

Kolegium Redakcyjne

Redaktor Naczelny:
prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec

Sekretarz: dr n. med. Grzegorz Kopeć

Członkowie Grupy Roboczej PFP
Prof. dr hab. n. med. Danuta Czarnecka
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Guzik
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opala
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Pająk
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Stańczyk
Prof. dr hab. n. med. Anetta Undas
Dr n. med. Maciej Godycki-Ćwirko
Dr n. med. Elżbieta Kozek

Eksperti Grupy Roboczej PFP
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Drygas
Prof. dr hab. n. med. Ryszard Piotrowicz
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Rynkiewicz
Dr hab. n. med. Adam Windak
Dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski

Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia

Honorowi Członkowie PFP
Prof. dr hab. n. med. Michał Tendera
Prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki
Prof. dr hab. n. med. Jacek Sieradzki
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki
Dr hab. n. med. Adam Windak

Koordinator Polskiego Forum Profilaktyki
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Guzik

Przewodniczący Grupy Roboczej PFP
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec

Sekretarz Grupy Roboczej PFP
Dr n. med. Grzegorz Kopeć

Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
Prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak

Prezes Elekt PTK
Prof. dr hab. n. med. Janina Stepińska

Prezes Towarzystwa Internistów Polskich
Prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał

Prezes Elekt TIP
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczeklik

Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak

Prezes Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia
Tętniczego
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Prezes Elekt PTNT
Prof. dr hab. n. med. Krystyna Wiedea

Prezes Polskiego Towarzystwa Badań
nad Miazdżycą
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Guzik

Prezes Polskiego Towarzystwa Pediatricznego
Prof. dr hab. n. med. Alija Chybićka

Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Selma

Prezes Elekt PTN
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski

Prezes Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
Dr n. med. Maciej Godycki-Ćwirko

Siedziba Grupy Roboczej PFP
Klinika Chorób Serca i Naczyń CM UJ
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków
tel./fax: 12 614 25 99
e-mail: pfp@szpitalp2.krakow.pl
Internet: www.pfp.edu.pl

Współpraca redakcyjna
Wirginia Tajnert-Krupińska
Grażyna Stuczynska
Joanna Myśliwiec

Wydawca
Medycyna Praktyczna
ul. Krakowska 41, 31-066 Kraków
tel. 12 293 40 00, faks 12 293 40 10
e-mail: listy@mp.pl, www.mp.pl

Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży – wprowadzenie



Dr n. med.
Beata Kierzkowska¹



Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Stańczyk²

¹ Klinika Kardiologii Dziecięcej II Katedry
Pediatrii UM w Łodzi
² Kierownik Kliniki Kardiologii Dziecięcej
II Katedry Pediatrii UM w Łodzi, Członek
Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa
Pediatricznego

Wprowadzenie

Choroby sercowo-naczyniowe (ChSN) są najczęstszą przyczyną zgonów w większości krajów europejskich, często powodują inwalidztwo i są źródłem rosnących kosztów opieki zdrowotnej. Podłożem tych chorób jest zwykle miazdżycza, która przez wiele lat postępuje bezobjawowo, a jej występowanie związane jest między innymi ze stylem życia i czynnikami, które można modyfikować. Choć powikłania miazdżycy są domeną wieku dorosłego, to jej początki sięgają dzieciństwa i okresu dojrzewania. Świadczą o tym doniesienia z badań

OD REDAKCJI

Wiele napisaliśmy na temat prewencji chorób sercowo-naczyniowych u dorosłych. W poprzednich 14 numerach omówiliśmy wszystkie najważniejsze czynniki ryzyka oraz zasady ich redukcji w tej grupie pacjentów. Jednak miazdżycza może rozpoczynać się już w dzieciństwie, a czynniki, które predysponują do jej rozwoju, są takie same jak u dorosłych. Chociaż amerykańskie towarzystwa naukowe od lat przekazują wskazówki, jak wykrywać i leczyć najbardziej zagrożone dzieci, dotychczas żadne towarzystwo europejskie nie przedstawiło całościowego dokumentu na ten temat. Niektórzy może powiedzą, że kilka lat to za wcześnie, żeby włączać przewlekłe leczenie. My twierdzimy, że 30 lat to

sekcyjnych opublikowane już na początku XX wieku. Współczesne prace oparte na wynikach badań autopsyjnych dzieci zmarłych w wypadkach wykazały nie

za wcześnie, żeby umierać z powodu zawału serca. Nie chodzi bowiem o to, żeby wszystkim dzieciom od razu przepisywać leki, lecz by wykryć te najbardziej zagrożone i następnie wdrożyć całościowy program interwencji nefarmakologicznej, a jeśli konieczne – także farmakologicznej. Kiedy i w jaki sposób to zrobić, przedstawiamy w poniższym Konsensusie, jak się wydaje pierwszym tego rodzaju opracowaniu w Europie. Jego Koordynatorem i zaproszonym do jego tworzenia Ekspertem bardzo dziękuję za wnikliwe i wyważone podejście do tego niezwykle ważnego zagadnienia.

Zapraszam do lektury
prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec

tylko obecność wczesnych zmian miazdżycowych w aorcie i tętnicach wieńcowych, ale także korelację tych zmian

Czytaj dalej – s. 2.

