

magazyn OTORYNO- LARYNGOLOGICZNY

KWARTALNIK ● PAŹDZIERNIK – GRUDZIEŃ 2015 ● TOM XIV ● ZESZYT 4

syllabus ryнологiczny – dodatek

56

● **ROLA WITAMINY D W CHOROBAH
ZAPALNYCH I NOWOTWOROWYCH**

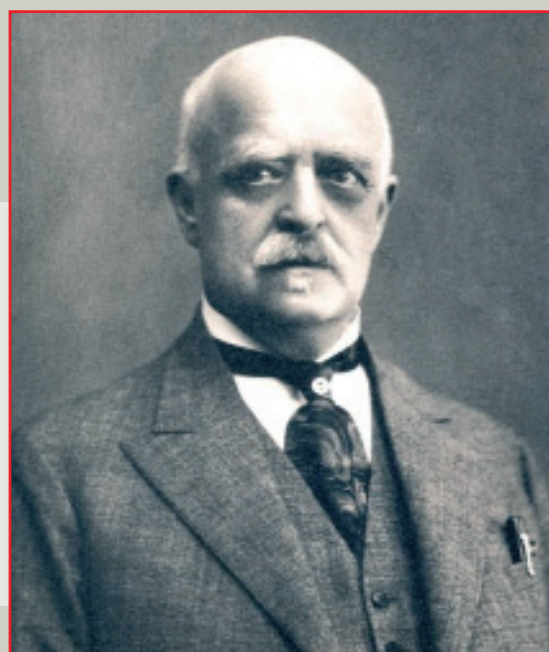
dr med. Mariola Zagor
lek. Karolina Piskadło-Zborowska
dr med. Elżbieta Sarnowska
dr med. Karolina Dżaman
lek. Małgorzata Tomaszewska

● **WITAMINA D: REKOMENDACJE DAWKOWANIA
W POPULACJI OSÓB ZDROWYCH
ORAZ W GRUPACH RYZYKA DEFICYTU**
– wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r.

dr hab. med. Paweł Płudowski

● **GRZYBNIAK ZATOK PRZYNOSOWYCH**

lek. dent. Małgorzata Bilińska
dr med. Eliza Brożek-Mądry



dr med. Józef Skłodowski



eXtra nowoczesna terapia ostrego zapalenia
zatok przynosowych już w Polsce

W NUMERZE

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE 133
OTORYNOLARYNGOLOGDZY WARSZAWSCY
WE „WSPOMNIENIACH” JÓZEFA SKŁODOWSKIEGO
prof. dr med. Andrzej Kierzek

ROLA WITAMINY D W CHOROBAH
ZAPALNYCH I NOWOTWOROWYCH 139
dr med. Mariola Zagor
lek. Karolina Piskadło-Zborowska
dr med. Elżbieta Sarnowska
dr med. Karolina Dżaman
lek. Małgorzata Tomaszewska

WITAMINA D: REKOMENDACJE DAWKOWANIA
W POPULACJI OSÓB ZDROWYCH
ORAZ W GRUPACH RYZYKA DEFICYTU
– wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. 147
dr hab. med. Paweł Płudowski

GRZYBNIAK ZATOK PRZYNOSOWYCH 153
lek. dent. Małgorzata Bilińska
dr med. Eliza Brożek-Mądry

syllabus rynologiczny – dodatek

Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
sekretarz redakcji – dr med. Marcin Straburzyński
redaktor – mgr Dorota Polewicz

Patronat naukowy:

Klinika Otorynolaryngologii
Wydział Lekarsko-Dentystyczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rada naukowa:

przewodniczący:

– prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

członkowie:

- prof. dr hab. med. Wojciech Golusiński
- prof. dr hab. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska
- prof. dr hab. med. Andrzej Kierzek
- prof. dr hab. med. Maciej Misiołek
- prof. dr hab. med. Jacek Składzien
- prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska

Opracowanie graficzne: M-art, Jolanta Merc

© Wydawca: RYNOLOGIA POLSKA ul. Hoża 37 lok. 5, 00-681 Warszawa
STOWARZYSZENIE

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości bez uzyskania
zezwolenia wydawcy jest zabronione. Wydawca nie ponosi odpowiedzialności
za treść reklam, ogłoszeń i materiałów sponsorowanych zamieszczonych
w Magazynie Otorynolaryngologicznym. Magazyn Otorynolaryngologiczny
przeznaczony jest wyłącznie dla lekarzy, którzy posiadają uprawnienia do
wystawiania recept.

W związku z publikowaniem czasopisma w wersji papierowej i elektro-
nicznej informujemy, że wersją pierwotną jest wersja papierowa.

Magazyn Otorynolaryngologiczny
– punktacja: KBN 2 pkt, Index Copernicus 2,83 pkt.

Drogie Koleżanki

Szanowni Koledzy,

*Jesteśmy po wyborach prezydenckich
i parlamentarnych.*

Mamy nowy rząd i nowe nadzieje.

Jedni się cieszą z powodu wyboru.

*Wszak dzisiaj nie jest już obciachem
przyznawanie się do poparcia
opcji przegranych.*

*Przegrani z niepokojem patrzą,
co się będzie działo w nowej Polsce.*

A mnie po głowie chodzi myśl

z „Wesela” Wyspiańskiego

„... miałeś chamie złoty róg,

został ci się ino sznur.”

*Dedykuję ją zarówno wygranym
jak i przegranym.*

A wszystkim naszym Czytelnikom

życzę radosnych,

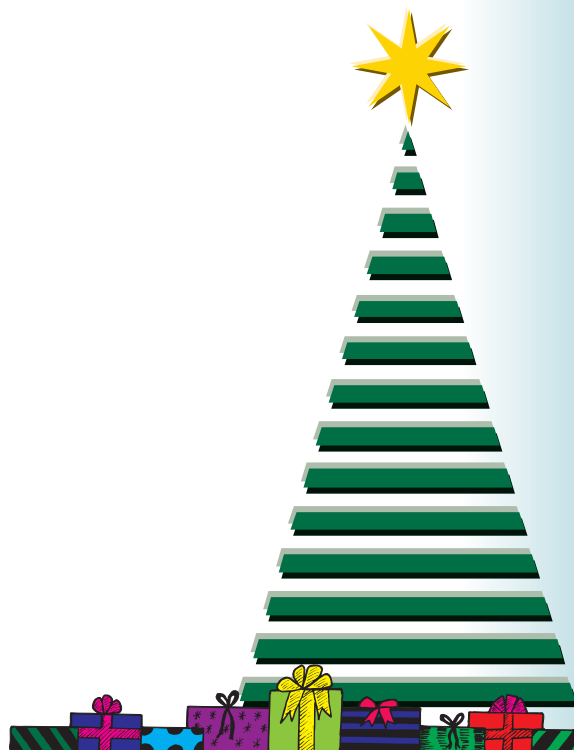
spokojnych Świąt Bożego Narodzenia

oraz wszelkiej pomyślności

w nadchodzącym Nowym Roku.

Antoni Krzeski
prof. Antoni Krzeski

Warszawa, grudzień 2015 r.



TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

OTORYNOLARYNGOLOGDZY WARSZAWSCY WE „WSPOMNIENIACH” JÓZEFA SKŁODOWSKIEGO

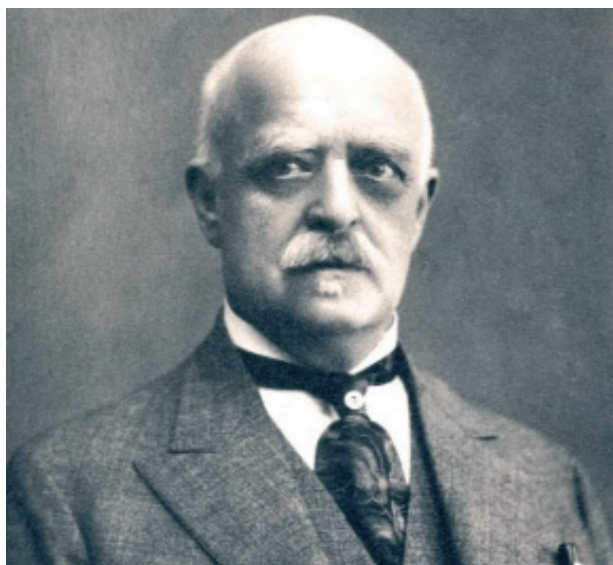
THE WARSAW OTORHINOLARYNGOLOGISTS IN
JÓZEF SKŁODOWSKI'S „MEMOIRS”

This article presents the life and work of Józef Skłodowski (1863–1937), the brother of Maria Skłodowska-Curie, an eminent Warsaw physician and author of „The Memoirs of Dr. Joseph Skłodowski”. This book a source of knowledge about the medical scene in Warsaw on the turn of the nineteenth and the twentieth century, incorporating information on Warsaw physicians involved in otorhinolaryngology, such as Karol Benni, Alfred Marcin Sokołowski, Tadeusz Borzęcki, Konstanty Karwowski, Teodor Heryng and others. Dr. Skłodowski's memoirs contain previously unknown facts of their lives.

Jednym z najbardziej znanych w Warszawie lekarzy ostatnich dekad XIX oraz pierwszych XX wieku był Józef Skłodowski, lekarz wykształcony wszechstronnie¹.

Urodził się w Warszawie w 1863 r. jako syn Władysława, gimnazjalnego nauczyciela nauk przyrodniczych, oraz Bronisławy z domu Boguskiej. Był starszym bratem Marii Skłodowskiej-Curie. Kolebką rodziny Skłodowskich była wieś Skłody, położona w parafii Zaręby Kościelne, powiat ostrowski, w dawnej guberni białostockiej². Józef Skłodowski gimnazjum ukończył ze złotym medalem w Warszawie w 1881 r.

Studiował na Cesarskim Uniwersytecie Warszawskim, uzyskując w 1886 r. dyplom lekarza *cum eximia laude*. W roku następnym zaczął uczęszczać na Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala na Pradze. Ponieważ pracował tu przez kilka miesięcy bez wynagrodzenia, zmuszony był podjąć praktykę lekarską w Ostrowie Podlaskim, ordynując tam także przez kilka miesięcy, po czym postanowił powrócić do Warszawy. Podjął pracę w Szpitalu Dzieciątka Jezus w Oddziale Chorób Wewnętrznych IIIa u Teodora Dunina, a następnie w Oddziale Chirurgicznym u Władysława Krajewskiego. Dopiero w 1900 r. został mianowany asystentem, a po trzech latach – młodszym asystentem nadetatowym.



Dr Józef Skłodowski, zdjęcie ze zbiorów dr. Piotra Chrzastowskiego.

Zmuszony był także objąć posadę lekarza oddziałowego Kolei Warszawsko-Wiedeńskiej, pozostając na tym stanowisku do 1913 r. Około 1919 r. mianowano go głównym konsultantem Dyrekcji Warszawskiej Polskich Kolei Państwowych. Od 1891 r. pracował w Instytucie Szczepienia Ospy dra T. Stępniewskiego. Około 1920 r. został ordynatorem Oddziału Chorób Wewnętrznych IIIa w Szpitalu Dzieciątka Jezus, w którym pracował do przejścia na emeryturę w 1935 r. Jednak jeszcze później codziennie udzielał się w tym szpitalu jako ordynator honorowy i konsultant (16 łóżek prowadził do śmierci). Ogółem w szpitalnictwie przepracował około 50 lat³. W latach 1915–1916 dodatkowo prowadził oddział chorób zakaźnych w szpitalu przy ul. Pokornej.

Od 1899 r. należał do spółki mającej na celu założenie „Sanatorium dla piersiowo chorych” w Zakopanem, a od 1912 r. był członkiem komitetu Sanatorium dla Chorych Piersiowo w Rudce; od 1920 r. był wiceprezesem tego komitetu. Był członkiem tymczasowego komitetu organizacyjnego Instytutu Radowego w Warszawie, którego budowę zaproponowała w 1921 r. Maria Skłodowska-

-Curie⁴. Opracował statut instytutu, wyjeżdżał kilkakrotnie do Paryża w celu zapoznania się z organizacją i działalnością tamtejszego instytutu radowego; działał do 1935 r., tj. do czasu uruchomienia tej niezmiernie potrzebnej warszawskiej placówki.

Był wszechstronnie wykształcony, wiedzę przekazywał także innym, nie tylko lekarzom klinicznym, ale także wolontariuszom. Żądał od nich szybkiej orientacji przy łóżku chorego i ustalania planu dalszego postępowania, zwalczał nadmierne i bezkrytyczne stosowanie leków, nie pozwalał na niepotrzebne przetrzymywanie chorych szpitalnych. Wykształcił kilkunastu lekarzy w chorobach wewnętrznych, ale także chirurgii, neurologii, diagnostyce rentgenologicznej i analityce klinicznej. Nie zaniedbywał badań anatomopatologicznych.

Razem z asystentami opublikował około 30 naukowych prac, prezentował chorych na posiedzeniach Towarzystwa Lekarskiego Warszawskiego, Warszawskiego Koła Internistów, Gastrologów, Sekcji Klinicznej Towarzystwa Medycyny Społecznej. Najcenniejsza była jego praca „O niedrożności przewlekłej kiszdki cienkiej”, licząca około stu stron, wydana także w języku niemieckim z inspiracji Jana Mikulicza, cytowana w piśmiennictwie zagranicznym. Pisał także o patologii klinicznej narządów jamy brzusznej, chorobie Basedowa, leczeniu cukrzycy. Jako jeden z pierwszych stosował diagnostyczne i lecznicze nakłucie lędźwiowe, badania oscylometryczne w schorzeniach tętnic, odmě sztuczną, nowe metody leczenia zatrucia nerek sublimatem i innymi toksynami etc. Szczególnie ważna była jego współpraca z chirurgami, m.in. Bronisławem Sawickim, i neurologami: Edwardem Flatauem, Janem Koelichenem i Kazimierzem Orzechowskim, która zaowocowała wspólnymi publikacjami.

Od 1894 r. był członkiem Towarzystwa Lekarskiego Warszawskiego, jego wiceprezesem w latach 1935/1936 oraz prezesem od 1936 r. do śmierci. Należał do Związku Lekarzy Państwa Polskiego.

Wspólnie ze swoim stryjcem Zdzisławem Skłodowskim przełożył i wydał w Warszawie „Hamleta” Williama Szekspira (1936), przełożył również „Demona” Michaiła Lermontowa (1937). Znał kilka europejskich języków.

Zmarł 17 października 1937 r. w Warszawie. Spoczywa na Cmentarzu Powązkowskim (kw. 164, rz. 3)⁵.

„Wspomnienia D-ra Józefa Skłodowskiego” to maszynopis znajdujący się w Zbiorach Specjalnych Głównej Biblioteki Lekarskiej (sygn.

arch. 1/1088). Józef Skłodowski zaczął pisać owe wspomnienia w 1925 r.; były one w pewnej mierze przedłużeniem pamiętnika jego ojca Władysława (1832–1902)⁶.

Wspomnienia są źródłem wiedzy o lekarzach Warszawy tego okresu. Zawierają również pewne wiadomości o lekarzach, którzy tworzyli nową wówczas specjalizację – otorynolaryngologię. Obszerne biogramy tych lekarzy, o których dalej wspomina Skłodowski, są zawarte w książce autora niniejszej publikacji „Otolaryngologowie warszawscy w XIX w.”⁷. Wspomnienia Skłodowskiego stanowią więc cenne uzupełnienie sylwetek kilku lekarzy.

Otiatria, zdaniem Skłodowskiego, stała w Warszawie gorzej, a to przede wszystkim z braku wykwalifikowanych operatorów; ważniejsze bowiem zabiegi z tej dziedziny wykonywali chirurdzy ogólni. Skłodowski wyróżniał Edmunda Modrzejewskiego i Antoniego Kuczyńskiego, wspominał o Karolu Bennim (1843–1916), prowadzącym niegdyś rozległą otiatryczną praktykę. Bardziej jednak niż medycyną, interesował się sprawami publicznymi. Pisał o Benniowskich „piątkach”, gromadzących znaczniejszych ludzi kultury, polityki, etc. z trzech zaborów, na których, mimo gorących nieraz dysput, nie dochodziło nigdy do dysonansów⁸. „Dopiero w okresie rewolucji po wojnie japońskiej coś psuć się zaczęło w tej harmonii. Gorętsi zwolennicy poglądów radykalnych zaczęli się wycofywać, a może umyślnie ich nie zapraszano”. Bywali u Benniego m.in. Henryk Sienkiewicz, Dyonizy Henkiel, Adam Pług, Szymon Askenazy, Henryk Dobrzycki i Teofil Żera, który jako najbliższy sąsiad grał czasem rolę wicegospodarza⁹.

