszych, zaburzenia równowagi po zabiegu są istotne klinicznie, zwłaszcza ze względu na ryzyko upadków w tej populacji. Pełna kontrola ciała po tak dużym zabiegu, jakim jest artroplastyka biodra, jest ważna w celu uniknięcia ewentualnego upadku i wynikających z niego powikłań. Poprawa wyników związanych z równowagą może polepszyć jakość życia pacjentów, zapewniając większą stabilność podczas wykonywania czynności życia codziennego. Celem pracy jest omówienie równowagi i metod jej oceny u pacjentów po artroplastyce biodra, a także przedstawienie przeglądu aktualnych badań w tym zakresie.

Słowa kluczowe: artroplastyka biodra, równowaga ciała, fizjoterapia

Balance and methods of its assessment in patients after hip arthroplasty

Abstract

Body balance is defined as the body's ability to maintain a body position without the help of another person, excluding uncontrolled falls. Balance is divided into two components: static balance and dynamic balance. Research on balance confirms that the nervous system „learns” to maintain balance using sensory and muscular systems, passive biomechanical elements and many centers of the central nervous system. Therefore, it seems advisable to use methods and devices enabling learning, assessment and balance control. Assessment of balance requires taking into account several aspects, including the use of various methods and tests. Some of them assess one specific postural control system, such as the ability to maintain balance while standing still or sitting (static tests). Other tests assess balance in various system during complex activities (dynamic test). Typically, the latter contribute to the overall assessment of the functional ability to stand upright, as well as gait and mobility when performing everyday activities. Improvement in balance is observed in patients after hip arthroplasty compared to the preoperative period. However, balance disorders still occur compared to healthy people. Considering that hip arthroplasty affects 3-5% of the elderly population postoperative balance disorders are clinically significant, especially due to the risk of falls in this population. Full body control after a major procedure such as hip arthroplasty is important to avoid possible falls and related complications. Improving balance, related outcomes has the potential to improve patient's quality of life by providing greater stability during activities of daily living. The aim of this study is to discuss balance and methods of assessing it in patients after hip arthroplasty, as well as to present an overview of current research in this area.

Keywords: hip arthroplasty, body balance, physiotherapy

Ocena funkcjonalna pacjenta po artroplastyce biodra

1. Wprowadzenie

Artroplastyka to procedura operacyjna polegająca na usunięciu powierzchni stawowych wraz z fragmentami kości tworzących staw i zastąpieniu ich sztucznym stawem [1]. Głównym wskazaniem do wykonania operacji są silne dolegliwości bólowe, zmniejszenie zakresu ruchów w stawie i upośledzenie sprawności funkcjonalnej występujące w przebiegu choroby zwyrodnieniowej. Zdecydowaną większość rekonstrukcji stawów biodrowych wykonuje się u osób po 65. roku życia. Przewiduje się, że odsetek pacjentów poniżej wymienionego wieku może wzrosnąć do 50% dla wszystkich artroplastyk w 2030 roku. Z wielu przyczyn, wynikających ze zmian w trybie życia, coraz więcej osób w młodym wieku ma wskazania do artroplastyki biodra [2, 3]. Z powodu wzrostu aktywności populacji osób starszych oraz liczby młodszych pacjentów poddawanych endoprotezoplastyce zmiany ulegają również oczekiwania odnośnie do wyników po operacji. Nadrzędnym celem artroplastyki biodra jest poprawa jakości życia pacjenta poprzez zmniejszenie dolegliwości bólowych, odzyskanie prawidłowej funkcji stawu, umożliwienie samodzielnej lokomocji oraz wykonywania czynności życia codziennego, a u osób młodszych ponadto szybki powrót do aktywności fizycznej na poziomie adekwatnym do wieku [4-6]. Operacja jest konieczna, jeśli pomimo wdrożenia zachowawczych metod leczenia nie udało się uzyskać zadowalającej poprawy, nadal występuje silny ból w nocy i podczas ruchu w stawie lub obciążanie kończyny dolnej uniemożliwia codzienne funkcjonowanie pacjenta oraz wykonywanie zawodowych lub codziennych czynności [7, 8]. Wraz ze wzrostem średniej długości życia pojawia się potrzeba podejmowania różnych działań mających na celu poprawę jakości i przedłużenie przeciętnego czasu życia bez niesprawności. Nadrzędnym celem wszelkich działań jest maksymalizowanie sprawności funkcjonalnej, w szczególności osób starszych, tak aby zapobiegać negatywnym skutkom hipokinezy, które często są poważniejsze od skutków choroby podstawowej [9]. W wyniku procesu starzenia następuje w organizmie wiele zmian degeneracyjnych, a choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych jest jedną z głównych przyczyn dysfunkcji narządu ruchu [7, 10]. Leczenie operacyjne, eliminując zmiany zwyrodnieniowe, umożliwia bardzo wielu cierpiącym pacjentom poprawę stanu zdrowia, a również bardzo często powrót do pracy zawodowej [7, 8, 11]. Pacjenci, decydując się na endoprotezoplastykę stawu biodrowego, oprócz poprawy funkcjonowania ich stawu i ustąpienia dolegliwości bólowych chcą także możliwości uczestnictwa w różnego rodzaju aktywności fizycznej i społecznej [11-15].

Celem pracy jest omówienie oceny funkcjonalnej pacjentów po artroplastyce biodra, a także przedstawienie przeglądu aktualnych badań w tym zakresie.

¹ bozena.latala@uj.edu.pl, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Fizjoterapii, Klinika Rehabilitacji.

² malgorzata.berwecka@uj.edu.pl, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Fizjoterapii, Klinika Rehabilitacji.

³ tomasz.maicki@uj.edu.pl, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Fizjoterapii, Klinika Rehabilitacji.

⁴ magdalena.wilk-franczuk@uj.edu.pl, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Fizjoterapii, Klinika Rehabilitacji.

2. Metody oceny sprawności funkcjonalnej po artroplastyce biodra

Sprawność funkcjonalna jest pojęciem wielowymiarowym obejmującym różne sfery życia. Zwykle definiowana jest jako zdolność do bycia niezależnym od innych osób. W ocenie funkcjonalnej pacjentów po artroplastyce biodra stosuje się różne metody pomiaru. Najczęściej wykorzystywane są skale i kwestionariusze. Wśród nich można wyróżnić takie, które są dedykowane do oceny stawu biodrowego (np. WOMAC, HHS, HOOS, OHS), do oceny chodu i równowagi (np. TUG, Skala Berg), do oceny wykonywania czynności dnia codziennego (np. ADL, IADL) oraz jakości życia (np. SF12, SF36). W tabeli 1 zamieszczono najczęściej wykorzystywane narzędzia oceny sprawności funkcjonalnej po artroplastyce biodra.

Tabela 1. Narzędzia stosowane w ocenie funkcjonalnej pacjentów po artroplastyce biodra. Przegląd na podstawie baz danych PubMed objął okres ostatnich 10 lat. Podczas wyszukiwania użyto słów kluczowych: artroplastyka biodra, ocena funkcjonalna

Lp.	Nazwa	Opis
1.	The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)	Składa się z 24 pytań, w skład których wchodzi parametry określające dolegliwości bólowe, a także parametry sprawności funkcjonalnej. Maksymalnie można uzyskać 96 punktów, a minimalnie 0. Uzyskany wynik jest wartością procentową i oznacza stopień ograniczenia sprawności funkcjonalnej. Im wynik wyższy i zbliżony do 100%, tym pacjent jest mniej sprawny funkcjonalnie [16]
2.	Harris Hip Score (HHS)	Składa się z trzech części. Pierwsza część zawiera osiem pytań dotyczących: bólu, odległości, jaką pacjent jest w stanie pokonać, samoobsługi, możliwości korzystania z transportu publicznego, zaopatrzenia ortopedycznego, utykania, poruszania się po schodach oraz czasu bezbolesnego siedzenia. W drugiej części znajdują się pytania dotyczące stanu funkcjonalnego. Ostatnia część kwestionariusza Harrisa dotyczy ruchomości. Stan funkcjonalny określany jest według ustalonych norm punktowych, sumarycznych dla wszystkich części kwestionariusza, wynik bardzo dobry: 91-100 pkt, wynik dobry: 81-90 pkt, wynik umiarkowany: 71-80 pkt, wynik niedostateczny: 70 pkt i poniżej [17]
3.	Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS)	Składa się z pięciu części. Pierwsza z nich zawiera trzy pytania dotyczące objawów zaobserwowanych przez badanego w ciągu ostatniego tygodnia. Kolejne dwa pytania związane są ze sztywnością poranną lub pojawiającą się w ciągu dnia po chwilowym unieruchomieniu. Pacjent proszony jest o scharakteryzowanie bólu poprzez udzielenie odpowiedzi na kolejne dziesięć pytań. W dalszej części znajduje się 17 pytań odnoszących się do czynności dnia codziennego. Następne cztery pytania są związane z dodatkową aktywnością fizyczną, a ostatni element kwestionariusza to ocena jakości życia na podstawie czterech pytań. Wszystkie pytania dotyczą ostatniego tygodnia życia pacjenta [18]
4.	Oxford Hip Score (OHS)	Zawiera 12 pytań dotyczących odczuwania bólu i oceny funkcjonalnej stawu biodrowego, jak również możliwości wykonywania codziennych czynności. Formularz wypełniany jest samodzielnie przez pacjenta. Każde pytanie z odpowiedziami w skali Likerta punktowane jest od 0 do 4 pkt. Łącznie pacjent może uzyskać od 0 do 48 pkt, gdzie 0 oznacza najgorszy wynik, a 48 najlepszy [19]
	Skala Merle d'Aubigne i Postela w modyfikacji Charnleya	W metodzie tej ocenie punktowej podlegają: dolegliwości bólowe, chód oraz suma zakresów ruchów biernych w obrębie operowanego stawu biodrowego [20]
5.	Walking Speed (WS)	Pomiar czasu przejścia dystansu 16 m. Podczas testu wyznacza się odcinek 10 m (3 m od startu i 3 m przed metą), na którym mierzony jest czas przejścia przez pacjenta, niezaburzony wystartowaniem na początku i wyhamowaniem na końcu odcinka. Czas mierzony jest przy użyciu stopera [21]

6.	Timed Up & Go (TUG)	Ocenie podlega czas przejścia z pozycji siedzącej do stojącej oraz marszu na dystansie trzech metrów. Osobom sprawnym wykonanie testu powinno zająć około 10 sekund. Zwiększone ryzyko upadków występuje u osób z wynikiem powyżej 14 sekund [21]
7.	Skala Berg	Składa się z 14 prób o różnym stopniu trudności ocenianych w skali od 0 do 4 pkt. Oceniana jest między innymi samodzielność i jakość wykonywanych zadań w zakresie czynności zbliżonych do codziennych zadań pacjenta, takich jak: wstawanie z krzesła i siadanie, utrzymywanie pozycji przy stopach rozstawionych, złączonych, pozycji tandem i stania na jednej nodze, podnoszenie przedmiotu z podłogi, wychylenie w przód. Końcowa punktacja wynosi od 0 do 56 pkt. Interpretacja: 0-20 – pacjent uzależniony od wózka; 21-40 – chodzi z pomocą; 41-56 – pacjent niezależny [21]
8.	Test Tinetti	Ocena równowagi statycznej i dynamicznej podczas wykonywania różnych czynności, typowych dla codziennego życia (np. siedzenie, stanie, wstawanie i siadanie na krześle, ocena chodu itp.). Test składa się z dwóch części, w pierwszej oceniana jest równowaga, w drugiej części oceniany jest chód [22]
9.	Activities of Daily Living (ADL)	Ocena stopnia niepełnosprawności pacjenta w pięciostopniowej skali, dotyczy głównie stopnia zależności od osób trzecich, gdzie 5 oznacza osobę z niepełnosprawnością w bardzo ciężkim stopniu, a 0 pacjenta, który nie zgłasza skarg [23]
10.	Instrumental Activities of Daily Living według Lawtona (IADL)	Służy do oceny złożonych czynności życia codziennego. Skala ta ocenia osiem parametrów: zdolność posługiwania się telefonem, dokonywanie zakupów, przygotowywanie posiłków, sprzątanie, pranie, korzystanie ze środków transportu, przyjmowanie leków oraz posługiwanie się pieniędzmi. Punktacja w poszczególnych zakresach zawiera się w przedziale od 3 pkt (bez pomocy) do 1 pkt (zupełnie nie radzi sobie w danym zakresie) (do 19 pkt.) [24]
11.	Short form 12 (SF12)	Ocena jakości życia w kategorii fizycznej i psychicznej. Na każdą kategorię składa się ocena 4 podskal punktowanych maksymalnie do 50 pkt. Kategoria zdrowie fizyczne zawiera następujące podskale: funkcjonowanie fizyczne, rola ograniczeń fizycznych, ból fizyczny i ogólne zdrowie. Sumaryczna komponenta fizyczna jest średnią arytmetyczną z wartości tych podskal. Kategoria zdrowie psychiczne zawiera 4 podskale: żywotność, funkcjonowanie społeczne, rola ograniczeń emocjonalnych i zdrowie psychiczne. Średnia wartość oceny w tych podskalach jest wskaźnikiem oceny jakości życia w kategorii zdrowia psychicznego. Skala została zaprojektowana w taki sposób, aby średnia punktów dla populacji USA wynosiła 50 pkt, a odchylenie standardowe 10 pkt. Wynik wyższy od średniej oznacza lepszą jakość życia, wynik poniżej 50 pkt – gorszą [25, 26]
12.	The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey (SF36)	Składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie roli w odniesieniu do problemów fizycznych, ograniczenie roli w odniesieniu do problemów emocjonalnych, zdrowie psychiczne, witalność, ból oraz ogólną ocenę stanu zdrowia. Standardowym okresem ewaluacji stanu zdrowia są cztery ostatnie tygodnie. Po przeliczeniu punktów ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w postaci skali od 0 do 100 pkt, a wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia [26]
13.	World Health Organization Quality of Life – BREF (WHOQoL-BREF)	Składa się z 26 pytań dotyczących globalnej jakości życia w zakresie czterech dziedzin: funkcjonowania fizycznego, psychicznego, społecznego i funkcjonowania w środowisku. Wynik liczbowy z poszczególnych dziedzin jakości życia odpowiada indywidualnej percepcji jakości życia w każdej z tych dziedzin. Punktację dla dziedzin ustala się poprzez wyliczenie średniej arytmetycznej z pozycji wchodzących w skład poszczególnych dziedzin. Każda z pozycji ma jednakowy udział w wyniku liczbowym dziedzin (zakres punktacji: 1-5) [27].
14.	EuroQoL EQ-5D-5L	Uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się; samoobsługa; zdolność do wykonywania zwykłych czynności; odczuwanie bólu/dyskomfortu; odczuwanie niepokoju/przygnębienia. Wymiary ocenia się przy zastosowaniu pięciostopniowej skali Likerta [28]

3. Ocena funkcjonalna pacjenta po artroplastyce biodra

Większość artroplastyk biodra wykonuje się u pacjentów w starszym wieku. Wraz z wiekiem dochodzi do przewagi zmian regresywnych nad progresywnymi, w wyniku procesu inwolucji dochodzi do ubytku masy tkanki mięśniowej (zanik sarkomerów, sarkopenia), tkanki kostnej, upośledzenia narządu wzroku, słuchu (w tym błędnika), zmian zwyrodnieniowych układu nerwowego ośrodkowego i obwodowego, co osłabia lub zmienia percepcję, przetwarzanie informacji i możliwości wykonania zadania, np. ruchowego. Pojawiające się i wciąż postępujące zmiany organiczne tkanek i narządów ograniczają aktywność, prowadząc do obniżenia poziomu sprawności funkcjonalnej. Ograniczenie aktywności z kolei powoduje spadek siły, szybkości, wytrzymałości, zwinności, a więc ogólnej sprawności pacjenta. Częściej mogą pojawiać się problemy z pamięcią, co utrudnia odtwarzanie schematu ruchowego. Z tych powodów u pacjentów w starszym wieku mogą pojawiać się problemy z utrzymaniem równowagi oraz chodem [29].

Wraz z wiekiem zmienia się wzorzec chodu. Dochodzi do wydłużenia fazy podwójnego podparcia oraz skrócenia długości kroku, czemu towarzyszy niższe unoszenie stóp nad podłoże oraz zwiększenie płaszczyzny podparcia poprzez szersze ustawienie stóp. Kończyny dolne często ustawione są w lekkim zgięciu w stawach biodrowych i kolanowych. Niekiedy występuje pochYLENIE tułowia do przodu, słabo zaznaczona kontrotacja obręczy kończyn dolnych i górnych oraz naprzemienna praca kończyn [29]. U pacjentów po zabiegu artroplastyki biodra istotne jest zlikwidowanie istniejących zaburzeń statyki miednicy i obręczy biodrowej, co możemy uzyskać poprzez przywrócenie właściwej długości skróconych grup mięśniowych, jak i wzmacniając mięśnie osłabione [30]. Bez możliwości pełnego wyprostu w stawie nie jest możliwy prawidłowy chód (faza pełnego podparcia i faza, gdy kończyna jest w zakroku). Ograniczony wyprost w stawie biodrowym, spowodowany skróceniem mięśni zginających, nie sprzyja pracy nad siłą prostowników, natomiast łatwo dochodzi do przypierania głowy do panewki stawu, co jest czynnikiem destrukcyjnym, obciążającym w przypadku zmian zwyrodnieniowych, a także przy endoprotezoplastyce stawu biodrowego [31].

Na podstawie wyników badań przed- i pooperacyjnych obserwuje się poprawę wzorca chodu po zabiegu operacyjnym, spowodowaną zbliżeniem zakresów ruchów w stawie biodrowym do normy biomechanicznej [32]. Jednakże, pomimo poprawy, w badaniach pooperacyjnych wskazuje się na częściowe utrzymywanie się zaburzeń pracy mięśni, wymuszających w dalszym ciągu kompensacyjną pracę kończyny po stronie nieoperowanej [30, 33]. Ocena parametrów kinematycznych chodu u pacjentów po artroplastyce biodra wskazuje najczęściej na zmniejszenie długości kroku, zaburzenie rytmu chodzenia i skrócenie czasu obciążania operowanej kończyny [34]. U większości pacjentów obserwuje się zaburzenie statyki miednicy wyrażające się asymetrią ustawienia kółców biodrowych przednich górnych, tylnych górnych, talerzy biodrowych oraz pozornym skróceniem długości kończyny dolnej wynikającym w większości przypadków z asymetrycznego ustawienia miednicy i wskutek zmian napięcia mięśni. U pacjentów po artroplastyce biodra stwierdza się również zaburzenia równowagi ciała [35], które mogą wystąpić z kilku powodów. Po pierwsze, proces chorobowy może zaburzać informację proprioceptywną z receptorów czucia głębokiego [36]. Po drugie, jednostronne zmiany w stawie biodrowym mogą skutkować asymetrycznym obciążeniem kończyn dolnych [37]. Ponadto pacjenci często wykazują osłabioną siłę mięśniową, co również może po-

wodować zaburzenia równowagi [38]. U pacjentów po zabiegu artroplastyki zaobserwowano poprawę w zakresie równowagi w stosunku do okresu przedoperacyjnego [39, 40]. Jednak nadal obserwowano zaburzenia równowagi w porównaniu ze zdrowymi osobami [35, 41, 42]. Biorąc pod uwagę, że artroplastyka biodra dotyczy od 3% do 5% populacji osób starszych, zaburzenia równowagi po zabiegu są istotne klinicznie, zwłaszcza ze względu na ryzyko upadków w tej populacji [43]. Podczas badania istotna jest ocena równowagi w pozycjach statycznych i dynamicznych, określająca bezpieczeństwo pacjenta w czasie wykonywania codziennych czynności. Choroby lub postępujący proces starzenia pogarszają sprawność układu kontroli równowagi, co może prowadzić do osłabienia stabilności, a w konsekwencji do upadków, które mogą być powodem poważnych urazów oraz prowadzić do pogorszenia jakości życia (lęk przed upadkiem, przewlekły ból, utrata sprawności) [44]. Smith i wsp. wskazują na mniejsze ryzyko upadku u osób po artroplastyce biodra w porównaniu z osobami z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego, które nie były operowane [45]. Podczas badania pacjentów po artroplastyce biodra warto oceniać wykonywanie codziennych czynności (takich jak: wstawanie z krzesła, chodzenie, wchodzenie po schodach), na które mogą mieć wpływ zaburzenia równowagi [46]. Testy kliniczne, jakimi są WS i TUG, mierzą funkcjonalną mobilność pacjenta, siłę mięśniową oraz równowagę ciała i są związane z aktywnościami dnia codziennego [47]. WS jest jednym ze wskaźników najczęściej stosowanych do oceny chodu, nie tylko ze względu na jego znaczenie funkcjonalne, ale także ze względu na łatwość jego oceny [48]. Im szybciej pacjent się porusza, tym jest sprawniejszy i ma większą zdolność do wykonywania czynności dnia powszedniego [49]. Guedes i wsp. donoszą, że średni pomiar szybkości chodu 2 lata po artroplastyce wyniósł 1,18 m/s w grupie pacjentów ze średnią wieku 72 lata. [50]. Innym często wykorzystywanym wskaźnikiem funkcjonalnym jakości chodu u pacjentów po artroplastyce biodra jest test TUG. [51]. Yuksel i wsp. w grupie swoich pacjentów będących przynajmniej 6 miesięcy po operacji przedstawili wynik średni TUG wynoszący około 10 sekund. Autorzy pracy twierdzą, że zmiana czasu wykonania TUG, wynosząca powyżej 1,62 sekundy, jest już zmianą znaczącą u osób po artroplastyce biodra [51]. Również w badaniach Naili i wsp. [52] pacjenci rok po operacji uzyskali średni wynik TUG = 10,9 sekundy (poprawa średnio o 1,6 sekundy (SD 2,1), a także znaczącą poprawę w ocenie skalą HOOS i w zakresie szybkości chodu i długości kroku. Z kolei Judd i wsp. prezentują średni wynik testu TUG bliski 7 sekund po rocznej obserwacji u pacjentów poddanych zabiegowi THA [53]. Nankaku i wsp. podają średni czas TUG = 8,4 sekundy u pacjentów ze średnią wieku 57 lat już po 4 tygodniach od THA, dodając, iż wynik poniżej 10 sekund w teście TUG wyznacza dobry efekt kliniczny alloplastyki [54]. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą, w którym uwzględniono 743 pierwotne zabiegi artroplastyki u osób do 30 roku życia, wykazano znaczną poprawę funkcjonalną mierzoną za pomocą skali HHS (poprawa średnio o 42,17 pkt) po okresie obserwacji średnio 8,4 roku [55].

Problemy z poruszaniem się wpływają także na możliwości wykonywania czynności dnia codziennego. Wyniki badania Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe, którymi objęto 6841 osób w średnim wieku 72 lata ± 6 lat, wykazały, że zaburzenia chodu, a w szczególności zmniejszona prędkość i osłabienie siły mięśni, prowadzą również do ograniczenia sprawności wykonywania niektórych czynności życia codziennego (jak sięganie, wchodzenie po schodach, przemieszczanie ciężkich przedmiotów, schyłanie się, klękanie, kucanie) i są istotnymi predyktorami wystąpienia niesprawności

w zakresie IADL w dwuletniej obserwacji [56]. Tak więc istotne dla zachowania sprawności w zakresie IADL i ADL są: prawidłowa siła mięśni, sprawność i szybkość chodu, zdolność utrzymywania równowagi oraz zapobieganie upadkom. Dlatego znaczącym elementem jest podejmowanie różnych działań zmierzających do poprawy sprawności fizycznej, czego skutkiem będzie również poprawa możliwości codziennego funkcjonowania [57]. De Lima i wsp. wnioskują, że poprawa wyników związanych z równowagą może poprawić jakość życia pacjentów, zapewniając większą stabilność podczas wykonywania tych czynności [35]. Pełna kontrola ciała po tak dużym zabiegu jak artroplastyka biodra jest ważna w celu uniknięcia ewentualnego upadku i związanych z nim powikłań: m.in. ograniczenia aktywności pacjenta z powodu strachu przed kolejnym upadkiem, wystąpienia urazów, w tym złamań [58-60].

W ocenie funkcjonalnej pacjenta po zabiegu artroplastyki biodra warto przeprowadzić również badanie jakości życia. Utrudnienie w pełnieniu funkcji społecznych i rodzinnych, związane z bólem czy dysfunkcją stawu biodrowego, powoduje obniżenie poczucia własnej wartości. Społeczny aspekt bólu może przejawiać się początkowo w relacjach rodzinnych, a później przenosić się na kontakty w miejscu pracy. Człowiek jest istotą społeczną, a długotrwały ból, który występował przed zabiegiem operacyjnym mógł zaburzać stosunki międzyludzkie [61]. Jakość życia to pojęcie wieloznaczne, które analizować można na wielu poziomach oraz w różnych kontekstach. Składają się na nie czynniki obiektywne i subiektywne, które przekładają się na zdolności fizyczne, psychiczne oraz intelektualne, a zależą od sytuacji rodzinnej, satysfakcji z pracy, jak również kondycji finansowej [61, 62]. Shan i wsp. w przeglądzie systematycznym wskazują na poprawę jakości życia związaną ze zdrowiem po zabiegu artroplastyki biodra. Aż 84% do 97% pacjentów badanych w okresie do 7 lat po zabiegu operacyjnym było zadowolonych z operacji, 95% pacjentów było zadowolonych z możliwości podejmowania aktywności w czasie wolnym, a 96,8% poddałoby się ponownie temu zabiegowi [63]. Nilsson i wsp. zaobserwowali, że 97% pacjentów było zadowolonych z poziomu uśmierzenia dolegliwości bólowych i poprawy sprawności fizycznej [64]. Co najmniej 80% pacjentów w okresie od 3 do 6 tygodni po zabiegu operacyjnym zgłosiło możliwość samodzielnego chodzenia [65], a w okresie 3,6 roku od zabiegu operacyjnego 42% pacjentów zgłaszało nieograniczony dystans chodzenia [66]. Hoortje i wsp. w przeglądzie systematycznym, uwzględniającym 37 badań, wskazują na powrót pacjentów po artroplastyce biodra do aktywności zawodowej po 17 tygodniach od zabiegu operacyjnego. Natomiast powrót do aktywności sportowej następuje po 28 tygodniach po operacji [11].

W wyniku artroplastyki biodra poprawia się jakość życia pacjentów dzięki zmniejszeniu dolegliwości bólowych, zwiększeniu zakresu ruchu oraz sprawniejszej lokomocji [5, 67, 68]. Poprawie podlega funkcjonowanie fizyczne i społeczne pacjentów [5]. Niektóre badania pokazują, że poprawa jakości życia może być jednak tylko czasowa. Beck i wsp. zauważyli różnicę w ocenie jakości życia na korzyść intensywnego programu rehabilitacyjnego w okresie 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym, przy czym wynik ten nie utrzymał się w badaniu 12 miesięcy po operacji [68]. Kania i wsp. ocenili jakość życia u 47 osób po artroplastyce biodra, wykorzystując autorski kwestionariusz. Co prawda zaobserwowali wyższą ocenę po operacji w stosunku do okresu przed zabiegiem, jednak uzyskany wynik nie był istotny statystycznie [67].

Długoterminowe konsekwencje przebiegu pierwotnej choroby zwyrodnieniowej stawów i artroplastyki biodra dla funkcjonowania fizycznego, społecznego, bólu i zdro-

wia psychicznego u kobiet w średnim i starszym wieku badali Peeters i wsp. Autorzy pracy oceniali wpływ złego stanu zdrowia psychicznego przed operacją na powrót do zdrowia po operacji. Dane pochodziły od 9737 uczestniczek w średnim wieku (od 47 do 52 lat) i 9292 starszych uczestniczek (od 73 do 78 lat). Wyniki dotyczące funkcji fizycznej, bólu ciała, funkcji społecznych i zdrowia psychicznego obliczono z podskal 36-elementowego badania SF-36. U kobiet w średnim wieku ze słabym i dobrym zdrowiem psychicznym artroplastyka biodra poprawiła sprawność fizyczną i zmniejszyła dolegliwości bólowe, z poprawą utrzymującą się do 10 lat po operacji. Artroplastyka biodra przyczyniła się do przywrócenia funkcji społecznych u kobiet z dobrym zdrowiem psychicznym, ale było to mniej wyraźne u kobiet ze złym zdrowiem psychicznym. W interpretacji autorów zły stan zdrowia psychicznego nie powinien być przeciwwskazaniem do artroplastyki [5]. W badaniu Ninomiya i wsp. [69], obejmujących 167 pacjentów w okresie 10 lat po operacji, wykazano, że mają oni gorsze wyniki w zakresie prędkości chodu, równowagi, aktywności fizycznej w porównaniu z osobami zdrowymi. Jednakże w badaniu tym nie analizowano czynników zakłócających uzyskane wyniki.

4. Podsumowanie

Postępująca choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego poprzez zaburzenie równowagi statyczno-dynamicznej wywołuje nieprawidłowości w rozkładzie obciążeń w obrębie całego łańcucha kinematycznego kończyny dolnej oraz miednicy i kręgosłupa. Stan ten skutkuje zmniejszeniem zakresu ruchu w stawie, osłabieniem mięśni, przeciążeniem struktur stawowych i okołostawowych, utratą stabilnej i zrównoważonej postawy, a w dalszej kolejności wpływa na lokomocję (chód, jego jakość i tempo) [70, 71]. Prawidłowe leczenie uwzględnia konieczność rehabilitacji po zabiegu aloplastyki stawu biodrowego [72-80]. Protokoły postępowania rehabilitacyjnego różnią się między sobą, fizjoterapia prowadzona jest w warunkach stacjonarnych, uzdrowiskowych, ambulatoryjnych lub domowych, także z wykorzystaniem interaktywnego systemu do telerehabilitacji [81-91]. Leczenie fizjoterapeutyczne powinno obejmować usunięcie wtórnych zmian wieloletniego schorzenia (przykurcz tkanek miękkich), wzmocnienie mięśni, poprawę równowagi, a także korektę postawy ciała oraz osi biomechanicznej całej kończyny dolnej [92, 93]. Jego celem jest odzyskanie sprawności pacjenta w codziennych czynnościach, przywrócenie zaburzonych możliwości lokomocji, a w rezultacie poprawa jakości życia [94, 95]. Sprawność funkcjonalna jest pojęciem obejmującym różne sfery życia. Zwykle definiowana jest jako zdolność do bycia niezależnym od innych osób. W ocenie funkcjonalnej pacjentów po artroplastyce biodra stosuje się różne metody pomiaru. Najczęściej wykorzystywane są skale i kwestionariusze. Wśród nich można wyróżnić takie, które są dedykowane do oceny stawu biodrowego (np. WOMAC, HHS, HOOS, OHS), do oceny chodu i równowagi (np. TUG, Skala Berg), do oceny wykonywania czynności dnia codziennego (np. ADL, IADL) oraz jakości życia (np. SF12, SF36).

Literatura

1. Kruczyński J., *Wiktor Degi ortopedia i rehabilitacja*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2019.
2. Stanek J., Juzwizyn J., Borek K., Maj A., Chabowski M., Bolanowska Z., *Kompleksowa ocena powrotu do sprawności ruchowej chorych po zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego*, Piel. Zdr. Publ., 7(4), 2017, s. 269-277, doi: 10.17219/pzp/70428.