Konsensus Grupy Roboczej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczący profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży

Jerzy Stańczyk, Beata Kierzkowska, Piotr Podolec, Grzegorz Kopeć, Barbara Cybulska, Tomasz Zdrojewski, Anetta Undas, Maciej Godycki-Ćwirko, Wojciech Drygas, Andrzej Rynkiewicz, Danuta Czarnecka, Marek Naruszewicz, Grzegorz Opala, Andrzej Pająk, Elżbieta Kozek, Ryszard Piotrowicz, Adam Windak

1. Miazdżycza może rozpoczynać się już w dzieciństwie lub początkowym okresie dojrzewania. Ma zwykle przebieg powolny, bezobjawowy, a jej nasilenie także u dzieci koreluje z liczbą i natężeniem czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChSN), takich jak: wskaźnik masy ciała (BMI), skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL (LDL-C) i HDL (HDL-C), triglicerydów (Tg) oraz biernie i czynnie palenie tytoniu.

2. Ryzyko przedwczesnego wystąpienia ChSN jest największe u dzieci i młodzieży z hipercholesterolemią rodzinną, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, po przeszczepieniu serca i z chorobą Kawasaki z tętniakami naczyń wieńcowych.

3. Rozpowszechnienie najczęstszego czynnika ryzyka ChSN tj. nadwagi i otyłości w polskiej populacji wieku rozwojowego wynosi od ok. 7 do 21% w zależności od regionu, wieku pacjentów i przyjętych kryteriów rozpoznania; obserwuje się tendencję do zwiększenia występowania tych zaburzeń w ostatnich latach.

4. Profilaktyka ChSN u dzieci i młodzieży powinna obejmować:

- edukację zdrowotną w całej populacji
- identyfikację grup zwiększonego ryzyka
- interwencję w grupach zwiększonego ryzyka.

5. Wszystkim dzieciom zaleca się:

- odpowiednią dietę pozwalającą na prawidłowy wzrost i rozwój dziecka, utrzymanie należytej masy ciała, ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego. Pobór kalorii powinien być dostosowany do zapotrzebowania. Zaleca się spożywanie warzyw i owoców, produktów zbożowych pełnoziarnistych, produktów mlecznych, ryb, orzechów, drobiu i chudego mięsa. Spożycie tłuszczu nie powinno być ograniczane do 2. roku życia. W późniejszym okresie zaleca się ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych <10% dziennego spożycia kalorii, kwasów tłuszczowych trans <1% kalorii, a także soli <6 g/d i cukrów prostych
- niepalenie tytoniu, jak również nieprzebywanie w pomieszczeniach, gdzie się pali tytoń
- zwiększenie aktywności fizycznej do co najmniej 60 minut dziennie. Wskazane jest ograniczenie przebywania przed ekranem monitora (TV, DVD, komputera) do maksymalnie 2 godzin dziennie. W promowanie zdrowego stylu życia muszą być zaangażowani rodzice, nauczyciele, lekarze oraz inni pracownicy ochrony zdrowia.

6. Identyfikacja grup zwiększonego ryzyka odbywa się na podstawie:
a. wywiadu rodzinnego zmierzającego do ustalenia przedwczesnego występowania ChSN u najbliższych krewnych i/lub obecności u nich czynników ryzyka ChSN (ciężka hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, cukrzyca) <55. rż.

- systematycznej oceny masy ciała, wzrostu i BMI
- pomiaru ciśnienia tętniczego przynajmniej raz w roku u dzieci >3. rż., z zastosowaniem odpowiedniego mankietu
- oceny lipidogramu u dzieci >2. rż. z rodzinnym wywiadem dyslipidemii lub przedwczesnej ChSN, u dzieci z innymi czynnikami ryzyka oraz u dzieci z trudnym do ustalenia wywiadem rodzinnym. Przy prawidłowym lipidogramie wskazane jest powtórzenie badania co 3–5 lat
- oceny glikemii po 2 godzinach w doustnym teście tolerancji glukozy u otyłych dzieci co dwa lata
- systematycznej (przynajmniej raz w roku) oceny występowania biernego lub czynnego palenia tytoniu
- systematycznej (przynajmniej raz w roku) oceny aktywności fizycznej.

7. Interwencja w przypadku identyfikacji czynników ryzyka ma na celu ich eliminację lub zminimalizowanie ich niekorzystnego wpływu. W tym działaniu niezbędna jest ścisła współpraca lekarza z rodzicami dziecka oraz uzyskanie akceptacji dziecka. Profilaktykę ChSN należy rozpoczynać już w wieku rozwojowym.

8. Docelowe poziomy czynniki ryzyka u dzieci i młodzieży:

- LDL-C <130 mg/dl (najlepiej <110 mg/dl) i <100 mg/dl u osób z grupy największego ryzyka ChSN (dotyczy dzieci z hipercholesterolemią rodzinną, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, po przeszczepieniu serca i z chorobą Kawasaki z tętniakami naczyń wieńcowych)
- Tg <150 mg/dl
- HDL-C >40 mg/dl
- ciśnienie tętnicze <95. percentyla dla wieku, płci i wzrostu lub <90. percentyla dla wieku, płci i wzrostu w przypadku współistnienia czynników ryzyka ChSN oraz u chorych najbardziej zagrożonych przedwczesnym wystąpieniem ChSN (punkt 8a)
- BMI <90. percentyla dla wieku i płci
- glikemia jak u osób dorosłych (patrz Wytyczne PFP dotyczące cukrzycy), HbA1c <6,5%.

W przypadku gdy poziom czynnika ryzyka przekracza wartości docelowe, należy zalecić zmianę stylu życia; przy braku efektu poszukiwać wtórnych przyczyn zaburzeń, a następnie rozważyć leczenie farmakologiczne.