Skłodowski wspominał Tadeusza Borzęckiego (1877–1964): „Nieźle zapowiadał się Borzęcki, uczeń Sokołowskiego, internista i laryngolog. Bez charakteru i inicjatywy, nie wyrobił się na praktyka, a po wojnie zupełnie zurzędniczał. Wstąpił do Ministerstwa Zdrowia, a potem został lekarzem naczelnym Ministerstwa Komunikacji. I tu i tam niczym się nie odznaczył, a pozując na dygnitarza, zerwał z kolegami, zazdroszcząc w duszy tym, którzy więcej mieli uznania i powodzenia”¹⁰.

Konstanty Onufry F. Karwowski (1834–1918), który jako pierwszy w Warszawie wprowadził laryngoskopię, lekarz warszawskich aktorów, przyjaciel Heleny Modrzejewskiej, jawił się Skłodowskiemu jako „bardzo miły i kulturalny człowiek”¹¹.

Dużo miejsca we „Wspomnieniach” Skłodowski poświęcił Alfredowi Marcinowi Sokołowskiemu (1849–1924), jednemu z pionierów polskiej ftzyjatrii i laryngologii¹². Pisał: „W Alfredzie

Sokołowski brak i zalety w dziwny splatały się sposób. Zdolności miał średnie i niebłyskotliwe, za to wręcz niezwykłą pracowitość i wytrwałość, mimo, zagrożonego zdrowia. Główną zaś sprężyną, która pozwoliła mu wybić się na czoło, była ogromna, choć w poślednim gatunku ambicja, którą raczej trzeba nazwać próżnością. Rzecz szczególnie, że ta cecha, w zasadzie ujemna, była u niego stałym i potężnym bodźcem do wielu użytecznych wysiłków i do przewyższania innych wad charakteru¹³. Próżność Sokołowskiego graniczyła ze śmiesznością. Dla niej ten człowiek, będący skądinąd uosobieniem zdrowego, chłopskiego rozsądku, połykał bez odrazy najgrubsze pochlebstwa, dla niej zniżał się do prośby o pochwalne recenzje swoich prac, dla niej wreszcie, mimo chciwości i skąpstwa, składał hojne ofiary na cele publiczne. A chciwym był niemiłosiernie. Lokował pieniądze w udziałach lombardu, co nie bardzo licowało z jego stanowiskiem. W interesach targował się o każdy grosz, mówiono, że przy budowie domu tak cisnął przedsiębiorcę, że wykierował go na czysto. Pamiętam zabawną przygodę, kiedy wezwano nas razem do chorego w Radomiu. Zapytany o cenę odrzekłem, że godzę się na taką, jakiej zażąda Sokołowski. Dalsze pertraktacje prowadził już on sam, zasypując mię telefonami, z których wynikało, że rodzina proponuje dla nas obu honorarium nieco niższe, niż jego podwójne i targując się ze mną, ażebym brakującą różnicę na jego korzyść ustąpił. Ostatecznie zgodziłem się, oświadczając nie bez pewnej ironii, że dla kogo innego bym tego nie uczynił¹⁴.

Sokołowski zaczynał karierę w warunkach bardzo nieprzyjaznych. W samym jej zaraniu zachorował poważnie na gruźlicę płuc i był zmuszony wyjechać do sławnego Sanatorium Brehmera w Görbersdorfie na Śląsku. Tam został później asystentem i parę lat przebył, lecząc się i ucząc jednocześnie. Poznał wtedy gruntownie zasady nowej metody leczenia płuc i to zdecydowało, że później głównie praktykował i pisał w tej dziedzinie. Lecz na tym nie poprzestał. Zostawszy wkrótce po powrocie ordynatorem Szpitala św. Ducha, prowadził gorliwie oddział wewnętrzny i kształcił potajemnie grupy studentów. Jako jeden z ówczesnych jego uczniów mogę zaświadczyć, że jego proste, praktyczne i wolne od błagi pogadanki dużo przynosiły pożytku; później w przekonaniu, że powietrze górskie nie jest koniecznym warunkiem leczenia sanatoryjnego, urządził przy swoim oddziale werandę, na której próbował leczyć po kilku chorych świeżym powietrzem i obfitym odżywianiem. Próba ta zresztą mało była udatna,

głównie może ze względu na rodzaj chorych zgłaszających się do szpitala. To samo później nie powiodło się i Duninowi¹⁵.

Obok interny Sokołowski uprawiał też laryngologię. Sam nie bardzo się w niej odznaczył, ponieważ brakowało mu zręczności do ważniejszych zabiegów, ale wykształcił szereg dobrych specjalistów, z których dwóch, Erbrich i Szmurło, zajmuje obecnie katedry uniwersyteckie. Trzeci, Dmochowski, był w swoim czasie jednym z najlepszych laryngologów warszawskich, zanim przeszedł później na stanowisko profesora anatomii patologicznej we Lwowie¹⁶.

Zyskawszy szybko rozległą klientelę, Sokołowski umiał lepiej od innych ją opanować. W przyjęciu domowym oznaczył ceny stałe i dość wysokie na ówczesne stosunki, ale przyjmował tylko ograniczoną liczbę chorych i badał ich sumiennie. Urządził się przy tym bardzo praktycznie, bo przyjmował razem z asystentem, któremu dyktował wyniki badania. Pozwalało mu to prowadzić dokładne zapiski, którym(i) posiłkował się przy następnych wizytach i w pracach literackich. Asystentom domowym płacił bardzo skąpo, lecz za to protegował ich w praktyce. Było w tym rozumne wyrachowanie, bo oni później podtrzymywali jego praktykę konsultacyjną, wygodniejszą i bardziej intratną¹⁷. Za cenną pomoc w nabywaniu wiedzy i klienteli wypłacali mu się oni także w inny sposób, zbierając źródła i porządkując materiały do jego prac naukowych. I na tym nie koniec. Sokołowski, chociaż sam obierał ich tematy i myślał samodzielnie, ale pisał z trudnością i stylem niezdatnym. Lecz umiał dobierać sobie uczniów, którzy poprawiali, a może i w części przerabiali jego pracę, nadając im znośną postać literacką¹⁸.

Dowodem wielkiej wytrwałości tego człowieka była też uporczywa praca nad udoskonalaniem wymowy, której daru wrodzonego nie posiadał. Zacinał się i często powtarzał te same wyrazy, nawet całe zdania, tak iż żartowano sobie, że mówi w dwóch egzemplarzach. Jednak z biegiem czasu w znacznym stopniu opanował tę wadę, zwłaszcza gdy przychodziło mu występować publicznie. Wtedy układał starannie naprzd swe przemówienia, uczył się ich na pamięć i wypowiadał dość gładko, chociaż widać było, że czyni to z wysiłkiem. Obserwowałem go kiedyś przed wojną, jak przemawiał na przyjęciu dla Curie'-owej. Trząsł się wtedy jak w febrze, napewno nie ze wzruszenia uroczystością, lecz z obawy, czy się nie potknie, ale dobrnął szczęśliwie do końca¹⁹.

W obejściu z chorymi Sokołowski był rubasznym i grzeszył nieraz brakiem subtelności. Ale badał ich zawsze nader starannie, nie spiesząc

się i nie żałując czasu. Jako terapeuta uwzględniał warunki życiowe chorego i dawał ściśle wskazówki. Znać było, że chory naprawdę go interesuje i że pragnie odrobić swoje honorarium. Chociaż bardzo dbał o praktykę, nie wdziękzył się natrętnie do chorego i jego rodziny; nie wyżyłkiwał też sytuacji przez zbyt częste wizyty. Również i (jako) konsultant zachowywał się bez zarzutu. W ogóle, rzecz można, że stosunek Sokołowskiego do medycyny był zupełnie etyczny i poprawny. Występując jako lekarz tracił on swoje wady i śmieszności. Toteż uważam, że słusznie dostały mu się wysokie zaszczyty i godności, jakie w medycynie warszawskiej osiągnął, a mianowicie stanowisko sekretarza stałego warszawskiego Towarzystwa Lekarskiego i profesora honorowego w odrodzonym uniwersytecie. Można by przyrównać go do jeźdźcy, który na nieszczęśliwym koniu, dzięki szalonej ambicji, zdobywał nagrody²⁰.

Sokołowski zostawił po sobie dużo prac wartościowych. Największym jego dziełem jest obszerny podręcznik chorób płuc, tłumaczony na języki obce i dziś jeszcze chętnie czytany przez lekarzy i studentów. Pisany jest nie w moim guście, bo dość ciężko, na sposób niemiecki, ale materiał kliniczny jest zebrany skrętnie i przeświecony doświadczeniem osobistym. Z oryginalnego dorobku Sokołowskiego za rzecz najcenniejszą uważam jego pracę o suchotach włóknistych, jedną z pierwszych, jakie napisał²¹.

Zatem ogólnie rzecz biorąc, Józef Skłodowski ocenił Alfreda M. Sokołowskiego pozytywnie, twierdził bowiem, że z ordynatorów Szpitala Dzieciątka Jezus Chałubińskiemu i Sokołowskiemu „należało się szczególne wyróżnienie”²². Wspomnieć trzeba, że Bolesław Prus w „Kronikach”, dość obiektywnym przekazie z tamtych lat, nie wyrażał negatywnych sądów o Alfredzie M. Sokołowskim²³.

Za to niezbyt pochlebne zdanie Skłodowski prezentował o Augustynie Łoguckim (1868–1915), uczniu Sokołowskiego.

Skłodowski wspominał Teodora Herynga (1847–1925), zdaniem autora niniejszej publikacji, jednego z najwybitniejszych laryngologów nie tylko na ziemiach polskich²⁴. Jawił mu się jako „bardzo zdolny i głośny. [...] Był to człowiek z natury może i niezły, nawet sympatyczny, ale cynik i blagier, a przytem wielce niepowściągliwy w mowie. Nie tylko o innych, lecz i o sobie rozповідаł dla żartu niestworzone horrendy, które psuły mu reputację. Mówiono, że język jest jego największym wrogiem. Heryng często wyjeżdżał zagranicę i utrzymywał stosunki ze znanymi laryngologami świata. Szczytem jego

sprytu i sukcesu było wkręcenie się na naradę do chorego na raka krtani cesarza Fryderyka, od którego otrzymał w prezencie kosztowny wazon japoński. Pod koniec życia stracił zupełnie praktykę i zmarł w niedostatku”.

Sprawę konsultacji laryngologicznej u następcy tronu pruskiego, przyszłego Fryderyka III, inaczej postrzegał Bolesław Prus. W swoich „Kronikach” oznajmił, że na konsylium dostojnego gościa w San Remo, gdzie pracował w miesiącach zimowych oraz gdzie okresowo sam leczył swoją gruźlicę, Heryng został poproszony przez Morella Mackenzie'ego (1837–1892), wybitnego brytyjskiego laryngologa. Diagnoza warszawskiego lekarza była jednoznaczna, skomentowano ją na łamach „Kuriera Warszawskiego: „Podjęto decyzję odjęcia połowy krtani. Możliwość operacji wątpliwa. Charakter rakowaty prawie niezawodny. Sytuacja w wysokim stopniu niebezpieczna”. Dziwny był oddźwięk tej sprawy w Warszawie. Zdaniem Prusa, to nie Heryng, a zawistni warszawscy koledzy nadali tej bulwersującej całą Europę sprawie rozgłos. Autor „Kronik” w obronie Herynga pisał: „Rodacy, wiercie mi, że z takim systemem rządzenia ludźmi należy skończyć. Lekceważenie bowiem dra X-Ynga i jemu podobnych jest cichym przyznawaniem się do naszej niższości umysłowej wobec Europy [...]”.

Dla ścisłości historycznej dodać trzeba, że nie tylko w sferach lekarskich niemieckich i brytyjskich sprawa leczenia następcy tronu przez Mackenzie'ego miała szeroki oddźwięk. Faworyzowany przez żonę księcia brytyjski laryngolog nie rozpoznał raka krtani, mimo że schorzenie to sugerowali lekarze niemieccy, a także Heryng, i w tym postanowieniu Mackenzie trwał przez wiele tygodni. Nie wyłuszczone krtani, co mogło dać szansę, wykonano tylko paliatywną tracheotomię. Po zgonie rządzącego krajem tylko 99 dni cesarza, lekarze niemieccy, zwłaszcza znany chirurg Ernst von Bergman, zostali pomówieni przez Mackenzie'ego o rzucanie kłamliwych zarzutów. Mimo tego zachowali się wobec swojego angielskiego kolegi fair na zjeździe lekarskim w Londynie. Za udział w konsylium Heryng otrzymał nie od cesarza, jak oznajmił Skłodowski, lecz od niemieckiego konsula barona Rechenberga list z podziękowaniami oraz dużej wartości artystycznej wazon porcelanowy, pochodzący ze specjalnych cesarskich zbiorów²⁵.

Zdaniem Skłodowskiego, Teodor Heryng był wiecznym antagonistą Sokołowskiego²⁶. Istotnie, obaj ci wybitni lekarze nie napisali żadnej wspólnej pracy naukowej, nie zapraszali się na konsylia.

Z laryngologów „nieco późniejszej daty największe bodaj wzięcie” mieli, zdaniem Skłodow-

skiego, Władysław Wróblewski i Zdzisław Dmochowski²⁷.

Wspomnienia Józefa Skłodowskiego do bólu szczere, pisane wprawnym piórem, jednoznacznie określają m.in. sylwetki lekarzy, których można niewątpliwie zaliczyć do pionierów polskiej otorynolaryngologii, ukazują pewne fakty z ich życia. Czy są obiektywne? A czy jakiegolwiek wspomnienia lub pamiętniki są zawsze obiektywne? Są z reguły niepozabawione nutki subiektywizmu. Memuarystyka dotycząca lekarzy Warszawy owego okresu jest dość uboga. Wiele ciekawych informacji zawierają „Kroniki” Bolesława Prusa, z którymi skonfrontowano doniesienia Skłodowskiego²⁸.

Dowodem, że „Wspomnienia” Skłodowskiego są jednak w miarę obiektywne, jest fakt trafnego określenia w nich fenomenu niesamowitej popularności Tytusa Chałubińskiego. Wspominał: „[...] Chałubiński w okresie swego największego rozkwitu mało pracował nad medycyną. Olbrzymia praktyka, wykłady uniwersyteckie, choć zapewne improwizowane, przyrodoznawstwo, w którym się kochał, udział w życiu publicznym,

nie zostawiały mu czasu na pilne studiowanie postępow medycyny. Jego powaga wśród kolegów i wzięcie u chorych od innych zależały przyczyn. Pierwszym imponowała jasność i żywość jego umysłu, rozległe doświadczenie, wysoka etyka i łatwość w obejściu, drugich zaś zjednywał sobie subtelnym wyczuciem psychiki cierpienia, pogodą ducha, niewymuszoną życzliwością i wreszcie urokiem osobistym. Wyobrażam go sobie, jako wielkiego czarodzieja, w dodatnim znaczeniu tego słowa, który przy ubóstwie ówczesnych środków leczniczych sam był dla wielu chorych najlepszym lekarstwem. I w tym, jak sądzę, kryje się tajemnica wyjątkowej jego wziętości i popularności”²⁹.