3. Piekoszewska A., Kwiatkowski K., *Oczekiwania chorych po endoprotezoplastyce stawu biodrowego dotyczące ich aktywności fizycznej*, Postępy Rehabil., 4, 2013, s. 5-11, doi: 10.2478/rehab-2014-0021.
4. Świtoń A., Wodka-Natkaniec E., Niedźwiedzki Ł., Gaździk T., Niedźwiedzki T., *Funkcjonowanie i jakość życia po protezoplastyce stawu biodrowego*, Ortop Traumatol Rehabil, 19(5), 2017, s. 441-450, doi: 10.5604/01.3001.0010.5823.
5. Peeters G.M., Rainbird S., Lorimer M., Dobson A.J., Mishra G.D., Graves S.E., *Improvements in physical function and pain sustained for up to 10 years after knee or hip arthroplasty irrespective of mental health status before surgery*, Acta Orthop, 88(2), 2017, s. 158-165, doi: 10.1080/17453674.2016.1250059.
6. Shan L., Shan B., Graham D., Saxena A., *Total hip replacement: a systematic review and meta-analysis on mid-term quality of life*, Osteoarthr Cart, 22, 2014, s. 389-406, doi: 10.1016/j.joca.2013.12.006.
7. Pop T., Bejer A., Baran J., Szymczyk D., *Czynniki wpływające na utrzymanie aktywności zawodowej w okresie 2-3 lat po zabiegu całkowitej endoprotezoplastyki stawu biodrowego*, Med. Pr., 69(2), 2018, s. 191-198, doi: 10.13075/mp.5893.00628.
8. Pop T., Czenczek-Lewandowska E., Lewandowski B., Leszczak J., Podgórska-Bednarz J., Baran J., *Aktywność zawodowa osób w okresie 10 lat od operacji endoprotezoplastyki stawu biodrowego*, Ortop Traumatol Rehabil, 18(4), 2016, s. 327-336, doi: 10.5604/15093492.1220824.
9. Bujnowska-Fedak M.M., Kumięga P., Sapilak B.J., *Ocena sprawności funkcjonalnej osób starszych w praktyce lekarza rodzinnego w oparciu o wybrane skale testowe*, Family Medicine & Primary Care Review, 15, 2013, s. 76-79.
10. Morawik I., Jurewicz A., Jędrzych M., Zarębska A., Jabłoński M., *Analiza porównawcza jakości życia starszych kobiet przed protezoplastyką stawu biodrowego lub kolanowego*, Wiad. Lek., 72(9), 2019, s. 1621-1632.
11. Hoorntje A., Janssen K.Y., Bolder S.B., Koenraadt K.L., Daams J.G., Blankevoort L., *The effect of total hip arthroplasty on sports and work participation: A systematic review and meta-analysis*, Sport Med, 48(7), 2018, s. 1695-1726, doi: 10.1007/s40279-018-0924-2.
12. Drobniński M., Borowski A., Krasieńska M., Sibiński M., Synder M., *Powrót do aktywności zawodowej pacjentów leczonych operacyjnie z powodu koksartrozy metodą całkowitej bezcementowej alopastyki stawu biodrowego*, Ortop Traumatol Rehabil, 19(4), 2017, s. 349-360. doi: 10.5604/01.3001.0010.4644.
13. Sapuła R., Ciesielska A., Wolanin M., Sapuła J., *Wpływ protezoplastyki bioder na aktywność seksualną pacjentów*, Seksuologia Pol., 14(2), 2016, s. 63-70.
14. Kleczkowski A., Krajewska-Kułak E., Okurowska-Zawada B., *Zadania fizjoterapeuty w przywracaniu do zdrowia pacjentów po endoprotezoplastyce stawu biodrowego w percepcji studentów fizjoterapii i pielęgniarstwa*, Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne, 3, 2018, s. 111-120.
15. Hawke L.J., Shields N., Dowsey M.M., Choong P.F., Taylor N.F., *Physical activity levels after hip and knee joint replacement surgery: an observational study*, Clin Rheumatol, 38(3), 2019, s. 665-674, doi: 10.1007/s10067-018-4317-6 LAT55.
16. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., *Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient-relevant outcomes following total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis*, J Orthop Rheumatol, 1, 1988, s. 95-108.
17. Harris W.H., *Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation*, J Bone Joint Surg Am., 51(4), 1969, s. 737-755.
18. Gojło M.K., Paradowski P.T., *Polish adaptation and validation of the hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS) in osteoarthritis patients undergoing total hip*

- replacement, *Health Qual Life Outcomes*, 18(1), 2020, s. 135, doi: 10.1186/s12955-020-01390-4.
19. Murray D.W., Fitzpatrick R., Rogers K., *The use of the Oxford hip and knee scores*, *J Bone Joint Surg*, 89(8), 2007, s. 1010-1014, doi: 10.1302/0301-620X.89B8.19424.
 20. Ugino F.K., Righetti C.M., Alves D.P., Guimarães R.P., Honda E.K., Ono N.K., *Evaluation of the reliability of the modified Merle d'Aubigné and Postel Method*, *Acta Orthop Bras*, 20(4), 2012, s. 213-217, doi: 10.1590/S1413-78522012000400004.
 21. Steffen T.M., Hacker T.A., Mollinger L., *Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: six-minute walk test, Berg balance scale, timed up & go test, and gait speeds*, *Phys Ther*, 82, 2002, s. 128-137, doi: 10.1093/ptj/82.2.128.
 22. Tinetti M.E., *Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients*, *J Am Geriatr Soc*, 34(2), 1986, s. 119-126, doi: 10.1111/j.1532-5415.1986.tb05480.x.
 23. Katz S., Down T.D., Cash H.R., Grotz R.C., *Progress in the development of the index of ADL*, *Gerontologist*, 10, 1970, s. 20-30.
 24. Graf C., *The Lewton instrumental activities of daily living scale*, *Am J Nurs*, 108, 2008, s. 52-62.
 25. https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/12-item-short-form.html [data dostępu: 18.10.2023].
 26. Tylka J., Piotrowicz R., *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*, *Kardiol. Pol.*, 67, 2009, s. 1166-1169.
 27. <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref> [data dostępu: 18.10.2023].
 28. Golicki D., Niewada M., Hout B., *Interim EQ-5D-5L value set for Poland: First crosswalk value set in Central and Eastern Europe*, *Value Health Regional Issues*, 4, 2014, s. 19-23, doi: 10.1016/j.vhri.2014.06.001.
 29. Olczak A., *Równowaga ciała człowieka*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016.
 30. Wang J., Siddicky S.F., Dohm M.P., Barnes C.L., Mannen E.M., *Kinematic and kinetic changes after total hip arthroplasty during Sit-To-Stand transfers: Systematic review*, *Arthroplast Today*, 7, 2021, s. 148-156, doi: 10.1016/j.artd.2020.12.026.
 31. Friesenbichler B., Casarelli N.C., Wellauer V., Item-Glatthorn J.F., Ferguson S.J., Leunig M., *Explosive and maximal strength before and 6 months after total hip arthroplasty*, *J Orthop Res*, 36(1), 2018, s. 425-431, doi: 10.1002/jor.23626.
 32. Kopeć K., Kusz D., Sobota G., Nowak K., Mierzyński M., Nowak M., *Analiza chodu pacjentów po endoprotezoplastyce stawu biodrowego*, *Ortop Traumatol Rehabil*, 17(1), 2015, s. 39-50, doi: 10.5604/15093492.1143535.
 33. Murawa M., Dworak L., Kabaciński J., Syczewska M., Rzepnicka A., *Dynamic parameters of three-point crutch gait in female patients after total hip arthroplasty*, *Acta Bioeng Biomech*, 18(2), 2016, s. 131-135, doi: 10.5277/ABB-00321-2015-04.
 34. Cichy B., Wilk M., Śliwiński Z., *Changes in gait parameters in total hip arthroplasty patients before and after surgery*, *Med Sci Monit*, 14(3), 2008, s. 159-169.
 35. Lima F., Fernandes D.A., Melo G., Roesler C.R., Neves F., Neta F.R., *Effects of total hip arthroplasty for primary hip osteoarthritis on postural balance: A 103 systematic review*, *Gait & Posture*, 73, 2019, s. 52-64, doi: 10.1016/j.gaitpost.2019.07.124.
 36. Jo S., Park S.B., Kim M.J., Kim T., Park K.I., Sung J., *Comparison of balance, proprioception and skeletal muscle mass in total hip replacement patients with and without fractures: a pilot study*, *Ann Rehabil Med*, 40, 2016, s. 1064-1070, doi: 10.5535/arm.2016.40.6.1064.
 37. Truszczyńska A., Drzał-Grabiec J., Rapała K., Tarnowski A., Górnica K., Białecki J., *Charakterystyka wybranych parametrów postawy ciała u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów biodrowych*, *Ortop Traumatol Rehabil*, 16(3), 2014, s. 351-360, doi: 10.5604/15093492.1112959.

38. Rash A., Bystrom A.H., Dalen N., Berg H.E., *Reduced muscle radiological density, cross-sectional area, and strength of major hip and knee muscles in 22 patients with hip osteoarthritis*, Acta Orthop, 78, 2007, s. 505-510. doi: 10.1080/17453670710014158.
39. Holnapy G., Kiss R.M., *Impact of the method of exposure in total hip arthroplasty on balancing ability in response to sudden unidirectional perturbation in first six months of the postoperative period*, J Electromyogr Kinesiol, 472, 2013, s. 555-561.
40. Larkin B., Nyazee J., Motley J., Nunley R.M., Clohisey J.C., Barrack R.L., *Hip resurfacing does not improve proprioception compared with THA*, Orthop Relat Res, 472, 2014, s. 555-561, doi: 10.1007/s11999-013-3082-
41. Pop T., Szymczyk D., Majewska J., Bejer A., Baran J., Bielecki A., *The assessment of static balance in patients after total hip replacement in the period of 2-3 years after surgery*, Biomed Res Int, 2018(342), 2018, s. 1-8, doi: 10.1155/2018/3707254.
42. Wareńczak A., Lisiński P., *Does total hip replacement impact on postural stability?* BMC Musculoskelet Disord, 20(1), 2019, s. 1-9, doi: 10.1186/s12891-019-2598-9.
43. Pfortmuller C.A., Lindner G., Exadactylos A.K., *Reducing fall risk in elderly: risk factors and fall prevention, a systematic review*, Minerva Med, 30, 2014, s. 179-187.
44. Szczepanowska-Wołowiec B., Mierzwa-Molenda M., Wilczyński J., Sztandera P., Tomaszewski W., Kotela I., *Ocena limitu stabilności po ćwiczeniach na platformie posturograficznej*, Med Sport, 30, 2014, s. 179-187, doi: 10.5604/1232406X.1122190.
45. Smith T.O., Pearson M., Latham S.K., *Are people following hip and knee arthroplasty at greater risk of experiencing a fall and fractures? Data from the Osteoarthritis Initiative*, Arch Orthop Trauma Surg, 136(6), 2016, s. 865-872, doi: 10.1007/s00402-016-2445-5.
46. Buker N., Eraslan U., Kitis A., Kiter A.E., Akkaya S., Sutcu G., *Is quality of life related to risk of falling, fear of falling, and functional status in patients with hip arthroplasty?* Physiother Res Int, 24, 2019, s. 3, doi: 10.1002/pri.1772.
47. Nakanowatari T., Suzukamo Y., Suga T., Okii A., Fujii G., Izumi S., *True or apparent leg length discrepancy: which is a better predictor of short-term functional outcomes after total hip arthroplasty?* J Geriatr Phys Ther, 36(4), 2013, s. 169-74, doi: 10.1519/JPT.0b013e318282d2f1.
48. Bennett D., Humphreys L., O'Brien S., *Gait kinematics of age-stratified hip replacement patients – A large scale, long-term follow-up study*, Gait Posture, 28(2), 2008, s. 194-200, doi: 10.1016/j.gaitpost.2007.11.010.
49. Rapp K., Mikolaizak S., Rothenbacher D., *Prospective analysis of time out-of-home and objectively measured walking duration during a week in a large cohort of older adults*, Eur Rev Aging Phys, 15, 2018, s. 8, doi: 10.1186/s11556-018-0197-7.
50. Guedes R.C., Dias J.M., Dias R.C., *Total hip arthroplasty in the elderly: impact on functional performance*, Rev Bras Fisioter, 15(2), 2011, s. 123-130, doi: 10.1590/s1413-35552011000200007.
51. Yuksel E., Unver B., Kalkan S., Karatosun V., *Reliability and minimal detectable change of the 2-minute walk test and Timed Up and Go test in patients with total hip arthroplasty*, Hip Int, 31(1), 2021, s. 43-49, doi: 10.1177/1120700019888614.
52. Naili J.E., Hedström M., Broström E.W., *Changes of and interrelationships between performance-based function and gait and patient-reported function 1 year after total hip arthroplasty*, J Orthop Traumatol, 20(1), 2019, s. 14, doi: 10.1186/s10195-019-0521-7.
53. Judd D.L., Dennis D.A., Thomas A.C., Wolfe P., Dayton M.R., Stevens-Lapsley J.E., *Muscle strength and functional recovery during the first year after THA*, Clin Orthop Relat Res, 472(2), 2014, s. 654-664, doi:10.1007/s11999-013-3136-y.
54. Nankaku M., Tsuboyama T., Kakinoki R., *Prediction of ambulation ability following total hip arthroplasty*, J Orthop Sci, 16(4), 2011, s. 359-363, doi: 10.1007/s00776-011-0067-x.

55. Walker R.P., Gee M., Wong F., Shah Z., George M., Bankes M.J., Ajuied A., *Functional outcomes of total hip arthroplasty in patients aged 30 years or less: a systematic review and meta-analysis*, *Hip Int*, 26(5), 2016, s. 424-431, doi: 10.5301/hipint.5000376.
56. Seider D., Brayne C., Jagger C., *Limitations in physical functioning among older people as a predictor of subsequent disability in instrumental activities of daily living*, *Age and Ageing*, 40(4), 2011, s. 463-469.
57. Skalska A., *Ograniczenie sprawności funkcjonalnej osób w podeszłym wieku*, *Zdrowie Publiczne i Zarządzanie*, 9, 2011, s. 50-59.
58. Pluszyński R., Walczak A., *Zmiany wskaźnika stabilności oraz kontrolowanej równowagi u pacjentów po przebytej alloplastyce stawu biodrowego we wczesnym okresie pooperacyjnym*, *Fizjoterapia Pol.*, 16(4), 2016, s. 98-115.
59. Lo C.W., Tsang W.W., Yan C.H., Lord S.R., Hill K.D., Wong A.Y., *Risk factors for falls in patients with total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis*, *Osteoarthritis Cartilage*, 27(7), 2019, s. 979-993, doi: 10.1016/j.joca.2019.04.006.
60. Nagai K., Ikutomo H., Tagomori K., Miura N., Tsuboyama T., Masuhara K., *Fear of falling restricts activities of daily living after total hip arthroplasty: a one year longitudinal study*, *Clin Gerontol*, 41(4), 2018, s. 308-314, doi: 10.1080/07317115.2017.1364682.
61. Morawik I., Jurewicz A., Jędrych M., Zarębska A., Jabłoński M., *Analiza porównawcza jakości życia starszych kobiet przed protezoplastyką stawu biodrowego lub kolanowego*, *Wiad. Lek.*, 72(9), 2019, s. 1621-1632.
62. Kieszkowska-Grudny A., Maleszewska J., Siwy-Hudowska A., Nawrocki S., *Assessment of health related quality of life and coping strategies in patients undergo the hip replacement surgery*, *Gerontol. Pol.*, 2, 2014, s. 62-69.
63. Shan L., Shan B., Graham D., Saxena A., *Total hip replacement: a systematic review and meta-analysis on mid-term quality of life*, *Osteoarthr Cart*, 22, 2014, s. 389-406, doi: 10.1016/j.joca.2013.12.006).
64. Nilsson A.-K., Isaksson F., *Patient relevant outcome 7 years after total hip replacement for OA – a prospective study*, *BMC Musculoskelet Disord.*, 11(1), 2010, s. 47, doi: 10.1186/1471-2474-11-47).
65. Butler J.B., Lansky D., Duwelius P.J., *Prospective evaluation of total hip arthroplasty with a cementless, anatomically designed, porous-coated femoral implant: Mean 11-year follow-up*, *J Arthroplasty*, 20(6), 2005, s. 709-716. doi: 10.1016/j.arth.2004.11.011).
66. Nilsson A.-K., *Predictors of patient relevant outcome after total hip replacement for osteoarthritis: a prospective study*, *Ann Rheum Dis*, 62(10), 2003, s. 923-930, doi: 10.1136/ard.62.10.923).
67. Kania J., Szyjka A., Kotela A., Lorkowski J., Szczepanowska-Wołowicz B., Hładki W., *Jakość życia pacjentów po endoprotezoplastyce stawu biodrowego*, *Ostry Dyżur*, 9(4), 2016, s. 125-127.
68. Beck H., Beyer F., Gering F., Günther K.P., Lütznier C., Walther A., *Sports therapy interventions following total hip replacement a randomized 111 controlled trial*, *Dtsch Arztebl Int*, 116(1-2), 2019, s. 1-8, doi: 10.3238/arztebl.2019.0001.
69. Ninomiya K., Hirakawa K., Ikeda T., Nakura N., Suzuki K., *Patients 10 years after total hip arthroplasty have the deficits in functional performance, physical activity, and high fall rate compared to healthy adults*, *Phys Ther Res*, 21(2), 2018, s. 53-58, doi: 10.1298/ptr.E9941.
70. Rajkowska-Labon E., Kassolik K., Andrzejewski W., Jank K., *Choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych – obraz kliniczny i postępowanie fizjoterapeutyczne*, *Rehabil. Prakt.*, 3, 2017, s. 52-60.

71. Pozowski A., *Alloplastyka stawu biodrowego*, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2013.
72. Naylor J.M., Hart A., Harris I.A., Lewin A.M., *Variation in rehabilitation setting after uncomplicated total knee or hip arthroplasty: a call for evidence-based guidelines*, BMC Musculoskelet Disord, 20(1), 2019, s. 1-10, doi: 10.1186/s12891-019-2570-8.
73. Wijnen A., Bouma S.E., Seeber G.H., van der Woude L.H., Bulstra S.K., Lazovic D., *The therapeutic validity and effectiveness of physiotherapeutic exercise following total hip arthroplasty for osteoarthritis: a systematic review*, PLoS One, 13, 2018, s. 3, doi: 10.1371/journal.pone.0194517.
74. Fatoye F., Wright J.M., Yeowell G., Gebrye T., *Clinical and cost-effectiveness of physiotherapy interventions following total hip replacement: a systematic review and meta-analysis*, Rheumatol Int, 40(9), 2020, s. 1385-1398, doi: 10.1007/s00296-020-04597-2.
75. Matheis C., Stöggl T., *Strength and mobilization training within the first week following total hip arthroplasty*, J Bodyw Mov Ther, 22(2), 2018, s. 519-527, doi: 10.1016/j.jbmt.2017.06.012.
76. Mitrovic D., Davidovic M., Erceg P., Marinkovic J., *The effectiveness of supplementary arm and upper body exercises following total hip arthroplasty for osteoarthritis in the elderly: a randomized controlled trial*, Clin Rehabil, 31(7), 2017, s. 881-890, doi: 10.1177/0269215516655591.
77. Haas R., O'Brien L., Bowles K.A., Haines T., *Effectiveness of a weekend physiotherapy service on short-term outcomes following hip and knee joint replacement surgery: a quasi-experimental study*, Clin Rehabil, 32(11), 2018, s. 1493-1508, doi:10.1177/0269215518779647.
78. Koseki K., Mutsuzaki H., Yoshikawa K., Endo Y., Maezawa T., Takano H., *Gait training using the Honda Walking Assistive Device® in a patient who underwent total hip arthroplasty: a single-subject study*, Medicina (Kaunas), 55(3), 2019, s. 69, doi: 10.3390/medicina55030069.
79. De Luca M.L., Ciccarello M., Martorana M., Infantino D., Mauro G.L., Bonarelli S., *Pain monitoring and management in a rehabilitation setting after total joint replacement*, Medicine (Baltimore), 97(40), 2018, s. 1-7, doi: 10.1097/MD.00000000000012484.
80. Masaracchio M., Hanney W.J., Liu X., Kolber M., Kirker K., *Timing of rehabilitation on length of stay and cost in patients with hip or knee joint arthroplasty: a systematic review with meta-analysis*, PLoS One, 12(6), 2017, s. 1-22, doi: 10.1371/journal.pone.0178295.
81. Eichler S., Rabe S., Salzwedel A., Müller S., Stoll J., Tilgner N., *Effectiveness of an interactive telerehabilitation system with home-based exercise training in patients after total hip or knee replacement: study protocol for a multicenter, superiority, no-blinded randomized controlled trial*, Trials, 18(1), 2017, s. 438, doi: 10.1186/s13063-017-2173-3.
82. Seeber G.H., Wijnen A., Lazovic D., Bulstra S.K., Dietz G., Van Lingem C.P., *Effectiveness of rehabilitation after a total hip arthroplasty: A protocol for an observational study for the comparison of usual care in the Netherlands versus Germany*, BMJ Open, 7(8), 2017, s. 1-5, doi: 10.1136/bmjopen-2017-016020.
83. Hayashi K., Kako M., Suzuki K., Takagi Y., Terai C., Yasuda S., *Impact of variation in physical activity after total joint replacement*, J Pain Res, 11, 2018, s. 2399-2406, doi: 10.2147/JPR.S178853.
84. Naylor J.M., Hart A., Mittal R., Harris I.A., Xuan W., *The effectiveness of inpatient rehabilitation after uncomplicated total hip arthroplasty: a propensity score matched cohort*, BMC Musculoskelet Disord, 19(1), 2018, s. 236, doi: 10.1186/s12891-018-2134-3.
85. Wu J.Q., Mao L.B., Wu J., *Efficacy of exercise for improving functional outcomes for patients undergoing total hip arthroplasty: a meta-analysis*, Medicine (Baltimore), 98(10), 2019, e14591, doi: 10.1097/MD.00000000000014591.

86. Wang J., Tong Y., Jiang Y., Zhu H., Gao H., Wei R., *The effectiveness of extended care based on Internet and home care platform for orthopaedics after hip replacement surgery in China*, J Clin Nurs, 27(21-22), 2018, s. 4077-4088, doi: 10.1111/jocn.14545.
87. Klement M.R., Rondon A.J., McEntee R.M., Kheir M., Austin M.S., *Web-based, self-directed physical therapy after total hip arthroplasty is safe and effective for most, but not all, patients*, J Arthroplasty, 34(3), 2019, s. 513-516, doi: 10.1016/j.arth.2018.10.032.
88. Nelson M., Bourke M., Crossley K., Russell T., *Telerehabilitation is non-inferior to usual care following total hip replacement – a randomized controlled non-inferiority trial*, Physiotherapy, 107, 2020, s. 19-27, doi: 10.1016/j.physio.2019.06.006.
89. Masaracchio M., Hanney W.J., Liu X., Kolber M., Kirker K., *Timing of rehabilitation on length of stay and cost in patients with hip or knee joint arthroplasty: a systematic review with meta-analysis*, PLoS One, 12(6), 2017, s. 1-22, doi: 10.1371/journal.pone.0178295.
90. Coulter C., Perriman D.M., Neeman T.M., Smith P.N., Scarvell J.M., *Supervised or unsupervised rehabilitation after total hip replacement provides similar improvements for patients: a randomized controlled trial*, Arch Phys Med Rehabil, 98(11), 2017, s. 2253-2264, doi: 10.1016/j.apmr.2017.03.032.
91. Saueressig T., Owen P.J., Zebisch J., Herbst M., Belavy D.L., *Evaluation of exercise interventions and outcomes after hip arthroplasty*, JAMA Netw Open, 4(2), 2021, e210254, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0254.
92. Stanek J., Juzwiszyn J., Borek K., Maj A., Chabowski M., Bolanowska Z., *Kompleksowa ocena powrotu do sprawności ruchowej chorych po zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego*, Piel Zdr Publ, 7(4), 2017, s. 269-277, doi: 10.17219/pzp/70428.
93. Friesenbichler B., Casartelli N.C., Wellauer V., Item-Glatthorn J.F., Ferguson S.J., Leunig M., *Explosive and maximal strength before and 6 months after total hip arthroplasty*, J Orthop Res, 36(1), 2018, s. 425-431, doi: 10.1002/jor.23626.
94. Bojarczuk K., Lewicki M., Michalczak M., Smoleń A., *Ocena stopnia napięcia odczuwanego bólu u pacjentów po endoprotezoplastyce stawu biodrowego przed i po operacji*, J Educ Health Sport, 6(6), 2016, s. 645-660, doi: 105281/zenodo.60775.
95. Guzik A., Szpitman A., Drużbicki M., Wyszynska J., Wolan-Nieroda A., *Assessment of the effects of Proprioceptive Neuromuscular Facilitation therapy on the improvement of motor function in a patient after total hip replacement – a case study*, Eur J Clin Exp Med, 15(3), 2018, s. 287-294, doi: 10.15584/ejcem.2017.3.15.

Ocena funkcjonalna pacjenta po artroplastyce biodra

Streszczenie

Artroplastyka to procedura operacyjna polegająca na usunięciu powierzchni stawowych wraz z fragmentami kości i zastąpieniu ich sztucznym stawem. Choroba zwyrodnieniowa poprzez zaburzenie równowagi statyczno-dynamicznej wywołuje nieprawidłowości w rozkładzie obciążeń w obrębie całego łańcucha kinematycznego kończyny dolnej oraz miednicy i kręgosłupa. U pacjentów po zabiegu artroplastyki biodra istotne jest zlikwidowanie istniejących zaburzeń statyki miednicy i obręczy biodrowej. Na podstawie wyników badań przed- i pooperacyjnych obserwuje się poprawę wzorca chodu po zabiegu operacyjnym, co spowodowane jest zbliżeniem zakresów ruchów w stawie biodrowym do normy biomechanicznej. Jednakże, pomimo poprawy, w badaniach pooperacyjnych wskazuje się na częściowe utrzymywanie się zaburzeń pracy mięśni wymuszających w dalszym ciągu kompensacyjną pracę kończyny po stronie nieoperowanej. U większości pacjentów obserwuje się zaburzenie statyki miednicy. U pacjentów stwierdza się również zaburzenia równowagi ciała, które mogą wystąpić z kilku powodów. Proces chorobowy może zaburzać informację proprioceptywną z receptorów czucia głębokiego, jednostronne zmiany w stawie biodrowym mogą skutkować asymetrycznym obciążeniem kończyn dolnych, pacjenci często wykazują osłabioną siłę mięśniową, co również może powodować zaburzenia równowagi. Utrudnienie w pełnieniu funkcji społecznych i rodzinnych związane z bólem czy dysfunkcją stawu biodrowego może wpływać na obniżenie jakości życia pacjenta, co również warto uwzględnić w ocenie sprawności pacjenta. W ocenie funkcjonalnej pacjentów po artroplastyce biodra stosuje się różne metody pomiaru. Najczęściej wykorzystywane są skale i kwestionariusze. Wśród nich można

wyróżnić takie, które są przeznaczone do oceny stawu biodrowego, do oceny chodu i równowagi, do oceny wykonywania czynności dnia codziennego oraz jakości życia. Celem pracy jest omówienie oceny funkcjonalnej pacjentów po artroplastyce biodra, a także przedstawienie przeglądu aktualnych badań w tym zakresie. Słowa kluczowe: artroplastyka biodra, ocena funkcjonalna

Functional assessment of patient after hip arthroplasty

Abstract

Arthroplasty is a surgical procedure that involves the removal of joint surfaces along with bone fragments and their replacement with an artificial joint. Degenerative joint disease disrupts the static-dynamic balance, leading to abnormalities in load distribution throughout the entire kinematic chain of the lower limb, pelvis and spine. In patients following hip arthroplasty, it is essential to eliminate existing disorders of pelvic statics and the hip girdle. Based on pre and postoperative test results, an improvement in gait patterns is observed after the surgical procedure, resulting from bringing the range of motion in the hip joint closer to biomechanical norms. However, despite the improvement, postoperative research points to the partial persistence of muscle function disorders, which continue to require compensatory work from the nonoperative limb. Most patients also experience pelvic static disorders. Patients may also have balance issues, which can occur for several reasons. The disease process can disrupt proprioception information from deep sensory receptors, unilateral changes in the hip joint can result in asymmetric loading of the lower limb, patients often exhibit weakened muscle strength, which can also lead to balance disturbances. Difficulty in performing social and family functions related to pain or hip joint dysfunction can affect the patient's quality of life, which is also worth considering in the functional assessment. Various measurement methods are used in the functional assessment of patients after hip arthroplasty. Scales and questionnaires are most often used. These include those dedicated to assessing the hip joint, gait and balance, and assessing everyday activities and quality of life. The aim of this paper is to discuss the functional assessment of patients after hip arthroplasty and provide an overview of current research in this area.

Keywords: hip arthroplasty, functional assessment

Zastosowanie nowoczesnej terapii ENF (*electro-neuro-feedback*) w dolegliwościach bólowych pięty po usunięciu ostrogi piętowej – opis przypadku

1. Wprowadzenie

Dolegliwości bólowe pięty od strony podeszwowej dotyczą około 10% całej populacji. W przypadku ostrogi piętowej zazwyczaj pacjenci zgłaszają się z dolegliwościami bólowymi po stronie podeszwowej stopy, w miejscu, gdzie rozciągną podeszwowe łączy się z wyrostkiem przyśrodkowym. Stan zapalny powięzi podeszwowej jest jedną z najczęściej wychwytywanych przyczyn bólu. Aczkolwiek kwestią sporną jest, czy ostrogi piętowe mają wpływ na stan zapalny powięzi. Początkowe objawy ostrogi piętowej to napięcie oraz ból w okolicy piętowej, pojawiające się po dłuższym siedzeniu lub po nocy [1].

Jest to wypustka tkanki kostnej powstająca z guza piętowego na jego dolnej powierzchni, najczęściej przy wyrostku przyśrodkowym, ale może występować także przy wyrostku bocznym [1-4]. Anatomicznie wygląd ostrogi piętowej (OP) może być bardzo zróżnicowany, ale jest on klasyfikowany jako prosty lub nieregularny. Prosta OP przyjmuje kształt trójkąta z szeroką podstawą i ostrym zakończeniem z gładkimi granicami. Natomiast ostrogi o nieregularnym kształcie mają słabo zaznaczone granice [2].

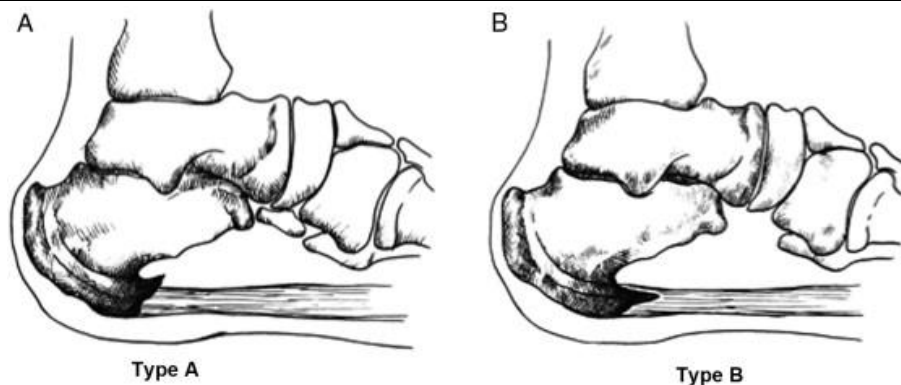
Jednakże, aby dociec, czym jest ostroga piętowa, ważne jest zrozumienie anatomii stopy, w której to wpływ na pojawianie się dolegliwości mogą mieć: rozciągną podeszwowe, mięsień odwodźciel palucha, mięsień zginacz krótki palców oraz mięsień czworoboczny podeszwowy [5].

Należy podkreślić, że wśród badaczy nie ma zgody co do patofizjologii ostrogi piętowej. Nowe odkrycia w dziedzinie anatomii oraz histologii wykazały, że przyczyną OP są pojawiające się przeciążenia i wtórna trakcja [6]. Zdjęcia rentgenowskie potwierdzają korelację pomiędzy występowaniem ostrogi piętowej i bólu pięty. Dlatego też wprowadzono endoskopowe uwalnianie powięzi podeszwowej i usunięcie ostrogi piętowej, co spotyka się z dużym zadowoleniem ze strony pacjentów, ponieważ w wielu przypadkach redukuje ból całkowicie. Jednak badania potwierdzają, że około 30% populacji ma potwierdzoną ostrogę piętową niewykazującą żadnych objawów [7, 8]. Badacze B. Zhou i Y. Zhou wykazali dwa typy ostróg piętowych:

- typ A – ostroga piętowa zlokalizowana jest powyżej przyczepu rozciągną podeszwowego;
- typ B – ostroga piętowa rozciąga się do przodu od miejsca przyczepu rozciągną podeszwowego do wnętrza rozciągną podeszwowego, przed zabiegiem operacyjnym zdjęcia MRI wykazywały wyższy stopień kumulacji granulocytów niż w typie A, co było związane z większym stanem zapalnym (rys. 1).

¹ zanetawypych17@gmail.com, Szkoła Doktorska, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach.

² izabela.oles.97@gmail.com, Szkoła Doktorska, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach.



Rysunek 1. Typ A i typ B ostrogi piętowej [1]

Ponadto badania wykazały, iż u pacjentów, u których objawy były bardziej nasilone oraz stan zapalny utrzymywał się powyżej dwóch lat, zaobserwowano mniej zadowolające rezultaty przeprowadzonych zabiegów endoskopowych [6].

Ważnymi czynnikami wpływającymi na większe ryzyko wystąpienia OP są: rosnące BMI w kierunku nadwagi, otyłości, wiek wraz ze wzrostem (pojawiają się coraz większe zaburzenia biomechaniczne funkcji stopy), a także niski kąt nachylenia kości piętowej, zmniejszanie elastyczności lub atrofia poduszki tłuszczowej [6, 8, 9].

2. Cel pracy, materiał i metody

Celem pracy było ustalenie skuteczności prowadzonej terapii ENF (*electro-neuro-feedback*) w dolegliwościach bólowych pięty po usunięciu ostrogi piętowej.

Materiał do pracy został zebrany na podstawie wywiadu z pacjentką, analizy dokumentacji medycznej, pomiarów w skali NRS oraz obserwacji i badania funkcjonalnego. Do realizacji wyznaczonych celów w poniższej pracy zastosowano następujące narzędzia badawcze: wywiad, ocenę funkcjonalną pacjenta wg Wolańskiego oraz skalę NRS (*numerical rating scale*). Pacjentka w trakcie procesu terapeutycznego korzystała z zabiegów ENF.

Badaniem została objęta pacjentka w wieku 44 lat po zabiegu usunięcia ostrogi piętowej, z bólem w tej okolicy. Zastosowano metodę indywidualnego przypadku.

3. Opis przypadku

Do gabinetu fizjoterapii zgłosiła się 44-letnia kobieta z dolegliwościami bólowymi pięty kończyny dolnej lewej (7/8 w skali NRS) uniemożliwiającymi chodzenie i dotychczas prowadzoną aktywność. Z wywiadu z pacjentką wynikało, że boryka się ona z dolegliwościami bólowymi pięty lewej od 2018 roku. Wówczas odbyła się konsultacja ortopedyczna, na której zlecono badanie RTG stopy kończyny dolnej lewej (rys. 2.)