9. Postępowanie nefarmakologiczne:

- dieta
– ograniczenie spożycia:
I. tłuszczów nasyconych (<7% kalorii), kwasów tłuszczowych trans <1% kalorii i cholesterolu (<300 mg/dobę) w przypadku zwiększonego stężenia cholesterolu LDL
II. cukrów prostych przy hipertriglicydemii
III. soli

- abstynencja alkoholowa
- zwiększenie spożycia warzyw i owoców.

Zalecana jest współpraca z dietetykiem.

- zwiększenie aktywności fizycznej
 - redukcja masy ciała (dzieci z nadwagą lub otyłością powinny zostać objęte programem leczenia ukierunkowanym także na inne osoby ze zwiększoną masą ciała w rodzinie)
 - zakaz palenia tytoniu przez dziecko i członków rodziny. Należy doradzać niepalenie tytoniu, jak również nieprzebywanie w miejscach, gdzie się pali tytoń.
10. Postępowanie farmakologiczne. Jeśli zmiana stylu życia nie przynosi efektów, po 6–12 miesiącach stosowania należy rozważyć leczenie farmakologiczne:
- hipercholesterolemii w przypadku:
– LDL-C >190 mg/dl u dzieci nieobciążonych czynnikami ryzyka
– LDL-C >160 mg/dl przy współistnieniu dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku przedwczesnego występowania ChSN lub ≥2 innych czynników ryzyka
– LDL-C >130 mg/dl u chorych na cukrzycę.

Lekami z wyboru są statyny (u chłopców w wieku ≥10 lat oraz u dziewcząt po okresie pokwitania). Zalecana jest konsultacja z ośrodkiem doświadczonym w leczeniu zaburzeń lipidowych.

- hipertriglicydemii, gdy na czczo Tg >700 mg/dl, w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zapalenia trzustki. Stosuje się fibraty lub kwas nikotynowy (u dzieci w wieku ≥10 lat) oraz kwasy tłuszczowe omega-3. Zalecana jest konsultacja z ośrodkiem doświadczonym w leczeniu zaburzeń lipidowych.
- nadciśnienia tętniczego: Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii niezależnie od zmiany stylu życia jest objawowe lub wtórne nadciśnienie tętnicze, występowanie uszkodzeń narządowych (serce, nerki, siatkówka) oraz współistnienie cukrzycy lub przewlekłej choroby nerek.

Chorzy z największym ryzykiem rozwoju ChSN wymagają indywidualnego podejścia terapeutycznego.

z ustalonymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (tzn. ze wskaźnikiem masy ciała, nadciśnieniem tętniczym, stężeniem lipoprotein i hemoglobiny glikowanej w surowicy krwi oraz paleniem tytoniu).

Czynniki ryzyka

Wiele danych naukowych wskazuje, że otyłość, hipercholesterolemia, nadciśnienie, a także zachowania kształtujące czynniki ryzyka ChSN rozpoczynające się w dzieciństwie, utrzymują się również w wieku dorosłym. Istniejące badania potwierdzają też bezpieczeństwo i skuteczność interwencji podjętych w dzieciństwie, dotyczących nawyków żywieniowych, stopnia aktywności fizycznej oraz palenia tytoniu. Obecnie, w związku z rozpowszechnieniem się zjawiska nadwagi i otyłości również w populacji wieku rozwojowego, jego skutki zdrowotne są uważnie obserwowane. Otyłe dziecko, podobnie jak otyły dorosły, obarczone jest zwiększonym ryzykiem występowania hiperinsulinemii i upośledzonej tolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, zaburzeń gospodarki lipidowej, nadciśnienia tętniczego oraz niekorzystnych zmian w ścianie naczyń krwionośnych. Otyłość w wieku rozwojowym, zwłaszcza u nastolatków, predysponuje nie tylko do otyłości u dorosłych, ale także jest silnym czynnikiem wpływającym na powstanie zespołu metabolicznego. Wskazane jest propagowanie zdrowego stylu życia (odpowiednie żywienie *m.in.* rezygnacja z żywności typu *fast-food* i chipsów, ograniczenie słodczy i słodkich napojów, a także zwiększenie aktywności fizycznej). Strategia ta skierowana jest przede wszystkim do tych pacjentów, których rodzice (co najmniej jedno z nich) mają nadmiar tkanki tłuszczowej. Elementem działania prewencyjnego jest również karmienie naturalne przez pierwsze 6 miesięcy życia niemowlęcia. Karmienie piersią nie tylko zmniejsza ryzyko wystąpienia otyłości w późniejszym okresie życia, ale również korzystnie wpływa na profil lipidowy, obniża ciśnienie krwi oraz stężenie białka C-reaktywnego u dziecka. Wydaje się, że profilaktyka otyłości powinna być rozpoczęta już w okresie prenatalnym poprzez odpowiednie odżywianie się ciężarnej. Istnieją dane, że zarówno nadmierna masa płodu jak i hipotrofia wewnątrzmaciczna mogą prowadzić do rozwoju otyłości.

W ostatnich latach uwagę zwróciło też wykrycie ujemnej zależności między urodzeniową masą ciała dzieci urodzonych o czasie, a wielkością ciśnienia tętniczego w różnych okresach życia. Korelacja ta była wyraźniejsza u dzieci przed okresem dojrzewania i u dorosłych, nie dotyczyła natomiast niemowląt i dzieci w wieku pokwitania. Wśród potencjalnych czynników odpowiedzialnych za ten związek wymienia się: insulinooporność, zwiększoną aktywność układu współczulnego, zmniejszoną liczbę nefronów, zaburzoną funkcję osi podwzgórze-przysadka prowadzącą do nadmiernej ekspozycji płodu na glikokortykosteroidy matki, obniżoną podatność dużych tętnic oraz zaburzoną czynność rozkurczową śródbrłonna.

Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży rozpoznaje się coraz częściej. Wynika to nie tylko z zastosowania w praktyce opracowywanych norm wartości ciśnienia odpowiednich dla wieku,

płci i wzrostu, ale także ze wzrastającą świadomości środowiska medycznego dotyczącej niekorzystnych następstw tej choroby. O ile u dzieci młodszych dominuje nadciśnienie wtórne (m.in. choroby nerek i koarkcja aorty), to od wieku dojrzewania przeważa nadciśnienie pierwotne. Granica wieku występowania nadciśnienia pierwotnego ulega obniżeniu. Niewątpliwie ma to związek z coraz częstszym występowaniem czynników ryzyka ChSN już u najmłodszych dzieci.

Ocena ryzyka i sposoby modyfikacji

Choć nie opracowano diagramów SCORE dla populacji wieku rozwojowego, to w 2003 i 2007 roku AHA (American Heart Association) opublikowało zalecenia dotyczące rozpoczynania u dzieci pierwotnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą. Wytyczne AHA dotyczą:

1. Promocji zdrowia u dzieci i młodzieży
2. Identyfikacji dzieci i młodzieży z grup ryzyka
3. Interwencji u dzieci i młodzieży z grup ryzyka.

W identyfikacji grup ryzyka zwrócono uwagę na dodatni wywiad rodzinny (rodzice, dziadkowie, ciotki, wujkowie) w odniesieniu do otyłości, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, cukrzycy oraz chorób układu krążenia przed 55. rokiem życia u mężczyzn oraz przed 65. rokiem życia u kobiet. W wywiadzie osobniczym uwzględniono występowanie: nadwagi (BMI >85. centyla [w Polsce BMI >90. centyla] lub otyłości (BMI >95. centyla [w Polsce BMI >97. centyla]), stanu przednadciśnieniowego (średnie wartości ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego w co najmniej 3 odrębnych pomiarach wynoszą ≥ 90 . centyla, ale poniżej 95. centyla dla wieku, wzrostu i płci) lub nadciśnienia tętniczego (średnie wartości ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego w co najmniej 3 odrębnych pomiarach wynoszą ≥ 95 . centyla dla wieku, wzrostu i płci), cukrzycy, palenia tytoniu (oceniać po 9–10 rż.) oraz małej aktywności fizycznej (poniżej 60 minut dziennie). Zaleca się przesiewowe oznaczenie lipidów na czczo u dzieci >2. rż., u których w wywiadzie rodzinnym występuje przedwczesna ChSN, dyslipidemia i/lub cukrzyca. Lipidogram powinno się oznaczyć również u dzieci z trudnym do ustalenia wywiadem rodzinnym oraz u dzieci, u których stwierdzono obecność innych czynników ryzyka (np. otyłości). Jeżeli średnie stężenie lipidów w dwóch badaniach na czczo przekracza wartość graniczną (dla cholesterolu całkowitego: 170 mg/dl, dla cholesterolu LDL: 110 mg/dl), wskazane jest rozpoczęcie odpowiedniego postępowania dietetycznego, a także zwiększenie aktywności fizycznej. W przypadkach istotnych zaburzeń lipidowych, zwłaszcza opornych na modyfikację stylu życia przez 6 do 12 miesięcy, należy rozważyć leczenie farmakologiczne (po wykluczeniu wtórnych przyczyn dyslipidemii m.in. choroby tarczycy, wątroby lub nerek oraz cukrzycy).

Kolejnym dokumentem dotyczącym prewencji ChSN u dzieci i młodzieży są zalecenia AHA, zaakceptowane przez Amerykańską Akademię Pediatrii (AAP – American Academy of Pediatrics), opublikowane na łamach *Circulation* w grudniu 2006 r. (również

w *Pediatrics* w marcu 2007). Ekspersi przeanalizowali dostępne dane naukowe dotyczące przedwczesnej miażdżycy oraz reakcje na interwencje. Na podstawie tych danych do grup dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaliczono dzieci z następującymi patologiami:

1. hipercholesterolemia rodzinna
2. cukrzyca
3. przewlekła choroba nerek
4. stan po przeszczepieniu serca
5. choroba Kawasaki
6. przewlekła choroba zapalna
7. wrodzona wada serca
8. przeżyta w dzieciństwie choroba nowotworowa.

W zależności od patologicznych i/lub klinicznych, patofizjologicznych bądź epidemiologicznych dowodów wskazujących na obecność przedwczesnej miażdżycy oraz wieku jej manifestacji klinicznej (przed lub po 30. rż.), dokonano podziału wymienionych chorób na 3 poziomy ryzyka (tabela).

Najbardziej zagrożoną grupę ryzyka (poziom 1) stanowią dzieci, u których dane patologiczne i/lub kliniczne wskazują na obecność choroby niedokrwiennej serca przed 30. rokiem życia. Są to pacjenci z: hipercholesterolemią rodzinną (homozygoty), cukrzycą typu 1, przewlekłą chorobą nerek/schyłkową niewydolnością nerek, chorobą Kawasaki z tętniakami tętnic wieńcowych oraz chorzy po ortotopowym przeszczepie serca.