Wielu historyków medycyny z pewnością akceptowałyby w tej sprawie pogląd Józefa Skłodowskiego. ●

prof. dr hab. med. Andrzej Kierzek

Sekcja Historyczna
Polskiego Towarzystwa Otorynolaryngologów
– Chirurgów Głowy i Szyi
Przewodniczący: prof. dr hab. med. Andrzej Kierzek

PIŚMIENNICTWO

1. Dr B. D.: Marja Skłodowska-Curie. Życiorys i działalność naukowa gienjalnej Polki. Chicago 1921, s. 5; C. Białobrzęski: Życie i działalność M. Skłodowskiej Curie. Odczyt wygłoszony na Dorocznym Zebraniu Uroczystem T. N. W. dnia 25 listopada 1934. Warszawa 1935, s. 4.
2. Wspomnienia D-ra Józefa Skłodowskiego. mps, sygn. GBL arch. 1/1088, s. 1. Józef Skłodowski. P. Szarejko: Słownik Lekarzy Polskich XIX wieku. T. I, Warszawa 1991, s. 510.
3. Marja Skłodowska Curie o swoim życiu i pracach. Warszawa 1935, s. 9; A. Stefanowski: Śp. Dr Józef Skłodowski. Warsz. Czasop. Lek. 1937, R. XIV, Nr 42, s. 137.
4. Druga siostra, Bronisława, później Dłuska (1865-1939), dr med. była znaną działaczką w walce z gruźlicą, trzecia – Helena Skłodowska-Szalay (1866-1961) – nauczycielką matematyki; w marcu 1881 r. napisały do brata imienninowe życzenia, zakończone strofą: „I czy przed nami róże czy ciernie, Abyś nas kochał szczerze i wiernie”, dołączając krawat. Cyt. wg. K. Kabzińska, M. H. Malewicz, J. Piskurewicz, J. Rózewicz: Korespondencja polska Marii Skłodowskiej Curie 1881 – 1934. Warszawa 1994, s. 3; H. Skłodowska-Szalay: Ze wspomnień o Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 1958, s. 8; Maria Skłodowska Curie: Autobiografia. Warszawa 1959, s. 14-15.
5. P. Szarejko: Słownik Lekarzy Polskich XIX wieku. T. I, Warszawa 1994, s. 509-511.
6. Wspomnienia... op. cit., s. 1.
7. A. Kierzek: Otolaryngolodzy warszawscy XIX w. Wrocław 1998, s. 42 et passim.
8. A. Kierzek: Warszawskie i nałęczowskie spotkania u Karola Benniego. Arch. Hist. Filoz. Med. 1994, T. LVII, Nr 2, s. 123-129.
9. Wspomnienia ... op. cit., s. 197-198.
10. Wspomnienia... op. cit., s. 129.
11. Wspomnienia... op. cit., s. 151.
12. A. Kierzek: Alfred Marcin Sokołowski (1849–1924) – wybitny ftyzjatra, ale czy także i wybitny laryngolog? Czy należy wprowadzić erratę do podręczników historii medycyny? Otolaryng. Pol. 1993, T. XLVII, Nr 4, s. 383-388.
13. Wspomnienia... op. cit., s. 166-167.
14. Wspomnienia... op. cit., s. 167.
15. Wspomnienia... op. cit., s. 167-168.
16. Wspomnienia... op. cit., s. 168.
17. Wspomnienia... op. cit., s. 168-169.
18. Wspomnienia... op. cit., s. 169.
19. Wspomnienia... op. cit., s. 169.
20. Wspomnienia... op. cit., s. 170.
21. Wspomnienia... op. cit., s. 170.
22. Wspomnienia... op. cit., s. 189.
23. B. Prus: Kroniki. T. V. Warszawa 1955, s. 363, 538; T. VI. Warszawa 1957, s. 562; T. XV. Warszawa 1965, s. 19; T. XVII. Warszawa 1967, s. 22, 281 i T. XIX. Warszawa 1969, s. 169, 172.
24. A. Kierzek: Teodor Heryng (1847-1925) – pionier polskiej laryngologii w oczach współczesnego świata lekarskiego. Arch. Hist. Filoz. Med. 1989, T. LI, Nr 1, s. 25-42.
25. Wiadomości bieżące. Gaz. Lek. 1889, T. XXIV, R. XXIV, Nr 2, s. 45; B. Prus: Kroniki. T. X. Warszawa 1960, s. 236-237; A. Kierzek: Otolaryngolodzy warszawscy ... op. cit., s. 156-157; A. Kierzek: Otolaryngolodzy warszawscy w „Kronikach” Bolesława Prusa. Medycyna-Dydaktyka-Wychowanie 2002, T. XXXIV, Nr 1-2, s. 73-74.
26. Wspomnienia... op. cit., s. 197.
27. Wspomnienia... op. cit., s. 197.
28. A. Kierzek: Otolaryngolodzy warszawscy w „Kronikach”... op. cit., s. 66-77.
29. Wspomnienia... op. cit., s. 166.

ROLA WITAMINY D W CHOROBYCH ZAPALNYCH I NOWOTWOROWYCH

dr med. Mariola Zagor¹, lek. Karolina Piskadło-Zborowska²,
dr med. Elżbieta Sarnowska³, dr med. Karolina Dżaman^{2,4}, lek. Małgorzata Tomaszewska¹

ROLE OF VITAMIN D IN INFLAMMATORY DISEASES AND CANCERS

The physiological role of the vitamin D extends beyond the regulation of bone metabolism. Recent studies reveal the important function of vitamin D in the regulation of immune functions. Increasing evidence relates serum vitamin D levels as well as polymorphisms in enzymes involved in vitamin D metabolism to the incidence of chronic inflammatory diseases like asthma, atherosclerosis, sinusitis, and autoimmune diseases. Vitamin D has also been reported to have anti-proliferative, anti-angiogenic, anti-metastatic, and pro-apoptotic effects. These characteristics indicate that vitamin D may be used as a potential chemopreventive agent to treat hyperproliferative disorders and prevent the development of cancer. In this study we summarize recent findings on the role of vitamin D in cancer and inflammatory diseases.

(Mag. ORL, 2015, 56, XIV, 139–144)

Key words:

vitamin D, 1,25(OH)2D3, cancer, immunology

¹ Klinika Otorinolaryngologii Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
Szpital Czerniakowski
ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa

² Oddział Otolaryngologiczny, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie
Kierownik: dr med. Mirosława Pietniczka-Załęska
ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa

³ Zakład Onkologii Molekularnej i Translacyjnej, Centrum Onkologii
– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Kierownik: prof. dr hab. med. Janusz A. Siedlecki
ul. Wawelska 15B, 02-034 Warszawa

⁴ Oddział Otolaryngologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Kierownik: dr hab. med. Ireneusz Kantor
Mazowiecki Szpital Bródnowski
ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa
Autor korespondencyjny

Do niedawna sądzono, że główną aktywnością witaminy D jest jej funkcja endokrynną, czyli regulacja poziomu wapnia w surowicy, i poprzez nią zaangażowanie w metabolizm kości. Klasyczne działanie witaminy D zaczyna się rzeczywiście wówczas, gdy w nerkach dochodzi do hydroksylacji 25(OH)D₃ (25-hydroksywitamina D₃, tzw. kalcyfediol) do 1,25(OH)2D₃ (1,25-dihydroksywitamina D₃, tzw. kalcytriol), w wyniku czego powstaje najbardziej aktywna postać witaminy D₃ – hormon steroidowy. Odpowiada on w sposób bezpośredni i pośredni za utrzymanie stężenia wapnia w surowicy.

Jednakże w ciągu ostatnich 10 lat stało się jasne, że witamina D obejmuje swoim działaniem nie tylko sterowanie gospodarką wapniową. Enzym, który hydroksyluje 25(OH)D₃ do 1,25(OH)D₃, jest obecny w wielu ludzkich tkankach innych niż nerki, stąd wytwarzany w nich kalcytriol oddziałuje bezpośrednio na wiele komórek. W ten sposób aktywna witamina D znajduje się w większości tkanek ciała i jest nadzorowana przez autonomiczną kontrolę autowydzielniczą. Końcowym rezultatem metabolizmu witaminy D jest hormon o cechach steroidalnych. Hormon ten modyfikuje więcej niż 200 ludzkich genów w wielu tkankach, stąd ma tyle mechanizmów działania, ile genów namierzy. To wyjaśnia, dlaczego ta sama substancja może pełnić funkcję ochronną przed rakiem, grypą, astmą, stwardnieniem rozsianym i schorzeniami sercowo-naczyniowymi, a nie jedynie leczyć krzywicę i osteomalację. Jak widać, rola witaminy D w fizjologii organizmu ludzkiego nie ogranicza się wyłącznie do utrzymania homeostazy metabolizmu kostnego.

Niniejsza praca omawia doniesienia naukowe dotyczące udziału witaminy D w procesach zapalnych i chorobach nowotworowych dotychczas niekojarzonych z funkcją witaminy D.

NIEKLASYCZNE FUNKCJE WITAMINY D

Prowadzone na całym świecie badania nad witaminą D pokazały, że jej receptory występują również w wielu miejscach niezwiązanych

z regulacją gospodarki mineralnej. W konsekwencji okazało się, że witamina D początkowo kojarzona tylko z zapadalnością na krzywicę czy osteoporozę wykazuje także liczne inne, tzw. nieklasyczne kierunki działań.

Rola witaminy D w chorobach zapalnych

Coraz więcej doniesień potwierdza, że zarówno stężenie witaminy D, jak i polimorfizm enzymów, które biorą udział w jej metabolizmie, ma wpływ na występowanie przewlekłych chorób zapalnych, takich jak: astma, miażdżycza naczyń, zapalenie zatok czy też choroby autoimmunologiczne.

Astma. Wpływ stężenia witaminy D na rozwój i przebieg astmy wzbudza wiele kontrowersji. Powstają liczne doniesienia naukowe zarówno potwierdzające, jak i zaprzeczające korelacjom niedoboru witaminy D ze zwiększonym ryzykiem astmy. Co więcej, sprzeczne badania dotyczą wpływu podaży witaminy D w czasie ciąży na występowanie astmy u dzieci.

Nie wiadomo, jaki jest mechanizm udziału witaminy D w rozwoju astmy. Sugerowane są następujące efekty działania witaminy D:

- Wpływ na system odpornościowy (zapobieganie infekcjom układu oddechowego).
- Modulowanie odpowiedzi limfocytów T na kontakt z alergenem (indukcja białka CD200 na limfocytach T – efekt przeciwzapalny).
- Wzmocnienie działania glikokortykosteroidów w odpowiedzi na niskie stężenie witaminy D (niskie stężenie witaminy D, która jest hormonem steroidowym, stymuluje większe zapotrzebowanie na steroidy).

Miażdżycza. Badania kliniczne wskazują, że niskie stężenie 25(OH)D₃ w surowicy koreluje dodatkowo z miażdżycą u pacjentów mających dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak cukrzyca typu 2, przewlekła niewydolność nerek czy osteoporoza. Podobnych relacji nie obserwowano u pacjentów obciążonych chorobami autoimmunologicznymi. Wykazano również, że miażdżycza wiąże się z niskim poziomem ekspresji VDR w tętnicach wieńcowych pomimo obecności wysokiego stężenia witaminy D w surowicy.

Korzystny wpływ witaminy D na hamowanie rozwoju miażdżycy jest związany z:

- Ograniczaniem układu renina-angiotensyna przez wysokie stężenia witaminy D.
- Wpływem witaminy D na występowanie zapalnych cytokin i cząsteczek adhezyjnych.
- Redukcją ekspresji metaloprotein cytoplazmatycznych, które biorą udział w kalcyfikacji naczyń.

- Redukcją przylegania makrofagów i ich migracji oraz formowania komórek piankowatych w monocytach.
- Redukcją stresu retikulum endoplazmatycznego w makrofagach.
- Zmniejszeniem wytwarzania prozapalnych chemokin, przez co zmniejszeniem ilości prozapalnych komórek w blaszkach miażdżycowych.

Choroby infekcyjne. Najnowsze doniesienia potwierdziły ważną funkcję witaminy D w regulacji procesów immunologicznych. Jednym z najważniejszych genów regulowanych przez witaminę D jest gen odpowiedzialny za wytwarzanie katelicydyny, naturalnie powstającego antybiotyku o szerokim spektrum. Mechanizm ten stanowi element wrodzonej odpowiedzi immunologicznej (czyli uniwersalnego mechanizmu obrony organizmu przed infekcją) w sytuacji procesu zapalnego lub urazu tkanek, która opiera się na określonej i ograniczonej liczbie receptorów TLR (receptory Toll-podobne), odgrywających główną rolę w rozpoznaniu zagrożenia i inicjowaniu odpowiedzi immunologicznej. Wśród komórek rozpoznających patogeny za pomocą receptorów TLR wyróżniamy komórki układu immunologicznego, m.in. monocyty, makrofagi i keratynocyty. Po kontakcie znajdujących się na nich receptorów TLR2 z patogenem dochodzi do aktywacji enzymu 1 alpha-hydroksylazy i następnie powstania aktywnej formy witaminy D.

W kolejnym etapie witamina D wpływa na geny od niej zależne (ang. *vitamin D receptor*, VDR), wśród których znajduje się wspomniany wcześniej gen przeciwbakteryjnego białka – katelicydyny. Ludzka katelicydyna (ang. *human cathelicidin*, hCAP18) to zależne od kationów przeciwbakteryjne białko wielkości 18 kDa, które jest magazynowane w formie nieaktywnej w ziarnistościach leukocytarnych (głównie makrofagów i neutrofilów). Taka proforma katelicydyny w wyniku odcięcia jej fragmentu przekształca się w przeciwbakteryjną, aktywną formę – białko LL-37.

To właśnie LL-37 odgrywa rolę mediatora odpowiedzi immunologicznej i pełni funkcje chemotaktyczne. Potwierdzono, że wysokie stężenie białka LL-37 może znacznie zredukować lub nawet całkowicie wyeliminować biofilm *Pseudomonas* w zwierzęcym modelu zapalenia zatok. Aktywna katelicydyna neutralizuje prozapalne działanie składników ścian bakteryjnych, tj. lipopolisacharydy (LPS) i kwas lipoteichojowy i wykazuje aktywność przeciwko szerokiemu spektrum bakterii, wirusów (m.in. *Herpes simplex* i HIV) i grzybów. Ekspresję katelicydyny LL37 potwierdzono m.in. w nabłonku płucnym dorosłego

człowieka, a leczenie witaminą D, prowadzące do wzrostu katelicydyn w płucach, zmniejszało ilość prozapalnej IL-8.

Obecność enzymów aktywujących witaminę D stwierdzono również w komórkach nabłonka błony śluzowej zatok, czemu przypisuje się działanie ochronne kalcytriolu na błonę śluzową nosa i zatok. Linday i współpracownicy (2004) wykazali, że dostarczanie wysokich dawek witaminy D (800 IU) zmniejsza u dzieci objawy zapalenia zatok i ogranicza występowanie nadkażeń bakteryjnych.

Choroby autoimmunologiczne. Rolę witaminy D badano w odniesieniu do wielu chorób autoimmunologicznych. Przeprowadzone metaanalizy potwierdzają korelację niskiego stężenia witaminy D z predyspozycją do rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), a eksperymenty *in vivo* wskazują na potęgowanie przez witaminę D przeciwzapalnego potencjału w makrofagach wśród chorych na RZS. Szerokie badania sugerują również związek pomiędzy witaminą D przyjmowaną we wczesnych okresach życia a podatnością na rozwój cukrzycy typu 1. Ochronna funkcja witaminy D wynika tu z mechanizmu reakcji autoimmunologicznej występującej w cukrzycy typu 1, którą poprzedza prozapalny profil surowicy.

Wysokie stężenie witaminy D, tak jak i jej suplementacja, zabezpiecza przeciwko stwardnieniu rozsianemu (SM). Jednakże niskie stężenie witaminy D obserwowane w tej grupie pacjentów jest raczej konsekwencją unikania słońca przez chorych na SM, a nie pierwotną przyczyną choroby. Podobnie tłumaczy się niskie stężenia kalcytriolu u chorych z kłębuszkowym zapaleniem nerek.

Rola witaminy D w chorobach nowotworowych

Wieloczynnikowa rola witaminy D w karcynogenezie jest przedmiotem szerokich analiz i nadziei związanych z zastosowaniem analogów witaminy D w prewencji i leczeniu chorób nowotworowych. Wiadomo, że zadaniem witaminy D jest wzmacnianie procesów immunologicznych, hamowanie angiogenezy i proliferacji komórek oraz pobudzanie ich apoptozy, dzięki czemu zapobieganie tworzeniu się przerzutów. Te właściwości potwierdzają, że witamina D może być stosowana jako potencjalny czynnik w prewencji, leczeniu zaburzeń hiperproliferacyjnych i w hamowaniu rozwoju raka. Jednym z pierwszych doniesień dotyczących niekalcemicznych mechanizmów działania pochodnych cholekalcyferolu było stwierdzenie, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wstrzymuje proliferację i stymuluje różnicowanie

w komórkach linii białaczkowych M1 i HL-60. Podobne obserwacje dotyczyły linii komórkowych pochodzących z nowotworów prostaty, jelita grubego, pęcherza moczowego, sutka, płuc i czerniaka, w których stwierdzono ekspresję genu VDR.

Odkrycia te zapoczątkowały badania nad mechanizmami antynowotworowego działania witaminy D. Są to następujące mechanizmy:

- Hamowanie proliferacji – mechanizm ten jest zależny od rodzaju tkanki i wiąże się prawdopodobnie z wpływem witaminy D na grupę białek z rodziny retinoblastoma (Rb). Zaobserwowano, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ połączona z VDR wiąże się z miejscem regulatorowym w promotorze genu p21 i p27, zwiększając ich ekspresję. Duża ilość białka p21 i p27 hamuje kinazę CDK, prowadząc do braku fosforylacji białka Rb i w ten sposób zahamowania cyklu komórkowego w fazie G1. Do innych opisywanych mechanizmów regulacji cyklu komórkowego przez $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ należy hamowanie sygnałów przekazywanych przez czynniki wzrostu, w tym m.in. receptor dla nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF) oraz pobudzanie szlaków transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β). Wykazano również, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ może hamować aktywność prostaglandyn, które są stymulatorem wzrostu komórkowego.
- Aktywacja apoptozy – witamina D aktywuje apoptozę przez zahamowanie ekspresji protoonkogenu bcl-2 oraz zwiększenie ekspresji proapoptotycznego białka Bax. Pochodne witaminy D mogą również powodować uwalnianie cytochromu c z mitochondriów w mechanizmie niezależnym od kaspaz.
- Hamowanie angiogenezy – witamina D hamuje powstawanie naczyń prawdopodobnie przez interakcję z podjednostką czynnika jądrowego kB (NF-kB), a to hamuje aktywację transkrypcji genu IL-8 odpowiedzialnej za pobudzanie angiogenezy.