Rysunek 2. Zdjęcie rentgenowskie ostrogi piętowej kończyny dolnej lewej [materiał własny]

Lekarz ortopeda po ocenie zdjęcia radiologicznego stwierdził ostrogę piętową i zlecił skorzystanie z zabiegów fizykalnych – pola magnetycznego, lasera biostymulacyjnego oraz ultradźwięków. Pacjentka skorzystała z wymienionych zabiegów, lecz ból określała w dalszym ciągu na 7/8 w skali NRS. Zatem zlecono wykonanie zabiegu fali uderzeniowej, z czego pacjentka również skorzystała, co pogorszyło stan i zwiększyło dolegliwości do 8 w skali NRS. Ponadto zalecono zastosowanie wkładek ortopedycznych dedykowanych ostrogom piętowym. Z relacji pacjentki wynika, że ból zmniejszył się o 1 w skali NRS. Następnie zaproponowano skorzystanie z lasera wysokoenergetycznego – pacjentka podjęła się terapii, jednak również bez efektu terapeutycznego. Po kolejnej konsultacji lekarskiej podjęto decyzję o zastosowaniu iniekcji sterydowej z lidokainą. Wówczas pacjentka pozbyła się dolegliwości bólowych i zredukowała je do 0 w skali NRS na okres 3 miesięcy. Po upływie tego czasu dolegliwości bólowe powróciły, więc chora udała się do lekarza ortopedy ponownie, gdzie zdecydowano o wykonaniu kolejnej iniekcji sterydowej. Przyczyniło się to do redukcji dolegliwości na 5 w skali NRS. Jednak po 2 miesiącach ból pojawił się znowu i mierzył 8 w skali NRS. Pacjentka ponownie udała się do lekarza ortopedy, który zaproponował PRP (*platelet-rich plasma* – terapia osoczem bogatopłytkowym). Chora przyjęła je trzykrotnie w odstępach miesiąca, jednak ból po żadnym z zabiegów nie zredukował się, lecz utrzymywał się na stałym wysokim poziomie 8 w skali NRS. Pacjentka po raz kolejny udała się do lekarza ortopedy, który zakwalifikował ją do leczenia operacyjnego usunięcia ostrogi piętowej ze względu na silne dolegliwości i wyczerpanie wszystkich dostępnych metod leczenia nieinwazyjnego. Kobieta zgodziła się na wykonanie zabiegu. W 2020 roku dokonano plastyki przyczepu rozciągna podeszwowego stopy lewej oraz usunięcia entezopatii rozciągna. Po zabiegu pacjentka otrzymała zalecenia chodzenia o kulach przez 2 tygodnie bez obciążania kończyny dolnej lewej.



Rysunek 3. Blizna dwa lata po zabiegu [materiał własny]

Po wygojeniu miejsca operowanego pacjentka cały czas odczuwała dolegliwości bólowe – w mniejszym natężeniu, ponieważ ból był na poziomie 5 w skali NRS. Zdarzały się również dni, w których dolegliwości nie było. Pacjentka postanowiła znowu udać się do gabinetu fizjoterapeuty, gdzie dokonano jej oceny funkcjonalnej za pomocą oceny wzrokowej wg Wolańskiego. Pacjentka przyjmuje sylwetkę prograwitacyjną z głową w protrakcji. Jej sylwetka cechuje się pogłębioną kifozą piersiową i lordozą lędźwiową. W badaniu palpacyjnym wskazuje na dolegliwości bólowe odcinka lędźwiowego na poziomie L5-S1, szczególnie po stronie lewej. Blizna po zabiegu bez przebarwień, nierówności oraz zaburzeń przesuwalności (rys. 3).

Ponadto dokonano diagnostyki zaburzeń za pomocą urządzenia ENF (*electro-neuro-feedback*), które potwierdziło wysoki stan zapalny na poziomie L5-S1 oraz na całej podeszwowej stronie stopy lewej. Ból w skali NRS 5/6. Pacjentka skorzystała z 6 sesji terapeutycznych trwających po 20 minut.

Procedura postępowania każdego dnia miała miejsce w taki sam sposób:

- rozpoczęcie od skanowania ręcznego, celem odnalezienia obszarów zmienionych chorobowo, nadmiernie napiętych, objętych stanem zapalnym, zaburzonych neurologicznie;
- następnie skanowanie cyfrowe celem zidentyfikowania najbardziej dysfunkcyjnego miejsca, odbywające się poprzez analizę impedancji skóry;
- w dalszej kolejności stosowano fazę przywracania równowagi, której celem jest przygotowanie tkanki do przeprowadzenia wybranego protokołu terapeutycznego ENF.

W pierwszym dniu zastosowano dwa programy terapeutyczne:

- głęboki drenaż z umieszczeniem elektrod samoprzylepnych przeznaczonych do urządzenia ENF, na poziomie L5/S1 oraz na skarpetkach terapeutycznych (trwający 10 minut);
- intensywna pomoc przeciwzapalna z lokalizacją elektrod samoprzylepnych w miejscu największego bólu i najwyższego stanu zapalnego znajdującego się w obrębie podeszwowej strony stopy lewej, ocenionego przy pomocy aparatu ENF (zabieg trwał 10 minut).

W drugim dniu także zastosowano dwa programy terapeutyczne:

- głęboki drenaż z umieszczeniem elektrod samoprzylepnych na poziomie L5/S1 oraz na skarpetkach terapeutycznych (czas trwania: 10 minut);
- regulacja tonusu mięśniowego z umieszczeniem elektrod samoprzylepnych na poziomie L5/S1 i na stopie (czas trwania zabiegu: 10 minut).

Po pierwszym dniu nastąpiła redukcja dolegliwości bólowych do 4 w skali NRS.

Przez kolejne dwa dni również stosowano dwa programy terapeutyczne:

- głęboki drenaż zgodnie z przyjętą metodyką zabiegową – 5 minut;
- regeneracja tkanek miękkich z lokalizacją elektrod jak w dniach poprzednich – 15 minut.

Po dwóch kolejnych dniach ból był na poziomie 2/3 w skali NRS.

Podczas ostatnich dwóch dni zabiegowych także wykorzystano dwa protokoły terapeutyczne:

- głęboki drenaż – 5 minut;
- regeneracja kości, ścięgien i więzadeł – 15 minut.

W dniu zakończenia sesji zabiegowych dolegliwości bólowe zredukowały się do 0 w skali NRS.

W odstępie dwutygodniowym odbyły się dwie wizyty kontrolne, podczas których pacjentka nie zgłaszała żadnych dolegliwości bólowych w obrębie stopy.

4. Dyskusja

Wiele artykułów, monografii oraz metaanaliz ocenia różne metody leczenia dolegliwości bólowych pięty od strony podeszwy przez analizę tylko jednego procesu terapeutycznego. Jednak należy mieć wzgląd na sytuację, kiedy analizuje się jeden przypadek, ponieważ może on być wyjątkowy i wszelkie inne sprawdzone oraz gruntownie zbadane mogą nie okazać się pomocne [11, 12].

Badania prowadzone nad skutecznością fali uderzeniowej wskazują jej pozytywny wpływ na redukcję dolegliwości bólowych w porównaniu do grupy kontrolnej w której było placebo. Jednak nie został opisany rodzaj wykorzystanej fali, co powoduje trudności w dokonaniu jednoznacznej oceny [13]. Przypadek pacjentki neguje skuteczność zastosowania fali uderzeniowej, lecz należy zwrócić uwagę, iż nie zostały podane parametry zabiegu.

Istnieją doniesienia umiarkowanej jakości o skuteczności leczenia dolegliwości bólowych podeszwy stopy przez laser niskoenergetyczny, jak również suche igłowanie mięśni podudzia czy stopy w punktach spustowych [14]. Powyższe doniesienie potwierdza przypadek pacjentki, która cierpiała z powodu dolegliwości bólowych pięty.

Pojawiają się również doniesienia o niskiej efektywności stosowania ortez w redukcji dolegliwości bólowych pięty [14]. Pacjentka stosowała wkładki ortopedyczne, które w niewielkim stopniu przynosiły redukcję bólu.

Badania naukowe wskazują ponadto na możliwość zastosowania kinesiotapingu, którego aplikacje mogą być detonizujące w sytuacji napięcia mięśniowego, korekcyjne, więzadłowe i mogą być pomocne w przypadku odczuwanego bólu w okolicy stopy [15].

Doniesienia naukowe wskazują na wysoką skuteczność stosowania PRP, czyli osocza bogatopłytkowego podawanego przy użyciu aparatu USG [16, 17]. Opis przypadku nie potwierdza skuteczności.

Pojawiają się doniesienia naukowe dotyczące wysokiej skuteczności terapii ENF (*electro-neuro-feedback*) w przypadkach zranień, dolegliwości bólowych w obrębie narządu ruchu, zmniejszenia napięcia mięśniowego, siniaków [18-22]. Opis przypadku wskazuje na wysoką skuteczność zastosowania terapii ENF. Aparat daje duże możliwości zmian oraz doboru protokołów terapeutycznych, co stwarza dostęp do szerokiej gamy postępowania terapeutycznego.

5. Wnioski

Przegląd piśmiennictwa oraz praktyka wskazują na korzystny wpływ metod: laseroterapii, ortez, fali uderzeniowej, PRP (osocza bogatopłytkowego) na redukcję dolegliwości bólowych. Ale zdarzają się przypadki, na które nawet potwierdzone metody nie mają oczekiwanego wpływu. Jednak pojawienie się nowej terapii ENF (*electro-neuro-feedback*) może dawać nowe możliwości terapeutyczne, jak w opisywanym przypadku. Przydatne byłoby przeprowadzenie badań na dużej grupie pacjentów.

Literatura

1. Basdelioglou K., *Radiologic and demographic characteristics of patients with plantar calcaneal spur*, Journal of Foot and Ankle Surgery, 60, 2021, s. 50-51.
2. Kirkpatrick J., Yassaie O., Mirjalili S.A., *The plantar calcaneal spur: a review of anatomy, histology, etiology and key associations*, Journal of Anatomy, 230, 2017, s. 743-751.
3. Rubin G., Witten M., *Plantar calcaneal spurs*, American Journal of Orthopedics, 5, 1963, s. 38-41.
4. Tanz S.S., *Heel pain*, Clinical Orthopaedics and Related Research, 28, 1963, 169-178.
5. Kirkpatrick J., Yassaie O., Mirjalili S.A., *The plantar calcaneal spur: a review of anatomy, histology, etiology and key associations*, <https://doi.org/10.1111/joa.12607> [dostęp: 10.09.2023].
6. Zhou B., Zhou Y., Tao X., *Classification of calcaneal spurs and their relationship with plantar fasciitis*, <https://www.clinicalkey.com#!/content/journal/1-s2.0-S1067251614005742> [dostęp: 17.09.2023].
7. Bartold S.J., *The plantar fascia as a source of pain – biomechanics, presentation and treatment*, Journal of Bodywork and Movement Therapies, 8, 2004, s. 214-226.
8. El Shazly O., El Beltagy A., *Endoscopic plantar fascia release, calcaneal drilling and calcaneal spur removal for management of painful heel syndrome*, Foot, 20, 2010, s. 121-125.
9. Johal K., Milner S., *Plantar fasciitis and the calcaneal spur: fact or fiction*, <https://doi.org/10.1016/j.fas.2011.03.003> [dostęp: 12.09.2023].
10. Smith S., Tinley P., Gilheany M., Grills B., Kingsford A., *The inferior calcaneal spur – anatomical and histological considerations*, Foot, 17, 2007, s. 25-31.
11. Sweeting D., Parish B., Hooper L., Chester R., *The effectiveness of manual stretching in the treatment of plantar heel pain: a systematic review*, Journal of Foot Ankle Research, 4, 2011, 19.
12. Aqil A., Siiddiqui M.R.S., Solan M., Redfern D.J., Gulati V., Cobb J.P., *Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: a meta-analysis of RCTs*, Clinical Orthopaedics and Related Research, 471, 2013, s. 3645-3652.
13. Zhiyun L., Tao J., Zengwu S., *Meta-analysis of high-energy extracorporeal shock wave therapy in recalcitrant plantar fasciitis*, Swiss Medical Weekly, 143, 2013.
14. Salvioli S., Guidi M., Marcotulli G., *The effectiveness of conservative, non-pharmacological treatment, of plantar heel pain: A systematic review with meta-analysis*, Foot, 33, 2017, s. 57-67.
15. Tahmasbi A., Shadmehr A., Moghadam B.A., Fereydounnia., *Does Kinesio taping of tibialis posterior or peroneus longus have an immediate effect on improving foot posture, dynamic balance, and biomechanical variables in young women with flexible flatfoot?* The Foot, 56, 2023.
16. Tao X., Ai Ling A., Leeu J.J., Razak H.R.B.A., *Three Doses of Platelet-Rich Plasma Therapy Are More Effective Than One Dose of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis*, The Journal of Arthroscopic and Related Surgery, 39(12), 2023, s. 2568-2576.
17. Somekh D.J., *Current concepts for the use of platelet-rich plasma in the foot and ankle*, Clinic in Podiatric Medicine and Surgery, 28, 2011, s. 155-170.
18. Barassi G., Bellomo R.G., Porreca A., Giannuzzo G., Giannandrea N., Pezzi L., Crudeli M., Visciano Ch., Saggini R., *The use of adaptive neuro-stimulation for rebalancing posture and muscular tone in a soccer team*, The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness, 59(10), 2019, s. 1676-1683, doi: 10.23736/S0022-4707.19.09311-3.
19. Saggini R., Migliorini M., Carmignano S.M., Ancona E., Russo Ch., Bellomo R.G., *Inferior heel pain in soccer players: a retrospective study with a proposal for guidelines of treatment*, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjsem-2015-000085> [dostęp: 18.09.2023].

20. Barassi G., Pokorski M., Di Matteo C., Supplizi M., Prosperi L., Guglielmi V., Younes A., Della Rovere F., Di Lorio A., *Manual pressure release and low-grade electrical peripheral receptor stimulation in nonspecific low back pain: A randomized controlled trial*, https://doi.org/10.1007/5584_2020_605 [dostęp: 18.09.2023].
21. Bellomo R.G., Barassi G., Giannuzzo G., Di Felice P.A., Porto D., Saggini R., *Skin impedance and myometry (ENF and motion): two instruments compared in acute and chronic somatic dysfunction*, *Asian Journal of Science and Technology*, 7, 2016, s. 3602-3608.
22. Barassi G., Bellomo R.G., Melle G., Giannuzzo G., *Manual therapy and interactive electro neuromodulation in the treatment of spasticity: evaluation of immediate effects*, *Biophilia*, 2017(2), 2017, s. 68, doi: 10.14813/ibra.2017.68.

Zastosowanie nowoczesnej terapii ENF (electro-neuro-feedback) w dolegliwościach bólowych pięty po usunięciu ostrogi piętowej – opis przypadku

Streszczenie

Patofizjologia i etiologia ostrogi piętowej (OP) są słabo poznane, lecz zaproponowano kilka teorii. Ból kości piętowej i upośledzenie funkcji stopy, pojawiające się szczególnie podczas chodzenia, to aspekty, które skłaniają pacjentów z tą chorobą do poszukiwania pewnego rodzaju leczenia zachowawczego. Wskazuje się na czynniki sprzyjające OP: wiek, dysfunkcje biomechaniczne, nadwaga, obciążenia związane z pracą, nieodpowiednio dopasowane obuwie. Bardzo często towarzyszy temu stan zapalny, a w konsekwencji pojawiające się dolegliwości bólowe. Wówczas leczenie opiera się na likwidacji stanu zapalnego tkanek otaczających. W pracy przedstawiono przypadek 44-letniej kobiety, u której zdiagnozowano ostrogę piętową. Zlecono fizjoterapię z zastosowaniem metod fizykoterapeutycznych, lecz bezskutecznie. Następnie poddano ją zabiegowi usunięcia OP, co w dalszym ciągu nie zredukowało dolegliwości. Powszechnie stosuje się metody zachowawcze: wkładki zmniejszające przeciążenia, maści lub leki przeciwzapalne, preparaty sterydowe wstrzykiwane do miejsca objętego stanem zapalnym, terapię manualną, ćwiczenia rozciągające oraz wzmacniające, zabiegi z zakresu fizykoterapii, m.in. pozaustrojową falę uderzeniową, ultrasonoterapię i inne. Zastosowano terapię ENF (electro-neuro-feedback), która generuje fale w odpowiedzi na odczytaną wartość impedancji tkanki, wysyłając odpowiedni impuls. Działanie to sprzyja procesom regeneracji tkanek podanych zabiegowi poprzez przywrócenie równowagi bioelektrycznej zaangażowanych komórek. Oceny skuteczności dokonano za pomocą skali VAS (visual analogue scale).

Słowa kluczowe: terapia ENF, ostroga piętowa, fizjoterapia

The use of modern ENF (electro-neuro-feedback) therapy in heel pain after removal of a calcaneal spur – a case report

Abstract

The pathophysiology and etiology of calcaneal spurs (CP) are poorly understood, but several theories have been proposed. Calcaneal pain and impaired foot function, especially when walking, are aspects that lead patients with this disease to seek some type of conservative treatment. Factors conducive to CP are indicated: age, biomechanical dysfunctions, overweight, work-related loads, and inappropriately fitting footwear. Very often it is accompanied by inflammation and, consequently, pain. Then the treatment is based on eliminating the inflammation of the surrounding tissues. The paper presents the case of a 44-year-old woman diagnosed with heel spur. Physiotherapy using physical therapy methods was ordered, but to no avail. She then underwent surgery to remove the CP, which still did not reduce the symptoms. Conservative methods are commonly used: inserts that reduce overload, anti-inflammatory ointments or drugs, steroid preparations injected into the inflamed area, manual therapy, stretching and strengthening exercises, physical therapy treatments, among others. extracorporeal shock wave, ultrasound therapy and others. ENF (electro-neuro-feedback) therapy was used, which generates waves in response to the read tissue impedance value, sending an appropriate impulse. This process promotes the regeneration of treated tissues by changing the bio-electrical balance of the cells involved. Efficacy was assessed using the VAS (Visual Analogue Scale).

Keywords: ENF therapy, calcaneal spur, physiotherapy

Aktualne spostrzeżenia dotyczące wybranych aspektów patogenezy spondyloartropatii zapalnej i nieswoistego zapalenia jelit

1. Wprowadzenie

Spondyloartropatie zapalne (SpA, ang. *spondyloarthropathies*) stanowią zróżnicowaną grupę chorób powiązanych ze sobą wspólnymi cechami klinicznymi i genetycznymi czynnikami predysponującymi [1]. SpA obejmują jednostki chorobowe takie jak zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), reaktywne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) oraz zapalenie stawów związane z nieswoistymi zapaleniami jelit. Schorzenia objawiają się dolegliwościami mięśniowo-stawowymi, w tym bólem pleców o podłożu zapalnym, zapaleniem przyczepów ścięgniętych, zapaleniem wielu stawów (zwykle dolnych kończyn), zapaleniem palców, jak również objawami pozaszkieletowymi, do których zaliczamy łuszczycę, zapalenie błony naczyniowej oka oraz nieswoiste zapalenia jelit [1, 2]. Ustalenie ostatecznej diagnozy jest utrudnione i średnio zajmuje od 6 do 8 lat, na co wpływa szeroki zakres objawów prezentowanych u pacjentów [3]. SpA związane z nieswoistymi zapaleniami jelita, określane również jako enteropatyczne zapalenie stawów, definiuje się na podstawie zajęcia stawów obwodowych lub osiowych, bądź obu równocześnie. Rozpoznanie obwodowego zapalenia stawów związanego z nieswoistymi zapaleniami jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel diseases*) jest głównie kliniczne. Istnieją dwa podtypy obwodowego zapalenia stawów związanego z IBD. Obwodowe zapalenie stawów związane z IBD typu 1 ma charakter ostrego i przeważnie samoograniczającego się, a także wykazuje tendencję do zaostrzeń związanych z postępującymi zmianami w IBD [4, 5]. Typ 2 obejmuje wiele stawów, wykazuje przewlekły charakter i jest związany z zapaleniem błony naczyniowej oka, natomiast nie koreluje z przebiegiem zmian w IBD [4, 5]. Z kolei do rozpoznania osiowego zapalenia stawów związanego z IBD konieczne jest stwierdzenie zapalenia stawów kręgosłupa bądź zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych [4, 5]. Choroby z SpA są jednymi z najczęściej występujących dolegliwości pozajelitowych w IBD, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, a bezobjawowe zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych może występować nawet u trzech czwartych pacjentów z IBD [6]. Przypuszcza się, że SpA i IBD są wynikiem wspólnego procesu patogenetycznego. Zapalne objawy mięśniowo-szkieletowe u niektórych pacjentów z IBD mogą być konsekwencją aktywnego zapalenia jelit, jednakże u innych chorych wydają się występować samodzielnie, niezależnie od rozwoju choroby podstawowej [7].

Celem niniejszego opracowania jest porównanie wybranych mechanizmów patogenezy SpA i IBD, a także przedstawienie koncepcji osi jelitowo-stawowej, mogącej odgrywać istotną rolę w patogenezie obu schorzeń.

¹ patrycja.borec@interia.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Immunologii i Serologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

2. Patogeneza SpA

2.1. Predyspozycje genetyczne

Nieodłącznym elementem wystąpienia spondyloartropatii zapalnej są uwarunkowania genetyczne. Współwystępowanie rodzinne chorych na SpA jest znane od bardzo dawna, co stanowiło pierwszy z dowodów na istnienie predysponujących czynników genetycznych. Przeprowadzone badania wykazały silny związek między obecnością allelu HLA-B27 a wystąpieniem choroby. Z kolei badania analizujące nawroty SpA u bliźniąt wykazują, że choroba zdeterminowana jest obecnością silnego komponentu genetycznego. Dziedziczność allelu HLA-B27 została oszacowana na 90% [8]. Główny układ zgodności tkankowej (MHC, ang. *major histocompatibility complex*) zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 6, zawiera 240 genów i jest podzielony na trzy regiony. Położony telomerycznie, region klasy I obejmuje klasyczne geny HLA klasy I: HLA-A, HLA-B, HLA-C oraz geny pokrewne, związane z łańcuchem MHC klasy I. Region klasy II, położony centromerycznie, zawiera geny HLA klasy II kodujące antygeny HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, HLA-DM i HLA-DO. Z kolei region usytuowany pomiędzy regionami klasy I i II określono jako MHC klasy III. MHC charakteryzuje się dużą gęstością genów, a ponadto wykazuje duży stopień polimorfizmu, co ujawnia się przede wszystkim w klasycznych genach HLA. Geny HLA wykazują dużą tendencję do łączenia się w pary poszczególnych alleli w oddzielnych *loci*, częściej niż to wynika z przypadku, w związku z czym HLA-B27 jest genem wysoce polimorficznym [9]. Dotychczas zidentyfikowano już kilkaset jego podtypów. Dobrze zbadany związek został ustalony dla najczęściej występujących podtypów: HLA-B27:05, od którego wywodzą się inne podtypy, takie jak HLA-B27:02, HLA-B27:04, HLA-B27:07, występujące zależnie od rasy i położenia geograficznego u chorych na SpA [9]. Zrozumienie mechanizmu/mechanizmów za pomocą którego/których HLA-B27 wpływa na wystąpienie choroby z SpA obecnie stanowi wyzwanie. Proponuje się hipotezy dotyczące nieprawidłowości HLA-B27, gdzie dochodzi do aktywacji osi IL-23/IL-17. Przeprowadzone badania na modelach zwierzęcych bez HLA-B27 wskazują na istotną rolę IL-23, nadmiernie aktywującej limfocyty T CD4-/CD8- lub limfocyty T CD4+ Th17 w zapaleniu stawów kręgosłupa. Odkrycie to wskazuje na powiązanie HLA-B27 z SpA i potencjalnie może stanowić pewne wyjaśnienie występowania spondyloartropatii HLA-B27-ujemnej. W badaniach wykazujących skuteczność terapeutyczną IL-17 potwierdzono istotne znaczenie działania osi IL-23/IL-17 w patogenezie SpA [10]. Dysregulacja osi IL-17/23 oraz obecność limfocytów T gamma-delta, komórek limfoidalnych typu 3, neutrofilów, komórek tucznych, makrofagów i komórek MAIT w miejscach toczącego się procesu zapalnego u chorych na SpA zostały dobrze przebadane i udokumentowane w literaturze. Ostatnimi czasy pojawiły się dowody przemawiające za zaburzeniem równowagi cytotoksycznych limfocytów T CD8+ (CTL, ang. *cytotoxic T lymphocytes*) w patogenezie SpA. Udział limfocytów T CD8+ jest silnie związany z występowaniem polimorfizmów genów MHC klasy I oraz z wystąpieniem SpA, zwłaszcza że w aktywacji CTL pośredniczy proces rozpoznawania antygenów przez cząsteczki MHC klasy I [11]. Ponadto obecność antygeny HLA-B27 przyczynia się do wywołania dysbiozy drobnoustrojów jelitowych, co także stanowi ważny aspekt w patogenezie SpA [10].

2.2. Dysbioza przewodu pokarmowego

Wiele dostępnych danych na temat zaburzenia składu mikrobiomu u pacjentów z SpA wskazuje na istotne znaczenie dysbiozy w patogenezы spondyloartropatii. Przeprowadzone badania u większości pacjentów z SpA wykazały zmiany w składzie drobnoustrojów w przewodzie pokarmowym, co zostało powiązane z jelitowymi i ogólnoustrojowymi zaburzeniami immunologicznymi. Analiza metagenomu kału pacjentów z ZZSK nieleczonych farmakologicznie wykazała istnienie dodatkowo gatunków takich jak *Bacteroides coprophilus*, *Parabacteroides distasonis*, *Eubacterium siraeum*, *Acidaminococcus fermentans* i *Prevotella copri* we florze bakteryjnej ich jelit w porównaniu z osobami zdrowymi. Ujawniono także wspólną sygnaturę związaną z autoimmunizacją – w postaci powiązania występowania *Bacteroides fragilis* i systemu wydzielania typu III. Z kolei eksperymenty wykonywane *in vitro* wykazały wzrost ilości komórek produkujących interferon gamma (IFN- γ) za pomocą stymulacji peptydem bakteryjnym wydzielanym przez wymienione wyżej gatunki [12]. Inne badanie analizujące mikrobiotę pochodzącą z kału wykazało istotne zmniejszenie różnorodności flory bakteryjnej u pacjentów z SpA w porównaniu z osobami zdrowymi. Najważniejszy wynik badania dotyczył dwu- do trzykrotnego wzrostu ilości gatunku *Ruminococcus gnavus*, co korelowało z aktywnością choroby [13]. Z kolei w innym eksperymencie wykazano znaczącą różnicę w składzie drobnoustrojów u chorych na SpA łącznie z występowaniem lub bez współwystępowania zapalenia jelit. Podkreślono również znaczenie bakterii z rodzaju *Dialister*, będących potencjalnym markerem mikrobiologicznym, silnie korelującym z kliniczną manifestacją schorzenia [14]. Istniejące predyspozycje genetyczne pacjentów, zwłaszcza obecność allelu HLA-B27, sugerują ważne znaczenie w wystąpieniu zmian składu mikrobiomu jelit. Osoby HLA-B27-dodatnie obciążone są większym ryzykiem rozwoju ZZSK z uwagi na jego istotny wpływ na mikrobiom jelitowy. Zostało to udowodnione za pomocą badania profilowania 16S rRNA próbek kału i biopsji jelita u osób zdrowych, gdzie została wykazana znacząca różnica w składzie flory bakteryjnej zależna od obecności HLA-B27. Niemniej jednak skład mikrobiomu nie różnił się istotnie w próbkach osób HLA-B27-dodatnich w porównaniu do próbek osób HLA-B27-ujemnych [15]. U pacjentów z SpA antygen HLA-B27 może być przetwarzany i prezentowany na komórkach w postaci reaktywnego autopeptydu będącego w stanie zapoczątkować proces autoimmunizacji. Mimikra molekularna może przyczyniać się do utraty tolerancji immunologicznej organizmu na własne antygeny w momencie, gdy autopeptydy wywołują odpowiedź immunologiczną organizmu, która wcześniej została zainicjowana przez zakaźne drobnoustroje zawierające w swojej budowie peptydy o podobnej lub nawet identycznej sekwencji aminokwasowej, jaka występuje również w autopeptydach [16]. Dotychczas dobrze zbadany został związek reaktywności krzyżowej w przypadku zakażenia *Klebsiella*, zarówno na obce, jak i własne białka, u pacjentów z ZZSK. Istotny był również wzrost stężenia przeciwciał przeciwko *Klebsiella* w surowicy osób z ZZSK w porównaniu do osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz osób zdrowych. Sugeruje to kluczowy związek pomiędzy występowaniem tej bakterii i pacjentami HLA-B27-dodatnimi z ZZSK [16].

3. IBD

Nieswoiste zapalenia jelit, do których zaliczamy chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD, ang. *Crohn's Disease*) i wrzodziejące zapalenie jelit (UC, ang. *ulcerative colitis*), są przewlekłymi i idiopatycznymi chorobami zapalnymi przewodu pokarmowego o progresywnym charakterze [17-19]. Zmiany zapalne błony śluzowej jelit w IBD objawiają się bólami brzucha, biegunką, krwawymi stolcami i utratą masy ciała, do czego przyczynia się infiltracja neutrofilii i makrofagów produkujących cytokiny, wolne rodniki i enzymy proteolityczne [20]. CD charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem o charakterze ziarniniakowym z nieciągłymi zmianami obejmującymi różne części jelita, zwłaszcza okrężnice i jelito kręte, często powikłanymi niedrożnością, zwężeniem bądź przetoką [18]. Z kolei dla UC charakterystyczne jest zapalenie błony śluzowej rozciągające się od odbytnicy w kierunku okrężnicy, bez powikłań, jakie mają miejsce w przypadku UC [19]. U około 25-40% pacjentów z IBD występują objawy pozajelitowe obejmujące głównie stawy, ale również oczy, skórę i drogi wątrobowo-żółciowe [17, 21]. Pomimo istotnych różnic w obrazie klinicznym na patogenezę obu podtypów IBD składają się podobne czynniki ryzyka, w tym predyspozycje genetyczne, jak również zmiany w mikrobiomie jelitowym, które pociągają za sobą zmiany w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego [22].

3.1. Patogeneza IBD

3.1.1. Predyspozycje genetyczne

Podobnie jak w przypadku SpA, występowanie chorób IBD jest częste w rodzinie, z tym że determinujący komponent dziedziczny wydaje się silniej działać w przypadku CD aniżeli w UC [23, 24]. Względne ryzyko rozwoju nieswoistych zapaleń jelit u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z IBD może być nawet pięciokrotnie wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi [25, 26]. Przeprowadzone badania u pacjentów z wczesnym początkiem IBD pomogły ustalić warianty genetyczne prowadzące do wystąpienia nieswoistych zapaleń jelit [27, 28]. Pierwszym genem, który powiązano z wystąpieniem IBD był NOD2, rozpoznający dipeptyd muramylowy – MDP, będący produktem peptydoglikanu [29]. NOD2 moduluje wrodzoną i adaptacyjną odpowiedź immunologiczną organizmu, a także pełni ważną rolę w utrzymaniu hemostazy błony śluzowej [29]. Mutacje w obrębie NOD2 oraz występowanie polimorfizmów w genie ATG16L1 ujawniły znaczenie procesu autofagocytozy jako istotnego w IBD [30-32]. Ważną rolę przypisuje się również szlakowi sygnalizacji IL-23 w wystąpieniu CD, będącego celem działania terapeutyków w leczeniu tej choroby [33, 34]. Stymulacja przez bakterie wraz z mutacjami w genie NOD2 zostały powiązane z większą podatnością na zapalenie jelit. Przeprowadzone badania u homozygotycznych pacjentów z CD, u których zdiagnozowano mutację w obrębie NOD2, wykazały nieprawidłową rekrutację neutrofilii regulowaną przez IL-8 i NOD2 oraz defekty w reakcjach krzyżowych pomiędzy NOD2 i receptorem TLR, co wpłynęło na dysfunkcje bariery jelitowej, jak również na dysregulację odporności wrodzonej i zapoczątkowanie procesu zapalnego [35]. Inne badanie wykazało, że mutacja NOD2 hamuje ekspresję IL-10, sugerując funkcjonalny wpływ na produkcję cytokin przeciwzapalnych [36]. W warunkach fizjologii NOD2 ulega ekspresji głównie w komórkach Panetha, które odpowiadają za wytwarzanie defensyn o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Produkt ekspresji NOD2 stymuluje odpowiedź immunologiczną

organizmu po rozpoznaniu składników ściany komórkowej bakterii. U chorych z mutacjami NOD2 stwierdzono zwiększoną liczbę drobnoustrojów przylegających do błony śluzowej jelit. Analizy genetyczne NOD2 powiązały określone *loci* związane z rozregulowaną odpowiedzią immunologiczną jelit na komensale jelitowe z rozwojem IBD [37].