Warto podkreślić, że w tej grupie docelowa wartość stężenia cholesterolu LDL oraz glikemii na czczo to ≤ 100 mg/dl, a HbA1c <7%. U pacjentów z pierwszym poziomem ryzyka należy dążyć do utrzymania prawidłowej masy ciała i ciśnienia tętniczego <90. centyla. W rekomendacjach przedstawiono terapeutyczne zmiany stylu życia oraz leczenie swoiste dla poszczególnych chorób. U dzieci powyżej 10. roku życia z zaburzeniami lipidowymi lekiem z wyboru są statyny. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, po 6 miesiącach braku efektu postępowania niefarmakologicznego (ograniczenie podaży soli, zwiększenie aktywności fizycznej, redukcja ew. nadmiaru masy ciała), zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem konwertazy. Autorzy rekomendacji proponują, aby rozpoznanie najwyższego poziomu ryzyka traktować jak ekwiwalent choroby niedokrwiennej serca. W tej grupie dzieci należy więc wdrożyć takie postępowanie, jakie stosuje się

w prewencji wtórnej u dorosłych z potwierdzoną chorobą wieńcową.

Wady wrodzone a ryzyko sercowo-naczyniowe

Warto zwrócić uwagę na 3. poziom ryzyka, w którym znaleźli się pacjenci z wybranymi wrodzonymi wadami serca. Są to chorzy z anomaliami tętnic wieńcowych oraz ze zwężeniem w drodze odpływu lewej komory bądź koarktacją aorty. Wrodzone nieprawidłowości tętnic wieńcowych (izolowane lub towarzyszące innym wrodzonym wadom serca) mogą predysponować do zdarzeń wieńcowych już w wieku rozwojowym. Nagłym zgonem sercowym, zwłaszcza w czasie wysiłku fizycznego, są zagrożeni pacjenci, u których tętnica wieńcowa przebiega między aortą i tętnicą płucną, np. w sytuacji, kiedy pień lewej tętnicy wieńcowej odchodzi od prawej zatoki Valsalvy. W badaniach autopsyjnych wykazano, że w tak nieprawidłowo przebiegającym naczyniu obecne są zmiany miażdżycowe już we wczesnym dzieciństwie. Przedwczesna miażdżycą rozwija się też w najczęściej występującej, tzw. klinicznie łagodniej odrębności odejścia tętnic wieńcowych, jaką jest odejście tętnicy okalającej od prawej tętnicy wieńcowej. Prawdopodobną przyczyną opisywanych zmian są zaburzenia przepływu wieńcowego. Ryzyko przedwczesnej miażdżycy dotyczy też pacjentów z wadami wrodzonymi serca po operacjach kardiologicznych obejmujących przeszczep tętnic wieńcowych, np. po korekcji anatomicznej przełożenia wielkich pni naczyniowych (d-TGA) lub zespołu Blanda-Whittea-Garlanda (nieprawidłowe odejście pnia lewej tętnicy wieńcowej od pnia płucnego). U tych pacjentów w miejscu przeszczepu tętnicy wieńcowej z czasem może pojawić się zwężenie predysponujące do rozwoju miażdżycy. Ciekawe wyniki uzyskano w badaniach za pomocą ultrasonografii wewnątrzczasyniowej (IVUS) u pacjentów po korekcji anatomicznej d-TGA (średni wiek badanych wynosił 9,5 roku). W przeszczepionych tętnicach wieńcowych badanych dzieci stwierdzono proksymalne, ekscentryczne pogrubienie błony wewnętrznej takie, jak we wczesnych zmianach miażdżycowych. Drugą grupę pacjentów z wrodzonymi wadami serca stanowią chorzy z koarktacją aorty oraz ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory

(najczęściej jest to zwężenie zastawki aorty). W koarktacji aorty patofizjologia ChSN jest związana przede wszystkim z nadciśnieniem tętniczym, które może się utrzymywać nawet po skutecznym leczeniu zabiegowym wady. Głównym czynnikiem ryzyka ChSN w zwężeniu zastawki aorty jest przerost mięśnia lewej komory. Występuje on również w kardiomiopatii przerostowej, gdzie bardzo często (w ok. 80%) współistnieje z nieprawidłowościami śródściennych tętnic wieńcowych (zwężenia, pogrubienie ścian). Do zaburzeń perfuzji i powstania miejscowych zmian miażdżycowych przyczynia się też obecność mostków mięśniowych, które uciskają nasierdziowe tętnice wieńcowe. Należy pamiętać, że pacjenci z wrodzonymi wadami serca narażeni są również na tradycyjne czynniki ryzyka ChSN. Wśród tych czynników istotną rolę pełni zmniejszona aktywność fizyczna, zarówno przed, jak i po leczeniu zabiegowym. Coraz więcej mówi się o znaczeniu rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów po operacjach kardiologicznych nawet z resztkową dysfunkcją serca.

Podsumowanie

Ekspersi podkreślają, że konieczne są dalsze prace nad patofizjologią przedwczesnej choroby wieńcowej w poszczególnych jednostkach chorobowych oraz prace oceniające odpowiednie interwencje terapeutyczne. Należy sądzić, że zalecenia te będą modyfikowane, co przyczyni się do poprawy poradnictwa u dzieci z grup wysokiego ryzyka ChSN.