Warunkiem skutecznego działania witaminy D jest obecność w tkance jej aktywnego, niezmutowanego receptora. Obecność VDR stwierdzono w wielu komórkach nowotworowych. Zaobserwowano także różnice w ekspresji VDR w zależności od stopnia zróżnicowania guza. VDR jest uważany za supresor w procesie nowotworowym. Z uwagi na znaczenie receptora VDR w regulacji różnicowania i proliferacji nie jest zaskoczeniem, że skóra pozbawiona tych receptorów jest bardziej podatna na proces nowotworowy.

Badania wykazały ponadto, że brak VDR, w szczególności przy jednoczesnej diecie ubogiej w wapń, prowadzi do gwałtownego, spontanicznego wzrostu nowotworów, nawet bez obecności czynników kancerogennych, tj. promieniowania ultrafioletowego.

Skuteczność witaminy D w zwalczaniu nowotworu zależy od ilości nacieku limfocytarnego w guzie. Działanie witaminy D hamujące rozwój guza jest prawdopodobnie bardziej wyrażone w nowotworach obfitujących w komórki odpornościowe niż w tych, w których jest ich niewiele. Ostatnio odkryto, że witamina D zapobiega nowotworowi jelita grubego związanego z zapaleniem w wyniku supresji odpowiedzi zapalnej w procesie kancerogenezy. Dla porównania nowotwór jelita grubego z niskim naciekiem limfocytarnym w mikrośrodowisku guza nie podlega wpływom witaminy D.

Te eksperymentalne dane zgadzają się z obserwacją, że istnieje silny odwrotny związek pomiędzy wysokim poziomem 25(OH)D₃ w surowicy a ryzykiem wystąpienia podtypu raka jelita grubego związanego z wysokim poziomem reakcji limfocytarnych. Niektóre badania wskazują również na rolę osłabionej sygnalizacji 1,25(OH)₂D₃-VDR w występowaniu i progresji raka tarczycy. Morand i współpracownicy (2014) opisali nowe poglądy dotyczące genetycznych i epigenetycznych determinant odpowiedzi witaminy D w relacji do nowotworu, skupiając się właśnie na raku tarczycy. Badania Penna-Martinez i współpracowników (2009) wykazały związek pomiędzy polimorfizmem VDR a ryzykiem wystąpienia raka tarczycy i określiły model genetyczny receptora odpowiedzialny za zwiększone ryzyko kancerogenezy.

Badania udowodniły, że witamina D odgrywa istotną rolę w regulacji komórek macierzystych w nowotworach (ang. *cancer stem cells*, CSC – komórki progenitorowe). Ostatnio wykazano, że redukuje ona ilość komórek CSC w nowotworze piersi, prostaty i skóry oraz hamuje przekształcanie się komórek macierzystych w komórki nowotworowe, potwierdzając swoje potencjalne działanie jako czynnik terapeutyczny. Wydaje się, że witamina D wywiera przeciwne efekty na sygnalizację komórek macierzystych w prawidłowych – zdrowych komórkach i komórkach nowotworowych. W wielu przypadkach witamina D i jej analogi wywierają hamujący wpływ na szlaki sygnalizacji nowotworowych komórek macierzystych, co może być spowodowane anormalnym i wysokim pobudzeniem tych ścieżek w komórkach neoplazmatycznych. Różnorodny wpływ witaminy D na szlaki komunikacyjne

związane z komórkami macierzystymi sugeruje, że witamina D może regulować i celować w komórki CSCs.

ANALOGI WITAMINY D

Pomimo że aktywne formy witaminy D₃ mogą być obiecującym czynnikiem antyrakowym, podaż 1,25(OH)₂D₃ w efektywnych terapeutycznych dawkach (ponad 50 000 jednostek/dzień) w niektórych przypadkach może doprowadzić do rozwoju skutków niepożądanych, takich jak hiperkalcemia i hiperkalciuria. Dlatego też wiele laboratoriów prowadzi badania dotyczące analogów 1,25(OH)₂D₃, które zachowałyby właściwości terapeutyczne, a jednocześnie nie miałyby wpływu na gospodarkę wapniową całego organizmu. Warto wspomnieć, że nowe analogi witaminy D, takie jak 20(OH)D₃ ze skróconym bocznym łańcuchem cholesterolowym mają mniejsze działanie kalcemiczne i są aktualnie badane jako czynniki hamujące rozwój czerniaka złośliwego.

Inne podejście zakłada stworzenie optymalnej struktury nowego analogu witaminy D. Rezultatem tych badań jest wprowadzenie niskokalcemicznych analogów witaminy D, tj. kalcipotriolu (Daivonex) w leczeniu niektórych jednostek chorobowych, np. łuszczycy. Kalcipotriol i jego analogi są testowane również jako potencjalny przeciwaproliferacyjny czynnik w leczeniu białaczek, nowotworu piersi i jelita grubego.

Dodatkowo, nowo odkryte wewnątrzkomórkowe receptory witaminy D₃ – PDIA₃, RORs, dostarczają nowych możliwości w terapii. Synteza analogów kalcytriolu z taką samą bądź większą aktywnością antyproliferacyjną czy proróżnicującą, ale z mniejszym niepożądanym wpływem na gospodarkę wapniową i kostną, daje coraz większą nadzieję na możliwość jej zastosowania w leczeniu nowotworów.

Salomon i współpracownicy (2014) zsyntetyzowali nowy analog witaminy D (EM₁), posiadający alkynylfosfonianowe ugrupowanie, który łączy właściwości niskiej kalcemii z potencjalnie antyproliferacyjnymi właściwościami skierowanymi przeciw szerokiej grupie komórek nowotworowych, włącznie z tymi, które nie reagują na leczenie kalcytriolem. Istotne jest, że EM₁ nie wykazuje toksycznych działań w badaniach na zwierzętach, nawet w wysokich dawkach, pomimo stosowania przez długi czas.

PODSUMOWANIE

Wraz z postępem nauki zwiększa się liczba chorób, których rozwój i przebieg może być uwarunkowany niedoborem witaminy D. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że aktywny metabolit

witaminy D₃ – 1,25(OH)₂D₃ reguluje procesy wzrostu, różnicowania, proliferacji i apoptozy komórek, a także wpływa na funkcje komórek prezentujących antygen i limfocytów T. W badaniach *in vivo* wykazano skuteczność cholekalcyferolu w hamowaniu progresji nowotworów

i chorób autoimmunologicznych, a pochodne witaminy D już dziś znajdują zastosowanie w terapii nowotworów prostaty i w łuszczycy. Ma to ważne znaczenie głównie ze względu na powszechne występowanie niedoborów witaminy D. ●

PIŚMIENNICTWO

- Adorini L., Penna G. (2008) Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 4(8), 404-412.
- Afzal S., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. (2013) Low plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of tobacco-related cancer. *Clin. Chem.* 59(5), 771-780.
- Ali M.M., Vaidya V. (2007) Vitamin D and cancer. *J. Cancer Res. Ther.* 3(4), 225-230.
- Bishehsari F. i in. (2014) Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World J. Gastroenterol.* 20(20), 6055-6072.
- Bolland M.J. i in. (2014) The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes – authors' reply. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2(5), 364-365.
- Bouillon R. i in. (2006) Vitamin D and cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 102(1-5), 156-162.
- Brehm J.M. i in. (2009) Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 179(9), 765-771.
- Brewer L.C., Michos E.D., Reis J.P. (2011) Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr. Drug Targets* 12(1), 54-60.
- Cannell J.J., Hollis B.W. (2008) Use of vitamin D in clinical practice. *Altern. Med. Rev.* 13(1), 6-20.
- Cheraghi N., Dai H., Raghuvver G. (2012) Vitamin D deficiency is associated with atherosclerosis-promoting risk factor clustering but not vascular damage in children. *Med. Sci. Monit.* 18(12), CR687-692.
- Clinckspoor I. i in. (2013) Vitamin D in thyroid tumorigenesis and development. *Prog. Histochem. Cytochem.* 48(2), 65-98.
- Colston K., Colston M.J., Feldman D. (1981) 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and malignant melanoma: The presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* 108(3), 1083-1086.
- Dimeloe S. i in. (2012) 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ promotes CD200 expression by human peripheral and airway-resident T cells. *Thorax* 67(7), 574-581.
- Dong J.Y. i in. (2013) Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 5(9), 3551-3562.
- Erkkola M. i in. (2009) Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin. Exp. Allergy* 39(6), 875-882.
- Fang W.L. i in. (2009) Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in chinese population with asthma. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 8(3), 141-147.
- Feldman D. i in. (2014) The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat. Rev. Cancer* 14(5), 342-357.
- Freishtat R.J. i in. (2010) High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. *J. Pediatr.* 156(6), 948-952.
- Gorman S. i in. (2012) Vitamin D(3) deficiency enhances allergen-induced lymphocyte responses in a mouse model of allergic airway disease. *Pediatr. Allergy Immunol.* 23(1), 83-87.
- Gupta A. i in. (2012) Vitamin D binding protein and asthma severity in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129(6), 1669-1671.
- Hansdottir S. i in. (2008) Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: Potential effects on host defense. *J. Immunol.* 181(10), 7090-7099.
- Hansen C.M. i in. (2000) Seocalcitol (EB 1089): a vitamin D analogue of anti-cancer potential. Background, design, synthesis, pre-clinical and clinical evaluation. *Curr. Pharm. Des.* 6(7), 803-828.
- Heaney R.P. (2003) Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 78(5), 912-919.
- Krobtrakulchai W. i in. (2013) The effect of vitamin d status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 5(5), 289-294.
- Li F. i in. (2011) Vitamin D binding protein variants associate with asthma susceptibility in the Chinese Han population. *BMC Med. Genet.* 12, 103.
- Lindsay L.A., Dolitsky J.N., Shindldecker R.D. (2004) Nutritional supplements as adjunctive therapy for children with chronic/recurrent sinusitis: Pilot research. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 68(6), 785-793.
- Lips P. (2006) Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 92(1), 4-8.
- Liu P.T. i in. (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311(5768), 1770-1773.
- Lombardo Bedran T.B., Palomari Spolidorio D., Grenier D. (2015) Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate and cranberry proanthocyanidins act in synergy with cathelicidin (LL-37) to reduce the LPS-induced inflammatory response in a three-dimensional co-culture model of gingival epithelial cells and fibroblasts. *Arch. Oral Biol.* 60(6), 845-853.
- Maalmi H. i in. (2013) Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study. *Hum. Immunol.* 74(2), 234-240.
- Morand G.B. i in. (2014) Insights into genetic and epigenetic determinants with impact on vitamin d signaling and cancer association studies: The case of thyroid cancer. *Front Oncol.* 4, 309.
- Munger K.L. i in. (2004) Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 62(1), 60-65.
- Munger K.L. i in. (2006) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296(23), 2832-2838.
- Neve A., Corrado A., Cantatore F.P. (2014) Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Med.* 14(3), 275-283.

- Oh J. i in. (2012) Endoplasmic reticulum stress controls M2 macrophage differentiation and foam cell formation. *J. Biol. Chem.* 287(15), 11629-11641.
- Penna-Martinez M. i in. (2009) Vitamin D receptor polymorphisms in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 19(6), 623-628.
- Qin X. i in. (2006) Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26(7), 1510-1516.
- Riek A.E. i in. (2014) 25(OH) vitamin D suppresses macrophage adhesion and migration by downregulation of ER stress and scavenger receptor A1 in type 2 diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 144, Pt A, 172-179.
- Riek A.E., Oh J., Bernal-Mizrachi C. (2013) 1,25(OH)₂ vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 136, 309-312.
- Salomon D.G. i in. (2014) Phosphonate analogues of 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 are promising candidates for antitumoural therapies. *Curr. Top. Med. Chem.* 14(21), 2408-2423.
- Schnatz P.F. i in. (2012) The quantification of vitamin D receptors in coronary arteries and their association with atherosclerosis. *Maturitas* 73(2), 143-147.
- Schwalfenberg G.K. (2011) A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol. Nutr. Food Res.* 55(1), 96-108.
- Searing D.A. i in. (2010) Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125(5), 995-1000.
- Shuler F.D. i in. (2013) Antibiotic-like actions of vitamin D. *WV Med. J.* 109(1), 22-25.
- Sultan B. i in. (2013) Sinonasal epithelial cells synthesize active vitamin D, augmenting host innate immune function. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 3(1), 26-30.
- Szekely J.I., Pataki A. (2012) Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: A short review. *Expert Rev. Respir. Med.* 6(6), 683-704.
- Szyszka P., Zmijewski M.A., Slominski A.T. (2012) New vitamin D analogs as potential therapeutics in melanoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 12(5), 585-599.
- Tanaka H. i in. (1982) 1 alpha,25-Dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL-60). *Biochem. J.* 204(3), 713-719.
- Tangpricha V. i in. (2014) LL-37 concentrations and the relationship to vitamin D, immune status, and inflammation in HIV-infected children and young adults. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 30(7), 670-676.
- Urry Z. i in. (2012) The role of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells. *Eur. J. Immunol.* 42(10), 2697-2708.
- van der Does A.M. i in. (2012) Induction of the human cathelicidin LL-37 as a novel treatment against bacterial infections. *J. Leukoc. Biol.* 92(4), 735-742.
- van Oeffelen A.A. i in. (2011) Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: The PIAMA birth cohort study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 22(8), 784-793.
- Wang G. i in. (2015) Antimicrobial peptides in 2014. *Pharmaceuticals (Basel)* 8(1), 123-150.
- Weng S. i in. (2013) Vitamin D deficiency induces high blood pressure and accelerates atherosclerosis in mice. *PLOS ONE* 8(1), e54625.
- Yadav A.K. i in. (2012) Vitamin D deficiency, CD4+CD28null cells and accelerated atherosclerosis in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 17(6), 575-581.

WITAMINA D: REKOMENDACJE DAWKOWANIA W POPULACJI OSÓB ZDROWYCH ORAZ W GRUPACH RYZYKA DEFICYTU – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r.

VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN HEALTHY POPULATION AND RISK GROUPS OF VITAMIN D DEFICIENCY – practice guidelines for Central Europe 2013

Paweł Płudowski¹, Elżbieta Karczmarewicz¹, Danuta Chlebna-Sokół²,
Justyna Czech-Kowalska³, Romuald Dębski⁴, Anna Dobrzańska³, Edward Franek⁵,
Piotr Głuszko^{6,7}, Jerzy Konstantynowicz^{8,9}, Janusz B. Książyk¹⁰,
Krystyna Książopolska-Orłowska¹¹, Andrzej Lewiński¹², Mieczysław Litwin¹³,
Roman S. Lorenc¹, Jacek Łukaszkiwicz¹⁴, Ewa Marcinowska-Suchowierska¹⁵,
Andrzej Milewicz¹⁶, Waldemar Misiorowski¹⁷, Michał Nowicki¹⁸,
Piotr Rozentryt¹⁹, Piotr Socha²⁰, Bogdan Solnica²¹, Mieczysław Szalecki^{22,23},
Marek Tałałaj¹⁵, Michał A. Żmijewski²⁴

1. Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej. Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
2. Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź
3. Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka. Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
4. II Klinika Położnictwa i Ginekologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
5. Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii. Centralny Szpital Kliniczny MSW, Zespół Kliniczno-Badawczy Epigenetyki Człowieka, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa
6. Klinika Reumatologii. Instytut Reumatologii, Warszawa
7. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Kraków
8. Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży. Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny, UMB, Białystok
9. Instytut Ochrony Zdrowia, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa, Suwałki
10. Klinika Pediatrii i Żywnienia. Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
11. Klinika Rehabilitacji Reumatologicznej. Instytut Reumatologii, Warszawa
12. Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych. Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź
13. Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego. Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
14. Zakład Biochemii i Chemii Klinicznej. Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
15. Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
16. Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami. Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław
17. Klinika Endokrynologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
18. Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź
19. III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii. Śląskie Centrum Chorób Serca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Zabrze
20. Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania. Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
21. Zakład Diagnostyki. Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków
22. Klinika Endokrynologii i Diabetologii. Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
23. Wydział Nauk o Zdrowiu. Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce
24. Katedra i Zakład Histologii. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Badania ostatnich lat wykazały, że deficyt witaminy D towarzyszy i jest coraz częściej postrzegany jako czynnik ryzyka takich chorób, jak nowotwory¹⁻³, choroba sercowo-naczyniowa⁴⁻⁶, cukrzyca obydwu typów⁷⁻⁹, nadciśnienie tętnicze¹⁰⁻¹², choroby autoimmunologiczne¹³⁻¹⁵, choroby metaboliczne^{16,17}, infekcje związane z niedoborami odporności¹⁸ oraz niektóre choroby neurologiczne i schorzenia psychiatryczne¹⁹.