3.1.2. Dysbioza przewodu pokarmowego

Nieswoiste zapalenia jelit związane są z dysbiozą przewodu pokarmowego, lecz nie zidentyfikowano pojedynczego drobnoustroju bądź charakterystycznych zmian w mikrosrodowisku jelitowym przyczyniających się do wystąpienia choroby. Przypuszcza się, że dysbioza jelit może być związana z patogenezą IBD poprzez utratę symbiotycznych drobnoustrojów bądź przez wzrost patobiontów, które stają się patologiczne u osób predysponowanych genetycznie w obecności danego bodźca srodowiskowego. Pomimo nieco rozbieżnych wyników wiele badań opartych na sekwencjonowaniu i analizie mikrobiologicznej wykazało zmniejszenie bioróżnorodności w srodowisku jelit oraz zmniejszenie ilości bakterii należących do taksonów *Firmicutes* i *Bacteroidetes* u pacjentów z IBD [38-44]. Badania przeprowadzane na próbkach pochodzących z biopsji jelita krętego i odbytnicy nowo zdiagnozowanych pacjentów z CD wykazały zwiększoną liczebność *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* i *Fusobacteriaceae* oraz zmniejszoną liczebność *Bacteroidales* i *Clostridia* [41]. Badacze Jossens i wsp. zaobserwowali wzrost liczebności *Ruminococcus gnavus* i zmniejszoną liczebność gatunków *Bifidobacterium adolescentis*, *Dialister invisus*, *Faecalibacterium prausnitzii* u pacjentów z CD [45]. Nowsze badanie, przeprowadzone u 132 pacjentów z IBD, wykazało funkcjonalną dysbiozę w mikrobiomie jelitowym w okresie zaostrzeń choroby wraz z upośledzoną transkrypcją drobnoustrojów, a także wzrost liczebności fakultatywnych beztlenowców kosztem zmniejszenia ilości obligatoryjnych beztlenowców [46]. Powszechnie u pacjentów z IBD w porównaniu do osób zdrowych występuje zwiększona liczba bakterii z rodzaju *Proteobacteria*, takich jak *Enterobacteriaceae* [47, 48]. Różnice w składzie mikrobioty zostały udokumentowane nawet pomiędzy członkami rodziny, w tym bliźniakami, z których jedno choruje na IBD, a drugie nie. Może to sugerować, że dysbioza jest związana przede wszystkim ze stanem chorobowym, a nie z czynnikami genetycznymi lub srodowiskowymi [45, 49].

4. SpA i IBD

Badania epidemiologiczne wykazują silną korelację między występowaniem IBD i SpA. ASAS (ang. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*) podkreśla częstość występowania i znaczenie nieswoistych zapaleń jelit w SpA i włączyło współistniejące IBD jako kryterium klasyfikacyjne. SpA są związane z makroskopowym (endoskopowym) i mikroskopowym (histologicznym) zapaleniem przewodu pokarmowego [50]. Nieswoiste zapalenia jelit nie są rzadkością w ZZSK, a ich częstość występowania waha się od 6% do 14% [51]. Pomimo klinicznej manifestacji IBD obserwowanej u mniej niż 15% pacjentów, szacuje się, że klinicznie nieme makroskopowe i mikroskopowe zapalenie jelit występuje u około 60% pacjentów z SpA, a u od 5% do 20% z nich choroba Leśniowskiego-Crohna może się rozwinąć w ciągu 5 lat. Wystąpienie mikroskopowego zapalenia jelit w SpA jest zależne od wieku, płci, początku choroby w młodym wieku, jak również od progresji choroby, stwierdzenia radiologicznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, wysokiej aktywności choroby ocenianej za

pomocą BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) oraz ograniczonej ruchomości kręgosłupa mierzonej za pomocą wskaźnika metrologicznego ZZSK [51]. Wyższe wyniki wskaźników oceny choroby, BASDAI oraz BASMI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), są wyłącznie niezależnymi czynnikami predykcyjnymi mikroskopowego zapalenia przewodu pokarmowego. Pomędzy objawami klinicznymi u pacjentów a zapaleniem przewodu pokarmowego istnieją pewne rozbieżności, a ponadto występujące zmiany makroskopowe często są bezobjawowe. Zjawisko to określono jako „nieme/ciche IBD”, niemniej jednak terminologia ta jest myląca z uwagi na brak wystarczających dowodów wykazujących, że bezobjawowe zmiany zapalne w przewodzie pokarmowym poprzedzają wystąpienie jawnego IBD [50].

4.1. Mechanizmy patogenezy SpA i IBD

Istnieje kilka badań, w których udokumentowano wspólne mechanizmy patogenezy łączące IBD i SpA. W przeprowadzonych eksperymentach z wykorzystaniem limfocytów T, uzyskanych z okrężnicy pacjentów z ZZSK i płynu maziowego chorych na SpA, wykazano wzrost ekspresji integryny $\alpha E\beta 7$ przez śródnabłonkowe limfocyty T w błonie śluzowej jelit, wiążącej się z E-kadheryną prezentowaną na komórkach nabłonka jelit [52, 53]. Równocześnie zaobserwowano wzrost ekspresji cząsteczek E-kadheryny w jelitach u pacjentów z SpA z subklinicznym zapaleniem jelit i IBD [52-55]. Inne badanie wykazało zwiększoną liczebność makrofagów prezentujących białko CD163 w błonie śluzowej jelit pacjentów z IBD, ale bez SpA, jak również w płynie maziowym i jelitach pacjentów z SpA [54, 56, 57]. Eksperymenty prowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że długa ekspozycja na prozapalny TNF- α może prowadzić do wystąpienia IBD i SpA [58], a w późniejszym okresie sugerowano, że wspólnym celem działania tego białka mogą być miofibroblasty jelitowe i fibroblasty błony maziowej [53, 59].

4.1.1. Współwystępowanie SpA i IBD

Do tej pory postawiono dwie hipotezy tłumaczące wystąpienie SpA u chorych na IBD. Obie hipotezy obejmują dysbiozę przewodu pokarmowego, jak i migrację limfocytów jelitowych do stawu [60, 61]. Przede wszystkim zmiany w mikrobiomie przewodu pokarmowego zostały powiązane z wystąpieniem SpA, a jedno z ważniejszych odkryć dotyczyło zmniejszenia liczebności bakterii z gatunku *Faecalibacterium prausnitzii* w stolcu pacjentów z ZZSK [62-64]. Istotne również było wykazanie zwiększonej liczby bakterii z rodzaju *Dialister* w biopsjach okrężnicy i jelita krętego u pacjentów z ZZSK, co zostało skorelowane ze wskaźnikiem aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ASDAS, ang. *ankylosing spondylitis disease activity score*) [62, 64]. Z kolei bakterie z gatunku *Ruminococcus gnavus* w kale pacjentów z ZZSK powiązano z innym wskaźnikiem aktywności choroby – BASDAI [14, 62, 65]. W starszych eksperymentach wykazano występowanie w stawach *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* i *Salmonella typhimurium* bądź antygenów tych bakterii u pacjentów z ZZSK [66-68]. Istotę mikrobiomu w SpA podkreślają także dane z badań prowadzonych na modelach zwierzęcych, m.in. na transgenicznym szczurach HLA-B27-dodatnich, u których zapalenie stawów i jelita grubego ulegają złagodzeniu w warunkach jałowych [62, 69], co sugeruje, że procesy zapalne toczące się w obu lokalizacjach są zależne od obecności bakterii w przewodzie pokarmowym i podkreśla znaczenie mimikry antygenowej oraz autoimmunizacji [61, 66].

Druga hipoteza opiera się na badaniach eksperymentalnych wykazujących, że limfocyty T pochodzenia jelitowego, uprzednio aktywowane przez antygeny, migrują do stawu i w konsekwencji rozpoczynają proces zapalny [53, 60, 61]. W procesie zapalnym, stymulowanym przez cytokiny prozapalne, dochodzi do pewnych zaburzeń w układzie naczyniowym błony śluzowej, takich jak rozszerzenie naczyń, przekrwienie i zwiększona przepuszczalność, co pociąga za sobą nadmierne „przechodzenie” leukocytów poza naczynia krwionośne. Dodatkowo nieprawidłowe wzorce ekspresji cząsteczek adhezyjnych, receptorów i cytokin prozapalnych przyczyniają się do zmian szlaków migracji krwinek białych [54]. Istotną rolę w ukierunkowaniu limfocytów do przewodu pokarmowego odgrywają integryny $\alpha 4\beta 7$ i $\alpha E\beta 7$ oraz śluzówkowy receptor naczyniowy MadCAM-1. Różne populacje krwinek białych pochodzące ze stanu zapalnego w obrębie jelit mogą wiązać się z naczyniami zlokalizowanymi w stawach, wykorzystując cząsteczki adhezyjne, do których należą integryny $\alpha E\beta 7$, naczyniowe białko adhezyjne-1 (VAP-1) i wewnątrzkomórkowa cząsteczka adhezyjna-1 (ICAM-1/CD54) [66, 70]. Z kolei za śluzówkowym pochodzeniem limfocytów T przemawia zwiększenie ich ilości z ekspresją integryny $\alpha E\beta 7$, niemniej potwierdzenie tej teorii wymaga dalszych badań [53]. Jednak naukowcy, biorąc pod uwagę dysbiozę przewodu pokarmowego i zespół nieszczelnego jelita, stawiają hipotezę istnienia osi jelitowo-stawowej [50, 71].

4.1.2. Mechanizm działania osi jelitowo-stawowej

W celu zrozumienia działania osi jelitowo-stawowej proponuje się mechanizm oparty na działaniu osi IL-23/IL-17, występujący w zapaleniu jelit i skutkujący uszkodzeniem stawów przez komórki układu immunologicznego. W pierwszej kolejności rozpoczynają się zmiany w jelitach polegające na upośledzeniu funkcji i struktury bariery jelitowej, co przekłada się na zmianę gęstości połączeń ścisłych i zwiększenie przepuszczalności, prowadząc do przedostawania się cząsteczek pochodzenia bakteryjnego bądź ich produktów do krążenia. Do modulatorów przepuszczalności jelit należy zonulina, ulegająca nadmiernej ekspresji, co wiąże się z uszkodzeniem bariery śluzówkowej i naczyniowej jelit. Dodatkowo zwiększoną przepuszczalność jelit mogą powodować zaburzenia w ilości i różnorodności składu mikrobiomu jelitowego. W tym przypadku bakterie jelitowe oraz ich metabolity wpływają na mechanizmy odpornościowe jelit, w czym pośredniczy działanie osi IL-23/IL-17. Po rozpoznaniu zmienionego składu mikrobiomu aktywowane komórki zaczynają produkować IL-23 i IL-17. IL-23 wpływa na różnicowanie się komórek Th17, ILC3 oraz MAIT, co z kolei przyczynia się do zwiększenia stężenia IL-17. IL-17, działając jako mediator stanu zapalnego, stymuluje produkcję cytokin przez komórki Th1 oraz inne cytokiny prozapalne. Równocześnie IL-17 stymuluje produkcję metaloproteinaz i chemokin przez makrofagi, komórki nabłonkowe, komórki śródbłonka i fibroblasty, prowadząc do zapoczątkowania i utrzymania stanu zapalnego. Produkcja IL-17 może być spowodowana przez komórki T $\gamma\delta$ i iNKT poprzez rozpoznanie antygenów drobnoustrojów. Jednocześnie wydzielanie TNF- α uwarunkowane jest rekrutacją makrofagów do miejsca toczącego się procesu zapalnego. Ponadto komórki Th17, ILC3, MAIT i IL-17 mogą migrować przez barierę jelitową do krwioobiegu, a następnie do miejsc objętych stanem zapalnym, takich jak stawy osiowe lub obwodowe. Przeprowadzone badania wykazały udział cząsteczek adhezyjnych, takich jak integryny, przyczyniających się do migracji komórek immunokompetentnych z błony śluzowej jelit do stawów, jak to np. miało miejsce w przypadku wyizolowania

komórek MAIT z płynu maziowego pacjentów z ZZSK. Komórkami wykazującymi ekspresję integryn są limfocyty T, które proliferują w stawie objętym zapaleniem, a integryna $\alpha 4\beta 7$ promuje migrację limfocytów T z jelita do błony maziowej. Zatem prawdopodobnie w naczyniach krwionośnych zachodzi inicjacja kaskady IL-17, a następnie migracja i rekrutacja komórek układu odpornościowego do stawów [72]. Warte uwagi są również dowody badawcze potwierdzające skuteczność obecnie stosowanych środków terapeutycznych w leczeniu IBD. Badania dotyczące mechanizmu działania osi jelitowo-stawowej wykazują bardziej precyzyjne działanie modyfikujących chorobę biologicznych leków przeciwreumatycznych (bDMARDs, ang. *biological disease-modifying anti-rheumatic drugs*) w porównaniu do innych typów DMARD, takich jak tradycyjne DMARD, konwencjonalne syntetyczne (csDMARDs) czy ukierunkowane syntetyczne (tsDMARDs). Dla pacjentów z IBD zalecanym leczeniem jest stosowanie bDMARDs i tsDMARDs, nawet w trakcie leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, będących lekami pierwszego wyboru w leczeniu farmakologicznym SpA [72].

5. Podsumowanie

Spondyloartropatie zapalne i nieswoiste zapalenia jelit stanowią heterogenną grupę schorzeń, w których istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, środowiskowe oraz dysbioza przewodu pokarmowego. W dalszym ciągu związek pomiędzy współwystępowaniem zapalenia jelit a spondyloartropatią zapalną nie jest do końca wyjaśniony. W ostatnich latach mikrobiota jelitowa stała się głównym przedmiotem badań nad patogenezą SpA i IBD. Oprócz zmniejszenia różnorodności drobnoustrojów jelitowych, zarówno w przypadku IBD jak i SpA, wykazano wzrost liczebności bakterii z gatunku *Ruminococcus gnavus*, zmniejszenie liczebności bakterii z gatunku *Faecalibacterium prausnitzii*, a także podkreślono istotne znaczenie bakterii z rodzaju *Dialister*. Wyniki badań dowodzą, że dysbioza, czyli zaburzony skład mikrobioty jelitowej, może modulować czynniki genetyczne predysponujące do wystąpienia chorób z SpA i IBD, a także zaburzać działanie układu odpornościowego. Wykonywanie eksperymentów opartych na najnowszych technologiach sekwencjonowania pozwoliłoby na dokładniejsze określenie wpływu mikrobioty na homeostazę organizmu człowieka. Niemniej jednak nieswoiste zapalenia jelit związane są z dysbiozą przewodu pokarmowego, co w konsekwencji może prowadzić do wystąpienia chorób z grupy spondyloartropatii. Nadal kwestią budzącą duże zainteresowanie badaczy pozostaje to, czy dysbioza jelitowa występująca u chorych na SpA przyczynia się do rozwoju schorzenia, a także czy stanowi efekt uboczny przewlekłego stanu zapalnego. Hipoteza istnienia osi jelitowo-stawowej, przedstawionej na zasadzie działania osi IL-23/17, budzi duże zainteresowanie wśród naukowców i mogłaby tłumaczyć współwystępowanie IBD i SpA u chorych. Identyfikacja mechanizmów, za pomocą których dysbioza przewodu pokarmowego może przyczynić się do rozwoju IBD i/lub SpA, mogłaby stanowić przesłankę do opracowania nowych schematów terapeutycznych mających na celu zahamowanie rozwoju chorób oraz przywrócenie optymalnego standardu życia osób chorych.

Literatura

1. Ehrenfeld M., *Spondyloarthropathies*, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 26(1), 2012, s.135-145.
2. Kataria R.K., Brent L.H., *Spondyloarthropathies*, American Family Physician, 69, 2004, s. 2853-2860.

3. Van der Linden S., Brown M., Kenna T., Maksymowych W., Robinson P., *Ankylosing spondylitis*, [w:] Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E., McInnes I.B., O'Dell J.R. (red.), *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*, Elsevier, Philadelphia 2017, s. 1256-1279.
4. Wollheim F.A., *Enteropathic arthritis*, [w:] Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E., McInnes I.B., O'Dell J.R. (red.), *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*, Elsevier, Philadelphia, 2017, s. 1309-1328.
5. Holden W., Orchard T., Wordsworth P., *Enteropathic arthritis*, *Rheumatic Disease Clinics*, 29, 2003, s. 513-530.
6. Larsen S., Bendtzen K., Nielsen O.H., *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management*, *Annals of Medicine*, 42(2), 2010, s. 97-114.
7. Carubbi F., Alunno A., Viscido A., Baraliakos X., Mariani F.M., Di Ruscio E., Altieri P., Ferri C., *SpA plus IBD or IBD plus SpA: Does commutative property apply?* *Autoimmunity Review*, 22(10), 2023, s. 103443.
8. Costantino F., Breban M., Garchon H.J., *Genetics and functional genomics of spondyloarthritis*, *Frontiers in Immunology*, 9, 2018, s. 2933.
9. Breban M., Costantino F., André C., Chiocchia G., Garchon H.J., *Revisiting MHC genes in spondyloarthritis*, *Current Rheumatology Reports*, 17, 2015, s. 1-10.
10. Colbert R.A., Navid F., Gill T., *The role of HLA-B*27 in spondyloarthritis*, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 31(6), 2017, s. 797-815.
11. Tang M., Inman R.D., *Recent advances on the role of cytotoxic T lymphocytes in the pathogenesis of spondyloarthritis*, *Seminars in Immunopathology*, 43, 2021, s. 255-264.
12. Mauro D., Ciccia F., *Gut dysbiosis in spondyloarthritis: cause or effect?* *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 33(6), 2019, s. 101493.
13. Qaiyum Z., Lim M., Inman R.D., *The gut-joint axis in spondyloarthritis: immunological, microbial and clinical insights*, *Seminars in Immunopathology*, 43(2), 2021, s. 173-192.
14. Breban M., Tap J., Leboime A., Said-Nahal R., Langella P., Chiocchia G., Furet J.P., Sokol H., *Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(9), 2017, s. 1614-1622.
15. Asquith M., Sternes P.R., Costello M.E., Karstens L., Diamond S., Martin T.M., Li Z., Marshall M.S., Spector T.D., Cao K.A., Rosenbaum J.T., Brown M.A., *HLA alleles associated with risk of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis influence the gut microbiome*, *Arthritis & Rheumatology*, 71(10), 2019, s. 1642-1650.
16. Yang K.L., Lejeune A., Chang G., Scher J.U., Koralov S.B., *Microbial-derived antigens and metabolites in spondyloarthritis*, *Seminars in Immunopathology*, 43(2), 2021, s. 163-172.
17. Abraham C., Cho J.H., *Inflammatory bowel disease*, *New England Journal of Medicine*, 361, 2009, s. 2066-2078.
18. Torres J., Mehandru S., Colombel J.F., Peyrin-Biroulet L., *Crohn's disease*, *Lancet*, 389, 2017, s. 1741-1755.
19. Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B., Peyrin-Biroulet L., Colombel J.F., *Ulcerative colitis*, *Lancet*, 389, 2017, s. 1756-1770.
20. Guan Q., *A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease*, *Journal of Immunology Research*, 2019, 2019, 7247238.
21. Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M., Lakatos P.L., Navarini A., Rogler G., *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*, *Inflammatory Bowel Diseases*, 21, 2015, s. 1982-1992.
22. Lee S.H., Kwon J.E., Cho M.L., *Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease*, *Intestinal Research*, 16(1), 2018, s. 26-42.
23. Xavier R.J., Podolsky D.K., *Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease*, *Nature*, 448(7152), 2007, s. 427-434.

24. Spehlmann M.E., Begun A.Z., Burghardt J., Lepage P., Raedler A., Schreiber S., *Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study*, *Inflammatory Bowel Diseases*, 14(7), 2008, s. 968-976.
25. Orholm M., Munkholm P., Langholz E., Nielsen O.H., Sorensen T.I., Binder V., *Familial occurrence of inflammatory bowel disease*, *New England Journal of Medicine*, 324(2), 1991, s. 84-88.
26. Tysk C., Lindberg E., Jarnerot G., Floderus-Myrhed B., *Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking*, *Gut*, 29(7), 1988, s. 990-996.
27. Ruemmele F.M., El Khoury M.G., Talbotec C., Maurage C., Mougnot J.F., Schmitz J., Goulet O., *Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life*, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 43(5), 2006, s. 603-609.
28. Bianco A.M., Zanin V., Girardelli M., Magnolato A., Martelossi S., Tommasini A., Marcuzzi A., Crovella S., *A common genetic background could explain early-onset Crohn's disease*, *Medical Hypotheses*, 78(4), 2012, s. 520-522.
29. Shaw M.H., Kamada N., Warner N., Kim Y.G., Nunez G., *The ever-expanding function of NOD2: autophagy, viral recognition, and T cell activation*, *Trends in Immunology*, 32(2), 2011, s. 73-79.
30. Kuballa P., Huett A., Rioux J.D., Daly M.J., Xavier R.J., *Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant*, *PLoS One*, 3(10), 2008, s. 3391.
31. Travassos L.H., Carneiro L.A., Ramjeet M., Hussey S., Kim Y.G., Magalhaes J.G., Yuan L., Soares F., Chea E., Le Bourhis L., Boneca I.G., Allaoui A., Jones N.L., Nunez G., Girardin S.E., Philpott D.J., *Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry*, *Nature Immunology*, 11(1), 2010, s. 55-62.
32. Cooney R., Baker J., Brain O., Danis B., Pichulik T., Allan P., Ferguson D.J., Campbell B.J., Jewell D., Simmons A., *NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation*, *Nature Medicine*, 16(1), 2010, s. 90-97.
33. Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R., Rioux J.D., Silverberg M.S., Daly M.J., Steinhart A.H., Abraham C., Regueiro M., Griffiths A., Dassopoulos T., Bitton A., Yang H., Targan S., Wu Datta L., Kistner E.O., Schumm L.P., Lee A.T., Gregersen P.K., Barmada M.M., Rotter J.I., Nicolae D.L., Cho J.H., *A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene*, *Science*, 314(5804), 2006, s. 1461-1463.
34. Sandborn W.J., Feagan B.G., Fedorak R.N., Scherl E., Fleisher M.R., Katz S., Johans J., Blank M., Rutgeerts P., Ustekinumab Crohn's Disease Study Group, *A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease*, *Gastroenterology*, 135(4), 2008, s. 1130-1141.
35. Lin Z., Hegarty J.P., John G., Berg A., Wang Z., Sehgal R., Pastor D.M., Wang Y., Harris III L.R., Poritz L.S., Schreiber S., Koltun W.A., *NOD2 mutations affect muramyl dipeptide stimulation of human B lymphocytes and interact with other IBD-associated genes*, *Digestive Diseases and Sciences*, 58, 2013, s. 2599-2607.
36. Noguchi E., Homma Y., Kang X., Netea M.G., Ma X., *A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1*, *Nature Immunology*, 10, 2009, s. 471-479.
37. Lane E.R., Zisman T.L., Suskind D.L., *The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights*, *Journal of Inflammation Research*, 10, 2017, s. 63-73.
38. Frank D.N., Robertson C.E., Hamm C.M., Kpadeh Z., Zhang T., Chen H., Zhu W., Sartor R.B., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R., Li E., *Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases*, *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(1), 2011, s. 179-184.

39. Morgan X.C., Tickle T.L., Sokol H., Gevers D., Devaney K.L., Ward D.V., Reyes J.A., Shah S.A., LeLeiko N., Snapper S.B., Bousvaros A., Korzenik J., Sands B.E., Xavier R.J., Huttenhower C., *Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment*, *Genome Biology*, 13(9), 2012.
40. Li J., Butcher J., Mack D., Stintzi A., *Functional impacts of the intestinal microbiome in the pathogenesis of inflammatory bowel disease*, *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(1), 2015, s. 139-153.
41. Gevers D., Kugathasan S., Denson L.A., Vazques-Baeza Y., Treuren W.V., Ren B., Schwager E., Knights D., Song S.J., Yassour M., Morgan X.C., Kostic A.D., Chongwei L., Gonzalez A., McDonald D., Haberman Y., Walters T., Baker S., Rosh J., Stephens M., Heyman M., Markowitz J., Baldassano R., Griffiths A., Sylvester F., Mack D., Kim S., Crandall W., Hyams J., Huttenhower C., Knight R., Xavier R.J., *The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease*, *Cell Host Microbe*, 15(3), 2014, s. 382-392.
42. Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R., *Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(34), 2007, s. 13780-13785.
43. Ott S.J., Musfeldt M., Wenderoth D.F., Hampe J., Brant O., Folsch U.R., Timmis K.N., Schreiber S., *Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease*, *Gut*, 53(5), 2004, s. 685-693.
44. Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L., Nalin R., Jarrin C., Chardon P., Marteau P., Roca J., Dore J., *Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach*, *Gut*, 55(2), 2006, s. 205-211.
45. Joossens M., Huys G., Cnockaert M., De Preter V., Verbeke K., Rutgeerts P., Vandamme P., Vermeire S., *Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives*, *Gut*, 60, 2011, s. 631-637.
46. Lloyd-Price J., Arze C., Ananthkrishnan A.N., Schirmer M., Avila-Pacheco J., Poon T.W., Andrews E., Ajami N.J., Bonham K.S., Brislawn C.J., Casero D., Courtney H., Gonzalez A., Graeber T.G., Hall A.B., Lake K., Landers C.J., Mallick H., Plichta D.R., Prasad M., Rahnavaard G., Sauk J., Shungin D., Vazquez-Baeza Y., White R.A. III, IBDMDB Investigators, Braun J., Denson L.A., Jansson J.K., Knight R., Kugathasan S., McGovern D.P., Petrosino J.F., Stappenbeck T.S., Winter H.S., Clish C.B., Franzosa E.A., Vlamakis H., Xavier R.J., Huttenhower C., *Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases*, *Nature*, 569, 2019, s. 655-662.
47. Seksik P., Rigottier-Gois L., Gramet G., Sutren M., Pochart P., Marteau P., Jian R., Dore J., *Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon*, *Gut*, 52, 2003, s. 237-242.
48. Baumgart M., Dogan B., Rishniw M., Weitzman G., Bosworth B., Yantiss R., Orsi R.H., Wiedmann M., McDonough P., Kim S.G., Berg D., Schukken Y., Scherl E., Simpson K.W., *Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive Escherichia coli of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum*, *ISME J*, 1, 2007, s. 403-418.
49. Willing B.P., Dicksved J., Halfvarson J., Andersson A.F., Lucio M., Zheng Z., Jarnerot G., Tysk C., Jansson J.K., Engstrand L., *A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes*, *Gastroenterology*, 139, 2010, s. 1844-1854.
50. Di Jiang C., Raine T., *IBD considerations in spondyloarthritis*, *Therapeutic in Advance Musculoskeletal Diseases*, 12, 2020.
51. Fragoulis G.E., Liava C., Daoussis D., Akriviadis E., Garyfallos A., Dimitroulas T., *Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment*, *World Journal of Gastroenterol*, 25(18), 2019, s. 2162-2176.

52. Asquith M., Elewaut D., Lin P., Rosenbaum J.T., *The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis*, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 28, 2014, s. 687-702.
53. Jacques P., Elewaut D., *Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis*, Mucosal Immunology, 1, 2008, s. 364-371.
54. Brakenhoff L.K., Van Der Heijde D.M., Hommes D.W., Huizinga T.W., Fidler H.H., *The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases*, Journal of Crohn's and Colitis, 4, 2010, s. 257-268.
55. Demetter P., Baeten D., De Keyser F., De Vos M., Van Damme N., Verbruggen G., Vermeulen S., Mareel M., Elewaut D., Mielants H., Veys E.M., Cuvelier C.A., *Subclinical gut inflammation in spondyloarthropathy patients is associated with upregulation of the E-cadherin/catenin complex*, Annals of the Rheumatic Diseases, 59, 2000, s. 211-216.
56. Baeten D., Demetter P., Cuvelier C.A., Kruithof E., Van Damme N., De Vos M., Veys E.M., De Keyser F., *Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthropathy*, The Journal of Pathology, 196, 2002, s. 343-350.
57. Demetter P., De Vos M., Van Huysse J.A., Baeten D., Ferdinande L., Peeters H., Mielants H., Veys E.M., De Keyser F., Cuvelier C.A., *Colon mucosa of patients both with spondyloarthritis and Crohn's disease is enriched with macrophages expressing the scavenger receptor CD163*, Annals of the Rheumatic Diseases, 64, 2005, s. 321-324.
58. Kontoyiannis D., Pasparakis M., Pizarro T.T., Cominelli F., Kollias G., *Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies*, Immunity, 10, 1999, s. 387-398.
59. Armaka M., Apostolaki M., Jacques P., Kontoyiannis D.L., Elewaut D., Kollias G., *Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases*, The Journal of Experimental Medicine, 205, 2008, s. 331-337.
60. Arvikar S.L., Fisher M.C., *Inflammatory bowel disease associated arthropathy*, Current Reviews in Musculoskeletal Medicine, 4, 2011, s. 123-131.
61. Sheth T., Pitchumoni C.S., Das K.M., *Management of musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease*, Gastroenterology Research and Practice, 2015, 2015, 387891.
62. Gilis E., Mortier C., Venken K., Debusschere K., Vereecke L., Elewaut D., *The role of the microbiome in gut and joint inflammation in psoriatic arthritis and spondyloarthritis*, The Journal of Rheumatology Supplement, 94, 2018, s. 36-39.
63. Stoll M.L., Kumar R., Morrow C.D., Lefkowitz E.J., Cui X., Genin A., Cron R.Q., Elson C.O., *Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis*, Arthritis Research & Therapy, 16, 2014, s. 486.
64. Tito R.Y., Cypers H., Joossens M., Varkas G., Van Praet L., Glorieus E., Van den Bosch F., De Vos M., Raes J., Elewaut D., *Brief report: Dialister as a microbial marker of disease activity in spondyloarthritis*, Arthritis & Rheumatology, 69, 2017, s. 114-121.
65. Vereecke L., Elewaut D., *Spondyloarthropathies: Ruminococcus on the horizon in arthritic disease*, Nature Review Rheumatology 2017, 13: s. 574-576.
66. Fantini M.C., Pallone F., Monteleone G., *Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondylarthropathies*, World Journal of Gastroenterology, 2009, 15, s. 2472-2478.
67. Granfors K., Jalkanen S., Lindberg A.A., Mäki-Ikola O., Von Essen R., Lahesmaa-Rantala R., Isomäki H., Saario R., Arnold W.J., Toivanen A., *Salmonella lipopolysaccharide in synovial cells from patients with reactive arthritis*. The Lancet, 1990, 335: s. 685-688.
68. Granfors K., Jalkanen S., Von Essen R., Lahesmaa-Rantala R., Isomäki O., Pekkola-Heino K., Merilähti-Palo R., Saario R., Isomäki H., Toivanen A., *Yersinia antigens in synovial-fluid*

- cells from patients with reactive arthritis*, The New England Journal of Medicine, 1989, 320, s. 216-221.
69. Taurog J.D., Richardson J.A., Croft J.T., Simmons W.A., Zhou M., Fernández-Sueiro J.L., Balish E., Hammer R.E., *The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats*, The Journal of Experimental Medicine, 1994, 180, s. 2359-2364.
70. Salmi M., Jalkanen S., *Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules*, The Journal of Immunology, 2001, 166, s. 4650-4657.
71. De Sire A., De Sire R., Petito V., Masi L., Cisari C., Gasbarrini A., Scaldaferrri F., Invernizzi M., *Gut-Joint Axis: The Role of Physical Exercise on Gut Microbiota Modulation in Older People with Osteoarthritis*, Nutrients, 2020, 12(2): s. 574.
72. Lyu X., Chen J., Gao X., Yang J., *Emerging story of gut dysbiosis in spondyloarthropathy: From gastrointestinal inflammation to spondyloarthritis*, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: s. 973563.

Aktualne spostrzeżenia dotyczące wybranych aspektów patogenezы spondyloartropatii zapalnej i nieswoistego zapalenia jelit

Streszczenie

Spondyloartropatie zapalne (SpA, ang., *Spondyloarthropathies*) i nieswoiste zapalenia jelit (IBD, ang., *Inflammatory Bowel Diseases*) należą do chorób o podłożu autoimmunologicznym, w których główną rolę przypisywano czynnikom genetycznym i środowiskowym, a aktualnie jako jedną z ważniejszych przyczyn stawia się dysbiozę przewodu pokarmowego. Patogeneza obu schorzeń nie jest w pełni wyjaśniona. Obecnie wiadomo, że zarówno w przypadku SpA jak i IBD dochodzi do zaburzeń w składzie mikrobiomu jelitowego, przede wszystkim do zmniejszenia różnorodności flory jelitowej. Najbardziej przybliżone wyniki badań w IBD i SpA dotyczyły zmniejszenia liczebności bakterii z gatunku *Faecalibacterium prausnitzii* i zwiększenia liczebności bakterii z gatunku *Ruminococcus gnavus*. W przypadku SpA, nieswoiste zapalenia jelit mogą występować w postaci poza szkieletowych objawów choroby, a równocześnie w IBD dolegliwości stawowe stanowią jedną z częstszych manifestacji pozajelitowych schorzenia. Z tego względu, naukowcy domniemają o istnieniu osi jelitowo-stawowej. Hipoteza osi jelitowo-stawowej łączy dysbiozę przewodu pokarmowego z nieprawidłową rekrutacją limfocytów T do błony maziowej stawów, na co składają się zwiększona przepuszczalność błony śluzowej jelit oraz mimikra antygenowa prowadząca do utarty tolerancji organizmu na własne antygeny i autoimmunizacji. Niemniej jednak, hipoteza ta wymaga dalszego testowania, a potwierdzenie tej koncepcji mogłoby być wartościowym odkryciem w diagnostyce jak i terapii obu chorób. Celem pracy jest przedstawienie wybranych aspektów patogenezы SpA i IBD, w tym koncepcji osi jelitowo-stawowej, w oparciu o dostępne piśmiennictwo. Poznanie wspólnego mechanizmu patogenezы SpA i IBD mogłoby poprawić obecnie stosowane strategie leczenia, jak również stworzyć nowe perspektywy celem opracowania nowych schematów diagnostycznych.