Na zakończenie warto zacytować podsumowanie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – European Society of Cardiology): „Z punktu widzenia prewencji, podstawowe znaczenie ma uwzględnienie czynników warunkujących rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego zarówno we wczesnym, jak i w późniejszym okresie życia (...). Skupienie się na eliminowaniu czynników oddziałujących w ciągu całego życia powinno przynieść korzyści związane z poprawą stanu zdrowia w wieku dorosłym”.

Należy pamiętać, że pierwotną profilaktykę chorób sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą należy rozpocząć, zwłaszcza w grupach ryzyka, już we wczesnym dzieciństwie.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl

Tabela. Stratyfikacja chorób w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego wg American Heart Association, zaakceptowane przez American Academy of Pediatrics (wg <i>Circulation</i> 2006)			
	Kategoria ryzyka	Uzasadnienie	Choroba/warunek
Poziom 1	Duże ryzyko	Objawy choroby niedokrwiennej serca <30. rż. Dane patologiczne/kliniczne	Hipercholesterolemia rodzinna (homozygoty) Cukrzyca typu 1 Przewlekła/schyłkowa niewydolność nerek Stan po ortotopowym przeszczepie serca Choroba Kawasaki z obecnymi tętniakami tętnic wieńcowych
Poziom 2	Umiarkowane ryzyko	Przyspieszony rozwój miażdżycy (<30. rż.) Dane patofizjologiczne	Hipercholesterolemia rodzinna-heterozygoty Choroba Kawasaki z cofającymi się tętniakami tętnic wieńcowych Cukrzyca typu 2 Przewlekła choroba zapalna
Poziom 3	Zwiększone ryzyko	Czynniki wysokiego ryzyka przyspieszenia rozwoju miażdżycy (>30. rż.) Dane epidemiologiczne	Stan po leczeniu przeciwnowotworowym Wrodzone wady serca/kardiomiopatia przerostowa Choroba Kawasaki bez wykrywanych zmian w tętnicach wieńcowych

Zasady wczesnego wykrywania i prewencji cukrzycy u dzieci



Dr hab. n. med.
Agnieszka Szadkowska¹



Prof. dr hab. n. med.
Wojciech Młynarski¹

¹ Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii
I Katedra Pediatrii Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Cukrzyca jest schorzeniem metabolicznym o wieloczynnikowej etiologii, charakteryzującym się przewlekłą hiperglikemią z towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, białkowej i tłuszczowej. Do zaburzeń tych prowadzi defekt wydzielania i/lub działania insuliny. Według obecnie obowiązującej etiologicznej klasyfikacji WHO wyróżnia się cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, cukrzycę o ustalonej etiologii (w tym cukrzycę uwarunkowaną genetycznie [m.in. MODY, przetwórką cukrzycę noworodkową] oraz cukrzycę wtórne [m.in. w przebiegu

zapalenia trzustki, mukowiscydozy, endokrynopatii, polekowej]) i cukrzycę ciężarnych.

Obecnie na całym świecie obserwuje się znaczne zwiększenie zapadalności na cukrzycę w populacji wieku rozwojowego¹. Badania prowadzone w Polsce jednoznacznie wskazują, że problem ten dotyczy również populacji naszego kraju.

U dzieci i młodzieży rasy kaukaskiej dominuje cukrzyca typu 1. W ciągu ostatnich 25 lat zapadalność na ten typ cukrzycy wzrosła w Polsce 4-krotnie.²

Obecnie nieznane są czynniki inicjujące proces autoimmunologiczny prowadzący do destrukcji komórek beta wysp Langerhansa trzustki i w efekcie

do niedoboru insuliny. Branych jest pod uwagę wiele czynników środowiskowych, jednakże dotychczas nie udowodniono bezpośredniego związku z żadnym z nich. Z tego powodu trudno jest prowadzić prewencję pierwotną cukrzycy typu 1.

Wraz z narastającą częstością występowania nadwagi i otyłości oraz zmniejszającą się aktywnością fizyczną, coraz częściej wśród dzieci i młodzieży obserwuje się rozwój insulinooporności, która wraz z postępującym zaburzeniem sekrecji insuliny może prowadzić do zaburzeń tolerancji glukozy oraz cukrzycy typu 2.³ W Polsce również coraz częściej rozpoznaje się ten typ cukrzycy w populacji wieku rozwojowego.

Hipoteza akceleratora Wilkina oraz hipoteza przeładowania Dahlquista zakładają, że insulinooporność może być jednym z czynników inicjujących procesy prowadzące do destrukcji komórek beta i przyczyniać się do rozwoju cukrzycy typu 1.^{4,5} Wyniki badań własnych wskazują, że u znacznego odsetka dzieci z cukrzycą typu 1 występuje insulinooporność w znacznej mierze indukowana nadmiarem masy ciała oraz małą aktywnością fizyczną.⁶ Należy również pamiętać, że insulinooporność przyczynia się do rozwoju powikłań mikro- i makroangiopatycznych u chorych na cukrzycę niezależnie od typu choroby.

Te obserwacje epidemiologiczne i kliniczne wskazują na konieczność wdrożenia działań profilaktycznych mających na celu utrzymanie prawidłowej masy ciała oraz odpowiedniej aktywności fizycznej.^{7,8} Bardzo istotne z punktu widzenia efektywności profilaktyki jest inicjowanie jej jeszcze

w okresie przedszkolnym. Działania te powinny obejmować nie tylko dzieci, ale również ich rodziny. Model życia rodziców jest bardzo często kopiowany przez ich potomstwo i ma największą siłę oddziaływania. Szczególną uwagę należy zwrócić na dzieci z małą i dużą masą urodzeniową, bowiem są one bardziej narażone na wystąpienie cukrzycy.