Badania epidemiologiczne dowodzą, że deficyt witaminy D jest powszechny zarówno w Polsce, jak i wśród mieszkańców krajów Europy Środkowej²⁰⁻²². Mimo wytycznych na temat suplementacji witaminą D opracowanych w Polsce (rok 2009), na Węgrzech (rok 2012), w Niemczech, Austrii i Szwajcarii (rok 2012)²³⁻²⁵, w Stanach Zjednoczonych (przez IOM – rok 2010 oraz przez Endocrine Society – rok 2011)^{26,27}, a także przez International Osteoporosis Foundation (rok 2010)²⁸ i wiele innych towarzystw naukowych, deficyt witaminy D pozostaje wciąż powszechny we wszystkich przedziałach wiekowych, stanowiąc globalny problem zdrowia publicznego. Naturalną konsekwencją tej sytuacji jest konieczność ciągłego uświadamiania społeczeństwu oraz środowisku medycznemu, jaką rolę odgrywa witamina D i jak istotne jest wyrównanie jej deficytu²⁹.

W roku 2013 Zespół Ekspertów, na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa i krytycznej dyskusji, opracował i opublikował w Endokrynologii Polskiej – czasopiśmie Pol-skiego Towarzystwa Endokrynologicznego – „Wytyczne suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej – rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D”³⁰. Wytyczne suplementacji witaminą D opracowano dla wszystkich grup wiekowych populacji Europy Środkowej. Określono również kryteria diagnostyczne charakteryzujące stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D oraz zalecenia dotyczące maksymalnych bezpiecznych dawek (*Tolerable Upper Intake Levels; upper limits, ULs*) dla populacji osób zdrowych.

ZALECENIA SUPLEMENTACJI WITAMINĄ D DLA POPULACJI OSÓB ZDROWYCH

1. Noworodki i niemowlęta (0–12 miesięcy)

- Suplementacja witaminą D powinna rozpocząć się od pierwszych dni życia, niezależnie od sposobu żywienia noworodka (piers/mleko modyfikowane).
- Suplementacja w dawce 400 IU/dobę (10,0 µg/dobę) do 6 miesiąca życia.
- Od 6 miesiąca do 12 miesiąca życia suple-

mentacja w dawce 400–600 IU/dobę (10,0–15,0 µg/dobę) zależnie od podaży witaminy D w diecie.

2. Dzieci i młodzież (1–18 lat)

- Suplementacja w dawce 600–1000 IU/dobę (15,0–25,0 µg/dobę), zależnie od masy ciała, w miesiącach wrzesień – kwiecień.
- Suplementacja w dawce 600–1000 IU/dobę (15,0–25,0 µg/dobę), zależnie od masy ciała, przez cały rok, jeśli nie jest zapewniona efektywna synteza skórna witaminy D w miesiącach letnich.

3. Dorośli (> 18 lat) i seniorzy

- Suplementacja w dawce 800–2000 IU/dobę (20,0–50,0 µg/dobę), zależnie od masy ciała, w miesiącach wrzesień–kwiecień.
- Suplementacja w dawce 800–2000 IU/dobę (20,0–50,0 µg/dobę), zależnie od masy ciała, przez cały rok, jeśli nie jest zapewniona efektywna synteza skórna witaminy D w miesiącach letnich.
- Seniorzy (65+ lat) powinni otrzymywać suplementację w dawce 800–2000 IU/dobę (20,0–50,0 µg/dobę), zależnie od masy ciała, przez cały rok, ze względu na obniżoną efektywność skórnej syntezy witaminy D.

4. Kobiety ciężarne i karmiące piersią

- Kobiety, które planują ciążę, powinny rozpocząć/utrzymać suplementację witaminą D zgodnie z wytycznymi dla dorosłych. Właściwa podaż witaminy D powinna być zapewniona przed ciążą.
- Suplementacja w dawce 1500–2000 IU/dobę (37,5–50,0 µg/dobę) powinna rozpocząć się nie później niż od drugiego trymestru ciąży. Ginekolodzy/położnicy powinni rozważyć włączenie suplementacji witaminą D wkrótce po potwierdzeniu ciąży.
- Jeśli to możliwe, okresowe monitorowanie stężenia 25(OH)D powinno być wykonywane w celu doboru optymalnej dawki witaminy D i weryfikacji skuteczności jej suplementacji. Celem suplementacji witaminą D jest uzyskanie i podtrzymanie stężenia 25(OH)D wynoszącego 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l).

ZALECENIA SUPLEMENTACJI WITAMINĄ D DLA GRUP RYZYKA DEFICYTU WITAMINY D

1. Noworodki urodzone przedwcześnie

- Suplementacja witaminą D powinna być włączona od pierwszych dni życia (tak wczes-

śnie jak możliwe jest żywienie enteralne).

- Suplementacja w dawce 400–800 IU/dobę (10,0–20,0 µg/dobę) powinna być zapewniona do momentu uzyskania wieku skorygowanego 40 tygodni; następnie: suplementacja w dawce rekomendowanej noworodkom urodzonym o czasie.

2. Otyłe dzieci i otyła młodzież

- Suplementacja w dawce 1200–2000 IU/dobę (30,0–50,0 µg/dobę), zależnie od stopnia otyłości, w miesiącach wrzesień–kwiecień.
- Suplementacja w dawce 1200–2000 IU/dobę (30,0–50,0 µg/dobę), zależnie od stopnia otyłości, przez cały rok, jeśli nie jest zapewniona efektywna synteza skórna witaminy D w miesiącach letnich.

3. Otyli dorośli i otyli seniorzy

- Suplementacja w dawce 1600–4000 IU/dobę (40,0–100,0 µg/dobę), zależnie od stopnia otyłości, przez cały rok.
- Racjonalna ekspozycja skóry na promieniowanie słoneczne jest bezpieczna i poprzez syntezę skórną stanowi dodatkowe źródło witaminy D.

4. Pracownicy nocnych zmian oraz ciemnoskóre osoby dorosłe

- Suplementacja w dawce 1000–2000 IU/dobę (25,0–50,0 µg/dobę), zależnie od masy ciała, przez cały rok dla osób dorosłych o ciemnej skórze.
- Suplementacja w dawce 1000–2000 IU/dobę (25,0–50,0 µg/dobę), zależnie od masy ciała, przez cały rok dla osób pracujących na nocnych zmianach, z wyraźnie ograniczoną aktywnością dzienną (tj. zmniejszoną szansą ekspozycji na promieniowanie UVB).

MAKSYMALNE DOPUSZCZALNE DOBOWE DAWKI WITAMINY D DLA POPULACJI OSÓB ZDROWYCH

Panel Ekspertów zdecydował o przyjęciu maksymalnych dobowych dawek witaminy D rekomendowanych przez European Food Safety Authority w dokumencie Scientific opinion on the Tolerable Upper Intake Levels of vitamin D for all relevant population groups³¹, z wyłączeniem otyłych dorosłych i otyłych seniorów.

- Noworodki i niemowlęta, 1000 IU/d (25,0 µg/d).
- Dzieci w wieku 1–10 lat, 2000 IU/d (50,0 µg/d).
- Dzieci i młodzież w wieku 11–18 lat, 4000 IU/d (100,0 µg/d).

- Dorośli i seniorzy z prawidłową masą ciała, 4000 IU/d (100,0 µg/d).
- Otyli dorośli oraz otyli seniorzy, 10 000 IU/d (250,0 µg/d).
- Kobiety ciężarne i karmiące piersią, 4000 IU/d (100,0 µg/d).

ZASADY LECZENIA PACJENTÓW ZE ZDIAGNOZOWANYM DEFICYTEM WITAMINY D

25(OH)D jako wskaźnik zaopatrzenia organizmu w witaminę D

Badania epidemiologiczne ujawniły istnienie korelacji między stężeniem 25(OH)D w surowicy krwi a istotnymi parametrami klinicznymi. Zjawisko to tłumaczy się szeroko udokumentowanym występowaniem 25(OH)D – 1α-hydroksylazy (CYP27B1) w wielu tkankach i narządach. Właściwe stężenie 25(OH)D w surowicy zapewnia odpowiednią podaż tego substratu nie tylko dla syntezy formy aktywnej hormonalnie – 1,25(OH)₂D w nerkach, ale także w wielu innych tkankach. Na stężenie 25(OH)D jako metabolitu o długim okresie półtrwania ma wpływ efektywność dróg suplementacji – syntezy skórnej i absorpcji jelitowej witaminy D oraz procesów katabolicznych. Stężenie 25(OH)D jest uznawane za najlepszy wykładnik zaopatrzenia organizmu w tę witaminę i informuje o dostępności substratu do lokalnej syntezy aktywnego biologicznie 1,25(OH)₂D²⁹. Stężenie 25(OH)D w surowicy krwi wyraża się w nanogramach na mililitr lub w nanomolach na litr (1 ng/ml = 2,5 nmol/l). Standardem diagnostycznym są metody umożliwiające równoczesne oznaczenia 25(OH)D₂ i 25(OH)D₃ (25(OH)D CAŁKOWITA – TOTAL), z błędem wewnątrzseryjnym < 5% i międzyseryjnym < 10%^{32,33}.

WSKAZANIA DO OZNACZANIA WITAMINY D

Przeprowadzone w Polsce badania wykazały, że deficyt witaminy D (stężenie 25(OH)D poniżej 20 ng/ml) występuje u 70% populacji^{20,21}. Przyczynami niedoborów witaminy D w zdrowej populacji są: obniżenie syntezy skórnej związane z szerokością geograficzną, stylem życia, używaniem filtrów UVB i procesami starzenia oraz niedostateczna podaż witaminy D w diecie i suplementach żywnościowych. Deficyt witaminy D towarzyszy dysfunkcji wątroby i nerek, zespołom upośledzonego trawienia i/lub wchłaniania, otyłości, a także bywa konsekwencją przewlekłego leczenia farmakologicznego (glikokortykosteroidy, leki przeciwpadaczkowe), a nieleczony

Tabela 1. Wskazania do oznaczania stężenia 25(OH)D w surowicy.

Krzywica, osteomalacja, bóle stawowo-mięśniowe, idiopatyczna lub wtórna osteoporoza, złamania niskoenergetyczne
Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, niezależnie od etiologii
Nadczynność przytarczyc
Przewlekła steroidoterapia (dawka prednizonu ≥ 7 mg/dobę)
Terapia ketokonazolem
Terapia lekami przeciwdrgawkowymi
Terapia lekami antyretrowirusowymi
Zespoły upośledzonego trawienia i/lub wchłaniania, w tym mukowiscydoza
Długotrwała dieta eliminacyjna, zaburzenia odżywiania, żywienie pozajelitowe
Przewlekła choroba nerek (stadium 3–5), stan po przeszczepieniu nerki
Przewlekła niewydolność wątroby, cholestaza
Choroba ziarniniakowa
Choroby nowotworowe
Choroby układu krążenia, szczególnie nadciśnienie tętnicze
Choroby autoimmunizacyjne
Niektóre infekcje, m.in. wirusowe zapalenie wątroby typu C, nawracające ostre infekcje dróg oddechowych
Choroby alergiczne (m.in. astma, atopowe zapalenie skóry)

znacznie ogranicza efektywność terapii podstawowej²¹. Wskazania do przynajmniej jednorazowego oznaczenia 25(OH)D w surowicy krwi przedstawiono w **tabeli 1**.

Nadwrażliwość na witaminę D, czyli patologiczna odpowiedź na dawkę bezpieczną, ma miejsce w niektórych schorzeniach, w których dochodzi do aktywacji 1α -hydroksylazy (CYP27B1) i wzmożonej syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, przełamującej barierę lokalną i powodującej w konsekwencji znaczny wzrost stężenia kalcytriolu³⁴. Są to takie schorzenia, jak: sarkoidoza, ziarniniaki, pierwotna nadczynność przytarczyc oraz niektóre nowotwory. W schorzeniu wynikającym z defektu enzymu katabolizującego $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (CYP24A1), czyli *idiopathic infantile hypercalcemia*, często przebiegającym bezobjawowo, dochodzi w wieku dojrzałym do wapnicy nerek³⁵. Suplementacja witaminą D w tych przypadkach powinna być

szczególnie ostrożna i odbywać się pod kontrolą stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w surowicy krwi.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej suplementację witaminą D należy prowadzić, kontrolując co 3 miesiące stężenia 25(OH)D i podstawowych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej.

LECZENIE PACJENTÓW Z POTWIERDZONYM LABORATORYJNIE DEFICYTEM WITAMINY D

Pacjenci ze zdiagnozowanym deficytem witaminy D (Total 25(OH)D < 20 ng/ml) powinni otrzymywać lecznicze dawki witaminy D aż do uzyskania stężenia optymalnego 30–50 ng/ml (**tabela 2**). Terapia ciężkich i umiarkowanych deficytów witaminy D ma na celu wysycenie wszystkich kompartmentów ciała substratem 25(OH)D do osiągnięcia stężenia > 30 ng/ml. Terapia powinna trwać nie krócej niż 1 miesiąc (optymalnie 1–3 miesiące). Uzyskanie stężenia 25(OH)D > 30 ng/ml po 3–6 miesiącach informuje o osiągnięciu pożądanego zaopatrzenia organizmu w substrat niezbędny dla plejotro-powego działania witaminy D.

PODSUMOWANIE

Suplementacja witaminą D opiera się na przyjęciu jednorodnych definicji oraz akceptacji właściwej terminologii w tej dziedzinie. Terminem witamina D określamy dwa związki należące do grupy 9,10-sekosterydów, czyli ergokalcyferol (witamina D_2) i cholekalcyferol (witamina D_3). Termin witamina D nie dotyczy jednakże jej metabolitów. Najczęstszym błędem w rozważaniach dotyczących leczenia deficytu witaminy D jest mylne postrzeganie kalcytriolu jako witaminy D. W leczeniu i profilaktyce deficytu witaminy D stosuje się ergokalcyferol (witaminę D_2), cholekalcyferol (witaminę D_3) lub kalcyfediol [$25(\text{OH})\text{D}_3$], przy czym kalcyfediol znajduje zastosowanie w leczeniu deficytu towarzyszącego schorzeniom wątroby oraz powikłań leczenia przeciwpadaczkowego i glikokortykosteroidoterapii. Podawanie metabolitów lub analogów witaminy D, w tym alfakalcydiolu (1α -(OH) D_3), kalcytriolu ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), parakalcytolu (19-nor- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_2$), doksekalcyferolu (1α -(OH) D_2), oksakalcytriolu (22-oxa- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) lub maksakalcytriolu (22-oxa- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) jest uznawane za leczenie hormonalne i nie ma wpływu na zaopatrzenie organizmu w witaminę D określane stężeniem 25(OH)D w surowicy krwi.

Tabela 2. Ocena stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy dla wszystkich grup wiekowych.

	Stężenie 25(OH)D w surowicy		Działanie do rozważenia
	nmol/l	ng/ml	
Deficyt	0–50	0–20	Terapia deficytu
Stężenie suboptymalne	> 50–75	> 20–30	Zwiększenie/utrzymanie suplementacji witaminą D
Stężenie optymalne	> 75–125	> 30–50	Utrzymanie suplementacji witaminą D
Stężenie wysokie	> 125–250	> 50–100	Utrzymanie/obniżenie dawek witaminy D
Stężenie potencjalnie toksyczne	> 250	> 100	Powstrzymanie się od przyjmowania witaminy D do momentu uzyskania stężenia 25(OH)D w zakresie optymalnym
Poziom toksyczny	> 500	> 200	Leczenie potencjalnych efektów toksycznych

DEFICYT WITAMINY D
25(OH)D < 20 ng/ml (< 50 nmol/l)

Dawki zalecane w terapii (przez 1–3 miesiące):

- Noworodki: 1000 IU/dobę.
- Niemowlęta w wieku 1–12 miesięcy: 1000–3000 IU/dobę.
- Dzieci i młodzież w wieku 1–19 lat: 3000–5000 IU/dobę.
- Dorośli: 7000–10 000 IU/dobę. (zależnie od wagi ciała) lub 50 000 IU/tydzień.