Słowa klucze: SpA, IBD, patogeneza, dysbioza, oś jelitowo-stawowa

Current insight into selected aspects of the pathogenesis of spondyloarthropathies and inflammatory bowel diseases

Abstract

Spondyloarthropathies (SpA) and Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are autoimmune diseases in which genetic and environmental factors have been attributed to the main role, and currently gastrointestinal dysbiosis is considered to be one of the most important causes. The pathogenesis of both diseases is not fully understood. It is now known that in both SpA and IBD, there are disturbances in the composition of the gut microbiome, primarily a reduction in the diversity of the intestinal flora. The most approximate results of the IBD and SpA studies concerned a decrease in the number of bacteria of the species *Faecalibacterium prausnitzii* and an increase in the number of bacteria of the species *Ruminococcus gnavus*. In the case of SpA, inflammatory bowel diseases may occur in the form of extra-skeletal symptoms of the disease, and at the same time in IBD, joint complaints are one of the most common parenteral manifestations of the disease. For this reason, researchers have conjectured the existence of a gut-joint axis. The hypothesis of the gut-joint

axis links gastrointestinal dysbiosis with abnormal recruitment of T lymphocytes into the synovial membrane of the joints, which consists of increased permeability of the intestinal mucosa and antigenic mimicry leading to loss of tolerance to the own's antigens and autoimmunity. Nevertheless, this hypothesis requires further testing, and confirmation of this concept could be a valuable discovery in the diagnosis and treatment of both diseases. The aim of the study is to present selected aspects of the pathogenesis of SpA and IBD, including the concept of the gut-joint axis, based on the available literature. Understanding the common mechanism of pathogenesis of SpA and IBD could improve current treatment strategies as well as open up new perspectives for the development of new diagnostic schemes.

Keywords: SpA, IBD, dysbiosis, pathogenesis, gut-joint axis

Nicień *Caenorhabditis elegans* jako organizm modelowy w badaniach nad chorobą Alzheimera

1. Wprowadzenie

Choroba Alzheimera (AD) jest najczęstszą przyczyną otępienia u ludzi starszych, charakteryzującą się postępującym pogorszeniem funkcji poznawczych i zaburzeniami zachowania. Jednym z aspektów AD, który często jest pomijany lub niedoceniany, jest jej wpływ na jakość życia i dobrostan nie tylko pacjentów, ale także ich opiekunów i rodzin. Stała opieka nad chorym na Alzheimera wymaga niesłychanego wysiłku psychicznego i fizycznego. Choroba dotyka więc nie tylko samych chorych, ale również ich bliskich. Mimo intensywnych badań nad mechanizmami patogenezы AD, nadal nie ma skutecznych metod zapobiegania i leczenia tej choroby. Dlatego istnieje pilna potrzeba poszukiwania nowych modeli zwierzęcych, które mogłyby pomóc w zrozumieniu etiologii i progresji AD, a także w testowaniu potencjalnych terapii.

Nicień *Caenorhabditis elegans* jest jednym z takich modeli, który zyskał popularność w badaniach nad AD w ostatnich latach. *C. elegans* jest niewielkim, bezkręgowym organizmem o prostym układzie nerwowym. Jego genom został całkowicie zsekwencjonowany i wykazuje wysoki stopień konserwacji ewolucyjnej z ludzkim. Ponadto *C. elegans* ma krótki cykl życia (około 3 dni), łatwo się rozmnaża i można go hodować w dużej ilości na tanich podłożach [1]. Te cechy czynią *C. elegans* wygodnym i ekonomicznym narzędziem do badań genetycznych i farmakologicznych. *C. elegans* może być wykorzystany jako model AD dzięki możliwości wprowadzenia transgenów kodujących ludzkie białka związane z AD, takie jak beta amyloid ($A\beta$), białko tau lub preseniliny.

Ekspresja wymienionych powyżej białek w neuronach *C. elegans* prowadzi do ich agregacji i tworzenia złogów zewnątrzkomórkowych lub inkluzji, które są podobne do obserwowanych w mózgu pacjentów z AD. Ponadto ekspresja tych białek indukuje zaburzenia funkcji neuronalnych i behawioralnych u *C. elegans*, takie jak zmniejszenie ruchliwości czy skrócenie długości życia. Te zmiany są łatwo zauważalne i mogą być monitorowane i mierzone za pomocą prostych i obiektywnych metod, co umożliwia ocenę wpływu różnych czynników na przebieg choroby.

Celem artykułu jest przedstawienie podstawowych informacji na temat *C. elegans* jako organizmu modelowego w badaniach nad AD, omówione zostaną główne modele transgeniczne oparte na $A\beta$, tau i presenilinach, a także zaprezentowane zostaną najnowsze odkrycia dotyczące mechanizmów molekularnych i potencjalnych terapii AD uzyskane dzięki zastosowaniu *C. elegans*. Mamy nadzieję, że ten artykuł będzie pomocny dla naukowców zainteresowanych wykorzystaniem *C. elegans* w swoich badaniach nad AD lub innymi chorobami neurodegeneracyjnymi.

¹ robsob@amu.edu.pl, Zakład Biologii Komórki, Wydział Biologii, Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu, <https://biologia.amu.edu.pl/>.

² renatar@amu.edu.pl, Laboratorium Izotopowe, Wydział Biologii, Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu, <https://biologia.amu.edu.pl/>.

2. Zalety *C. elegans* jako organizmu modelowego

C. elegans jest niewielkim, bezkręgowym nicieniem należącym do typu nicieni (*Nematoda*). Jest to jeden z najczęściej używanych organizmów modelowych w biologii molekularnej i rozwojowej, genetyce, neurobiologii, gerontologii i innych dziedzinach nauki [1-4]. *C. elegans* ma wiele zalet, które czynią go atrakcyjnym modelem do badań, takich jak:

- łatwość hodowli: w laboratorium na pożywkach stałych i płynnych, które są tanie i łatwo dostępne. Można go również przechowywać w niskiej temperaturze lub zamrażać i odmrażać bez utraty żywotności [1];
- krótki cykl życiowy: który wynosi około 3 dni w optymalnych warunkach. W ciągu swojego życia przechodzi przez cztery stadia larwalne (L1-L4) po czym pojawia się stadium dorosłe. Można więc szybko uzyskiwać kolejne pokolenia i obserwować zmiany fenotypowe;
- obojnactwo: co oznacza, że większość osobników (ponad 99%) ma oba rodzaje narządów płciowych i może się samozapładniać. Pozwala to na utrzymywanie czystych linii genetycznych i stabilność fenotypową. Jednak istnieją również osobniki męskie (ok. 0,1%), które mogą się krzyżować z obojnakami i tworzyć potomstwo o różnorodnym genotypie;
- przezroczystość: *C. elegans* jest przezroczysty na całej długości swojego ciała, co umożliwia obserwację jego anatomii i rozwoju pod mikroskopem bez konieczności barwienia lub sekcji. Można również stosować techniki fluorescencyjne, takie jak GFP (zielone białko fluorescencyjne), aby wizualizować specyficzne komórki lub białka w żywym organizmie;
- niewielkie rozmiary: *C. elegans* ma niewielkie rozmiary (ok. 1 mm), co pozwala na hodowanie dużej ilości osobników na małej przestrzeni i wykonywanie eksperymentów na dużą skalę. Można również stosować techniki mikromanipulacji, takie jak mikroiniekcja lub laserowa ablacja, aby wprowadzać lub usuwać specyficzne komórki lub cząsteczki;
- prosta budowa ciała: *C. elegans* ma prostą budowę ciała, o stałej liczbie komórek (959) w tym 302 neurony. Każda komórka ma określoną pozycję, los i funkcję w organizmie. W pełni opisana jest anatomia i rozwój *C. elegans*, w tym linie rozwojowe poszczególnych komórek, połączenia nerwowe i schemat ekspresji wielu genów;
- bogate informacje genetyczne: dostępne są kompletne sekwencje genomowe oraz inne informacje zawarte w bogatych bazach danych (np. WormBase [5] i WormAtlas [3]) dla *C. elegans* i jemu blisko spokrewnionych gatunków. Genom *C. elegans* składa się z sześciu chromosomów liniowych i ma około 100 milionów par zasad (Mb) i około 20 tysięcy genów. Genom *C. elegans* wykazuje wysoki stopień konserwacji z ludzkim genomem, co oznacza, że wiele genów ma swoje odpowiedniki u człowieka;
- wielokierunkowe badania: *C. elegans* jest wykorzystywany do badań nad wieloma zagadnieniami biologicznymi, takimi jak rozwój embrionalny, różnicowanie komórek, regulacja genów, sygnalizacja komórkowa, homeostaza metaboliczna, starzenie się, apoptoza, stres oksydacyjny, choroby neurodegeneracyjne i wiele innych. Wielokierunkowe badania prowadzone na tym organizmie modelowym umożliwiają osadzenie otrzymanych wyników w szerokim kontekście poznawczym.

Caenorhabditis elegans jest jednym z najczęściej używanych organizmów modelowych w badaniach nad chorobą Alzheimera, ponieważ pozwala na łatwą i szybką manipulację genetyczną i farmakologiczną, a także na obiektywną ocenę fenotypów związanych z chorobą. Istnieje wiele linii *C. elegans* w których ekspresji ulegają ludzkie białka związane z chorobą Alzheimera, takie jak β amyloid, białko tau lub preseniliny, pod kontrolą różnych promotorów komórkowych. Wiele z tych linii jest dostępnych dla naukowców za pośrednictwem *Caenorhabditis Genetics Center (CGC)* <https://cgc.umn.edu> [6].

3. Strategie badawcze poszukiwania leku na chorobę Alzheimera

Poszukiwanie skutecznego leku na chorobę Alzheimera jest jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny i nauki. Istnieją dwie główne strategie badawcze w tym zakresie: celowane i fenotypowe.

3.1. Strategie celowane

Pierwsza strategia zakłada poznanie mechanizmu i etiologii choroby, a następnie opracowanie leku, który będzie działał na te mechanizmy. Czyli na celowaniu w mechanizmy patologiczne choroby, takie jak agregacja białka amyloidu beta lub białka tau, aktywność presenilin, zapalenie mózgu lub zaburzenia metaboliczne.

Według artykułu opublikowanego w czasopiśmie *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, w 2022 r. było 187 badań oceniających 141 unikalnych leków na AD [7]. Faza 3 obejmowała 36 substancji czynnych w 55 badaniach; 87 substancji czynnych było w 99 badaniach w fazie 2; a w fazie 1 było 31 substancji czynnych w 33 badaniach. Terapie modyfikujące przebieg choroby były najczęstsze, bo stanowiły 79% badanych leków. 28% potencjalnych terapii to leki ponownie wykorzystywane, zatwierdzone do innych wskazań. Wcześniejsze badania kliniczne nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Tylko jeden lek, aducanumab, uzyskał warunkową aprobatę Food and Drug Administration (FDA) w USA w czerwcu 2021 roku, ale jego skuteczność i bezpieczeństwo są nadal kontrowersyjne [8, 9].

3.2. Strategie fenotypowe

Druga strategia polega na stosowaniu różnych substancji w różnych stężeniach i czasie działania, a następnie obserwacji ich wpływu na chorobę. Ta strategia jest bardziej empiryczna i opiera się na próbowaniu różnych substancji w nadziei znalezienia skutecznego leku. Polega ono na testowaniu różnych substancji na modelach zwierzęcych lub ludzkich komórkach mózgowych, które wykazują objawy choroby Alzheimera, bez znajomości ich dokładnego mechanizmu działania [10, 11]. Taka strategia może prowadzić do odkrycia nowych leków lub przeznaczenie do innego zastosowania istniejących leków, które mogą mieć nieoczekiwane korzyści dla pacjentów z chorobą Alzheimera.

3.3. Wady i zalety obu strategii badawczych

Oba podejścia mają swoje wady i zalety. Pierwsza strategia jest bardziej skomplikowana i wymaga większej ilości czasu i zasobów, ale może prowadzić do opracowania bardziej skutecznego leku. Druga strategia jest mniej skomplikowana, ale może prowadzić do opracowania mniej skutecznego specyfiku lub nawet do braku jakiegokolwiek postępu w jego poszukiwaniach [12]. Z drugiej strony mimo wielu trudności i wyzwań, jakie stoją przed badaczami choroby Alzheimera, wciąż istnieje nadzieja na znalezienie skutecznego remedium, które zatrzyma lub cofnie postęp choroby, tak jak w przeszłości

było z penicyliną czy insuliną. Penicylina była pierwszym antybiotykiem, który skutecznie zwalczał wiele zakażeń bakteryjnych, ratując miliony ludzi. Insulina była pierwszym preparatem, który pozwalał kontrolować poziom cukru we krwi u osób z cukrzycą, zapobiegając poważnym powikłaniom. Oba medykamenty były odkryte dzięki połączeniu obserwacji, eksperymentów i szczęścia. Wciąż istnieje nadzieja że może się to zdarzyć również w przypadku poszukiwania leku na chorobę Alzheimera. Dlatego ważne jest, aby łączyć oba podejścia, celowane i empiryczne, aby wykorzystywać zarówno dane molekularne, jak i fenotypowe, aby lepiej zrozumieć chorobę Alzheimera i znaleźć lepsze sposoby jej leczenia.

4. Transgeniczne modele *C. elegans* oparte na A β

A β to peptydy składające się z 36–43 aminokwasów, które są głównym składnikiem blaszek amyloidowych znajdujących się w mózgach osób z chorobą Alzheimera. Peptyd ten jest fragmentem białka prekursora amyloidu (APP), który jest produkowany przez proteolityczne cięcie APP przez enzymy β - i γ -sekreazy. A β ma tendencję do samoagregowania i tworzenia toksycznych oligomerów i włókien, które odkładają się w mózgu pacjentów z AD, tworząc charakterystyczne blaszki amyloidowe. A β jest uważany za główny czynnik patogenny AD, ponieważ mutacje w genie APP lub w genach kodujących podjednostki γ -sekreazy (preseniliny 1 i 2) mogą prowadzić do nadmiernego gromadzenia się tego białka w mózgu, tak jak to się dzieje w genetycznie dziedzicznej postaci rodzinnej AD (FAD, ang. *familial Alzheimer disease*) [13].

W celu odtworzenia patologii A β w organizmach *C. elegans*, naukowcy wprowadzili transgeny kodujące ludzkie peptydy A β o różnej długości (od 1 do 42 aminokwasów) pod kontrolą promotorów specyficznych dla różnych typów komórek, takich jak neurony, mięśnie czy komórki nabłonka (rysunek 1, tabela 1). W zależności od miejsca i poziomu ekspresji A β , uzyskano różne modele *C. elegans*, które wykazywały różne fenotypy związane z AD [14-16].

Jednym z pierwszych i najczęściej stosowanych modeli jest linia CL2006, w której ekspresji ulega peptyd A β 1-42 pod kontrolą promotora mięśniowego [17, 18]. W tym modelu A β 1-42 gromadzi się w mięśniach i tworzy blaszki amyloidowe, które można wykryć za pomocą barwnika thioflawiny S lub przeciwciał przeciwko A β [19, 20]. Ekspresja A β 1-42 w mięśniach powoduje również zaburzenia ruchowe, takie jak spastyczność czy paraliż, które można ocenić za pomocą testu ruchliwości nicieni na płytkach Petriego z pożywką agarozową. Ponadto ekspresja A β 1-42 skraca długość życia *C. elegans* i zwiększa podatność na stres oksydacyjny [14].

Innym popularnym modelem jest linia CL4176, w której ekspresji ulega peptyd A β 1-42 pod kontrolą promotora mięśniowego [21]. Linia ta jest wrażliwa na temperaturę i musi być hodowana w temperaturze 15-16°C. Mutanty produkują niewielkie ilości A β nawet przy niskiej temperaturze. Linia CL4176 zawiera transgen, który powoduje, że wykazują fenotyp „rollers”, co oznacza, że poruszają się w charakterystyczny sposób, wykonując ruchy boczne. Po przeniesieniu larw do wyższych temperatur (25°C) obserwuje się wzmożone powstawanie A β , paraliż i zatrzymanie rozwoju potomstwa na etapie jaj lub wczesnych larw. Ekspresja A β 1-42 wpływa również na funkcje poznawcze *C. elegans*, które można badać za pomocą testów behawioralnych, takich jak test chemotaksji czy test uczenia się termicznego.

Inne modele oparte na A β obejmują linie ekspresyjające peptydy A β 3-42 [22], A β 1-40 [23] pod różnymi promotorami komórkowymi. Te modele wykazują różne stopnie agregacji i toksyczności A β , co może odzwierciedlać różne etapy choroby lub różne formy patologicznych A β .

5. Modele transgeniczne oparte na białku tau

Białko tau występuje prawie wyłącznie w komórkach nerwowych. Jego funkcją jest stabilizowanie mikrotubul, które są strukturami odpowiedzialnymi za transport i kształt komórek. Może ono ulegać modyfikacjom chemicznym, takim jak fosforylacja, która zmniejsza jego powinowactwo do mikrotubul i sprzyja jego agregacji. Prawidłowe tau jest białkiem wiążącym mikrotubule (MT), które stabilizuje strukturę cytoszkieletu i reguluje transport aksonalny w neuronach. W AD tau ulega nadmiernej fosforylacji przez kinazy białkowe i oddysocjowuje od MT, co prowadzi do ich destabilizacji i upośledzenia transportu neuronalnego. Fosforylowane tau tworzy również włókniste agregaty zwane neurofibrilarnymi spletkami (NFT), które są drugim głównym patologicznym objawem AD. Mutacje w genie tau (MAPT) powodują chorobę Alzheimera, czołowo-skroniową demencję (FTD), parkinsonizm związanym z chromosomem 17 (FTDP-17) i inne choroby związane z tauopatią [24].

W celu odtworzenia patologii tau w *C. elegans*, naukowcy wprowadzili transgeny kodujące ludzkie białko tau pod kontrolą różnych promotorów komórkowych (rys. 1, tab. 1) [25]. W zależności od miejsca i poziomu ekspresji tau, uzyskano różne modele *C. elegans*, które wykazywały różne fenotypy związane z tauopatią (tab. 1). Linie te wykazują różne fenotypy patologiczne, takie jak nieskoordynowany ruch, skrócenie długości życia, utrata zmysłu dotyku, dysfunkcja gardzieli, zaburzenia transmisji synaptycznej i śmierć neuronów. Takie fenotypy powstają w wyniku nagromadzenia nierozpuszczalnego lub oligomerycznego białka tau w komórkach.

Transgeniczne *C. elegans* w których ekspresji ulega ludzkie tau są przydatnym narzędziem do badania roli różnych czynników genetycznych i środowiskowych w patogenezie tauopatii. Na przykład za pomocą tych modeli można badać wpływ mutacji w genie MAPT kodującym tau na jego strukturę, funkcję i agregację. Można również badać rolę kinaz i fosfataz biorących udział w fosforylacji tau oraz szlaków sygnałowych regulujących jego ekspresję i degradację. Ponadto można testować potencjalne terapie farmakologiczne lub genetyczne mające na celu hamowanie agregacji tau lub poprawę funkcji neuronalnych.

Transgeniczne linie *C. elegans*, w których ekspresji ulega ludzkie białko tau mają jednak pewne ograniczenia jako modele tauopatii. Po pierwsze, nie odzwierciedlają one pełnego spektrum patologii obserwowanych u ludzi, takich jak spletki neurofibrylarne czy ciała Picka czyli eozynofilowe inkluzje cytoplazmatyczne, charakterystyczne dla postępującego zaniku wieloukładowego, zwłaszcza w neuronach korowych i hipokampalnych, często obecne w postępującej chorobie Picka i innych postaciach czołowo-skroniowej postaci otępienia. Po drugie, nie posiadają one wszystkich izoform tau występujących u ludzi, które mogą mieć różny wpływ na neurodegenerację. Po trzecie, nie mają one dokładnie takiego samego układu nerwowego jak ludzie, co może wpływać na obserwowane u *C. elegans* fenotypy behawioralne i poznawcze [4].

Mimo tych ograniczeń transgeniczne *C. elegans* w których ekspresji ulegają ludzkie białka tau stanowią cenny model do badania podstawowych mechanizmów molekular-

nych i komórkowych zaangażowanych w tauopatię. Dzięki nim można odkrywać nowe czynniki i szlaki związane z agregacją tau i neurodegeneracją, a także testować nowe strategie terapeutyczne.

Na przykład szczep *C. elegans* o genotypie "tmIs[mec-7::tau(P301L, R406W) ̸ rol-6(su1006)]" został precyzyjnie zaprojektowany do badania patologii tauopatii w kontekście chorób neurodegeneracyjnych [15]. Kluczowy transgen tau, zawierający mutacje P301L i R406W zidentyfikowane w ludzkich przypadkach tauopatii, ulega ekspresji w neuronach czuciowych dzięki wykorzystaniu promotora *mec-7*. Promotor *mec-7* jest genem w *C. elegans* kodującym β -tubulinę, która wydajnie ulega ekspresji w neuronach czuciowych. Promotor *mec-7* jest więc używany do kierowania ekspresji transgenu głównie w neuronach czuciowych. Tau(P301L, R406W) jest to ludzkie białko tau zawierające dwie mutacje: P301L i R406W [15, 27]. Obie te mutacje zostały zidentyfikowane u pacjentów z rodzinnymi postaciami chorób neurodegeneracyjnych związanych z patologią tau. Gdy białko tau jest mutowane lub w inny sposób nieprawidłowo modyfikowane, może tworzyć patologiczne skupienia w neuronach.

Wprowadzenie mutacji *rol-6(su1006)*, indukującej charakterystyczny fenotyp „toczenia się”, służy jako praktyczny znacznik dla transgeny tau, umożliwiając łatwe zidentyfikowanie i śledzenie linii transgenicznyc w badaniach eksperymentalnych. Użycie tego szczepu może znacząco przyspieszyć badania nad mechanizmami patologii tau i potencjalnymi interwencjami terapeutycznymi. Dzięki temu modelowi możliwe jest obserwowanie patologicznych zmian tau *in vivo* w prostym, ale potężnym systemie modelowym, jakim jest *C. elegans*.

Inne modele oparte na tau obejmują linie w których ekspresji ulegają zmutowane formy tau związane z FTD, takie jak P301L, V337M lub R406W pod różnymi promotorami komórkowymi (rysunek 1, tabela 1 [26, 27]). Te modele wykazują zwiększoną fosforylację i agregację tau, co prowadzi do silniejszej neurotoksyczności i zaburzeń behawioralnych. Co ważne, badanie ludzkich mutantów tau w *C. elegans* ma tę zaletę, że unika się interferencji z endogennym tau, ponieważ jedyny homolog tau u robaka, PTL-1, jest wyrażany tylko w niewielkim podzbiórce neuronów [28].

6. Modele oparte na presenilinach

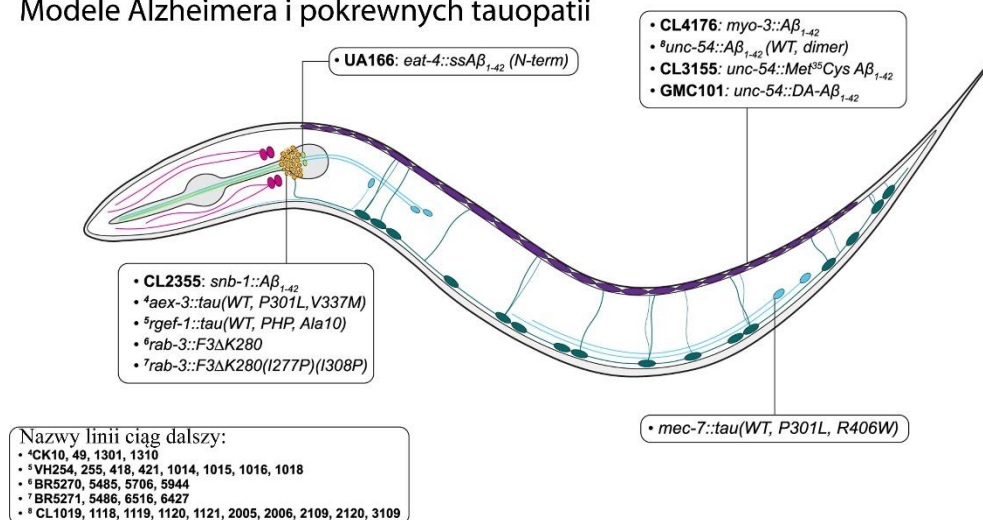
Preseniliny są rodzajem białek, które są zaangażowane w produkcję $A\beta$, peptydu, który gromadzi się w mózgach osób z chorobą Alzheimera. Preseniliny są częścią kompleksu enzymów nazywanego γ -sekretazą, który przecina białko prekursora $A\beta$ (APP) na mniejsze fragmenty, w tym $A\beta$. Istnieją dwa typy presenilin: presenilina 1 i presenilina 2, które są kodowane przez geny PSEN1 i PSEN2. Mutacje w tych genach mogą powodować przedwczesną postać rodzinnej choroby Alzheimera, rzadkiej formy choroby, która dotyka ludzi przed 65. rokiem życia. Preseniliny mają również inne funkcje w komórce, takie jak regulacja homeostazy wapnia, autofagii i apoptozy.

Badania przeprowadzone na *C. elegans* wykazały, że ich genom zawiera trzy geny ortologiczne dla ludzkich presenilin. Jeden z nich, *spe-4*, ulega ekspresji tylko w plemnikach podczas spermatogenezy i nie ma znaczenia dla modeli AD. Dwa pozostałe geny to *sel-12* i *hop-1* to homologi presenilin [14, 29].

Modele AD *C. elegans* oparte na mutacjach presenilin są oparte głównie na mutacjach *sel-12*. Ponadto, te modele charakteryzują się tym, że umożliwiły badanie roli presenilin w homeostazie Ca^{2+} . W szczególności, w mutantach *sel-12* zaobserwowano zwiększony

transfer Ca^{2+} z siateczki śródplazmatycznej (ER) do mitochondriów, co prowadzi do wzrostu zawartości Ca^{2+} w mitochondriach, stymulując oddychanie mitochondrialne i zwiększając produkcję nadtlenu wodoru przez mitochondria. Zmiany homeostazy Ca^{2+} w obrębie ER i mitochondriów są istotne dla wyjaśnienia obserwowanych defektów u mutantów i umożliwiają generowanie alternatywnych celów terapeutycznych dla leczenia chorób neurodegeneracyjnych [14].

Modele Alzheimera i pokrewnych tauopatii



Rysunek 1. Anatomiczna mapa ekspresji transgenów u *C. elegans* w modelu choroby Alzheimera i związanej z nią tauopatii [15]

Tabela 1. Linie *C. elegans*, fenotypy i dostępne informacje o danym modelu choroby Alzheimera i występujących tauopatii

	Model/transgen	Nazwa linii	Lokalizacja i typ ekspresji u <i>C. elegans</i>	Fenotyp	Literatura
AD	Is[unc-54::Ab1_42] (WT) lub dimer Is[Ab1_42]	CL1019, 1118, 1119, 1120, 1121, 2005, 2006, 2109, 2120, 3109	konstytutywna w mięśniach	postępujący paraliż zależny od wieku z tworzeniem się amyloidowych złogów	[18]
	Is[unc-54::Met35Cys Ab1_42]	CL3115	konstytutywna w mięśniach	brak formowania się amyloidowych depozytów i brak zwiększenia stresu oksydacyjnego	[30]
	smg-1(cc546); Is[snb-1::Ab1_42] † mtl-2::gfp]	CL2241, 2355	indukowana panneuronalnie	zaburzona chemotaksja, tworzenie się amyloidowych złogów i nadwrażliwość na serotoninę	[31]
	smg-1(cc546); Is[myo-3::Ab1_42::let UTR] † (rol-6(su1006)]	CL4176	indukowana w mięśniach ściany ciała	szybki paraliż; stres oksydacyjny, który poprzedza formowanie się amyloidowych depozytów	[32]

	dvIs100[CL354 (unc-54::DAAb1_42) † CL26(mtl-2::gfp)]	GMC101	konstytutywna w mięśniach	ciężki paraliż po 48-godzinnej ekspozycji po podwyższeniu temperatury do 25 °C	[33]
	Is[eat-4::ssAb1_42(N-term) † eat-4::gfp † myo-2::mCherry]	UA166	neurony glutaminergiczne	zależna od wieku utrata neuronów glutaminergicznych	[34]
Tauopatie	Is[ax-3::4R1N hTau (WT, V337M, P301L) † myo-2::gfp]	CK10, 49, 1301, 1310	konstytutywna panneuronalna	Mutanty V337M i P301L wykazują zależny od wieku nieskoordynowany fenotyp, nierozpuszczalne włókna tau i skróconą długość życia	[26]
	tmIs[mec-7::tau WT(ON4R, ON3R) † rol-6(su1006)]	brak nazwy	neurony mechanosen-soryczne	łagodne postępujące zaburzenie reakcji na dotyk; niewielkie wykrywalne nagromadzenie tau w neuronie ogonowym PLM	[27]
	tmIs[mec-7::tau(P301L, R406W) † rol-6(su1006)]	brak nazwy	neurony mechanosen-soryczne	poważne postępujące upośledzenie reakcji na dotyk; znaczne gromadzenie się tau w neuronie ogonowym PLM	[27]
	pha-1(e2123ts); Ex[rgef-1::Tau352(WT, PHP, Ala10) † pha-1(i)]	VH254, 255, 418, 421, 1014, 1015, 1016, 1018	konstytutywna panneuronalna	postępujące zaburzenia funkcji motorycznych i neurodegeneracja. PHP tau indukuje nieprawidłowy rozwój neuronów ruchowych; nicienie Ala10 wykazują wczesne upośledzenia funkcji motorycznych i skróconą długość życia	[35]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [15].

7. Mechanizmy molekularne i potencjalne terapie AD w kontekście badań z wykorzystaniem z *C. elegans*

Modele *C. elegans* oparte na A β , tau lub presenilinach stanowią użyteczne narzędzia do badania mechanizmów molekularnych leżących u podstaw patogenezy AD, a także do poszukiwania potencjalnych terapii AD. Dzięki możliwości manipulacji genetycznej i farmakologicznej *C. elegans*, naukowcy mogą identyfikować i charakteryzować geny i ścieżki sygnałowe, które są zaangażowane w modulację agregacji i toksyczności A β , tau lub presenilin, a także w ochronę funkcji neuronalnych i behawioralnych.

Niektóre z najważniejszych osiągnięć w zakresie badań podstawowych dotyczących mechanizmów molekularnych AD uzyskanych dzięki zastosowaniu *C. elegans* to odkrycie, że:

- gen *apl-1*, który koduje białko podobne do amyloidowego prekursora białka (APP), jest niezbędny dla prawidłowego rozwoju i funkcji neuronów u *C. elegans* [36];
- ekspresja ludzkiego A β w neuronach *C. elegans* prowadzi do zaburzeń funkcji neuronalnej, aktywacji szlaków stresu oksydacyjnego i apoptozy, a także indukcji odpowiedzi na białka niezłożone (UPR) w mitochondriach [18];

- gen *ptl-1*, który koduje homolog białka tau u *C. elegans*, jest zaangażowany w regulację stabilności mikrotubul i transportu aksonalnego, a jego nadmierna fosforylacja lub mutacje powodują neurodegenerację [26];
- geny *sel-12* i *hop-1*, które kodują homologi preseniliny u *C. elegans*, są zaangażowane w procesowanie APL-1 i sygnalizację Notch, a ich mutacje powodują defekty rozwojowe i neurodegenerację [29];
- aktywacja SKN-1 i DAF-16 poprzez zmniejszenie sygnalizacji z wykorzystaniem insuliny i insulino-podobnego czynnika wzrostu lub stres oksydacyjny zwiększa ekspresję genów detoksykacyjnych i antyoksydacyjnych, które chronią przed uszkodzeniem DNA i apoptozą indukowaną przez A β [37];
- gen *hsf-1*, który koduje czynnik szoku cieplnego HSF1 u *C. elegans*, jest kluczowy dla zapobiegania agregacji A β i utrzymania homeostazy białek w neuronach [38];
- gen *unc-51*, który koduje kinazę serynowo-treoninową ULK1 u *C. elegans*, jest zaangażowany w autofagię i usuwanie A β z neuronów [39];
- gen *ced-3*, który koduje kaspazę CED-3 u *C. elegans*, jest niezbędny dla inicjacji apoptozy indukowanej przez A β i jest regulowany przez szlak sygnalizacyjny EGL-1/CED-9/CED-4 [40];
- gen *xbp-1*, który koduje czynnik transkrypcyjny XBP-1 uruchamiający procesy stymulujące degradację białek związaną z retikulum endoplazmatycznym co prowadzi do obniżenia poziomu neurotoksycznych białek w komórce [41].

W kontekście podejścia empirycznego w poszukiwaniach leku na chorobę AD głównym celem badań nad neurodegeneracją jest identyfikacja potencjalnych nowych związków terapeutycznych, które mogą spowolnić lub nawet odwrócić postęp choroby, albo poprzez bezpośredni wpływ na proces neurodegeneracji, albo poprzez aktywację endogennych fizjologicznych mechanizmów neuroprotektoryjnych, które słabną wraz z wiekiem. *C. elegans* stał się potężnym narzędziem do testowania związków neuroprotektoryjnych. Chen i wsp. (2015) opublikowali obszerną listę związków, które mają działanie terapeutyczne przetestowane na modelu *C. elegans* i które mogą także potencjalnie przynieść korzyści chorym na AD [42]. Modele *C. elegans* oferują także wartościowe narzędzie do eksploracji potencjalnych interwencji terapeutycznych i strategii mających na celu opóźnienie lub zahamowanie postępu choroby. W ostatnich latach odkryto wiele czynników molekularnych i ścieżek zaangażowanych w patologię AD, takich jak autofagia [43] i autofosforylacja białka tau [44]. Niektóre z nich mogą mieć działanie ochronne lub szkodliwe dla neuronów. Na przykład, wykazano, że niektóre związki naturalne, takie jak kurkumina [45], resweratrol [46] i kwas masłowy [47], mogą zmniejszać agregację beta amyloidu i białek tau oraz poprawiać funkcję poznawczą u *C. elegans*. W praktycznej perspektywie, takie odkrycia mogą przyspieszyć rozwój bardziej skutecznych i specyficznych terapii AD.