W celu szybkiego rozpoznania cukrzycy szczególnie ważne jest uwrażliwienie lekarzy pierwszego kontaktu na objawy kliniczne choroby: wzmożone pragnienie, wielomocz, utrata masy ciała, osłabienie oraz pojawianie się zmian ropnych na skórze i zmian zapalnych narządów moczowo-płciowych. U dzieci z szybko postępującą destrukcją komórek beta, w ciągu kilku dni, a nawet kilkunastu godzin może rozwinąć się ciężka kwasica ketonowa. Powikłanie to stanowi zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. Z tego powodu każdy lekarz, mający pod swoją opieką dzieci i młodzież, powinien pamiętać,

że cukrzyca może występować nawet u jego najmłodszych podopiecznych. W przypadku występowania u pacjenta charakterystycznych objawów cukrzycy konieczne jest jak najszybsze zbadanie poziomu stężenia glukozy we krwi. Pomiar glikemii na glukometrze, który powinien być dostępny w każdej poradni, może pomóc lekarzowi w weryfikacji rozpoznania, ale nie może jej całkowicie potwierdzić lub wykluczyć. Jedynym badaniem, które pozwala na rozpoznanie bądź wykluczenie cukrzycy, jest pomiar stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej dokonany metodami laboratoryjnymi. U pacjenta zgłaszającego objawy kliniczne cukrzycy należy jak najszybciej oznaczyć glikemię przygodną, czyli wykonać badanie niezależnie od pory doby i czasu ostatnio spożytego posiłku. Wynik badania ≥ 200 mg/dl pozwala na rozpoznanie cukrzycy. W przypadku uzyskania wyniku niższego należy oznaczyć glikemię na czczo. Jeżeli poziom 2-krotnie wyniesie ≥ 126 mg/dl,

rozpoznaje się cukrzycę. Jeśli jeden z wyników glikemii na czczo wynosi 100–125 mg/dl, należy wykonać doustny test tolerancji glukozy.⁹

U pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej lub cukrzycą typu 2 często nie obserwuje się żadnych objawów klinicznych. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego należy prowadzić aktywny monitoring u dzieci z grup ryzyka, czyli dzieci otyłych, obarczonych dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, u pacjentów z cechami insulinooporności, nadciśnieniem tętniczym czy zaburzeniami lipidowymi.⁹ U osób tych powinno się raz na dwa lata wykonywać doustny test tolerancji glukozy. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowej glikemii na czczo lub nieprawidłowej tolerancji glukozy badania należy przeprowadzać co roku, wdrażając leczenie zachowawcze mające na celu poprawę wrażliwości na insulinę.

Wszystkie dzieci z rozpoznaną cukrzycą oraz z zaburzeniami tolerancji glukozy, którym towarzyszą dodatkowe schorzenia, powinny być kierowane pod stałą opieką specjalistycznych poradni diabetologicznych. Poradnia powinna zapewniać im możliwość wdrożenia nowoczesnego leczenia cukrzycy oraz przeprowadzenia odpowiednich badań diagnostycznych. Dzięki postępowi badań genetycznych udało się bowiem wyodrębnić i ustalić podłoże molekularne cukrzycy monogenowych. Uważa się, że cukrzyce monogenowe występują u ok. 3–5% dzieci z cukrzycą. Pacjenci ci często, w zależności od rozpoznania, wymagają modyfikacji sposobu terapii.¹⁰ Ścisła współpraca lekarza pierwszego kontaktu (pediatry, lekarza rodzinnego) oraz diabetologa jest podstawą prawidłowego leczenia dzieci chorych na cukrzycę.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl

Podłoże genetyczne choroby niedokrwiennej serca

Od badań genów-kandydatów po analizę całego genomu człowieka (WGA)

Dr n. med. Marek Bodzioch

Dr n. med. Beata Kieć-Wilk

Prof. dr hab. n. med.
Aldona Dembińska-Kieć

Pracownia Genetyki i Biologii
Molekularnej Katedry Biochemii
Klinicznej Collegium Medicum UJ

Wprowadzenie

Badania epidemiologiczne wykazały, że wśród 20 chorób odpowiedzialnych za 80% śmiertelności w dzisiejszym ucywilizowanym świecie, choroby naczyniowe, a zwłaszcza miażdżycę – leżącą u podłoża choroby niedokrwiennej serca (ChNS) i udarów mózgu – stanowi około połowy przyczyn zgonów. Większość z tych chorób jest związana ze zmianą aktywności białek wynikającą ze zmienności naszego genomu i jego oddziaływaniem, a raczej brakiem ewolucyjnej możliwości adaptacji z gwałtownie zachodzącymi zmianami w środowisku i stylem życia (Roberts 2008). Wprawdzie miażdżycę i zawał serca pojawiający się w młodym wieku mają niewątpliwie „rodzinny” charakter, czyli podłoże genetyczne, ale do tej pory nie było możliwe ustalenie, które to polimorfizmy i mutacje genów jakich białek (enzymów, receptorów, szlaków przewodnictwa komórkowego, czynników transkrypcyjnych, ich aktywatorów i inhibitorów-kinaz itd.) są odpowiedzialne za patomechanizm zachodzących zjawisk. Poznanie ich jest niezmiernie ważne dla wprowadzenia nowych sposobów celowanej terapii i prewencji.

Poznanie podłoża genetycznego chorób w tym ChNS przeszło pewne etapy badań.