Badanie kontrolne 25(OH)D powinno zostać wykonane po 3–4 miesiącach terapii, a następnie w odstępach półrocznych.

Do rozważania badania ALP, P, Ca oraz kalcuria (Ca/Cr) co 1–3 miesiące.

Deficyt witaminy D jest powszechny w populacji Europy Środkowej, a postępująca zmiana trybu życia (unikanie słońca) oraz niska podaż tej witaminy w diecie dodatkowo pogłębiają ten problem.

Szczególnej troski w aspekcie wyrównania powszechnego u nich deficytu witaminy D wymagają osoby w okresie intensywnego wzrostu i rozwoju biologicznego, a więc dzieci i młodzież w wieku 1–18 lat.

Badania kliniczne z randomizacją i kontrolowane placebo (RCT) oraz metaanalizy dostarczają wysokiej jakości dowodów korzystnego działania witaminy D, gdy stężenie 25(OH)D w surowicy wynosi 30–50 ng/ml, a więc zapewnia warunki

dla efektywnej syntezy hormonu 1,25(OH)₂D we wszystkich kompartmentach organizmu. Jest to warunek konieczny do ujawnienia się korzystnych efektów klinicznych.

Przy zalecanych dawkach witaminy D nie odnotowano istotnego zagrożenia działaniami ubocznymi, natomiast coraz więcej badań dokumentuje korzystne zmiany kliniczne prowadzące do wzrostu odporności organizmu oraz zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, autoimmunologicznych, nowotworowych i mięśniowo-szkieletowych³⁶.

Zespół Ekspertów rekomenduje regularną suplementację witaminą D począwszy od pierwszych dni życia aż do późnej starości³⁰. ●

dr hab. med. Paweł Płudowski

Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20
p.pludowski@czd.pl

1. Garland C.F., French C.B., Baggerly L.L., Heaney R.P. (2011) Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res.* 31:617-622.
2. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. (2009) Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. *Ann. Epi.* 19:468-483.
3. Grant W.B. (2010) Relation between prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level and incidence of breast, colorectal, and other cancers. *J. Photochem Photobiol B: Biol.* 101:130-136.
4. Anderson J.L., May H.T., Horne B.D. i in. for the Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group (2010) Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am. J. Cardiol.* 106:963-968.
5. Wang L., Song Y., Manson J.E. i in. (2012) Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 1:819-829.
6. Pilz S., Tomaschitz A., Marz W. i in. (2011) Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 75:575-584.
7. Mitri J., Muraru M.D., Pittas A.G. (2011) Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 65:1005-1015.
8. Khan H., Kunutsor S., Franco O.H., Chowdhury R. (2012) Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc. Nutr. Soc.* 30:1-9.
9. Pittas A.G., Nelson J., Mitri J. i in. (2012) Diabetes Prevention Program Research Group. Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 35:565-573.
10. Scragg R., Sowers M., Bell C. (2007) Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Hypertens* 20: 713-719.
11. Pittas A.G., Chung M., Trikalinos T. i in. (2010) Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann. Intern. Med.* 152:307-314.
12. Burgaz A., Orsini N., Larsson S.C., Wolk A. (2011) Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens* 29:636-645.
13. Littorin B., Blom P., Schölin A. i in. (2006) Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 49:2847-2852.
14. Raghuvanshi A., Joshi S.S., Christakos S. (2008) Vitamin D and multiple sclerosis. *J. Cell. Biochem.* 105:338-343.
15. Pappa H.M., Gordon C.M., Saslow T.M. i in. (2006) Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 118:1950-1961.
16. Hyppönen E., Boucher B.J., Berry D.J., Power C. (2008) 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 57:298-305.
17. Boucher B.J. (2012) Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome? *Dermatoendocrinol* 4:212-224.
18. Hewison M. (2012) Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? *Scand J. Clin. Lab. Invest. (Suppl)* 243:92-102.
19. Llewellyn D.J., Lang I.A., Langa K.M. i in. (2010) Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* 170:1135-1141.
20. Hilger J., Friedel A., Herr R. i in. (2013) A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br. J. Nutr.* 9:1-23.
21. Karczmarewicz E., Czekuń-Kryśkiewicz E., Pludowski P. (2013) Effect of vitamin D status on pharmacological treatment efficiency - impact on cost - effective management in medicine, *Dermatoendocrinology*, 5:299-304.
22. Holick M.F. (2006) Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 116:2062-2072.
23. Charzewska J., Chlebna-Sokol D., Chybicka A. i in. (2010) Prophylaxis of vitamin D deficiency-Polish recommendation 2009. *Polish Journal of Endocrinology* 61:228-232.
24. Takacs I., Benko I., Toldy E. i in. (2012) Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. *Orv Hetil* 153(Suppl):5-26.
25. German Nutrition Society. (2012) New reference values for vitamin D. *Ann. Nutr. Metab.* 60:214-246.
26. IOM (Institute of Medicine): Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
27. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. i in. (2011) Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96:1911-1930.
28. Dawson-Hughes B., Mithal A., Bonjour J.P. i in. (2010) IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 21:1151-1154.
29. Wacker M., Holick M.F. (2013) Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 10;5:111-48.
30. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokol D., Czech-Kowalska J., Dębski R., Decsi T., Dobrzańska A., Franek E., Głuszko P., Grant W.B., Holick M.F., Yankovskaya L., Konstantynowicz J., Książyk J.B., Książopolska-Orłowska K., Lewiński A., Litwin M., Lohner S., Lorenc R.S., Łukaszewicz J., Marcinowska-Suchowierska E., Milewicz A., Misiorowski W., Nowicki M., Povoroznyuk V., Rozentryt P., Rudenka E., Shoenfeld Y., Socha P., Solnica B., Szalecki M., Tałałaj M., Varbiro S., Zmijewski M.A. (2013) Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 64:319-27.
31. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal* (2012) 10:2813:1-45.
32. Singh R.J., Taylor R.L., Reddy G.S., Grebe S.K. (2006) C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91:3055-3061.
33. Lensmeyer G., Poquette M., Wiebe D., Binkley N. (2012) The C-3 epimer of 25-hydroxyvitamin D3 is present in adult serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97:163-168.
34. Kavathia D., Buckley J.D., Rao D. i in. (2010) Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respir. Med.* 104:564-570.
35. Schlingmann K.P., Kaufmann M., Weber S. i in. (2011) Mutations of CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *New Engl. J. Med.* 365:410-421.
36. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S. i in. (2013) Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 12:976-89.

GRZYBNIAK ZATOK PRZYNOSOWYCH

lek. dent. Małgorzata Bilińska, dr med. Eliza Brożek-Mądry

SINUS FUNGUS BALL

Sinus fungus ball (SFB) is a form of fungal sinusitis defined as non-invasive chronic fungal sinusitis without the presence of allergic mucin. It appears as a cheesy, clay-like or mucopurulent mass within the lumen of a paranasal sinus, typically limited to only one sinus, usually followed by calcifications and thinning of the sinus wall. According to the literature, 13,5 up to 28,5% of the cases of maxillary sinusitis are linked to fungal or mixed fungal and bacterial infections and it is encountered in 10% of the patients requiring nose and sinus surgery. The condition is diagnosed in immunocompetent patients, but can also occur in immunocompromised patients. The most common localization of the fungus ball is in the maxillary sinus, followed by the sphenoid sinus, but the lesion can also appear in ethmoid and frontal sinuses. The efficient diagnosis is based on radiographic imaging, specifically computed tomography (CT). Contemporarily functional endoscopic surgery is the gold standard in treatment of mycetoma occurring in paranasal sinuses being safe and effective method.

(Mag. ORL, 2015, 56, XIV, 153–158)

Key words:

fungal infections, fungus ball, chronic rhinosinusitis

W nomenklaturze anglojęzycznej grzybniak zatok przynosowych określany jest jako *fungus ball* lub *fungus ball* (kula grzybicza) oraz jako *mycetoma* – guz grzybiczy (nazwa łacińska pochodząca od greckiego *mykē-*, *mykēs* – grzyb), który został użyty po raz pierwszy przez Mackenzie'go w 1894 roku (Fanucci i in. 2014). Angielska nazwa *fungus ball* została opisana w pracy *Fungal Rhinosinusitis: A Categorization and Definitional Schema Addressing Current Controversies* (Chakrabarti i in. 2009) i jest aktualnie uważana za obowiązującą. Określenie *fungus ball* zostało także wymienione w EPOS 2012 (Fokkens i in. 2007; Fokkens i in. 2012).

W „Wielkim słowniku medycznym” (PZWL 1996) opisany jest termin – grzybniak kropidlakowy płuca, oznaczający obecność grzybni kropidlaka w jamie gruźliczej w płucu lub w świetle rozszerzonych oskrzeli. Stąd też *per analogiam* staje się zasadne nazwanie grzybniakiem obecności mas grzybiczych w jamie zatoki przynosowej. Termin ten odnosi się wyłącznie do ograniczonego, nieinwazyjnego grzybiczego zapalenia zatok przynosowych. W polskim piśmiennictwie nazwa „kula grzybicza” została wymieniona po raz pierwszy w podręczniku „Choroby nosa i zatok przynosowych”, który ukazał się pod redakcją prof. A. Krzeskiego w 1997 roku. Natomiast w podręczniku „Zapalenia zatok przynosowych”, z 2007 roku, patologia ta została nazwana „grzybniakiem” (Krzeski i in. 1997, 2007).

Według danych literaturowych zakażenie grzybicze lub mieszane bakteryjno-grzybicze stwierdza się u około 10% pacjentów wymagających leczenia operacyjnego z powodu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (Fokkens i in. 2007). Grzybice zatok przynosowych mogą mieć przebieg inwazyjny oraz nieinwazyjny. Wśród grzybic nieinwazyjnych wyróżnia się: alergiczne grzybicze zapalenia zatok przynosowych oraz izolowaną postać grzybniaka. Na przestrzeni ostatnich lat obserwowany jest wzrost częstości rozpoznawania grzybniaka, który najczęściej stwierdza się u pacjentów dorosłych, ogólnie zdrowych, częściej u kobiet niż u mężczyzn. (Nicolai i in. 2009; Klossek. i in. 1997; Dufour i in. 2006; Babiński i in. 2007).

Klinika Otorynolaryngologii
Wydział Lekarsko-Dentystyczny WUM
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa

Grzybniak rozpoznawany jest u pacjentów bez zaburzeń odporności, jednakże może występować także u osób leczonych immunosupresyjnie oraz przewlekle chorych (Hauman i in. 2002).

Obraz kliniczny grzybniaka występującego w świetle zatok przynosowych objawia się występowaniem serowatych mas, o gliniastej lub ropno-śluzowej konsystencji. Makroskopowo budowa grzybniaka charakteryzuje się obecnością gęsto upakowanej grzybni z przejaśnieniem w środku oraz zróżnicowaną morfologią na obrzeżu (Das i in. 2009). Z reguły obecność grzybniaka jest ograniczona tylko do jednej zatoki. Najczęściej rozpoznaje się go jednostronnie w zatoce szczękowej, rzadziej w klinowej. Obecność grzybniaka w zatokach czołowych i sitowych jest opisywana sporadycznie (Michael i in. 2008; Chen i Ho 2012).

Ze względu na niespecyficzne objawy często jest rozpoznawany stosunkowo późno. Nieprawidłowy obraz zatok na zdjęciach RTG sygnalizuje patologię i powinien skłonić do dalszej diagnostyki (Babiński i in. 2007). Tylko 29% pacjentów diagnozowanych jest w czasie krótszym niż rok od czasu wystąpienia objawów (Fanucci i in. 2014).

Mimo iż czynnik etiologiczny rozwoju grzybniaka w zatokach przynosowych jest dobrze znany, to patomechanizm wciąż nie został wyjaśniony. Według najbardziej rozpowszechnionej hipotezy zarodniki grzybów dostają się do światła zatoki wraz z wdychanym powietrzem (Nicolai i in. 2009). Sama obecność zarodników rzadko wywołuje objawy chorobowe u osób zdrowych, jednak w niektórych przypadkach zarodniki wykazują właściwości chorobotwórcze. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których występuje upośledzony drenaż i wentylacja zatoki, a powstające beztlenowe środowisko, niskie pH oraz zalegająca wydzielina jest korzystnym podłożem do rozwoju grzyba, jak również sprawia, że wnętrze zatoki staje się odpowiednim podłożem także do wzrostu bakterii (Pasqualotto 2008). Tłumaczy to częsty związek grzybniaka z zakażeniem bakteryjnym, które najczęściej jest wywołane przez bakterie z rodziny *Staphylococcaceae* (Seo i in. 2011). Według Stammbergera (1985) składniki odżywcze niezbędne do wzrostu grzyba są dostarczane z ropnej wydzieliny, która powstaje i gromadzi się wtórnie do nadkażenia wirusowo-bakteryjnego. Istnieje związek między rozwojem infekcji grzybiczych a występowaniem przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

W patogenezie grzybniaka zatok przynosowych znaczącą rolę odgrywają właściwości immunologiczne błony śluzowej. Wykazano, że napływ komórek plazmatycznych oraz immunoglobulin

klasy A (IgA) w błonie śluzowej był znacząco wyższy u pacjentów z grzybniakiem w porównaniu z osobami zdrowymi. Obecność IgA, głównej klasy przeciwciał dróg oddechowych oraz układu pokarmowego, jest ważnym mediatorem odpowiedzi immunologicznej błony śluzowej. Przeciwciała te są odpowiedzialne za transport w komórkach nabłonka, a także regulują florę bakteryjną oraz wykazują właściwości przeciwzapalne. Zauważono, że pomimo odgrywania istotnej roli przez układ immunologiczny w powstawaniu stanu zapalnego w obrębie błony śluzowej zatok przynosowych, u pacjentów z grzybniakiem zatok przynosowych odpowiedź zapalna jest niewielka, biorąc pod uwagę jej długotrwały kontakt z tkankami grzyba (Babiński i in. 2007; Park i in. 2012).

Wśród czynników ryzyka sprzyjających rozwojowi grzybniaka wymienia się choroby ogólnoustrojowe, takie jak: cukrzyca, astma glikokortykosteroidozależna oraz alergia. Przewlekle stosowanie glikokortykosteroidów doprowadza do osłabienia miejscowej odporności, co może stymulować rozwój grzybniaka (Seo i in. 2011).

W literaturze podkreśla się związek pomiędzy rozwojem grzybniaka w zatoce szczękowej a obecnością patologii w obrębie uzębienia. Jako czynnik ryzyka wymienia się tu zapalenie tkanek okołowierzchołkowych, przebyte leczenie endodontyczne, uszkodzenie struktur *periodontum*, a także wszczepiony implant zębowy (Sato i in. 2010; Mensi i in. 2007; Sattler i in. 2014; Henriques i in. 2012; Kwak i in. 2004). W skutek ostrego lub przewlekłego zapalenia tkanek okołowierzchołkowych dochodzi do miejscowej osteolizy i to może być przyczyną połączenia korzenia zęba ze światłem zatoki i szerzenia się patologii. W piśmiennictwie podkreśla się związek pomiędzy przemieszczeniem ciała obcego do światła zatoki, którym może być materiał używany w leczeniu endodontycznym, a częstością występowania grzybniaka zatok przynosowych. Zostało udowodnione, że to właśnie antybakteryjne właściwości materiałów na bazie tlenku cynku z eugenolem sprzyjają rozwojowi grzyba w świetle zatoki (Willinger i in. 1996; Hauman i in. 2002; Felisati i in. 2013).

W tradycyjnym badaniu mykologicznym lub histopatologicznym najczęściej izolowany jest jeden lub dwa gatunki grzybów. Wśród nich wymienia się *Aspergillus fumigatus*, *A. niger* i *A. flavus*, należące do *Ascomycetes* albo zaliczane do dermatofitów *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exserohilum* oraz *Zygomycetes* (Sattler i in. 2014; Michael i in. 2008).

Najnowsze badania dotyczące etiologii rozwoju grzybniaka wskazują na szerszy zakres problemu, na który składa się kolonizacja zatok

przynosowych wieloma gatunkami bakterii i grzybów, co określa się jako mikrobiomu. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych stwierdza się obecność bakteryjnego i grzybiczego biofilmu. Wykorzystanie nowoczesnych metod diagnostycznych, obejmujących metody molekularne, wykazało obecność gatunków nieizolowanych w poprzednich badaniach. Najczęściej stwierdzano występowanie grzybów z gatunku *Malassezia*, a także *Calicium*, *Neocosmospora*, *Fusarium*, *Saccharomyces* oraz *Aspergillus*. Grzyb z rodzaju *Malassezia* jest składnikiem fizjologicznej flory skóry człowieka. Obecność tego mikroorganizmu w świetle zatok przynosowych uważa się najprawdopodobniej za efekt nadkażenia przez florę bytującą w przedsionku nosa i niezwiązaną z permanentną kolonizacją zatok przynosowych. Bogactwo bytujących w zatokach mikroorganizmów pokazuje, jak istotne są techniki sekwencjonowania genomu, wykorzystywane w celu ich identyfikacji. Badanie to pozwala wykryć gatunki, które nie były wcześniej brane pod uwagę jako czynnik etiologiczny zapalenia zatok przynosowych. Koncepcja mikrobiomu ma szansę zmienić algorytm leczenia u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych (Cleland i in. 2014).