8. Podsumowanie

C. elegans jest cennym organizmem modelowym w badaniach nad AD, ponieważ pozwala na łatwe i szybkie dokonywanie manipulacji genetycznych i farmakologicznych, a także na obiektywną ocenę fenotypów związanych z AD. Modele *C. elegans* oparte na A β , tau lub presenilinach odzwierciedlają niektóre aspekty patologii AD obserwowane u ludzi i mogą być wykorzystane do badania mechanizmów molekularnych i potencjalnych terapii AD.

Jednym z głównych wyzwań w poszukiwaniu leku na AD jest przełożenie wyników uzyskanych na modelach zwierzęcych na ludzi. *C. elegans* ma wiele zalet jako model AD, ale ma również swoje ograniczenia, takie jak brak układu immunologicznego i naczyniowego, różnice w strukturze i funkcji układu nerwowego oraz brak występowania niektórych objawów patologicznych charakterystycznych dla choroby Alzheimera (AD). Dlatego ważne jest, aby łączyć badania na *C. elegans* z innymi modelami zwierzęcymi i ludzkim, aby lepiej zrozumieć mechanizmy i terapie AD.

Literatura

1. Stiernagle T., *Maintenance of C. elegans*, http://www.wormbook.org/chapters/www_strainmaintain/strainmaintain.html [data dostępu: 02.10.2023].
2. Corsi A.K., Wightman B., Chalfie M., *A transparent window into biology: A primer on Caenorhabditis elegans*, *Genetics*, 200, 2015, s. 387-407.
3. Altun Z.F., Herndon L.A., Wolkow C.A., Crocker C., Lints R., Hall D.H. *WormAtlas*, <http://www.wormatlas.org> [data dostępu: 02.10.2023].
4. *The C. elegans Research Community*, WormBook, <http://www.wormbook.org> [data dostępu: 02.10.2023].
5. Davis P., Zarowiecki M., Arnaboldi V., Becerra A., Cain S., Chan J., Chen W.J., Cho J., da Veiga Beltrame E., Diamantakis S., Gao S., Grigoriadis D., Grove C.A., Harris T.W., Kishore R., Le T., Lee R.Y.N., Luybaert M., Müller H.M., *WormBase in 2022-data, processes, and tools for analyzing Caenorhabditis elegans*, *Genetics*, 220, 2022, s. 1-12.
6. *Caenorhabditis Genetics Center*, <https://cgc.umn.edu/> [data dostępu: 02.10.2023].
7. Cummings J., Zhou Y., Lee G., Zhong K., Fonseca J., Cheng F., *Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023*, *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 9, 2023, s. 1-24.
8. Wojtunik-Kulesza K., Rudkowska M., Orzel-Sajdlowska A., *Aducanumab – hope or disappointment for Alzheimer's disease*, *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 2023, s. 1-17.
9. Söderberg L., Johannesson M., Nygren P., Laudon H., Eriksson F., Osswald G., Möller C., Lannfelt L., *Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab – Binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease*, *Neurotherapeutics*, 20, 2023, s. 195-206.
10. Cetin S., Knez D., Gobec S., Kos J., Pišlar A., *Cell models for Alzheimer's and Parkinson's disease: At the interface of biology and drug discovery*, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 149, 2022, s. 1-11.
11. Teo E., Lim S.Y.J., Fong S., Larbi A., Wright G.D., Tolwinski N., Gruber J., *A high throughput drug screening paradigm using transgenic Caenorhabditis elegans model of Alzheimer's disease*, *Translational Medicine of Aging*, 4, 2020, s. 11-21.
12. Swinney D.C., *Phenotypic vs. Target-based drug discovery for first-in-class medicines*, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 93, 2013, s. 299-301.
13. Sehar U., Rawat P., Reddy A.P., Kopel J., Reddy P.H., *Amyloid beta in aging and Alzheimer's disease*, *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 2022, s. 1-46.
14. Alvarez J., Alvarez-Illera P., Santo-Domingo J., Fonteriz R.I., Montero M., *Modeling Alzheimer's disease in Caenorhabditis elegans*, *Biomedicines*, 10, 2022, s. 2-27.
15. Van Pelt K.M., Truttmann M.C., *Caenorhabditis elegans as a model system for studying aging-associated neurodegenerative diseases*, *Translational Medicine of Aging*, 4, 2020, s. 60-72.
16. Ewald C.Y., Li C., *Understanding the molecular basis of Alzheimer's disease using a Caenorhabditis elegans model system*, *Brain Structure and Function*, 214, 2010, s. 263-283.

17. Wu Y., Luo Y., *Transgenic C. elegans as a model in Alzheimers research*, Current Alzheimer Research, 2, 2005, s. 37-45.
18. Link C.D., *Expression of human β -amyloid peptide in transgenic Caenorhabditis elegans*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 92, 1995, s. 9368-9372.
19. Guntern R., Bouras C., Hof P.R., Vallet P.G., *An improved thioflavine S method for staining neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease*, Experientia, 48, 1992, s. 8-10.
20. Aprile F.A., Sormanni P., Podpolny M., Chhangur S., Needham L.M., Ruggeri F.S., Perni M., Limbocker R., Heller G.T., Sneideris T., Scheidt T., Mannini B., Habchi J., Lee S.F., Salinas P.C., Knowles T.P.J., Dobson C.M., Vendruscolo M., *Rational design of a conformation-specific antibody for the quantification of A β oligomers*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117, 2020, s. 13509-13518.
21. Caldwell K.A., Willicott C.W., Caldwell G.A., *Modeling neurodegeneration in Caenorhabditis elegans*, DMM Disease Models and Mechanisms, 13, 2020, s. 1-15.
22. Cogliati S., Clementi V., Francisco M., Crespo C., Argañaraz F., Grau R., *Bacillus subtilis delays neurodegeneration and behavioral impairment in the Alzheimer's disease model Caenorhabditis elegans*, Journal of Alzheimer's Disease, 73, 2020, s. 1035-1052.
23. Diomede L., Di Fede G., Romeo M., Bagnati R., Ghidoni R., Fiordaliso F., Salio M., Rossi A., Catania M., Paterlini A., Benussi L., Bastone A., Stravalaci M., Gobbi M., Tagliavini F., Salmona M., *Expression of A2V-mutated A β in Caenorhabditis elegans results in oligomer formation and toxicity*, Neurobiology of Disease, 62, 2014, s. 521-532.
24. Pir G.J., Choudhary B., Mandelkow E., *Caenorhabditis elegans models of tauopathy*, FASEB Journal, 31, 2017, s. 5137-5148.
25. Natale C., Barzago M.M., Diomede L., *Caenorhabditis elegans models to investigate the mechanisms underlying tau toxicity in tauopathies*, Brain Sciences, 10, 2020, s. 2-17.
26. Kraemer B.C., Zhang B., Leverenz J.B., Thomas J.H., Trojanowski J.Q., Schellenberg G.D., *Neurodegeneration and defective neurotransmission in a Caenorhabditis elegans model of tauopathy*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100, 2003, s. 9980-9985.
27. Miyasaka T., Ding Z., Gengyo-Ando K., Oue M., Yamaguchi H., Mitani S., Ihara Y., *Progressive neurodegeneration in C. elegans model of tauopathy*, Neurobiology of Disease, 20, 2005, s. 372-383.
28. Gordon P., Hingula L., Krasny M.L., Swienckowski J.L., Pokrywka N.J., Raley-Susman K.M., *The invertebrate microtubule-associated protein PTL-1 functions in mechanosensation and development in Caenorhabditis elegans*, Development Genes and Evolution, 218, 2008, s. 541-551.
29. Levitan D., Doyle T.G., Brousseau D., Lee M.K., Thinakaran G., Slunt H.H., Sisodia S.S., Greenwald I., *Assessment of normal and mutant human presenilin function in Caenorhabditis elegans*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 93, 1996, s. 14940-14944.
30. Yatin S.M., Varadarajan S., Link C.D., Butterfield D.A., *In vitro and in vivo oxidative stress associated with Alzheimer's amyloid β -peptide (1-42)*, Neurobiology of Aging, 20, 1999, s. 325-330.
31. Wu Y., Wu Z., Butko P., Christen Y., Lambert M.P., Klein W.L., Link C.D., Luo Y., *Amyloid- β -induced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGB 761 and ginkgolides in transgenic Caenorhabditis elegans*, Journal of Neuroscience, 26, 2006, s. 13102-13113.
32. Drake J., Link C.D., Butterfield D.A., *Oxidative stress precedes fibrillar deposition of Alzheimer's disease amyloid β -peptide (1-42) in a transgenic Caenorhabditis elegans model*, Neurobiology of Aging, 24, 2003, s. 415-420.

33. Mccoll G., Roberts B.R., Pukala T.L., Kenche V.B., Roberts C.M., Link C.D., Ryan T.M., Masters C.L., Barnham K.J., Bush A.I., Cherny R.A., *Utility of an improved model of amyloid-beta (A β 1-42) toxicity in Caenorhabditis elegans for drug screening for Alzheimer's disease*, Molecular Neurodegeneration, 7, 2012, s. 1-9.
34. Treusch S., Hamamichi S., Goodman J.L., Matlack K.E.S., Chung C.Y., Baru V., Shulman J.M., Parrado A., Bevis B.J., Valastyan J.S., Han H., Lindhagen-Persson M., Reiman E.M., Evans D.A., Bennett D.A., Olofsson A., DeJager P.L., Tanzi R.E., Caldwell K.A., et al., *Functional links between A β toxicity, endocytic trafficking, and Alzheimer's disease risk factors in yeast*, Science, 334, 2011, s. 1241-1245.
35. Brandt R., Gergou A., Wacker I., Fath T., Hutter H., *A Caenorhabditis elegans model of tau hyperphosphorylation: Induction of developmental defects by transgenic overexpression of Alzheimer's disease-like modified tau*, Neurobiology of Aging, 30, 2009, s. 22-33.
36. Hornsten A., Lieberthal J., Fadia S., Malins R., Ha L., Xu X., Daigle I., Markowitz M., O'Connor G., Plasterk R., Li C., *APL-1, a Caenorhabditis elegans protein related to the human β -amyloid precursor protein, is essential for viability*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104, 2007, s. 1971-1976.
37. Chaubey M.G., Patel S.N., Rastogi R.P., Madamwar D., Singh N.K., *Cyanobacterial pigment protein allophycocyanin exhibits longevity and reduces A β -mediated paralysis in C. elegans: complicity of FOXO and NRF2 ortholog DAF-16 and SKN-1*, 3 Biotech, 10, 2020, s. 1-11.
38. Seo K., Choi E., Lee D., Jeong D.E., Jang S.K., Lee S.J., *Heat shock factor 1 mediates the longevity conferred by inhibition of TOR and insulin/IGF-1 signaling pathways in C. elegans*, Aging Cell, 12, 2013, s. 1073-1081.
39. Zeng K., Yu X., Mahaman Y.A.R., Wang J.Z., Liu R., Li Y., Wang X., *Defective mitophagy and the etiopathogenesis of Alzheimer's disease*, Translational Neurodegeneration, 11, 2022, s. 1-13.
40. Meléndez A., Levine B., *Autophagy in C. elegans*, http://www.wormbook.org/chapters/www_autophagy/autophagy.html [data dostępu: 02.10.2023].
41. Waldherr S.M., Strovos T.J., Vadset T.A., Liachko N.F., Kraemer B.C., *Constitutive XBP-1s-mediated activation of the endoplasmic reticulum unfolded protein response protects against pathological tau*, Nature Communications, 10, 2019, s. 1-12.
42. Chen X., Barclay J.W., Burgoyne R.D., Morgan A., *Using C. elegans to discover therapeutic compounds for ageing-associated neurodegenerative diseases*, Chemistry Central Journal, 9, 2015, s. 1-20.
43. Lin H., Gao Y., Zhang C., Ma B., Wu M., Cui X., Wang H., *Autophagy Regulation Influences β -Amyloid Toxicity in Transgenic Caenorhabditis elegans*, Frontiers in Aging Neuroscience, 14, 2022, s. 1-13.
44. Ghosh A., Giese K.P., *Calcium/calmodulin-dependent kinase II and Alzheimer's disease*, Molecular Brain, 8, 2015, s. 1-7.
45. Lee E.H.C., Lim S.S.C., Yuen K.H., Lee C.Y., *Curcumin and a hemi-analogue with improved blood-brain barrier permeability protect against amyloid-beta toxicity in Caenorhabditis elegans via SKN-1/Nrf activation*, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 71, 2019, s. 860-868.
46. Griñán-Ferré C., Bellver-Sanchis A., Izquierdo V., Corpas R., Roig-Soriano J., Chillón M., Andres-Lacueva C., Somogyvári M., Söti C., Sanfeliu C., Pallàs M., *The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy*, Ageing Research Reviews, 67, 2021, s. 1-24.
47. Walker A.C., Bhargava R., Vaziriyani-Sani A.S., Pourciau C., Donahue E.T., Dove A.S., Gebhardt M.J., Ellward G.L., Romeo T., Czyż D.M., *Colonization of the Caenorhabditis elegans gut with human enteric bacterial pathogens leads to proteostasis disruption that is rescued by butyrate*, PLoS Pathogens, 17, 2021, s. 1-35.

Nicień *Caenorhabditis elegans* jako organizm modelowy w badaniach nad chorobą Alzheimera

Streszczenie

Artykuł ten dotyczy zastosowania nicienia *Caenorhabditis elegans* jako modelu do badań nad chorobą Alzheimera (AD), która jest najczęstszą przyczyną otępienia u ludzi starszych. Niniejsze opracowanie prezentuje trzy główne typy modeli transgeniczných *C. elegans*, w których ekspresji ulegają ludzkie białka związane z AD: amyloid beta (A β), tau lub preseniliny. Ponadto opisuje mechanizmy molekularne i potencjalne terapie AD, które zostały odkryte dzięki badaniom na *C. elegans*, takie jak rola czynników transkrypcyjnych, ścieżek sygnałowych lub leków farmakologicznych. Co więcej, artykuł podkreśla zalety i ograniczenia *C. elegans* jako modelu AD i sugeruje kierunki przyszłych badań.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, organizmy modelowe, *Caenorhabditis elegans*,

The nematode *Caenorhabditis elegans* as a model organism in research on Alzheimer's disease

Abstract

This article deals with the use of the nematode *Caenorhabditis elegans* as a model for the research on Alzheimer's disease (AD), which is the most common cause of dementia in older people. This report presents three main types of transgenic models of *C. elegans*, which express human proteins related to AD: amyloid beta (A β), tau or presenilins. It also describes the molecular mechanisms and potential therapies of AD, which have been discovered by using *C. elegans*, such as the role of transcription factors, signaling pathways or pharmacological drugs. Moreover, the article highlights the advantages and limitations of *C. elegans* as a model of AD and suggests directions for future research.

Keywords: Alzheimer's disease, model organisms, *Caenorhabditis elegans*

Przeciwwirusowa aktywność flawonoidów względem koronawirusów

1. Wstęp

Koronawirusy zakażają komórki ludzkie i innych gatunków zwierząt oraz powodują różnorodne wysoce zaraźliwe i ciężkie choroby, w tym zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej SARS (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome*) i bliskowschodni zespół niewydolności oddechowy MERS (ang. *Middle East Respiratory Syndrome*). Badania alternatywnych metod leczenia zakażeń koronawirusów wymagają identyfikacji nowych środków przeciwwirusowych. Udowodniono, że polifenole zawarte w diecie są silnymi czynnikami wpływającymi na układ odpornościowy, a terapie z zastosowaniem tych bioaktywnych związków zmniejszają ryzyko wystąpienia chorób wywołanych przez koronawirusy [1-5]. Bez wątpienia, zgodnie z dostępnymi badaniami, potencjalne nutraceutyki przeciwdziałające m.in. Covid-19 powinny zawierać polifenole, których działanie przeciwko koronawirusom zostało wykazane. Intrygująca jest jednak ocena potencjalnych efektów synergistycznych pomiędzy różnymi polifenolami [6]. Polifenole wykazują wspólne cechy budowy chemicznej, a różne ich grupy mają podobne właściwości przeciwwirusowe, chociaż mogą wykazywać odmienne mechanizmy działania [7, 8]. Ponieważ jednak koronawirusy atakują komórki różnych narządów, należy mieszaninę związków bioaktywnych stosować ostrożnie [2]. Ważnym obszarem badań jest hamujący wpływ flawonoidów na koronawirusy. Flawonoidy należą do klasy roślinnych metabolitów wtórnych i stanowią najszerszą i najważniejszą klasę polifenoli. Dotychczas opisano ponad 9000 flawonoidów, które podzielono na różne podklasy [3]. Celem niniejszego przeglądu jest zestawienie produktów żywnościowych o udokumentowanej wysokiej zawartości flawonoidów oraz przedstawienie mechanizmu ich działania przeciwwirusowego.

2. Źródła flawonoidów

W ostatnich latach, rosnące zainteresowanie naturalnie występującymi roślinnymi związkami fitochemicznymi w leczeniu różnych chorób wynika z tego, że są one na ogół tańsze i mają mniej skutków ubocznych niż leki syntetyczne [4]. Liczne badania wykazały przeciwwirusowe i immunomodulujące działanie diety na choroby związane z łagodnym stanem zapalnym, głównie ze względu na zawartość flawonoidów [5]. W tabeli 1 zebrano produkty żywnościowe o udokumentowanej wysokiej zawartości tych związków (tab. 1).

Tabela 1. Produkty żywnościowe o wysokiej zawartości flawonoidów (mg/100 g lub mg/100 ml)

Produkt żywnościowy	Flawonoid	Zawartość	Literatura
Pietruszka (<i>Petroselinum crisp.</i>)	apigenina	510-630	[9]
Seler korzeń (<i>Apium graveolens</i>)		536	[10]
Mięta (<i>Mentha var.</i>)		18-100	[9]
Oregano (<i>Lippia graveolens</i>)		25-31	[11]
Mięta pieprzowa (<i>M. piperita</i>)		9-27	[12]
Seler liście (<i>Apium graveolens</i>)		38	[13]

¹ i.sergiel@wnb.uz.zgora.pl, Katedra Biotechnologii, Wydział Nauk Biologicznych, Uniwersytet Zielonogórski.

Przeciwwirusowa aktywność flawonoidów względem koronawirusów

Oregano (<i>Lippia graveolens</i>)	luteolina	1340-1693	[11]
Seler nasiona (<i>Apium graveolens</i>)		1270	[10]
Tymianek świeży (<i>Thymus vulg.</i>)		40-51	[9, 14]
Mięta pieprzowa (<i>M. piperita</i>)		4-120	[9, 12]
Szałwia (<i>Salvia Officinalis</i>)		33	[14]
Por (<i>Allium porrum</i> L.)		12	[13]
Rzodkiewka (<i>Raphanus sativus</i>)		18	[13]
Seler liście (<i>Apium graveolens</i>)		4-11	[15, 16]
Koper (<i>Anethum Graveolens</i>)	izoramnetyna	15-72	[9]
Rokitnik (<i>Hippophae rhamnoides</i>)		9-72	[17]
Jarmuż (<i>Brassica oleracea</i>)		24	[18]
Gorczyca (<i>Brassica juncea</i>)		16	[18]
Wiśnia (<i>Prunus cerasus</i> L.)		34	[19]
Szparag (<i>Asparagus officinalis</i>)		1-10	[20]
Marchew (<i>Daucus carota</i>)		13	[13]
Musztarda (<i>Brassica juncea</i>)		33	[13]
Rzodkiewka (<i>Raphanus sativus</i>)		28	[13]
Szafran (<i>Crocus sativus</i>)	kemferol	147-318	[21]
Kapar (<i>Capparis</i>)		226	[22]
Rukola (<i>Eruca sativa</i> Mill.)		3-104	[23]
Imbir (<i>Zingiber zerumbet</i>)		240	[24]
Jarmuż (<i>Brassica oleracea</i>)		34	[18]
Gorczyca (<i>Brassica juncea</i>)		38	[18]
Rzepa (<i>Brassica rapa</i>)		5-17	[25]
Rukiew (<i>Nasturtium officinale</i>)		1-59	[9, 25, 26]
Fasola (<i>Phaseolus vulg.</i>)		1-53	[27, 28]
Miłorząb (<i>Ginkgo Biloba</i>)		76	[14]
Musztarda (<i>Brassica juncea</i>)		48	[13]
Liczi (<i>Litchi chinensis</i>)		14	[29]
Moringa (<i>Moringa oleifera</i>)		34	[24]
Szczypiorek (<i>Allium schoenpr.</i>)		13	[30]
Liczi (<i>Litchi chinensis</i>)	myricetyna	25	[29]
Czarna porzeczka (<i>Ribes nigrum</i>)		21	[31]
Koper włoski (<i>Foeniculum vulg.</i>)		20	[30]
Pietruszka (<i>Petroselinum Crisp.</i>)		8	[15]
Chleb świętojański (<i>Ceratonia sil</i>)		44-52	[32]
Kurkuma (<i>Turmeric ginger</i>)		17	[24]
Jarmuż (<i>Brassica oleracea</i>)	kwercetyna	1-40	[18]
Kapary (<i>Caparis soinisa</i> L.)		80	[22]
Lubczyk (<i>Levisticum officinale</i>)		170	[9]
Koper (<i>Anethum graveolens</i>)		48-110	[9, 15]
Oregano (<i>Lippia graveolens</i>)		34-47	[11]
Jabłko (<i>Malus domestica</i>)		15-23	[33]
Wiśnia (<i>Prunus cerasus</i> L.)		6-29	[19]
Aronia (<i>Aronia mel.</i>)		9-37	[34-36]
Aronia, sok (<i>Aronia mel.</i>)		68	[31]
Żurawina (<i>Vaccinium subg.</i>)		11	[37]
Czarny bez (<i>Sambucus nigra</i>)		8-101	[38-40]
Czarny bez, sok (<i>Sambucus nigra</i>)		108	[31]
Czarna porzeczka (<i>Ribes nigrum</i>)		23	[31]
Żurawina, sok (<i>Vaccinium subg.</i>)		16	[41]
Jałowiec (<i>Juniperus communis</i>)		125	[42]
Śliwka (<i>Prunus domestica</i>)		2-23	[43]
Ostropest (<i>Silybum marianum</i>)		16	[30]
Kolendra (<i>Coriandrum sativum</i>)		5	[9]
Koper włoski (<i>Foeniculum vulg.</i>)		49	[30]

Cebula, czerwona (<i>Allium cepa</i>)		6-130	[15, 23, 31, 44-53]
Papryka (<i>Capsicum annum</i>)		28	[54]
Rzodkiewka (<i>Raphanus sativus</i>)		70	[55]
Chia, nasiona (<i>Salvia hispanica</i>)		7	[56]
Chleb świętojański (<i>Ceratonia sil</i>)		39-75	[32]
Pyłek pszczeli		16-32	[57]
Miłorząb (<i>Ginkgo Biloba</i>)		22-78	[14]
Sałata (<i>Lactuca sativa</i>)		4-10	[13, 15]
Wiśnia (<i>Prunus cerasus</i> L.)		30	[19]
Batat (<i>Ipomoea batatas</i>)		90	[24]
Moringa (<i>Moringa oleifera</i>)		100	[24]
Liczi (<i>Litchi chinensis</i>)		30	[29]
Szpinak (<i>Spinacia oleracea</i>)		27	[15]
Pomarańcza, sok (<i>Citrus sinensis</i>)	hesperetyna	5-22	[58, 59]
Cytryna, sok (<i>Citrus limon</i>)		1-21	[60, 61]
Mandarynka (<i>Citrus reticulata</i>)		4-76	[62, 63]
Pomarańcza (<i>Citrus sinensis</i>)		12-47	[23, 48, 51, 64]
Mięta pieprzowa (<i>M. piperita</i>)		62-216	[12]
Oregano (<i>Lippia graveolens</i>)	naringenina	335-418	[11]
Rozmaryn (<i>Salvia rosmarinus</i>)		25	[14]
Pomarańcza (<i>Citrus sinensis</i>)		4-45	[23, 48, 51, 64]
Koniczyna (<i>Trifolium pratense</i>)	genisteina	10	[65]
Kielki fasoli (<i>Vigna radiata</i>)		25	[66]
Ziarno soi (<i>Glycine max.</i>)		1066	[67, 68]
Mąka sojowa (<i>Glycine max.</i>)		751-6213	[69, 70]

3. Przeciwwirusowe właściwości flawonoidów

Badania eksperymentalne wykazały, że flawonoidy działają ochronnie na zakażenia dróg oddechowych wywołanych różnymi patogenami, w tym wirusami [71]. Związki te wykazują działanie hamujące na kilku etapach cyklu życiowego wirusa. Flawonoidy mogą blokować proces przyłączania i wnikania cząstki wirusowej do komórki gospodarza. W niektórych przypadkach mogą modyfikować strukturę wirionu, co zaburza odpłaszczanie cząstki wirusowej, jak również być inhibitorami wczesnych etapów replikacji materiału genetycznego wirusa, blokować transkrypcję i translację oraz obróbkę potranslacyjną wirusowych białek. Aktywność przeciwwirusowa flawonoidów to również oddziaływanie z czynnikami komórkowymi, niezbędnymi w cyklu replikacyjnym wirusa oraz modulacja układu immunologicznego gospodarza [72]. Związki te mogą odgrywać zasadniczą rolę w zapobieganiu powikłaniom związanym z SARS-CoV-2 poprzez modulowanie ekspresji miRNA gospodarza, które odgrywa rolę w regulacji infekcji wirusowej. Poszukuje się leków, mogących być inhibitorami białek strukturalnych wirusa, takich jak: białka S wirusowego kolca, enzymu konwertującego angiotensynę (ACE2), transbłonowej proteazy serynowej typu 2 (TMPRSS2), jak również białek niestrukturalnych, m.in.: proteazy głównej (Mpro) czy proteazy podobnej do chemotrypsyny (3CLpro), proteazy papaino-podobnej (PLpro), polimerazy zależnej od RNA (RdRp), białka szkieletowego nsp10, helikazy nsp13 [73]. Białko S kolca koronawirusów odpowiedzialne jest za wiązanie z receptorem komórkowym i fuzję z błoną komórkową, a ACE2 jest głównym receptorem komórkowym wykorzystywanym przez koronawirusy człowieka. Proteaza TMPRSS2 determinuje miejsce fuzji osłonki wirusa z błoną komórki oraz rozszczepia ACE2, co może ułatwiać wnikanie SARS-CoV-2 do komórek gospodarza. Flawonoidy hamują również aktywność proteaz (Mpro/3CLpro, PLpro), które trawią wirusa, umożliwiając jego dalsze namnażanie. Proteazy te odgrywają kluczową rolę

w potranslacyjnej obróbce białek wirusowych. Natomiast polimeraza RdRp wchodzi w skład kompleksu replikacyjno-transkrypcyjnego wirusa i uczestniczy w syntezie nowego genomu oraz ekspresji białek strukturalnych. Białko nsp10 tworzy z nsp14 (3'-5'-egzorybonukleaza; metylotransferaza N7-guaninowa) oraz nsp16 (2'-O-ribozylo-metylotransferaza) kompleks metylacyjny czapeczki mRNA. Natomiast helikaza nsp13 uczestniczy w tworzeniu czapeczki na 5' końcu wirusowego mRNA [74-77]. Wśród flawonoidów aktywność hamującą na wymienione białka wirusowe wykazują: apigenina, luteolina, izoramnetyna, kemferol, mirycetyna, kwercetyna, hesperetyna, naringenina i genisteina. W tabeli 2 wskazano białka wirusowe, których aktywność jest hamowana przez flawonoidy (tab. 2).

Tabela 2. Białka wirusowe, których aktywność jest hamowana przez flawonoidy

Białko docelowe	Flawonoid	Literatura
nsp10	apigenina	[74]
Mpro/3CLpro		[75, 76, 77, 79]
Mpro/3CLpro	luteolina	[76, 80]
RdRp		[79]
białko S kolca		[81]
ACE2	izoramnetyna	[82]
Mpro/3CLpro	kemferol	[76, 80]
PLpro		[83]
nsp13	mirycetyna	[84]
Mpro		[80, 85]
Mpro/3CLpro	kwercetyna	[76, 80, 86-90]
RdRp		[79]
TMPRSS2		[91]
3CLpro	hesperetyna	[92, 93]
białko S kolca		[94, 95]
TMPRSS2		[95]
ACE2		[96, 97]
3CLpro	naringenina	[76]
białko S kolca		[94, 98]
TMPRSS2	genisteina	[91]
3CLpro		[99]

4. Podsumowanie

Wyciągi roślinne i związki naturalne wykazują udowodnioną naukowo aktywność przeciw licznym wirusom, również przeciwko wirusowi SARS-CoV-2, odpowiedzialnemu za wywoływanie COVID-19. Wśród związków roślinnych największy potencjał wykazują związki fenolowe, w tym flawonoidy. Działanie ich opiera się na hamowaniu aktywności białek wirusowych, strukturalnych i niestrukturalnych, zarówno na etapie wnikania wirusa, jak i regulacji jego cyklu replikacyjnego. Przedstawione dane sugerują, że we wczesnych stadiach zakażenia koronawirusem należy włączyć flawonoidy do codziennej diety. Produktami żywnościowymi o wysokiej zawartości flawonoidów są warzywa (pietruska, seler, cebula), owoce (czarna porzeczka, aronia, wiśnia) oraz zioła i przyprawy (mięta, oregano, lubczyk). Badania powinny być kontynuowane za pomocą testów *in vitro* i *in vivo*, aby ocenić skuteczność terapeutyczną flawonoidów przeciwko koronawirusom. Żywność o wysokiej zawartości flawonoidów powinna być zalecana w profilaktyce oraz pomocniczo w standardowym leczeniu COVID-19.

Literatura

1. Montenegro-Landívar M.F., Tapia-Quirós P., Vecino X., Reig M., Valderrama C., Granados M., Cortina J.L., Saurina, J., *Polyphenols and their potential role to fight viral diseases: An overview*, Science of the Total Environment, 2021, 801, s. 149719.
2. Tomas M., Capanoglu E., Bahrami A., Hosseini H., Akbari-Alavijeh S., Shaddel R., Rehman A., Rezaei A., Rashidinejad A., Garavand F., Goudarzi M., Jafari S.M., *The direct and indirect effects of bioactive compounds against coronavirus*, Food Frontiers, 3, 1, 2021, s. 96-123.
3. Beecher G.R., *Overview of Dietary Flavonoids: Nomenclature, Occurrence and Intake*, The Journal of Nutrition, 133, 2003, s. 3248S-3254S.
4. Bhardwaj K., Silva A.S., Atanassova M., Sharma R., Nepovimova E., Musilek K., Sharma R., Alghuthaymi M.A., Dhanjal D.S., Nicoletti M., Sharma B., Upadhyay N.K., Cruz-Martins N., Bhardwaj P., Kuca K., *Conifers Phytochemicals: A Valuable Forest with Therapeutic Potential*, Molecules, 26, 2021, s. 3005.
5. Thirumdas R., Kothakota A., Pandiselvam R., Bahrami A., Barba F.J., *Role of food nutrients and supplementation in fighting against viral infections and boosting immunity: A review*, Trends in Food Science & Technology, 110, 2021, s. 66-77.
6. Tirado-Kulieva V.A., Hernández-Martínez E., Choque-Rivera T.J., *Phenolic compounds versus SARS-CoV-2: An update on the main findings against COVID-19*, Heliyon, 8, 2022, s. e10702.
7. Khazeei Tabari M.A., Iranpanah A., Bahramsoltani R., Rahimi R., *Flavonoids as Promising Antiviral Agents against SARS-CoV-2 Infection: A Mechanistic Review*, Molecules, 26, 2021, s. 3900.
8. Paraiso I.L., Revel J.S., Stevens J.F., *Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19*, Current Opinion in Food Science, 32, 2020, s. 149-155.
9. Justesen U., Knuthsen P., *Composition of flavonoids in fresh herbs and calculation of flavonoid intake by use of herbs in traditional Danish dishes*, Food Chemistry, 73, 2001, s. 245-250.
10. Lin L-Z., Lu S., Harnly J.M., *Detection and Quantification of Glycosylated Flavonoid Malonates in Celery, Chinese Celery, and Celery Seed by LC-DAD-ESI/MS*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 55, 2007, s. 1321-1326.
11. Lin L-Z., Mukhopadhyay S., Robbins R.J., Harnly J.M., *Identification and quantification of flavonoids of Mexican oregano (Lippia graveolens) by LC-DAD-ESI/MS analysis*, Journal of Food Composition and Analysis, 20, 2007, s. 361-369.
12. Areias F.M., Valentão P., Andrade P.B., Ferreres F., Seabra R.M., *Phenolic fingerprint of peppermint leaves*, Food Chemistry, 73, 2001, s. 307-311.
13. Cao J., Chen W., Zhang Y., Zhao X., *Content of Selected Flavonoids in 100 Edible Vegetables and Fruits*, Food Science and Technology Research, 16, 2010, s. 395-402.
14. Zheng W., Wang S.Y., *Antioxidant Activity and Phenolic Compounds in Selected Herbs*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 49, 2001, s. 5165-5170.
15. Lugast A., Hóvári J., *Flavonoid aglycons in foods of plant origin and. vegetables*, Acta Alimentaria, 29, 2000, s. 345-352.
16. Crozier A., Lean M.E.J., McDonald M.S., Black C., *Quantitative Analysis of the Flavonoid Content of Commercial Tomatoes, Onions, Lettuce, and Celery*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 45, 1997, s. 590-595.
17. Yang B., Halttunen T., Raimo O., Price K., Kallio H., *Flavonol glycosides in wild and cultivated berries of three major subspecies of Hippophaë rhamnoides and changes during harvesting period*, Food Chemistry, 115, 2009, s. 657-664.
18. Huang Z., Wang B., Eaves D.H., Shikany J.M., Pace R.D., *Phenolic compound profile of selected vegetables frequently consumed by African Americans in the southeast United States*, Food Chemistry, 103, 2007, s. 1395-1402.