Najczęstszą lokalizacją grzybniaka są zatoki szczękowa oraz klinowa, proces chorobowy zazwyczaj występuje jednostronnie. Grzybniak zatok sitowych oraz zatoki czołowej diagnozowany jest diagnozowany niezmiernie rzadko (Grosjean i Weber 2007).

Objawy kliniczne grzybniaka zatoki szczękowej są podobne jak w przypadku przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Odmienności budowy anatomicznej, takie jak *concha bullosa*, obecność komórek Hallera oraz nadmierna pneumatyzacja komórek sitowych, prowadzące do zwężenia światła ujść zatok przynosowych, predysponują do rozwoju przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, ale w piśmiennictwie nie są wymieniane jako czynniki ryzyka wystąpienia grzybniaka (Seo i in. 2011; Hwang i in. 2012).

W etiologii grzybniaka zatoki klinowej najbardziej prawdopodobna jest teoria aerogenna. Należy brać pod uwagę związek z upośledzoną drożnością ujścia zatoki, co w badaniu przedmiotowym może być związane ze skrzywieniem przegrody nosa. Wśród najczęstszych objawów grzybniaka zatoki klinowej wyróżnia się: bóle głowy zlokalizowane w okolicy potylicznej i ciemieniowej, bóle występujące za gałką oczną. Mniej powszechne jest upośledzenie węchu.

Grzybniak zatoki klinowej rzadko jest bezobjawowy (Pagella i in. 2011; Karkas i in. 2013).

Objawy podmiotowe wynikające z zapalenia zatok przynosowych, takie jak bóle głowy, zaburzenia drożności nosa, spływanie wydzieliny śluzowej lub śluzowo-ropnej po tylnej ścianie gardła, są niespecyficzne (Babiński i in. 2007). Wstępne rozpoznanie najczęściej stawia się na podstawie wyniku badania radiologicznego. Standardem postępowania diagnostycznego w tym przypadku jest wykonanie tomografii komputerowej (TK) zatok przynosowych. Grzybniak w obrazach badania TK przedstawia się w postaci heterogennej masy wypełniającej zatokę, powodujących jej zacienienie. Może występować ścięczenie lub erozja ściany zatoki bądź też jej nadmierne pogrubienie (remodelling kości), będące skutkiem przewlekłego procesu zapalnego. W badaniu tomografii komputerowej grzybniak zatoki klinowej przyjmuje charakterystyczny obraz mas miękdotkankowych oraz współistniejących zwapnień (Eloy i in. 2013). Widoczne zwapnienia wykazują podobieństwo do ciał obcych lub fragmentów kostnych. Ich występowanie jest związane ze zdolnościami grzyba do wiązania fosforanu i siarczanu wapnia oraz jonów żelaza, magnezu i manganu, co upodabnia złogi do metalicznych ciał obcych (Chen i Ho 2012). U pacjentów leczonych wcześniej endodontycznie należy brać pod uwagę przemieszczenie materiału stomatologicznego do światła zatoki szczękowej (Willinger i in. 1996).

Rozpoznanie jest ostatecznie potwierdzane badaniem histopatologicznym i/lub mykologicznym. Ocena błony śluzowej otaczającej masy grzybniaka pozwala stwierdzić, czy nie dochodzi do naciekania grzybni w głąb błony śluzowej. Brak cech naciekania umożliwia rozpoznanie grzybiczy nieinwazyjnej (Eloy i in. 2013).

Leczeniem grzybniaka z wyboru jest leczenie operacyjne wykonywane z dostępu wewnątrz- lub zewnątrznosowego. Aktualnie najczęściej wykonywana jest czynnościowa mikrochirurgia wewnątrznosowa, której celem jest przywrócenie prawidłowego drenażu, wentylacji oraz oczyszczenie światła zatok z mas grzybniaka. Wewnątrznosowa mikrochirurgia zatok przynosowych (ang. *endoscopic sinus surgery* – ESS) charakteryzuje się ograniczoną interwencją w obrębie struktur bocznej ściany jamy nosa. Dostęp ten ma na celu:

- poszerzenie naturalnego ujścia zatoki,
- usunięcie patologicznie zmienionych tkanek,

- stworzenie optymalnych warunków do regeneracji zmienionej zapalnie błony śluzowej,
- przywrócenie fizjologicznego transportu śluzowo-rzęskowego (Lai i in. 2011, Ledderose i in. 2012).

W przypadku obecności ciała obcego w zatoce szczękowej, którego ewakuacja w czasie zabiegu endoskopowego jest niemożliwa, szczególnie jeśli zmiana znajduje się blisko przedniej ściany zatoki szczękowej, należy przeprowadzić operację z dostępu podwargowego, wykonując zmodyfikowaną operację metodą Caldwell-Luca. Dzięki zniesieniu przedniej ściany zatoki szczękowej uzyskuje się dostęp do jej światła, co umożliwia całkowite usunięcie stwierdzonych zmian chorobowych oraz zalegającego ciała obcego. Stosowanie leków przeciwwgrzybiczych w okresie pooperacyjnym nie jest konieczne (Xu i in. 2012; Ledderose i in. 2012; Rupa i Thomas 2013).

Grzybniaka należy różnicować z zapaleniem naczyń z ziarniniakowatością (GPA), eozynofilowym zapaleniem naczyń z ziarniniakowatością,

gruźlicą, kiłą, twardzielą, guzem rzekomym, a także procesem nowotworowym. Prawidłowo przeprowadzone leczenie operacyjne z całkowitym usunięciem grzybniaka i ewentualnego ciała obcego oraz należyta opieka pooperacyjna pozwala rokować całkowite wyleczenie (Kodama i in. 2012).

PODSUMOWANIE

Grzybniak występuje najczęściej w obrębie zatok szczękowej oraz klinowej. Obserwowana wzrastająca częstotliwość występowania tego schorzenia jest związana z jednej strony z lepszymi możliwościami diagnostycznymi, z drugiej zaś strony powiązaniem z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. Patogeneza powstania grzybniaka zatok nie jest do końca poznana. Złotym standardem diagnostyki jest tomografia komputerowa, a badanie histopatologiczne potwierdza ostateczne rozpoznanie (Dufour i in. 2006). ●

PRZYPADKI – OPIS



31-letni mężczyzna z bólem głowy w rzucie zatoki szczękowej i czołowej po stronie lewej oraz spływaniem wydzieliny po tylnej stronie gardła. Rynoscopia przednia: bez patologicznej wydzieliny, bez obrzęku. W wywiadzie rok wcześniej wykonana septokonchoplastyka i otwarcie zatoki szczękowej lewej (nasoantrostomia dolna), niezakończony leczenie kanałowe zębów szczęki po stronie lewej. Wykonano TK zatok przynosowych – obecne zacinienie zatoki, zwapnienia, masy miękkotkankowe, a także ciało obce w świetle zatoki szczękowej.

Leczenie: mikrochirurgia wewnątrznosowa – wykonano nasoantrostomię środkową. Płukanie i aspiracja szarobrunatnych mas, które wypełniały zatokę szczękową, otaczając materiał stomatologiczny. Usunięcie polipów z ujścia zatoki szczękowej. W badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność grzybni. Wynik ostatecznie potwierdził diagnozę grzybniaka.



56-letnia kobieta z utrzymującymi się następującymi objawami: sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, pogorszenie węchu oraz uczucie nieprzyjemnego zapachu w jamach nosa. Wykonano badanie TK zatok przynosowych – obecne zacinienie zatoki, masy miękkotkankowe oraz zwapnienia. Obecne ciało obce w świetle zatoki.

Leczenie: mikrochirurgia wewnątrznosowa: uncinektomia lewostronna; poszerzenie naturalnego ujścia zatoki szczękowej (nasoantrostomia środkowa).

W badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność grzybni.



60-letnia kobieta skierowana przez lekarza okulistę z powodu nasilających się od pewnego czasu zaburzeń widzenia. W wywiadzie bóle głowy zlokalizowane w okolicy potylicznej oraz za prawą gałką oczną, a także sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła i zaburzenia drożności nosa. Brak patologicznej wydzieliny, bez obrzęku w rynoskopii przedniej. W wywiadzie cukrzyca typu II.

Wykonano badanie TK zatok przynosowych:

- obecne zacinienie zatoki, masy miękkotkankowe oraz zwapnienia.

Leczenie: mikrochirurgia wewnątrznosowa – svenoetmoidektomia prawostronna. Po otwarciu zatoki klinowej płukanie i aspiracja szarobrunatnych mas wypełniających zatokę. W badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność grzybni. Wynik ostatecznie potwierdził diagnozę grzybniaka.



65-letnia kobieta z trwającymi od 1,5 tygodnia objawami ostrego zapalenia zatoki szczękowej prawej. Ponadto sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła oraz zaburzenia drożności nosa. Rynoscopia przednia: bez patologicznej wydzieliny, bez obrzęku.

W TK zatok przynosowych:

- obecne zacinienie zatoki szczękowej,
- masy miękkotkankowe wypełniające zatokę szczękową,
- podejrzenie ciała obcego w świetle zatoki szczękowej.

Leczenie: mikrochirurgia wewnątrznosowa – nasoantrostomia środkowa, usunięcie ciała obcego i mas przypominających grzybniaka. W badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność grzybni.

- Babiński D. i in. (2007) Noninvasive fungal sinusitis (fungus ball)-diagnostic difficulties. *Otolaryngol. Pol.* 61(5), 694-697.
- Chakrabarti A. i in. (2009) Fungal rhinosinusitis: A categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope* 119(9), 1809-1818.
- Chen J.C., Ho C.Y. (2012) The significance of computed tomographic findings in the diagnosis of fungus ball in the paranasal sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy* 26(2), 117-119.
- Cleland E.J. i in. (2014) The fungal microbiome in chronic rhinosinusitis: richness, diversity, postoperative changes and patient outcomes. *Int. Forum Allergy Rhinol* 4(4), 259-265.
- Das A. i in. (2009) Spectrum of fungal rhinosinusitis; histopathologist's perspective. *Histopathology* 54(7), 854-859.
- Dufour X. i in. (2006) Paranasal sinus fungus ball: Epidemiology, clinical features and diagnosis. A retrospective analysis of 173 cases from a single medical center in France, 1989-2002. *Med. Mycol.* 44(1), 61-67.
- Eloy P. i in. (2013) Sphenoid sinus fungall ball: A retrospective study over a 10- year period. *Rhinology* 51(2), 181-188.
- Fanucci E. i in. (2014) Diagnosis and treatment of paranasal sinus fungus ball of odontogenic origin: Case report. *Oral Implantol. (Rome)* 6(3), 63-66.
- Farlex Partner Medical Dictionary © Farlex 2012.
- Felisati G. i in. (2013) Sinonasal complications resulting from dental treatment: Outcome-oriented proposal of classification and surgical protocol. *Am. J. Rhinol. Allergy.* Jul-Aug, 27(4).
- Fokkens W., Lund V., Mullol J. (2007) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007.* *Rhinol. Suppl.* (20), 1-136.
- Fokkens W.J. i in. (2012) EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 50(1), 1-12.
- Grosjean P., Weber R. (2007) Fungus ball of the paranasal sinus: A review. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 264, 461-470.
- Hauman C.H. i in. (2002) Endodontic implications of the maxillary sinus: A review. *Int. Endod. J.* 35, 127-141.
- Henriques J.C. i in. (2012). Noninvasive aspergillosis as a maxillary antrolith: Report of a rare case. *Quintessence Int.* 43(2), 143-146.
- Hwang S.H. i in. (2012) What is the relationship between the localization of maxillary fungal balls and intranasal anatomic variations? *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 5(4), 213-217.
- Karkas A. i in. (2013) Sphenoid sinus fungus ball. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 270(3), 893-898.
- Klossek J.M. i in. (1997) Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses. *Laryngoscope* 107, 112-117.
- Kodama S. i in. (2012) Wegener's granulomatosis with extensive bone abnormalities mimicking fungal sinusitis. *Case Rep. Otolaryngol.* 103-403.
- Krzeski A., Janczewski G. (1997) *Choroby nosa i zatok przynosowych.* Warszawa: San Media.
- Krzeski A., Gromek I. (2007) *Zapalenia zatok przynosowych.* Gdańsk: Via Medica.
- Kwak H.H. i in. (2004) Topographic anatomy of the inferior wall of the maxillary sinus in Koreans. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 33, 382-388.
- Lai J.C. i in. (2011) Patient satisfaction and treatment outcome of fungus ball rhinosinusitis treated by functional endoscopic sinus surgery. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 268, 227-230.
- Ledderose G.J. i in. (2012) Functional endoscopic surgery of paranasal fungus ball: Clinical outcome, patient benefit and health-related quality of life. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 269(10), 2203-2208.
- Mensi M. i in. (2007) Risk of maxillary fungus ball in patients with endodontic treatment on maxillary teeth: A case-control study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 103(3), 433-436.
- Michael R.C. i in. (2008) Mycological profile of fungal sinusitis: An audit of specimens over a 7-year period in a tertiary care hospital in Tamil Nadu. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 51, 493-496.
- Nicolai P. i in. (2009) Fungus ball of the paranasal sinuses: Experience in 160 patients treated with endoscopic surgery. *Laryngoscope* 119, 2275-2279.
- Pagella F. i in. (2011) Sphenoid sinus fungus ball: Our experience. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 25(4), 276-280.
- Park H.J. i in. (2012) The role of mucosal immunity in fungus ball of the paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol.* 132 (Suppl. 1), 58-62.
- Pasqualotto A.C. (2008) Differences in pathogenicity and clinical syndromes due to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus*. *Med. Mycol.* 1-10.
- Rupa V., Thomas M. (2013) Different types of fungal sinusitis occurring concurrently: Implications for therapy. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 270(2), 603-608.
- Sato F.R. i in. (2010) Aspergillosis of the maxillary sinus associated with a zygomatic implant. *J. Am. Dent. Assoc.* 141(10), 1231-1235.
- Sattler L. i in. (2014) Sinusitis caused by *Scopulariopsis brevicaulis*: Case report and review of the literature Tohoku. *J. Exp. Med.* 232(3), 201-206.
- Seo Y.J. i in. (2011) Radiologic characteristics of sinonasal fungus ball: An analysis of 119 cases. *Acta Radiol.* 1;52(7), 790-795.
- Stammberger H. (1985) Endoscopic surgery for mycotic and chronic recurring sinusitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 119, 1-11.
- Willinger B. i in. (1996) Influence of zinc oxide on *Aspergillus* species: A possible cause of local, non-invasive aspergillosis of the maxillary sinus. *Mycoses* 39, 361-366.
- Xu R. i in. (2012) Endoscopic sinus surgery for fungus ball rhinosinusitis in South China: Long-term results and analysis of prognostic factors. *Acta Otolaryngol.* 132(5), 519-524.

syllabus
rynologicznyIII EUROPEJSKI KONGRES
OTORYNOLARYNGOLOGÓW
– CHIRURGÓW GŁOWY I SZYI
Praga (Czechy) 7–11 czerwca 2015

Sprawozdanie

III Europejski Kongres Otolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi odbył się w dniach 7–11 czerwca 2015 roku w czeskiej Pradze. Kongres został zorganizowany w ramach połączonej inicjatywy EUFOS (Europejskiej Federacji Towarzystw Otolaryngologicznych, skupiającej 46 organizacji z poszczególnych krajów) oraz 15 europejskich towarzystw dedykowanych węższym specjalizacjom w obrębie naszej dziedziny, przy udziale UEMS (Europejskiej Unii Specjalistów Medycznych). Wśród zaproszonych na Kongres organizacji spoza Europy wymienić należy Amerykańską Akademię Otolaryngologii – Chirurgii Głowy i Szyi, która uczestniczyła w organizacji 12 posiedzeń Okrągłego Stołu. Kilku amerykańskich naukowców wygłosiło także indywidualne wykłady na zaproszenie (*keynote lectures*).