19. Kirakosyan A., Seymour E.M., Llanes D.E.U., Kaufman P.B., Bolling S. F., *Chemical profile and antioxidant capacities of tart cherry products*, Food Chemistry, 115, 2009, s. 20-25.
20. Fuentes-Alventosa J.M., Rodríguez G., Cermeño P., Jiménez A., Guillén R., Fernández-Bolaños, J., Rodríguez-Arcos, R., *Identification of Flavonoid Diglycosides in Several Genotypes of Asparagus from the Huétor-Tájar Population Variety*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 55, 2007, s. 10028-10035.
21. Carmona M., Sánchez A.M., Ferreres F., Zalacain A., Tomás-Barberán F., Alonso G.L., *Identification of the flavonoid fraction in saffron spice by LC/DAD/MS/MS: Comparative study of samples from different geographical origins*, Food Chemistry, 100, 2007, s. 445-450.
22. Giuffrida D., Salvo F., Ziino M., Toscano G., Dugo, *Initial investigation on some chemical constituents of capers (Capparis spinosa L.) from the island of Salina*, Italian Journal of Food Science, 14, 2002, s. 25-33.
23. Arabbi P.R., Genovese M.I., Lajolo F.M., *Flavonoids in Vegetable Foods Commonly Consumed in Brazil and Estimated Ingestion by the Brazilian Population*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 52, 2004, s. 1124-1131.
24. Lako J., Trenerry V., Wahlqvist M., Wattanapenpaiboon N., Sotheeswaran S., Premier R., *Phytochemical flavonols, carotenoids and the antioxidant properties of a wide selection of Fijian fruit, vegetables and other readily available foods*, Food Chemistry, 101, 2007, s. 1727-1741.
25. Hertog M.G.L., Hollman P.C.H., Katan M.B., *Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 40, 1992, s. 2379-2383.
26. Martínez-Sánchez A., Gil-Izquierdo A., Gil M.I., Ferreres F., *A Comparative Study of Flavonoid Compounds, Vitamin C, and Antioxidant Properties of Baby Leaf Brassicaceae Species*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 56, 2008, s. 2330-2340.
27. Ombra M.N., d'Acicrn A., Nazzaro, F., Riccardi R., Spigno P., Zaccardell M., Pane C., Maione M., Fratianni F., *Phenolic Composition and Antioxidant and Antiproliferative Activities of the Extracts of Twelve Common Bean (Phaseolus vulgaris L.) Endemic Ecotypes of Southern Italy before and after Cooking*, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, s. 1-12.
28. Romani A., Vignolini P., Galardi C., Mulinacci N., Benedettelli S., Heimler D., *Germplasm Characterization of Zolfino Landraces (Phaseolus vulgaris L.) by Flavonoid Content*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 52, 2004, s. 3838-3842.
29. Le K., Chiu F., Ng K., *Identification and quantification of antioxidants in Fructus lycii* Food Chemistry, 105, 2007, s. 353-363.
30. Trichopoulou A., Vasilopoulou E., *Mediterranean diet and longevity*, British Journal of Nutrition, 2000, s. S205-9.
31. Bermúdez-Soto J., Tomás-Barberán F., *Evaluation of commercial red fruit juice concentrates as ingredients for antioxidant functional juices*, European Food Research and Technology, 219, 2004, s. 133-141.
32. Papagiannopoulos M., Wollseifen H.R., Mellenthin A., Haber B., Galensa R., *Identification and Quantification of Polyphenols in Carob Fruits (Ceratonia siliqua L.) and Derived Products by HPLC-UV-ESI/MS*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 52, 2004, s. 3784-3791.
33. Tsao R., Yang R., Young J.C., Zhu H., *Polyphenolic Profiles in Eight Apple Cultivars Using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 51, 2003, s. 6347-6353.
34. Häkkinen S.H., Kärenlampi S.O., Heinonen I.M., Mykkänen H.M., Törrönen A.R., *Content of the Flavonols Quercetin, Myricetin, and Kaempferol in 25 Edible Berries*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 47, 1999, s. 2274-2279.

35. Jakobek L., Seruga M., Novak I., Medvidović-Kosanović M., *Flavonols, phenolic acids and antioxidant activity of some red fruits*, Deutsche Lebensmittel-Rundschau, 103, 2007, s. 369-378.
36. Zheng W., Wang S.Y., *Oxygen Radical Absorbing Capacity of Phenolics in Blueberries, Cranberries, Chokeberries, and Lingonberries*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 51, 2003, s. 502-509.
37. Sedat Velioglu Y., Ekici L., Poyrazoglu E.S., *Phenolic composition of European cranberrybush (Viburnum opulus L.) berries and astringency removal of its commercial juice*, International Journal of Food Science & Technology, 41, 2006, s. 1011-1015.
38. Kaack K., Austed T., *Interaction of vitamin C and flavonoids in elderberry (Sambucus nigra L.) during juice processing*, Plant Foods for Human Nutrition, 52, 1998, s. 187-198.
39. Lee J., Finn C.E., *Anthocyanins and other polyphenolics in American elderberry (Sambucus canadensis) and European elderberry (S. nigra) cultivars: Anthocyanins in American and European elderberry cultivars*, Journal of the Science of Food and Agriculture, 87, 2007, s. 2665-2675.
40. Veberic R., Jakopic J., Stampar F., Schmitzer V., *European elderberry (Sambucus nigra L.) rich in sugars, organic acids, anthocyanins and selected polyphenols*, Food Chemistry, 114, 2009, s. 511-515.
41. Chen H., Zuo Y., Deng Y., *Separation and determination of flavonoids and other phenolic compounds in cranberry juice by high-performance liquid chromatography*, Journal of Chromatography A, 913, 2001, s. 387-395.
42. Innocenti M., Michelozzi M., Giaccherini C., Ieri F., Vincieri F.F., Mulinacci N., *Flavonoids and Biflavonoids in Tuscan Berries of Juniperus communis L.: Detection and Quantitation by HPLC/DAD/ESI/MS*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 55, 2007, s. 6596-6602.
43. Harnly J.M., Doherty R.F., Beecher G.R., Holden J.M., Haytowitz D.B., Bhagwat S., Gebhardt S., *Flavonoid Content of U.S. Fruits, Vegetables, and Nuts*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 54, 2006, 9966-9977.
44. Ferreres F., Gil M.I., Tomás-Barberán F.A., *Anthocyanins and flavonoids from shredded red onion and changes during storage in perforated films*, Food Research International, 29, 1996, s. 389-395.
45. Gennaro L., Leonardi C., Esposito F., Salucci M., Maiani G., Quaglia G., Fogliano V., *Flavonoid and Carbohydrate Contents in Tropea Red Onions: Effects of Homelike Peeling and Storage*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 50, 2002, s. 1904-1910.
46. Lombard K., Peffley E., Geoffriau E., Thompson L., Herring A., *Quercetin in onion (Allium cepa L.) after heat-treatment simulating home preparation*, Journal of Food Composition and Analysis, 18, 2005, s. 571-581.
47. Marotti M., Piccaglia R., *Characterization of Flavonoids in Different Cultivars of Onion (Allium cepa L.)*, Journal of Food Science, 67, 2002, s. 1229-1232.
48. Mattila P., Astola J., Kumpulainen J., *Determination of Flavonoids in Plant Material by HPLC with Diode-Array and Electro-Array Detections*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 48, 2000, s. 5834-5841.
49. Patil B.S., Pike L.M., Yoo K.S., *Variation in the Quercetin Content in Different Colored Onions (Allium cepa L.)*, Journal of the American Society for Horticultural Science, 120(6), 1995, s. 909-913.
50. Pérez-Gregorio R.M., García-Falcón M.S., Simal-Gándara J., Rodrigues A.S., Almeida D.P.F., *Identification and quantification of flavonoids in traditional cultivars of red and white onions at harvest*, Journal of Food Composition and Analysis, 23, 2010, s. 592-598.
51. Price K.R., Rhodes M.J.C., *Analysis of the Major Flavonol Glycosides Present in Four Varieties of Onion (Allium cepa) and Changes in Composition Resulting from Autolysis*, Journal of the Science of Food and Agriculture, 74(3) 1997, s. 331-339.

52. Price K.R., Bacon J.R., Rhodes M.J.C., *Effect of Storage and Domestic Processing on the Content and Composition of Flavonol Glucosides in Onion (Allium cepa)*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 45, 1997, s. 938-942.
53. Yamada K., Naemura A., Sawashita N., Noguchi Y., Yamamoto J., *An onion variety has natural antithrombotic effect as assessed by thrombosis/thrombolysis models in rodents*, Thrombosis Research, 114, 2004, s. 213-220.
54. Lee Y., Howard L.R., Villalón B., *Flavonoids and Antioxidant Activity of Fresh Pepper (Capsicum annuum) Cultivars*, Journal of Food Science, 60, 1996, s. 473-476.
55. Sakakibara H., Honda Y., Nakagawa S., Ashida H., Kanazawa K., *Simultaneous Determination of All Polyphenols in Vegetables, Fruits, and Teas*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 51, 2003, s. 571-581.
56. Ayerza R., Coates W., *Some Quality Components of Four Chia (Salvia hispanica L.) Genotypes Grown under Tropical Coastal Desert Ecosystem Conditions*, Asian Journal of Plant Sciences, 8, 2009, s. 301-307.
57. Serra Bonvehí J., Soliva Torrentó M., Centelles Lorente E., *Evaluation of Polyphenolic and Flavonoid Compounds in Honeybee-Collected Pollen Produced in Spain*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 49, 2001, s. 1848-1853.
58. Kelebek H., Canbas A., Sellı S., *Determination of phenolic composition and antioxidant capacity of blood orange juices obtained from cvs. Moro and Sanguinello (Citrus sinensis L.) Osbeck) grown in Turkey*, Food Chemistry, 107, 2008, s. 1710-1716.
59. Proteggente A.R., Saija A., De Pasquale A., Rice-Evans C.A., *The Compositional Characterisation and Antioxidant Activity of Fresh Juices from Sicilian Sweet Orange (Citrus sinensis L. Osbeck) Varieties*, Free Radical Research, 37, 2003, s. 681-687.
60. Belajová E., Suhaj M., *Determination of phenolic constituents in citrus juices: Method of high performance liquid chromatography*, Food Chemistry, 86, 2004, s. 339-343.
61. Marín F.R., Martínez M., Uribealago T., Castillo S., Frutos M.J., *Changes in nutraceutical composition of lemon juices according to different industrial extraction systems*, Food Chemistry, 78, 2002, s. 319-324.
62. Dhuique-Mayer C., Caris-Veyrat C., Ollitrault P., Curk F., Amiot M-J., *Varietal and Interspecific Influence on Micronutrient Contents in Citrus from the Mediterranean Area*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 53, 2005, s. 2140-2145.
63. Nogata Y., Ohta H., Yoza K-I., Berhow M., Hasegawa S., *High-performance liquid chromatographic determination of naturally occurring flavonoids in Citrus with a photodiode-array detector*, Journal of Chromatography A, 667, 1994, s. 59-66.
64. Del Caro A., Piga A., Vacca V., Agabbio M., *Changes of flavonoids, vitamin C and antioxidant capacity in minimally processed citrus segments and juices during storage*, Food Chemistry, 84, 2004, s. 99-105.
65. Krenn L., Unterrieder I., Ruprecht R., *Quantification of isoflavones in red clover by high-performance liquid chromatography*, Journal of Chromatography B, 777, 2002, s. 123-128.
66. Antonelli M., Faberi A., Pastorini E., Samperi R., Lagana A., *Simultaneous quantitation of free and conjugated phytoestrogens in Leguminosae by liquid chromatography-tandem mass spectrometry*, Talanta, 66, 2005, s. 1025-1033.
67. Hutabarat L.S., Greenfield H., Mulholland M., *Isoflavones and Coumestrol in Soybeans and Soybean Products from Australia and Indonesia*, Journal of Food Composition and Analysis, 14, 2001, s. 43-58.
68. Bettaiah A., Prabhushankar H.B., *Screening of Novel Source for Genistein by Rapid and Sensitive UPLC-APCI-TOF Mass Spectrometry*, International Journal of Food Science, 2021, s. 1-12.
69. Kuhnle G.G.C., Dell'Aquila C., Aspinall S.M., Runswick S.A., Joosen A. M.C.P., Mulligan A.A., Bingham S.A., *Phytoestrogen content of fruits and vegetables commonly*

- consumed in the UK based on LC-MS and ¹³C-labelled standards, *Food Chemistry*, 116, 2009, s. 542-554.
70. Abdella A., El Baz A.F., Mahrous E.E., Abd El Maksoud A.A., Ibrahim I.A., Abdel-Monem A.R., Yang S-T., *Response Surface Methodology for Optimization of Genistein Content in Soy Flour and its Effect on the Antioxidant Activity*, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research (IJPR)*, 17, 2018, s. 1026-1035.
 71. Yao J., Zhang Y., Wang X-Z., Zhao J., Yang Z-J., Lin Y-P., Sun L., Lu Q-Y., Fan G-J., *Flavonoids for Treating Viral Acute Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Randomized Controlled Trials*, *Front Public Health*, 10, 2002, s. 814669.
 72. Santana F.P.R., Thevenard F., Gomes K.S., Taguchi L., Câmara N.O.S., Stilhano R.S., Ureshino R.P., Prado C.M., Lago J.H.G., *New perspectives on natural flavonoids on COVID-19-induced lung injuries*, *Phytotherapy Research*, 35, 2021, s. 4988-5006.
 73. Razali R., Asis H., Budiman C., *Structure-Function Characteristics of SARS-CoV-2 Proteases and Their Potential Inhibitors from Microbial Sources*, *Microorganisms*, 9, 2021, s. 2481.
 74. Muhammad S., Hassan S.H., Al-Sehemi A.G., Shakir H.A., Khan M., Irfan M., Iqbal J., *Exploring the new potential antiviral constituents of Moringa oliefera for SARS-COV-2 pathogenesis: An in silico molecular docking and dynamic studies*, *Chemical Physics Letters*, 767, 2021, s. 138379.
 75. Omotuyi I.O., Nash O., Ajiboye B.O., Olumekun V.O., Oyinloye B.E., Osuntokun O.T., Olonisakin A., Ajayi A.O., Olusanya O., Akomolafe F.S., Adelakun N., *Aframomum Melegueta secondary metabolites exhibit polypharmacology against SARS-COV-2 drug targets: in vitro validation of furin inhibition*, *Phytotherapy Research*, 35, 2021, s. 908-919.
 76. Khaerunnisa S., Kurniawan H., Awaluddin R., Suhartati S., Soetjipto S., *Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study*, 2020, <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>.
 77. Albohy A., Zahran E.M., Abdelmohsen U.R., Salem M.A., Al-Warhi T., Al-Sanea M.M., Abelyan N., Khalil H.E., Desoukey S.Y., Fouad M.A., Kamel M.S., *Multitarget in silico studies of Ocimum menthiifolium family Lamiaceae against SARS-CoV-2 supported by molecular dynamics simulation*, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40, 2002, s. 4062-4072.
 78. Farhat A., Ben Hlima H., Khemakhem B., Ben Halima Y., Michaud P., Abdelkafi S., Fendri I., *Apigenin analogues as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: In-silico screening approach*, *Bioengineered*, 13, 2022, s. 3350-3361.
 79. Munafò F., Donati E., Brindani N., Ottonello G., Armirotti A., De Vivo M., *Quercetin and luteolin are single-digit micromolar inhibitors of the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase*, *Scientific Reports*, 12, 2022, s. 10571.
 80. Mahmud S., Uddin M.A.R., Paul G.K., Shimu M.S.S., Islam S., Rahman E., Islam A., Islam M.S., Promi M.M., Emran T.B., Saleh M.A., *Virtual screening and molecular dynamics simulation study of plant-derived compounds to identify potential inhibitors of main protease from SARS-CoV-2*, *Briefings in Bioinformatics*, 22, 2021, s. 1402-1414.
 81. Yi L., Li Z., Yuan K., Qu X., Chen J., Wang G., Zhang H., Luo H., Zhu L., Jiang P., Chen L., Shen Y., Luo M., Zuo G., Hu J., Duan D., Nie Y., Shi X., Wang W., Han Y., Li T., Liu Y., Ding M., Deng H., Xu X., *Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells*, *Journal of Virology*, 78, 2004, s. 11334-11339.
 82. Zhan Y., Ta W., Tang W., Hua R., Wang J., Wang C., Lu W., *Potential antiviral activity of isorhamnetin against SARS-COV -2 spike pseudotyped virus in vitro*, *Drug Development Research*, 82, 2021, s. 1124-1130.
 83. Wu Y., Pegan S.D., Crich D., Desrochers E., Starling E.B., Hansen M.C., Hansen M.C., Booth C., Nicole Mullininx L., Lou L., Chang K.Y., Xie Z.R., *Polyphenols as alternative*

- treatments of COVID-19, Computational and Structural Biotechnology Journal, 19, 2021, s. 5371-5380.
84. Yu M-S., Lee J., Lee J.M., Kim Y., Chin Y-W., Jee J-G., Keum Y.S., Jeong Y.J., *Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22, 2012, s. 4049-4054.
 85. Xiao T., Cui M., Zheng C., Wang M., Sun R., Gao D., Bao J., Ren S., Yang B., Lin J., Li X., Li D., Yang C., Zhou H., *Myricetin Inhibits SARS-CoV-2 Viral Replication by Targeting Mpro and Ameliorates Pulmonary Inflammation*, Frontiers in Pharmacology, 12, 2021, s. 669642.
 86. Abd El-Mordy F.M., El-Hamouly M.M., Ibrahim M.T., El-Rheem G.A., Aly O.M., Abd El-Kader A.M., Youssif K.A., Abdelmohsen U.R., *Inhibition of SARS-CoV-2 main protease by phenolic compounds from Manilkara hexandra (Roxb.) Dubard assisted by metabolite profiling and in silico virtual screening*, RSC Advanced, 10, 2020, s. 32148-32155.
 87. Chen L., Li J., Luo C., Liu H., Xu W., Chen G., Liew O.W., Zhu W., Puah C.M., Shen X., Jiang, *Binding interaction of quercetin-3- β -galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: Structure–activity relationship studies reveal salient pharmacophore features*, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14, 2006, s. 8295-8306.
 88. Nguyen T.T.H., Woo H-J., Kang H-K., Nguyen V.D., Kim Y-M., Kim D-W., Ahn S.A., Xia Y., Kim D., *Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in Pichia pastoris*, Biotechnology Letters, 34, 2012, s. 831-838.
 89. Ubani A., Agwom F., Ruth Morenikeji O., Nathan S., Luka P., Umera A., Umar U., Omale S., Nnadi N.E., Aguiyi, J.C., *Molecular Docking Analysis Of Some Phytochemicals On Two SARS-CoV-2 Targets: Potential Lead Compounds Against Two Target Sites of SARS-CoV-2 Obtained from Plants*, 2020, doi: 10.1101/2020.03.31.017657.
 90. Adem S., Eyupoglu V., Sarfraz I., Rasul A., Ali M., *Identification of Potent COVID-19 Main Protease (Mpro) Inhibitors from Natural Polyphenols: An in Silico Strategy Unveils a Hope against CORONA*, 2020, doi: 10.20944/preprints202003.0333.v1.
 91. Manjunathan R., Periyaswami V., Mitra K., Rosita A. S., Pandya M., Selvaraj J., Ravi L., Devarajan N., Doble M., *Molecular docking analysis reveals the functional inhibitory effect of Genistein and Quercetin on TMPRSS2: SARS-COV-2 cell entry facilitator spike protein*, BMC Bioinformatics, 23, 2022, s. 180.
 92. Lin C-W., Tsai F-J., Tsai C-H., Lai C-C., Wan L., Ho T-Y., Hsieh C.C., Chao P.D., *Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of Isatis indigotica root and plant-derived phenolic compounds*, Antiviral Research, 68, 2005, s. 362.
 93. Adem Ş., Eyupoglu V., Ibrahim I.M., Sarfraz I., Rasul A., Ali M., Elfiky A.A., *Multidimensional in silico strategy for identification of natural polyphenols-based SARS-CoV-2 main protease (Mpro) inhibitors to unveil a hope against COVID-19*, Computers in Biology and Medicine, 145, 2022, s. 105452.
 94. Utomo R.Y., Ikawati M., Meiyanto E., *Revealing the Potency of Citrus and Galangal Constituents to Halt SARS-CoV-2 Infection*, 2020, doi: 10.20944/preprints202003.0214.v1.
 95. Cheng F.J., Huynh TK., Yang C.S., Hu D.W., Shen Y.C., Tu C.Y., Wu Y.C., Tang C.H., Huang W.C., Chen Y., Ho C.Y., *Hesperidin Is a Potential Inhibitor against SARS-CoV-2 Infection*, Nutrients, 13, 2021, s. 2800.
 96. Bellavite P., Donzelli A., *Hesperidin and SARS-CoV-2: New Light on the Healthy Functions of Citrus Fruit*, 2020, doi: 10.20944/preprints202006.0321.v1.
 97. Cheke R.S., Narkhede R. R., Shinde S.D., Ambhore J.P., Jain P.G., *Natural Product Emerging as Potential SARS Spike Glycoproteins-ACE2 Inhibitors to Combat COVID-19 Attributed by In-Silico Investigations*, Biointerface Research in Applied Chemistry, 11, 2020, s. 10628-10639.

98. Clementi N., Scagnolari C., D'Amore A., Palombi F., Criscuolo E., Frasca F., Pierangeli A., Mancini N., Antonelli G., Clementi M., Carpaneto A., Filippini A., *Naringenin is a powerful inhibitor of SARS-CoV-2 infection in vitro*, *Pharmacological Research*, 163, 2021, s. 105255.
99. Harisna A.H., Nurdiansyah R., Syaifie P.H., Nugroho D.W., Saputro K., Firdayani E., Prakoso C.D., Rochman N.T., Maulana N.N., Noviyanto A., Mardliyati E., *In silico investigation of potential inhibitors to main protease and spike protein of SARS-CoV-2 in propolis*, *Biochem Biophys Rep*, 26, 2021, s. 100969.

Przeciwwirusowa aktywność flawonoidów względem koronawirusów

Streszczenie

Koronawirusy stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt. Zwykle powodują choroby dróg oddechowych, przewodu pokarmowego i centralnego układu nerwowego, które zagrażają zdrowiu ludzkiemu i przyczyniają się do strat ekonomicznych. Nowatorskie technologie wytwarzania powodują możliwość wykorzystanie związków bioaktywnych jako czynników przeciwwirusowych. W licznych badaniach udowodniono, że polifenole zawarte w diecie są silnymi czynnikami wpływającymi na układ odpornościowy, a terapie z zastosowaniem tych bioaktywnych związków zmniejszają ryzyko chorób wywołanych przez koronawirusy. Stwierdzono, że najbardziej obiecujące cząsteczki, będące inhibitorem koronawirusów, zawierają sprzężone skondensowane struktury pierścieniowe i zaliczane są do flawonoidów. Spośród flawonoidów o działaniu przeciwwirusowym, najaktywniejszymi okazały się apigenina, luteolina, izoramnetyna, kemferol, mirycetyna, kwercetyna, hesperetyna, naringenina i genisteina. Aby uzyskać cenne zalecenia dotyczące dalszych badań, konieczne jest głębsze zrozumienie interakcji pomiędzy wirusem a zmianami indukowanymi przez flawonoidy w komórkach gospodarza.

Celem niniejszego przeglądu jest zestawienie produktów żywnościowych, o wysokiej zawartości flawonoidów oraz ukazanie mechanizmu działania przeciwwirusowego tych związków, w tym przeciwko wirusowi SARS-CoV-2, odpowiedzialnemu za wywołanie COVID-19.

Słowa kluczowe: koronawirusy, flawonoidy, polifenole, produkty żywnościowe

Antiviral activity of flavonoids against coronaviruses

Abstract

Coronaviruses pose a serious threat to human and animal health. They usually cause diseases of the respiratory tract, gastrointestinal tract and central nervous system that threaten human health and contribute to economic losses. Innovative production technologies make it possible to use bioactive compounds as antiviral agents. Numerous studies have proven that polyphenols contained in the diet are strong factors influencing the immune system, and therapies using these bioactive compounds reduce the risk of diseases caused by coronaviruses. It was found that the most promising coronavirus inhibitor molecules contain conjugated fused ring structures and are classified as flavonoids. Among the flavonoids with antiviral activity, the most active were apigenin, luteolin, isorhamnetin, kaempferol, myricetin, quercetin, hesperetin, naringenin and genistein. To obtain valuable recommendations for further research, a deeper understanding of the interaction between the virus and flavonoid-induced changes in host cells is necessary.

The aim of this review is to list food products with a high content of flavonoids and to show the mechanism of antiviral activity of these compounds, including against the SARS-CoV-2 virus responsible for causing COVID-19.

Keywords: coronaviruses, flavonoids, polyphenols, food products

Charakterystyka transplantologii wybranych narządów w Polsce – problemy, wyzwania i propozycje rozwoju

1. Wstęp

Transplantologia to dziedzina medycyny zajmująca się metodami chirurgicznego przeszczepienia komórek, tkanek i narządów. Historia polskich transplantacji rozpoczęła się w 1966 r., kiedy to prof. Jan Nielubowicz wykonał jako pierwszy w Polsce, udany przeszczep nerki od osoby zmarłej [1]. Od czasu tego przełomowego wydarzenia zaczął się intensywny rozwój powyższej dziedziny, a chirurgia transplantacyjna stała się uznaną i skuteczną metodą terapeutyczną, w przypadku schyłkowej niewydolności narządów, dając wielu pacjentom szansę na zwiększenie długości oraz poprawę jakości życia. Obecnie polska transplantologia stoi przed wieloma trudnymi wyzwaniami. Mimo upływu lat, głównym problemem wciąż pozostaje niewystarczająca liczba dostępnych do przeszczepienia narządów. Według danych z Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” w 2022 r. na przeszczep wybranego narządu oczekiwało 1 856 pacjentów, a najdłuższy średni czas oczekiwania wyniósł 411 dni i dotyczył on przeszczepienia nerki [2]. Ponadto w polskiej transplantologii wciąż odczuwane są skutki pandemii COVID-19 (ang. coronavirus disease 2019), kiedy to ze względu na konieczność przystosowania placówek do leczenia chorych na COVID-19, zmniejszyła się liczba szpitali zgłaszających możliwość pobrania narządów [3]. Kolejnym problemem, który w sposób istotny mógł wpłynąć na liczbę przeszczepień w Polsce była kwestia finansowania procedur transplantacyjnych i ich niedoszacowana wycena, stawki nie zmieniały się od 2013 r. i zostały poddane korekcie dopiero w styczniu 2021 r. [4]. Niniejsza praca ma na celu omówienie obecnych rozwiązań legislacyjnych dotyczących dawstwa narządów w Polsce, poddanie analizie systemu polskiej transplantologii i jego skuteczności. Rozwiązania stosowane w Polsce zostały porównane do działających programów z innych krajów przodujących w dziedzinie transplantologii. W dyskusji poruszono temat możliwych rozwiązań problemów polskiej transplantologii, od rozwiązań legislacyjnych po wyszczególnienie alternatyw dla narządów ludzkich, takich jak przeszczepy ksenogeniczne, czy tworzenie substytutów narządów przez druk 3D (ang. *three-dimensional*).

2. Transplantologia w Polsce

Podstawą prawną przeszczepiania narządów w Polsce jest Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów. Określa ona zasady pobierania komórek, tkanek i narządów ze zwłok, jak i dawców żywych. W przypadku donacji od osób zmarłych, w polskim prawie obowiązuje model zgody domniemanej. Oznacza to, iż *lekarz może pobierać komórki, tkanki i narządy ze zwłok*

¹ lukasz.marczyk@student.uj.edu.pl, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

² bartlomiej.cytlau@student.uj.edu.pl, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

³ marcin.skorupa@student.uj.edu.pl, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

⁴ aleskandra.lach@student.uj.edu.pl Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

w celu ich przeszczepiania, o ile zmarły nie wyraził za życia sprzeciwu [5]. Ten może zostać wyrażony poprzez wpis w Centralnym Rejestrze Sprzeciwów, własnoręcznie podpisane oświadczenie pisemne lub oświadczenie ustne – złożone w obecności co najmniej dwóch świadków i następnie pisemnie przez nich potwierdzone [6]

Zgodnie z danymi Poltransplantu, który jest państwową jednostką budżetową odpowiedzialną m.in. za koordynację pobierania i przeszczepiania komórek, tkanek i narządów na terenie Polski [6], w 2022 r. przeszczepiono 1495 narządów pochodzących od dawców zmarłych (z 1627 pobranych) i 101 narządów pobranych od osób żywych. Przeszczepy otrzymało ogółem 1495 biorców co stanowi liczbę o 161 większą niż w 2021 r. Wiadocznym wzrost w ilości wykonywanych transplantacji jest pochodną gwałtownego ich spadku w latach 2020-21 podczas pandemii COVID-19, gdy liczba biorców wynosiła odpowiednio 1236 i 1334 [2]. Na dzień 30.09.2023 r. specjalizację z transplantologii klinicznej posiada w naszym kraju 576 lekarzy, z czego 568 wykonuje zawód [7]. W 2022 r. wskaźnik transplantacji w Polsce (liczba przeszczepień na 1 mln mieszkańców) wyniósł 39,7 znacznie odstając od krajów Europy Zachodniej – dla porównania w analogicznym okresie przyjął on wartość 112.4 w Hiszpanii, 81.1 we Francji oraz 65.0 w Wielkiej Brytanii [8].

9 maja 2023 r. Rada Ministrów uchwaliła Narodowy Program Transplantacyjny na lata 2023-2032, którego głównym celem jest zbliżenie się do wartości europejskich w zakresie pobierania i przeszczepiania komórek, tkanek i narządów. Główne kierunki interwencji mają obejmować inwestycję w: zdrowie pacjenta, personel, infrastrukturę podmiotów zajmujących się działalnością transplantacyjną oraz działalność promocyjno-edukacyjną [9] Szczegółowy opis stanu polskiej transplantologii w zakresie trzech najczęściej przeszczepianych narządów unaczynionych – nerki, wątroby i serca [10] pozwoli lepiej zrozumieć problemy i wyzwania przed którymi stoi ta gałąź medycyny w naszym kraju.

2.1. Nerka

Pierwsze udane przeszczepienie nerki na świecie miało miejsce w 1954 r. w Bostonie. Ponad dekadę później w Warszawie, zespół pod kierunkiem prof. Jana Nielubowicza dokonał pierwszej udanej transplantacji tego narządu w Polsce [1]. Wskazaniem do przeszczepienia nerki jest końcowe stadium jej niewydolności. Transplantacja obok bycia najskuteczniejszą metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek wiąże się także ze znacznie lepszą jakością życia niż inne metody leczenia – hemodializy i dializy otrzewnowe [11]. Bezwzględne przeciwwskazania do zabiegu obejmują aktywną chorobę nowotworową, zakażenie wirusem HIV (ang. *human immunodeficiency viruses*), aktywną chorobę układową i przewidywany czas przeżycia krótszy niż 2 lata [12].

Nerki są najczęściej przeszczepianym narządem unaczynionym w Polsce. Według danych Poltransplantu w procesie pobierania i wszczepiania organu uczestniczy 37 ośrodków zlokalizowanych w 12 miastach [13]. W 2022 r. wykonano 856 transplantacji – 783 biorcom przeszczepiono nerki pochodzące od zmarłych dawców a 73 otrzymało przeszczepy od dawców żywych. Łączna liczba zabiegów była wyższa niż w 2021 (753) i 2020 (748), ale nie osiągnęła wartości z okresu przedpandemicznego (odpowiednio: 2017 – 1060, 2018 – 927, 2019 – 959). Średni czas oczekiwania na przeszczepienie od momentu zakwalifikowania do Krajowej Listy Oczekujących (KLO) wyniósł 387 dni [2]. Wskaźnik przeszczepień wyniósł 23.2 na 1 mln mieszkańców osiągając wartości

znacznie niższe niż w krajach Europy Zachodniej. Szczególnie niski był wskaźnik transplantacji nerek od dawców żywych – zaledwie 1,9, podczas gdy w przodującej w tym zakresie w Europie Holandii wyniósł on w analogicznym okresie ok. 30 [8]. W swoich wypowiedziach, eksperci w dziedzinie transplantologii wskazują na brak świadomości społeczeństwa, ale także lekarzy jako główną przyczynę takiego stanu rzeczy [14, 15]. Pobranie nerki od dawcy żywego w naszym kraju może nastąpić *na rzecz krewnego w linii prostej, rodzeństwa, osoby przysposobionej lub małżonka a także innej osoby, jeśli uzasadniają to szczególne względy osobiste* [6]. Pojęcie „*Szczególne względy osobiste*” dopuściło krzyżowe przeszczepy nerek tj. „wymianę narządów” w obrębie dwóch obcych sobie par [16]. W latach 2011–2020 (ostatecznie przedłużony do 2021 r.) realizowany był Narodowy Program Rozwoju Medycyny Transplantacyjnej. Jednym z celów szczegółowych programu było zwiększenie liczby przeszczepień nerki od żywego dawcy [17]. Tymczasem w 2019 r. dokonano 52 przeszczepień tego narządu od żywych dawców, w 2020 – 31, a w 2021 – 44. Pewien wzrost można było zaobserwować w 2022 r., gdy liczba wspomnianych zabiegów wyniosła 73 [2]. Opublikowany w 2022 r. raport Najwyższej Izby Kontroli (NIK) na temat organizacji i finansowania przeszczepiania narządów, również negatywnie ocenił skuteczność realizacji tego punktu programu [4].