W Kongresie wzięło udział ponad 3 tysiące uczestników ze 104 krajów. Polskę reprezentowało ponad 30 osób, w tym 11 – jako wykładowcy (*faculty*), moderatorzy bądź paneliści. Do grupy tej należeli prof. B. Wiskirska-Woźnica, prof. M. Wierzbicka, dr hab. M. Leszczyńska, prof. W. Golusiński, prof. A. Krzeski, prof. K. Niemczyk, prof. H. Skarżyński, prof. W. Szyfter, dr P. Golusiński, dr hab. P. Skarżyński oraz dr M. Krawczyński. Większość pozostałych uczestników z Polski również wniosła swój wkład naukowy do programu Kongresu, przedstawiając doniesienia w postaci ustnej lub prezentacji plakatów. Poster „Granulomatosis with polyangiitis – two different manifestations” autorstwa dr E. Brożek-Mądry, dr M. Waniewskiej-Lęczyckiej i prof. A.



Krzeskiego otrzymał nagrodę za najlepszy plakat w zakresie otologii i neurotologii.

Ceremonię otwarcia uświetnił wykład prezydenta Kongresu prof. Jana Betki pt. „Geniusz i głuchota Bedrzicha Smetany” ilustrowany

muzycznie fragmentami jego dzieł w wykonaniu Orkiestry Filharmonii z Hradec Kralove. W drugiej części koncertu uczestnicy wysłuchali IX-tej symfonii Antonina Dworzaka „Z Nowego Świata”. Przed oficjalną ceremonią otwarcia Kongresu odbyły się trzy równoległe półtoragodzinne kursy, umożliwiające obserwację chirurgii 3-D na świeżo mrożonych ludzkich preparatach, dotyczące tyreooplastyk, operacji endoskopowych nosa i zatok przynosowych oraz otolaryngologii.

W kolejnych dniach Kongresu program naukowy został ułożony w bloki tematyczne obejmujące ryнологię, otologię, choroby krtani i tchawicy, onkologię oraz choroby ślinianek i tarczycy, chirurgię plastyczną, laryngologię dziecięcą, medycynę snu oraz foniatrię. Wykłady na zaproszenie, sesje panelowe Okrągłego Stołu oraz pozostałe formy prezentacji odbywały się równoległe w 16 salach rozległego Praskiego Centrum Kongresowego. Dodatkowo codziennie rano i po południu uczestnicy mogli skorzystać z ponadprogramowych, dodatkowo płatnych kursów instruktażowych. Ich tematyka obejmowała praktycznie wszystkie wymienione działy, a stopień zaawansowania poszczególnych kursów był bardzo zróżnicowany – od podstawowej, ale przydatnej wiedzy nt. sposobów badania nerwów czaszkowych poprzez omówienie powikłań chirurgii migdałków i sposobów ich uniknięcia, aż po przegląd operacji węzłowych na szyi i postępowanie w dużych nerwiakach nerwu przedstonkowego.

Wśród omawianych tematów z zakresu ryнологii wymienić należy wymienić chirurgię endoskopową łagodnych guzów jamy nosa i zatok przynosowych, a także rolę i ograniczenia operacji endoskopowych w leczeniu nowotworów złośliwych tego rejonu. W wykładach zwracał uwagę wciąż rosnący trend do poszerzenia zakresu operacji o struktury przedniego dołu czaszki, do stosowania nawigacji oraz łączenia różnych dostępów i technik operacyjnych. Wśród tematów dotyczących zapaleń zatok przynosowych „powróciło” (nieco zapomniane ostatnio) zębopochodne zapalenie zatok i jego powikłania. Oprócz kilku prezentacji poświęconych w całości zatoce czołowej, w których podkreślano ważną rolę znajomości jej anatomii i fizjologii, duży nacisk położono na omówienie najnowszych technik miejscowego podawania leków w polu operacyjnym w celu optymalnej kontroli choroby w okresie pooperacyjnym (Relieva Stratus, Propel Steroid-Releasing Implant).

W bloku poświęconym otologii wyróżniały się trzy grupy tematów: (1) guzy nerwu przedstonkowo-ślimakowego – naturalny przebieg choroby, strategia postępowania i rokowanie, (2)

wszczepy ślimakowe i implanty ucha środkowego – rozszerzenie rekomendacji, oraz (3) techniki endoskopowe w otolaryngologii. Na uwagę zasługiwał cykl wykładów dotyczących coraz szerszych wskazań do zakładania implantów ślimakowych w przypadkach tzw. granicznych, w głuchocie jednostronnej i tzw. częściowej (głęboki niedosłuch odbiorczych wysokich częstotliwości). Liczba wykładów na zaproszenie i sesji Okrągłego Stołu poświęconych tym zagadnieniom dobitnie świadczy o ich kierunku rozwoju, ale również dowodzi, że jest to temat kontrowersyjny.

Prezentacje poświęcone chorobom krtani i tchawicy dotyczyły głównie postępowania w raku krtani i gardła dolnego. Wiele wykładów poświęcono omówieniu wskazań, technik i przeciwwskazań do endoskopowych metod operacyjnych, w tym laserowej mikrochirurgii raka krtani, również w zestawieniu z operacjami częściowymi w ramach strategii oszczędzenia narządu. Wśród poruszanych tematów znalazła się również chemioradioterapia raka krtani. Drugą większą grupę tematów stanowiła fonochirurgia – omówione zostały tyreooplastyki wg Issihiki, postępowanie w obustronnym porażeniu fałdów głosowych, w tym możliwości reinnerwacji, oraz techniki laserowe. Wśród wykładów zarówno w bloku chorób krtani i tchawicy, jak i szeroko pojętej onkologii laryngologicznej uwagę zwracały prezentacje dotyczące roli zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego w rakach jamy ustnej, gardła i krtani. Zwrócono uwagę na konieczność przeprowadzania diagnostyki potwierdzającej obecność HPV i typowanie wirusa, podkreślano bowiem inny charakter, odmienne rokowanie i możliwość modyfikacji postępowania w nowotworach HPV-zależnych.

Tematyka wykładów w bloku onkologii oraz chorób ślinianek i tarczycy dotyczyła przede wszystkim współczesnej chirurgii guzów głowy i szyi oraz zagadnień biologii molekularnej nowotworów, poszukiwania biomarkerów najlepiej określających rokowanie oraz perspektyw immunoterapii. W prezentacjach przedstawiono przegląd technik chirurgicznych różnych guzów głowy i szyi z uwzględnieniem ewolucji od operacji klasycznych poprzez dostępy endoskopowe, użycie lasera aż po chirurgię robotową. TORS (ang. *transoral robotic surgery*) znajduje współcześnie zastosowanie w resekcji guzów jamy ustnej, gardła, przestrzeni przygardłowej i ślinianki podżuchwowej, a poza onkologią – np. w różnych postaciach palatofaryngoplastyk w chirurgicznym leczeniu zespołu OBPS.

Wykłady dotyczące chirurgii plastycznej skupiły się w głównej mierze na różnych szcze-

gólowych aspektach rynoplastyk (ostotomie, przeszczepy, techniki z użyciem szwów i metody kamuflażu) oraz na estetycznej rekonstrukcji drobnych ubytków po wycięciu raka skóry. W tym dziale zawarto również wykłady i kursy poświęcone użyciu różnych wolnych i uszypułowanych płatów do odbudowy dużych ubytków po leczeniu chirurgicznym nowotworów głowy i szyi. Mniej czasu poświęcono na inne tematy, takie jak zastosowanie wypełniaczy czy toksyny botulinowej.

Najważniejszym zagadnieniem poruszonym w czasie Kongresu w ramach laryngologii dziecięcej wydają się zwężenia dróg oddechowych, a zwłaszcza strategia zapobiegania ich jatrogennemu powstawaniu, oraz właściwe leczenie, ze szczególnym uwzględnieniem rekonstrukcji krtaniowo-tchawiczych. Wśród omawianych tematów znalazły się także wskazania do chirurgii endoskopowej zatok przynosowych u dzieci oraz, co zaskakuje, problem operacji migdałków. Żywa dyskusja nad tym, zdawałoby się, bardzo dobrze poznanymi zagadnieniem ujawniła wzrastający trend do wykonywania zabiegów częściowego „przycięcia” przerośniętych migdałków podniebiennych (tonsillotomia) w krajach, w których od lat przeprowadzano głównie ich całkowite wycięcie (tonsillektomia). Tendencję tę tłumaczy się optymalizacją bezpieczeństwa i komfortu dziecka przy uzyskaniu wystarczającego klinicznie efektu zabiegu.

W licznych wykładach dotyczących medycyny snu podkreślano rolę laryngologa w diagnostyce i leczeniu tego multidyscyplinarnego problemu. Obturacyjne zaburzenia oddychania podczas snu zdefiniowano jako schorzenie wynikające zarówno z przyczyn anatomicznych, jak i funkcjonalnych – jako dysfunkcję utrzymania właściwego napięcia ścian i drożności dróg oddechowych. Położono nacisk na konieczność wykonywania badań snu (domowe testy skringowe, a w przypadkach wątpliwych – polisomnografia) w celu właściwego rozpoznania i odróżnienia „chrapania nawykowego”, które jest tylko wariantem prawidłowego oddychania w nocy, od chrapania będącego objawem obturacyjnego bezdechu podczas snu (OBPS). Omówiono możliwości diagnostyczne dla lokalizacji miejsca zwężenia dróg oddechowych – zarówno badania radiologiczne, jak i endoskopowe w czasie snu indukowanego farmakologicznie. Pomimo konkluzji, że pierwsze miejsce w leczeniu średniej i ciężkiej postaci zespołu OBPS przynależy aparatom CPAP, podkreślono wagę zabiegów laryngologicznych w złożonej strategii leczenia tego schorzenia. Chirurgiczna korekta drożności dróg oddechowych,

zarówno w obrębie jam nosa, jak i wszystkich pięt gardła, może wpłynąć na poprawę tolerancji aparatu CPAP i znacząco podnieść komfort życia pacjenta. W lżejszych postaciach OBPS zabiegi laryngologiczne mogą nawet okazać się leczące, zwłaszcza przy równoczesnej redukcji wagi pacjenta.

W wielu wykładach i sesjach panelowych we wszystkich blokach tematycznych dało się zauważyć dążenie do ujednoczenia postępowania oraz wprowadzania algorytmów diagnostycznych i leczniczych wspólnych dla wielu ośrodków przy równoczesnym nacisku na potrzebę indywidualizowania podejścia do poszczególnych pacjentów.

Podczas Kongresu odbyło się także ważne spotkanie, adresowane zarówno do specjalistów otorynolaryngologii, jak i młodych lekarzy w trakcie specjalizacji, którego celem było przekonanie do przystępowania do Europejskiego Egzaminu Specjalizacyjnego. Ujednoczenie zakresu wiedzy i umiejętności praktycznego myślenia w postaci pomyślnego zdania dwustopniowego egzaminu oraz uzyskania tytułu „Fellow of the European Board of ORL-HNS” jest wyzwaniem skierowanym do specjalistów otolaryngologii w krajach europejskich już od 2009 roku. Egzamin, który jest prowadzony w języku angielskim, cieszy się coraz większym zainteresowaniem, szczególnie wśród młodszego pokolenia laryngologów, a co ważne, do egzaminu można przystąpić już na ostatnim roku rezydentury. Obowiązujący w Polsce program specjalizacji spełnia wymagania teoretyczne i praktyczne z UEMS Training Logbook of Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery. Pozostaje życzyć, aby jak najwięcej z nas spotkało się na egzaminie (ważna strona <http://orluems.com>).

Poza ciekawą stroną naukową Kongresowi towarzyszyło szereg spotkań towarzyskich, m.in. bankiet w malowniczo położonym na rzece Wełtawie neoklasycystycznym Pałacu Zofin, a także wydarzenie sportowe – Bieg po Zdrowie. Wśród ponad 3 tysięcy uczestników Kongresu znalazło się 50 zapalonych biegaczy, którzy w strugach deszczu dzielnie przemierzali trasę poprowadzoną na Wzgórzu Wyszehradzkim. Polskę reprezentowała tylko jedna uczestniczka (Greta Berger). Z ciekawostek Kongresu należy też wymienić jego żywą maskotkę – rasową dwuletnią terierkę o wdzięcznym imieniu Zofka, będącą na co dzień pupilką Prezydenta Kongresu prof. Jana Betki.

dr Iwona Gromek, dr Greta Berger

Warszawa, lipiec 2015 r.

CZEŚĆ FONIATRYCZNA

W konferencji uczestniczyła również grupa foniatorów z Polski wśród dość licznej grupy foniatorów europejskich, zwłaszcza że jednym z tematów głównych kongresu była foniatryka. Sesje foniatryczne, co było bardzo wygodne, odbywały się w jednej tylko sali codziennie, a w dniach 10 i 11 czerwca były to posiedzenia przygotowane przez Unię Europejskich Foniatorów (UEP) oraz Europejską Akademię Foniatrii (EAP).

Na każdy z tych dni zorganizowano trzy posiedzenia Okrągłego Stołu i po dwa wykłady. Pierwszy z Okrągłych Stołów był poświęcony seniorowi współczesnej foniatrii czeskiej profesorowi Franciszkowi Sramowi, który obchodził 80. urodziny i był głównym pomysłodawcą powstania Akademii Foniatrii. Pozostałe wykłady i sesje panelowe dotyczyły (1) zaburzeń słuchu, mowy i komunikacji u dzieci, (2) warunków tworzenia metod diagnostycznych, (3) zaburzeń głosu (w tym w chorobie refluksowej), (4) fonochirurgii, (5) rehabilitacji głosu, (6) zaburzeń artykulacji m.in. w wadzie rozszczepowej i (7) zaburzeń połykania.

Prowadzenie posiedzenia Okrągłego Stołu dotyczącego tworzenia głosu powierzono mojej osobie, proponując jednocześnie referat wprowadzający na temat zaburzeń czynnościowych i organicznych zaburzeń głosu. W referacie skupiałam się na wielokrotnie spotykanych, szczególnie w praktyce foniatrycznej, trudnościach w określeniu ostrej granicy między tymi dwoma zaburzeniami. Kolejny referat w tej sesji przedstawiła prof. Schneider-Stickler z Wiednia, która omówiła też nierzadkie problemy z ujednoczeniem warunków wykonania i uzyskania wyników analizy akustycznej głosu. Ogólnie wiadomo, że zależą one m.in. od sposobu nagrania próbki analizowanego głosu, mikrofonu itp., a to może być powodem niespójności i zbyt słabej porównywalności wyników. Kolejnych dwóch profesorów foniatrii z Belgii (dr Dejonckere i dr de Jong) prezentowało nowsze i praktyczne możliwości diagnostyczne i orzecznicze głosu, szczególnie zawodowego. Podkreślano coraz większe zastoso-

wanie i rolę videokimografii w diagnostyce krtani, co również w swoim późniejszym wykładzie przedstawił profesor Felix de Jong, który przekazał, że w jego opinii videokimografia mogłaby zastąpić badanie stroboskopowe, z czym nie do końca w dyskusji wszyscy się zgodzili. Videokimografia była też przedmiotem warsztatów prowadzonych przez Sveca, czeskiego akustyka.

Z referatów dotyczących pedoaudiologii na uwagę zasługuje przedstawiony przez profesor am Zehnhoff-Dinnesen program opieki rodzicielskiej nad dzieckiem z zaburzeniami słuchu określany jako Muenster Parental Programme, który zawiera zalecenia postępowania dla rodziców jako uzupełnienie programu powszechnych badań przesiewowych słuchu u noworodków.

Ciekawym doniesieniem, dotyczącym rehabilitacji głosu, była praca z kilku ośrodków (Belgia, Holandia, Austria), porównująca wyniki głosowe w neurogennych zaburzeniach głosu w aspekcie postępowania zachowawczego i operacyjnego w odniesieniu do procesu regeneracji w krtani. W kolejnej prezentacji Ahmed Geneid z Finlandii przedstawił sugestie co do wyboru metod diagnostycznych w zaburzeniach połykania i zwrócił m.in. uwagę na zastosowanie metody endoskopowej FEES (ang. *fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing*).

Obok sesji przygotowanych przez UEP bądź EAP odbyły się również sesje foniatryczne tematów wolnych, które dotyczyły wszystkich zagadnień z zakresu foniatrii. Na podkreślenie zasługuje fakt pojawienia się większej niż zazwyczaj liczby prac poświęconych diagnostyce i postępowaniu w zaburzeniach fazy ustno-gardłowej połykania. Obok udziału foniatorów w sesjach plenarnych Unia Europejskich Foniatorów wspólnie z Europejską Akademią Foniatrii (UEP/EAP) zaprezentowała na swoim stoisku możliwości uczestniczenia w kursach i konferencjach z tego zakresu organizowanych w Europie.

prof. dr hab. med. Bożena Wiskirska-Woźnica

Poznań, lipiec 2015 r.