2.2. Wątroba

Pierwsze udane przeszczepienie wątroby w Polsce miało miejsce dopiero w 1990 r. Dokonał go zespół chirurgów pod kierownictwem Piotra Kalicińskiego w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie [18]. Wskazania do transplantacji tego narządu obejmują jego ostrą niewydolność, schyłkową niewydolność wątroby marskiej i obecność raka wątrobowokomórkowego (HCC) w wątrobie marskiej [19], o ile nie wykracza on poza Kryteria Mediolańskie i Kryteria San Francisco [20].

W Polsce w 2022 r. dokonano 362 transplantacji wątroby (w 334 przypadkach narząd pobrano od dawcy zmarłego, w 28 przeszczepiono fragment pobrany od dawcy żywego). W poprzednich latach liczba tych zabiegów przedstawiała się następująco: 2021 – 297, 2020 – 291, 2019 – 397. Średni czas oczekiwania na przeszczepienie od momentu zakwalifikowania do KLO w 2022 r. wyniósł 125 dni w trybie planowym i 11 dni w trybie pilnym [2]. W 2022 r. wskaźnik transplantacji wątroby w naszym kraju wyniósł 9,6 na 1 mln mieszkańców (równolegle w Belgii – 25,4, Hiszpanii – 24,8, Włoszech – 24,5) [8]. W Polsce przeszczepianiem tego organu zajmuje się 9 ośrodków w 6 miastach [21].

2.3. Serce i płuca

Pierwszą próbę transplantacji serca w Polsce podjął 4 stycznia 1969 r. profesor Jan Moll z Akademii Medycznej Łodzi. Zakończyła się ona niepowodzeniem, w wyniku którego na długie lata zarzucono próby przeprowadzania tego typu zabiegów w naszym kraju. Dopiero 5 listopada 1985 roku kierujący Kliniką Kardiochirurgiczną w Zabrze prof. Zbigniew Religa wykonał zabieg powszechnie uważany za pierwszy udany przeszczep serca w Polsce [22].

Podstawowym wskazaniem do transplantacji serca jest jego schyłkowa niewydolność po wyczerpaniu alternatywnych metod leczenia. Wśród licznych przeciwwskazań na szczególną uwagę zasługuje ciężkie nieodwracalne nadciśnienie płucne [23] – ratunkiem dla tych pacjentów może być jednoczesny przeszczep płuc i serca [24].

W 2022 r. w Polsce wykonano 173 przeszczepienia serca (w poprzednich latach odpowiednio: 2021 – 200, 2020 – 145, 2019 – 145, 2018 – 147) w 8 ośrodkach na terenie kraju. Średni czas oczekiwania na zabieg od momentu zakwalifikowania do KLO w wyniósł 332 dni w trybie planowym i 58 dni w trybie pilnym [2]. Wskaźnik transplantacji na 1 mln mieszkańców wyniósł 4.6 i był tym samym większy niż m.in. w Niemczech (4.2) ale znacznie mniejszy niż będące w czołówce europejskiej Słowenia (13.8) Hiszpania (6.7) czy Francja (6.4) [8]

Najważniejszym wskazaniem do przeszczepienia płuc jest schyłkowy okres niewydolności narządu doprowadzający do niewydolności oddechowej (z przewidywaną szansą przeżycia powyżej 2-3 lat i wyczerpaniem alternatywnych metod leczenia) [25]. Liczba transplantacji płuc w Polsce systematycznie wzrasta – w 2017 r. wykonano 39 takich zabiegów, a w 2022 r. aż 93 (w tym 1 jednoczesne przeszczepienie serca i płuc) – rosnącą tendencję udało się zachować także w okresie pandemicznym (2020 – 51 zabiegów, 2021 – 68 zabiegów [2]). Wskaźnik przeszczepień płuc w Polsce na 1 mln mieszkańców wyniósł w 2022 r. 2.5 (Hiszpania – 8.9, Belgia – 8.1, Holandia – 7.1) [8].

3. Transplantologia w innych krajach – porównanie

Państwa członkowskie UE są zgodne, w wymiarze dalszego rozwoju transplantologii, wymiany wiedzy i doświadczeń między krajami, zgodnie z wytycznymi Rady Europy. Zaś w ramach pomocy pacjentom z mniejszych państw członkowskich tworzy się programy tak zwanej turystyki transplantacyjnej, dzięki którym mogliby otrzymać przeszczep w innych, lepiej zaopatrzonych krajach [26]. Choć większość państw, w tym Polska, posiada system *opt-out*, w którym istnieje domyślna zgoda na zostanie dawcą przeszczepu po śmierci, to część krajów posiada system *opt-in*, gdzie prowadzone są rejestry, do których obywatele zgłaszają się samodzielnie, jak na przykład Dania czy Niemcy [26]. Porównanie 35 krajów należących do OECD (ang. *Organization for Economic Cooperation and Development*) nie wykazało znaczących różnic w ilości pośmiertnych donacji pomiędzy krajami z systemem *opt-in* oraz *opt-out* [27]. Polska, pod względem łącznej ilości pacjentów otrzymujących transplantacyjny narząd, znajduje się na 21 miejscu w Europie, tuż za Irlandią, a do pierwszej Hiszpanii brakuje jej około 64 pacjentów na milion mieszkańców [28]. Gdy spojrzymy na statystyki dotyczące przeszczepów konkretnych narządów, Polska w ilości wykonywanych procedur transplantacji nerki wątroby, płuca i serca na milion mieszkańców zajmuje kolejno 22, 19, 17 i 8 miejsce w Europie [29-32]. W stosunku do Stanów Zjednoczonych, w Polsce wykonuje się większą ilość transplantacji na milion mieszkańców tylko w przypadku nerki [33]. Równocześnie znajdujemy się w czołówce państw, które przeprowadzają przeszczepy wątroby od żywych dawców, zaś sam system alokacji jest podobny do większości krajów Europy i jest nim MELD (*Model for End Stage Liver Disease*), będący systemem punktacji ciężkości i przewlekłej choroby wątroby [34]. Liczba dawców po stwierdzeniu śmierci mózgu (DBD, ang. *donation after brain death*) lub śmierci krążeniowej (DCD, ang. *Donation after circulatory death*) w przypadku Polski za rok 2021 wyniosła 10,5 na milion mieszkańców, co plasuje Polskę na 23 w Europie, podobnie jak Niemcy czy Słowację, podczas gdy liderem w ilości dawców DBD lub DCD pozostaje Hiszpania z 40,8 dawcami na milion mieszkańców [35]. Choć w Polsce wola rodziny nie jest prawnie wiążąca w kwestii odmowy donacji po zmarłym bliskim, tak aż 20% respondentów uważa, że rodzina może takowej odmowy dokonać [36], podczas gdy np. portugalskie społeczeństwo wykazuje

wysokie zaufanie do systemu transplantologii, a odsetek odmów donacji przez rodzinę zmarłej bliskiej osoby utrzymuje się na niskim poziomie 0,97% [37]. Wiodące kraje europejskie implementują odpowiedniej jakości systemy informatyczne, w tym rejestry transplantacyjne, szkolenia dla personelu oraz programy społeczne mające na celu zwiększenie ilości żywych donacji oraz DBD i DCD [36, 38-40]. Proponowanymi dawcami mogą również zostać pacjenci po eutanazji, w krajach, w których ta procedura jest legalna, jak to ma miejsce w Belgii czy Holandii [41]. Podkreśla się również rolę współpracy w tworzeniu międzynarodowych rejestrów pomiędzy krajami wspólnoty oraz bezpośrednimi sąsiadami danego kraju, np. w ramach organizacji Eurotransplant, czy też Scandiatransplant [34, 36, 39]. Sieć Scandiatransplant obejmuje swym zasięgiem Danię, Finlandię, Szwecję, Norwegię, Islandię i Estonię [42]. Do Eurotransplantu należą natomiast Austria, Belgia, Chorwacja, Luksemburg, Holandia, Niemcy, Węgry i Słowenia. Tego typu współpraca ułatwia proces alokacji narządów oraz zwiększa ich dostępność dla najbardziej potrzebujących pacjentów [43]. Polska nie należy do żadnej z tych organizacji.

Wśród rekomendacji dotyczących donacji narządów wymienia się szereg dziedzin, w których występują bariery, na przykład brak odpowiedniej legislacji, czy też pola do intensyfikacji działań, jak edukacja, aktywne wspieranie dawców i ich rodzin oraz późniejsza specjalistyczna opieka nad pacjentami po przeszczepie [44, 45]. Sama procedura alokacji narządów powinna opierać się na hierarchicznym schemacie postępowania i wymianie informacji pomiędzy ośrodkami, jak również zasadzie wymiany narządów, wedle której za przekazanie narządu do innego kraju, ten obliguje się do przekazania jednego narządu z powrotem, zwłaszcza w przypadku pacjentów z rzadkimi allelami zgodności tkankowej [46]. W ramach uzyskania balansu pomiędzy sprawiedliwością i użytecznością w przeszczepieniach nerki, w Stanach Zjednoczonych proponuje się system ciągłej alokacji. Jest to niezależny od położenia geograficznego system, opierający się na matematycznych algorytmach, który pod kontrolą specjalistów i w przejrzysty sposób realizowany mógłby usprawnić proces transplantacyjny w wielu krajach [47].

Obok umiejętnej alokacji narządów należy prowadzić ewaluację prowadzonych programów transplantacyjnych, jak i kontrolować je na każdym poziomie strukturalnym, co skutkuje dokładniejszym ich realizowaniem i wzrostem jakości opieki transplantacyjnej [39, 45, 48].

W Polsce, zgodnie z danymi Poltransplantu w trakcie pandemii wirusa SARS-CoV-2 ilość przeszczepów narządowych zmniejszyła się o 35%, zaś sama liczba nowo wpisywanych biorców zmniejszyła się o 70% w stosunku do sytuacji przedpandemicznej. Podobne redukcje miały miejsce w krajach zachodnich (nie licząc Niemiec) oraz USA, gdzie sytuacja pandemiczna znacząco obciążała systemy ochrony zdrowia, ograniczając znacznie możliwości realizacji programów transplantacyjnych [49]. Stabilność systemów oraz gospodarek krajów Europy sprzyja rozwojowi i skuteczności przeprowadzania przeszczepień, co jest istotne z perspektywy pacjenta. Wsparcie na każdym etapie procedury i raportowanie przez pacjentów ich odczuć z nią związanych staje się nieodzowną częścią programów w obrębie krajów europejskich [44].

4. Dyskusja

Podstawowym elementem, który pozwoli na wzrost liczby przeszczepianych organów jest zwiększenie ilości narządów pobieranych zarówno od dawców żywych, jak i zmarłych. Przy udzielaniu przez rodzinę zmarłego zgody na pobranie narządów dodatni wpływ na ich liczbę miała wiedza bliskich o zgodzie danej osoby za życia jak i świadomość, że jego preferencje są również brane pod uwagę [50]. Wynika z tego, iż bardzo ważnym elementem strategii protransplantacyjnej jest zachęcanie do oddania narządów za życia jak i po śmierci. Można to zrobić poprzez zwiększanie świadomości społecznej i zachęcanie do dyskusji w gronie rodziny, na przykład poprzez kampanie w mediach ogólnokrajowych czy edukację w szkołach, miejscach pracy lub instytucjach użytku publicznego [51, 52]. Donacja organu, jeszcze za życia dawcy jest możliwa jedynie w przypadku nerki i wątroby. Wzrost ilości żywych dawców, nie tylko zwiększyłby ilość dostępnych narządów, ale wiązałby się również z lepszym rokowaniem względem przeszczepów od dawców zmarłych [53, 54]. Możliwymi drogami osiągnięcia tego celu są między innymi krzyżowe czy łańcuchowe przeszczepy narządów polegające, w najprostszej formie, na dwóch niezgodnych serologicznie parach dawca-pacjent wymieniających przeszczepy, w wyniku czego powstają dwie zgodne transplantacje. W przypadku braku zgodności pomiędzy tylko jedną parą możliwa jest zamiast tego priorytetyzacja tego biorcy w krajowej liście biorców przyspieszając w znaczący sposób znalezienie zgodnego organu [55]. Kolejną wartą rozważenia alternatywą jest introdukcja możliwości tzw. dawstwa altruistycznego, która polega na całkowicie bezinteresownym i anonimowym oddaniu narządu osobie zupełnie dawcy nieznaney. W Polsce jedynie szpik i inne tkanki odnawialne mogą być pozyskane w ten sposób. Taki rodzaj dawstwa legalnie istnieje w takich krajach jak Wielka Brytania czy Stany Zjednoczone, gdzie stanowią one odpowiednio 10% i 3% wszystkich organów pobranych od żywych dawców [56]. Ten, wydawałoby się nieznaczący odsetek stanowi ważną część puli organów, z uwagi na możliwość stworzenia prospektywnej bazy tych dawców z określoną wcześniej serologią, co dla pacjentów z rzadkim serotypem znacząco przyspieszy uzyskanie odpowiedniego organu.

Niezbędnym do poprawy stanu transplantologii w Polsce jest również większe zaangażowanie środowiska medycznego w procedurę pobierania narządów. Szpitale wykazują zbyt małą aktywność w identyfikowaniu i zgłaszaniu potencjalnych dawców [57], przez co nie zapewniają odpowiedniej dostępności narządów. Wskazuje to na konieczność wprowadzenia mechanizmów motywujących szpitale do częstszego identyfikowania i zgłaszania zmarłych, spełniających odpowiednie warunki, jako dawców narządów – upowszechniając równocześnie pogląd, że nieidentyfikowanie dawców jest nieetyczne, a w dodatku jest błędem medycznym. Ten cel można osiągnąć poprzez na przykład zamieszczenie odpowiednich informacji na rządowych stronach internetowych, edukację studentów kierunku lekarskiego, organizację podczas kursów specjalizacyjnych przypominających wykładów na ten temat czy przeprowadzanie szkoleń w szpitalach. Przykładem inicjatywy mającej poprawić sytuację jest stworzenie przez Ministra Zdrowia stanowiska koordynatora pobierania narządów, które jednak wykazało minimalny wpływ na poprawę liczby pobranych organów, co uwidacznia potrzebę wzmocnienia ich pozycji i poszerzenie uprawnień poprzez między innymi ułatwienie dostępu do dokumentacji medycznej potencjalnych dawców [57].

Rozwijanych alternatyw względem narządów pobieranych od dawców ludzkich jest wiele, jednak aktualnie wszystkie z nich są w fazie eksperymentalnej. W kwestii przeszczepów ksenogenicznych rozwijane są nowe metody immunosupresji biorcy [58], modyfikowanie materiału genetycznego zwierząt [59] czy deceluraryzacja (oczyszczanie z komórek) i następna receluraryzacja (zasiedlanie) zwierzęcych organów komórkami ludzkimi [60]. Badane jest również tworzenie substytutów narządów przez drukarki 3D, tzw. bioprinting polegający na tworzeniu ram architektonicznych z tworzyw sztucznych i następujące po tym zasiedlanie go przez ludzkie komórki pluripotencjalne [61]. W ostatnich latach widoczne jest wydłużanie przeżywalności graftu, co zmniejsza ilość potrzebnych ponownych transplantacji [62] zwiększając pulę dostępnych narządów. Ważnym jest utrzymanie tej tendencji poprzez rozwój takich aspektów, jak leczenie immunosupresyjne, zwalczanie jej powikłań czy terapia chorób towarzyszących [63].

5. Podsumowanie

Aktualnie Polska znajduje się w drugiej lub trzeciej dziesiątce krajów w Europie pod względem całkowitej liczby przeszczepianych wszystkich narządów ogółem, jak i pierwszej trójki organów z największą ilością osób oczekujących tzn. nerki, wątroby i płuc. Transplantologia w Polsce boryka się z wieloma problemami. Poczynając od luk legislacyjnych czy niedostatecznej współpracy międzynarodowej po kłopoty na poziomie zupełnie podstawowym tzn. braki w wyszkoleniu kadry medycznej i administracyjnej odpowiedzialnej za cały proces transplantacji pogłębione jeszcze bardziej przez niedobór owego personelu i za tym idące luki w sieci oddziałów chirurgii transplantacyjnej. Każdą z tych dziedzin można, a nawet należy poprawić opierając się na rozwiązaniach z innych państw czy szukając nowych nierozpowszechnionych jeszcze na szczeblu praktycznym, lecz zgłaszanych już na konferencjach międzynarodowych alternatyw. Coraz bardziej eksponowanym zagadnieniem jest również kwestia pionierskich, będących dopiero na etapie badań eksperymentalnych metod pozyskiwania organów. W najbliższym czasie i one mogą przyczynić się do zapewnienia adekwatnej do potrzeb podaży narządów.

Literatura

1. Rutkowski B., *50 lat przeszczepiania nerek w Polsce*, Gazeta AMG, 4, 2016, s. 24-27.
2. Czerwiński J., Małanowski P., Grzywacz A. (red.), *Poltransplant Biuletyn Informacyjny* 2023, 1(32), Warszawa 2023.
3. Zawierucha J., Prystacki T., Marcinkowski W., Małyszko J.S., Nazarewski S., Małyszko J., *How COVID-19 Outbreak Influenced Transplantation in Poland*, Journal of clinical medicine, 12(2), 461, 2023.
4. *Informacja o wynikach kontroli: Organizacja i finansowanie przeszczepiania narządów*, Najwyższa Izba Kontroli, Departament Zdrowia, z dnia 27.05.2023, nr ewidencyjny P/21/056.
5. Kodeks Etyki Lekarskiej z dnia 2 stycznia 2004 r. (tekst jednolity; zawierający zmiany uchwalone w dniu 20 września 2003 r. przez Nadzwyczajny VII Krajowy Zjazd Lekarzy).
6. Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów.
7. *Zestawienie liczbowe lekarzy i lekarzy dentyków wg dziedziny i stopnia specjalizacji, z uwzględnieniem podziału na lekarzy wykonujących i nie wykonujących zawodu*, Naczelna Izba Lekarska w Warszawie, Warszawa 30.09.2023.

8. Domínguez-Gil B. (red.), *Newsletter Transplant International figures on donation and transplantation 2022*, Rada Europy – Europejska Komisja do spraw transplantacji narządów, 28, 2023.
9. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-transplantacyjny> [data dostępu 03.11.2023].
10. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/polska-transplantologia-w-kryzysie.html> [data dostępu 03.11.2023].
11. Woderska-Jasińska A., Hermanowicz M., Włodarczyk Z., *Transplantacja nerki jako metoda leczenia nerkozastępczego pacjenta z przewlekłą chorobą nerek*, *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu*, 1, 2021, s. 73-83.
12. Cierpka L., *Transplantacja nerki, Transplantacje narządowe: podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy w trakcie specjalizacji*, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 2011, Katowice, s. 50-53.
13. <https://www.poltransplant.org.pl/nerka.html> [data dostępu 03.11.2023].
14. <https://www.medonet.pl/zdrowie,zywe-dawstwo-nerki---jak-to-wyglada-w-polsce-,artykul,52528529.html> [data dostępu 03.11.2023].
15. <https://pulsmedycyny.pl/prof-danielewicz-przeszczepienie-nerki-od-zywego-dawcy-jest-najlepsza-opcja-terapeutyczna-1180411> [data dostępu 03.11.2023].
16. <https://www.poltransplant.org.pl/kpd.html> [data dostępu: 03.11.2023].
17. Załącznik do uchwały nr 97/2017 Rady Ministrów z dnia 3 lipca 2017.
18. Krawczyk M., *Historia przeszczepiania wątroby w Polsce*, *Polish Journal of Surgery*, 3(90), 2018, s. 60-68.
19. Raszeja-Wyszomirska J., *Wskazania do przeszczepienia wątroby*, *Gastroenterologia Praktyczna*, 2, 2020, s. 2-8.
20. Wawrzynowicz-Syczewska M., *Wprowadzanie chorego na aktywną listę oczekujących na przeszczepienie wątroby*, [w:] Zeair S., Wawrzynowicz-Syczewska M. (red.), *Przeszczepianie wątroby*, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, 2018, s. 154-160.
21. <https://www.poltransplant.org.pl/watroba.html> [data dostępu: 03.11.2023].
22. Sterkowicz S., *Historia pierwszych transplantacji serca w Polsce*, *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*, 3(6), 2009, 313-316.
23. Marchel M., *Wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia serca*, *Choroby Serca i Naczyń*, tom 12, 5, 2015, s. 315-331.
24. Mularek-Kubzdela T., Wojnarski J., Kamiński K., Ochman M., Kasprzak J.D., Stącel T., Kurzyńska M., Karolak W., Mroczek E., Kopeć G., Przybylski R., Skorzyńska I., Żegleń S., Lewicka E., Urlik M., Grabka M., Furdal M., Florczyk M., Torbicki A., *Lung transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension: The opinion of the Polish Cardiac Society Working Group on Pulmonary Circulation*, *Kardiologia Polska*, 80(11), 2022, s. 143-156.
25. Piwkowski C., *Kwalifikacje do przeszczepów płuc*, *Klinika Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu*, 2017.
26. [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/649363/EPRS_BRI\(2020\)649363_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/649363/EPRS_BRI(2020)649363_EN.pdf) [data dostępu 05.11.2023].
27. Arshad A., Anderson B., Sharif A., *Comparison of organ donation and transplantation rates between opt-out and opt-in systems*, *Kidney international*, 95(6), 2019, s. 1453-1460.
28. <https://www.statista.com/statistics/537926/total-number-of-patients-transplanted-in-europe/> [data dostępu 05.11.2023].
29. <https://www.statista.com/statistics/537935/kidney-transplant-rate-in-europe/> [data dostępu 05.11.2023].
30. <https://www.statista.com/statistics/537940/liver-transplant-rate-in-europe/> [data dostępu 05.11.2023].

31. <https://www.statista.com/statistics/537912/lung-transplant-rate-in-europe/> [data dostępu 05.11.2023].
32. <https://www.statista.com/statistics/537910/heart-transplant-rate-in-europe/> [data dostępu 05.11.2023].
33. <https://www.statista.com/statistics/265129/rates-of-transplants-in-the-us/> [data dostępu 05.11.2023].
34. Müller P.C., Kabacam G., Vibert E., Germani G., Petrowsky H., *Current status of liver transplantation in Europe*, International journal of surgery (London, England), 82S, 2020, s. 22-29.
35. <https://www.statista.com/statistics/537908/deceased-organ-donor-rate-in-europe/> [data dostępu 05.11.2023].
36. Januszko-Giergielewicz B., Woderska A., Wójcik A., Niewiadomski P., Słupski M., *Using digitalization for knowledge transfer in society is the future of transplantation: A pilot study*, Renal Disease and Transplantation Forum, 15(4), 2022, s. 172-179.
37. Streit S., Johnston-Webber C., Mah J., Prionas A., Wharton G., Paulino J., Franca A., Mossialos E., Papalois V., *Lessons From the Portuguese Solid Organ Donation and Transplantation System: Achieving Success Despite Challenging Conditions*, Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation, 36, 11008, 2023.
38. Mikkelsen M.K., Krogh C., Akgül C., Rosenlund C., Birn H., Welling K.L.K., Perch M., *Organ donation after circulatory death in Denmark*, Ugeskrift for læger, 185(38), V03230155, 2023.
39. Mah J., Johnston-Webber C., Prionas A., Bušić M., Streit S., Wharton G., Mossialos E., Papalois V., *Organ Donation in Croatia: The Importance of a National Champion, a Comprehensive Plan, and International Collaborations*, Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation, 36, 11011, 2023.
40. Tackmann E., Dettmer S., *Measures influencing post-mortem organ donation rates in Germany, the Netherlands, Spain and the UK: A systematic review*, Übersicht. Der Anaesthesist, 68(6), 2019, s. 377-383.
41. Mulder J., Sonneveld H., Van Raemdonck D., Downar J., Wiebe K., Domínguez-Gil B., Healey A., Desschans B., Neyrinck A., Blanco A.P., van Dusseldorp I., Olthuis G., *Practice and challenges for organ donation after medical assistance in dying: A scoping review including the results of the first international roundtable in 2021*, American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 22(12), 2022, s. 2759-2780.
42. http://www.scandiatransplant.org/about-scandiatransplant/organisation/about-scandiatransplant?fbclid=IwAR2C3xUxpBps6Byjb06YJp8dt-WZYp2bDNQvaSZi_UAwBQ2rGgt4n5ou_A [data dostępu 05.11.2023].
43. <https://www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/cooperating-saves-lives/?fbclid=IwAR1FqP1iai6ToND0PW9jDpWIU1WirvQriU6KqAp4Q2nKDGcamRBeYoUqXSg> [data dostępu 05.11.2023].
44. Vanholder R., Domínguez-Gil B., Busic M., Cortez-Pinto H., Craig J.C., Jager K.J., Mahillo B., Stel V.S., Valentin M.O., Zoccali C., Oniscu G.C., *Organ donation and transplantation: a multi-stakeholder call to action*, Nature reviews. Nephrology, 17(8), 2021, s. 554-568.
45. Williment C., Beaulieu L., Clarkson A., Gunderson S., Hartell D., Escoto M., Ippersiel R., Powell L., Kirste G., Nathan H.M., Opdam H., Weiss M.J., *Organ Donation Organization Architecture: Recommendations From an International Consensus Forum*, Transplantation direct, 9(5), e1440, 2023.
46. Heemann U., Oberbauer R., Sprangers B., Gökalp C., Bemelman F., *Eurotransplant Kidney Advisory Committee, Deceased donor kidney allocation schemes and international exchange*, Current opinion in organ transplantation, 25(1), 2020, s. 66-73.

47. Bradbrook K., Gauntt K., Klassen D., *Renal transplantation: the last iteration of the rest of the world*, Current opinion in organ transplantation, 28(3), 2023, s. 207-211.
48. Terrault N.A., Francoz C., Berenguer M., Charlton M., Heimbach, J., *Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges*, Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 21(8), 2023, s. 2150-2166.
49. Kwapisz M., Małkowski P., Tronina O., Wasiak D., Czerwiński J., Polak W.G., Kosieradzki M., *Effects of the COVID-19 Pandemic on Solid Organ Transplantation During 2020 in Poland Compared with Countries in Western Europe, Asia, and North America: A Review*, Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 27, e932025, 2021.
50. Siminoff L.A., Lawrence R.H., *Knowing patients' preferences about organ donation: does it make a difference*, The Journal of Trauma, 53(4), 2002, s. 754-60.
51. Li A.H., Rosenblum A.M., Nevis I.F., Garg A.X., *Adolescent classroom education on knowledge and attitudes about deceased organ donation: a systematic review*, Pediatric Transplantation, 17(2), 2013, s. 119-28.
52. Thornton J.D., Alejandro-Rodriguez M., León J.B., Albert J.M., Baldeon E.L., De Jesus L.M., Gallardo A., Hossain S., Perez E.A., Martin J.Y., Lasalvia S., Wong K.A., Allen M.D., Robinson M., Heald C., Bowen G., Sehgal A.R., *Effect of an iPod video intervention on consent to donate organs: a randomized trial*, Annals of Internal Medicine, 3;156(7), 2012, s. 483-490.
53. Hart A., Smith J.M., Skeans M.A., Gustafson S.K., Wilk A.R., Robinson A., Wainright J.L., Haynes C.R., Snyder J.J., Kasiske B.L., Israni A.K., *OPTN/SRTR 2016 annual data report: kidney*, American Journal of Transplantation, 18(Suppl 1), 2018, s. 18-113.
54. Berg C.L., Gillespie B.W., Merion R.M., Brown R.S. Jr, Abecassis M.M., Trotter J.F., Fisher R.A., Freise C.E., Ghobrial R.M., Shaked A., Fair J.H., Everhart J.E., *A2ALL Study Group, Improvement in survival associated with adult-to-adult living donor liver transplantation*, Gastroenterology, 133(6), 2007, s. 1806-1813.
55. Lee L.Y., Pham T.A., Melcher M.L., *Living Kidney Donation: Strategies to Increase the Donor Pool*, Surgical Clinics of North America, 99(1), 2019, s. 37-47.
56. Thomas R., Consolo H., Oniscu G.C., *Have we reached the limits in altruistic kidney donation?*, Transplant International, Jul;34(7), 2021, s. 1187-1197.
57. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/polska-transplantologia-w-kryzysie.html> [data dostępu 25.10.2023].
58. Platt J.L., Cascalho M., *Accommodation in allogeneic and xenogeneic organ transplantation: Prevalence, impact, and implications for monitoring and for therapeutics*, Human Immunology, 84(1), 2023, s. 5-17.
59. Babochkina T.I., Gerlinskaya L.A., Moshkin M.P., *Generation of donor organs in chimeric animals via blastocyst complementation*, Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii, 24(8), 2020, s.913-921.
60. Hillebrandt K.H., Everwien H., Haep N., Keshi E., Pratschke J., Sauer I.M., *Strategies based on organ decellularization and recellularization*, Transplant International, 32(6), 2019, s. 571-585.
61. Panja N., Maji S., Choudhuri S., Ali K.A., Hossain C.M., *3D Bioprinting of Human Hollow Organs*, AAPS PharmSciTech, 10;23(5), 2022, s. 139.
62. Ferreira L.D., Goff C., Kamepalli S., Montgomery A.E., Miggins J.J., Goss J.A., Rana A., *Survival Benefit of Solid-Organ Transplantation: 10-Year Update, Digestive Diseases and Sciences*, 68(9), 2023, s. 3810-3817.
63. Lim M.A., Bloom R.D., *How to maximize graft survival*, Current Opinion in Organ Transplantation, 1;28(1), 2023, s. 55-63.

Charakterystyka transplantologii wybranych narządów w Polsce – problemy, wyzwania i propozycje rozwoju

Streszczenie

Transplantologia jest jedną z dynamicznie rozwijających się dziedzin medycyny. Nowoczesne osiągnięcia w zakresie transplantologii stwarzają możliwości terapeutyczne dla pacjentów zarówno z ostrymi, jak i przewlekłymi schorzeniami. Wśród najczęściej przeszczepianych narządów w Polsce wyróżnia się nerki, z pozostałych należy wyróżnić przeszczepy wątroby, serca, płuc oraz nerki wraz z trzustką. W niniejszym przeglądzie literatury przedstawiono regulacje prawne dotyczące przebiegu transplantacji w Polsce, w tym kto i na jakich zasadach może zostać dawcą przeszczepu. Nakreślono rys historyczny i początki transplantacji w Polsce oraz ich współczesną realizację w ramach zakończonych i prowadzonych programów. W ramach analizy polskiego systemu transplantacji przytoczone zostały odpowiednie statystyki dotyczące przeszczepów konkretnych narządów, które zostały porównane ze statystykami programów i legislacją transplantacyjną innych krajów europejskich. Wyszczególnione zostały bariery infrastrukturalne, finansowe, ale też społeczne i kulturowe mające pozytywny, bądź negatywny wpływ na proces przeszczepienia narządów od etapu pozyskiwania narządów od dawców, żywych lub martwych, aż do przeprowadzenia procedury transplantacyjnej w dedykowanych jednostkach. W ramach dyskusji zostały przedstawione możliwości zwiększenia skuteczności prowadzonych programów transplantacyjnych, jak również ukazane zostały perspektywy rozwoju tej dziedziny w przyszłości, w postaci przeszczepów ksenogenicznych, czy też innowacji biotechnologicznych w zakresie hodowli narządów.

Słowa kluczowe: transplantologia, przeszczep, dawcy, legislacja, programy

Characteristics of selected organ transplantology in Poland – problems, challenges and development proposals

Abstract

Transplantology is one of the most dynamically developing fields of medicine. Modern achievements in the field of transplantology create therapeutic possibilities for patients with both acute and chronic diseases. The most frequently transplanted organs in Poland include kidneys, others include liver, heart, lung, and kidney and pancreas transplants. This literature review presents legal regulations regarding transplantation in Poland, including who can become a transplant donor and under what conditions. The historical outline and beginnings of transplantation in Poland and their contemporary implementation within completed and ongoing programs are outlined. As part of the analysis of the Polish transplant system, relevant statistics on specific organ transplants were cited and compared with program statistics and transplant legislation in other European countries. Infrastructural, financial, but also social and cultural barriers that have a positive or negative impact on the organ transplantation process from the stage of obtaining organs from donors, living or dead, to the transplantation procedure in dedicated units are listed. During the discussion, the possibilities of increasing the effectiveness of transplantation programs were presented, as well as the prospects for the future development of this field, in the form of xenogeneic transplants or biotechnological innovations in the field of organ breeding.

Keywords: transplantology, transplant, donors, legislation, programs

Indeks Autorów

Baj J.	69
Barnaś E.	37
Bartusik-Aebisher D.	37
Barud M.	7
Barzyk J.	25
Berwecka M.	76, 90
Biłogras J.	69
Borecka P.	111
Bryliński Ł.	69
Cytla B.	149
Górecki K.	25
Jachymczyk E.	46
Kaczmarska A.	15
Karaś R.	25
Kępczyńska A.	25
Kostelecka K.	69
Latała B.	76, 90
Lepich T.	25
Łach A.	149
Maicki T.	76, 90
Marczyk Ł.	149
Nasiłowska-Barud A.	7
Oleś I.	104
Pajor D.	15
Rucińska-Sobkowiak R.	125
Sergiel I.	138
Skorupa M.	149
Smyk M.	69
Sobkowiak R.	125
Stawiarz M.	62
Sulima J.	25
Szcześniak W.	46
Szpringer M.	46
Wilk-Frańczuk M.	76, 90
Woliński F.	69
Wypych Ż.	104
Żołyniak-Brzuchacz A.	37