Okres badań określających grupę tzw. „genów-kandydatów”

Już w ostatnim dziesięcioleciu ubiegłego stulecia prowadzono badania kliniczno-kontrolne (*case control study*) na podstawie analizy asocjacji określającej podatność na ChNS a genotypem-polimorfizmem genów białek o możliwym poznaniem działaniu etiopatologicznym zwiększającym ryzyko rozwoju choroby. W analizach tych używano podstawowych technik biologii molekularnej, jak np. badanie polimorfizmu genów (głównie polimorfizmów pojedynczego nukleotydu; *single nucleotide polymorphism* – SNPs), takich jak reakcja łańcuchowa polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR), enzymów restrykcyjnych (*restriction fragment length polymorphism* – RFLP) czy metod rozdzielania chromatograficznego (dHPLC) W badaniach tych po-

równywano częstość występowania poszczególnych alleli genów w grupach badanych i w grupie kontrolnej.

Wyniki badań asocjacyjnych przedstawiane są zwykle za pomocą ilorazu szans (*odds ratio* – OR) z podaniem 95% przedziału ufności (*confidence interval* – CI), wskazując, czy częstość występowania danej cechy genetycznej (allel, genotyp) w grupie badanej (obejmującej „przypadki” [cases]) jest statystycznie różna niż w grupie kontrolnej (referencyjnej). OR >1 wskazuje na częstsze występowanie danego polimorfizmu w badanej grupie, oznaczając potencjalny związek z ryzykiem choroby.

Pierwsze tego typu badania pojawiły się w latach 90. ub. wieku i obejmowały stosunkowo dużą liczbę polimorfizmów wielu genów różnych szlaków przemian metabolicznych, przebudowy ściany naczyń, procesów krzepnięcia itd., związanych ze zmianami ściany naczyń i zapadalnością na ChNS. Ich ujemną stroną była mała liczebność grup badanych pacjentów (<1000 przypadków), brak homogenności, znaczący wpływ oddziaływań środowiska (grupy etniczne), stąd mała powtarzalność wyników badań (Morgan 2007). Najbardziej przekonujące i powtarzalne wyniki dla „genów kandydatów”, sprawdzone w większych badaniach po wykonaniu metaanalizy, gdzie OR wynosił 1,2–1,4, wykazano dla allelu e4 apoE, polimorfizmu G1691A czynnika V, polimorfizmu G20210A protrombiny; słabszy związek odnotowano w przypadku wariantu 4G-168/5G PAI (Franchini 2008).

Etap badań asocjacyjnych metodami o wysokiej przepustowości

Wprowadzenie nowszych metod biologii molekularnej o wysokiej przepustowości (*high throughput*), m.in. za pomocą metod mikromacierzowych (zwłaszcza opracowanych przez firmy Affymetrix i Illumina), pozwoliło prowadzić badania asocjacyjne ChNS na większej liczbie pacjentów.

W pierwszym badaniu GENEQUEST (McCarthy 2004) w próbkach DNA pochodzących od 398 par bliźniaczych z przedwczesną ChNS poddano analizie 72 SNPs wybrane z 62 genów kandydatów. W badaniach tych wykazano asocjację polimorfizmów w obrębie genów kodujących poszczególne typy trombospondyny (*THBS1*, *THBS2* i *THBS4*), glikoproteiny oddziaływania komórka–białka podścieliska, ważnej dla angiogenezy (Topol 2001). Podobny trend, choć bez osiągnięcia znaczącości statystycznej wykazano dla polimorfizmów genów *THBS2*, *THBS4* i *PAI* w badaniach przeprowadzonych na 1425 pacjentach z ChNS i 1425 ochotnikach z grupy kontrolnej (Zwicker 2006).

Tabela 1. Analiza sprzężeń w rodzinach z ChNS (wg Franchini 2008). MEF-2 – myocyte enhancer factor-2; ALOX5AP – 5-lipoxygenase-activating protein; FLAP – białko nasilające syntezę leukotrienu B4, LTA4H – leucotriene A4 hydrolase

Autor/rok	Populacja	Liczebność rodziny/przypadki	Diagnoza	Lokalizacja na chromosomie	LOD score	Gen/zidentyfikowany produkt białkowy
Pajukanta 2000	Finlandia	156/364	przedwczesna ChNS	2q21-22 Xq23-26	3,7	-
Francke 2001	Mauritius	99/535	ChNS	16p13	3,06	-
Broeckel 2002	Germany	513/1406	przedwczesna ChNS	14	3,9	-
Harrap 2002	Australia	16/161	ChNS	2q36	2,6	-
Wang 2003	USA	1/25	ChNS/zawał	15q26	4,19	MEF2
Helgadottir 2004	Iceland	296/2454	zawał	13q12-13	2,86	ALOX5AO
Hauser 2004	Euro-Amerykanie	438/1168	przedwczesna ChNS	3q13	3,3	-
Samani 2005	Anglia	1933/4175	ChNS/zawał	2q14-21	1,15	-
Helgadottir 2006	Grenlandia	296/2454	zawał	12q22	-	LTA4H
Farral 2006	Europa	2036/2658	ChNS/zawał	17q21	-	-

W innym dwustopniowym badaniu asocjacyjnym, uwzględniającym częstość zależną od płci (112 SNPs z 71 genów kandydatów wśród 909 niespokrewnionych pacjentów) oraz częstość występowania wyselekcjonowanych tą drogą polimorfizmów (18 u kobiet i 19 u mężczyzn) w populacji Japonii (Yamada i wsp.), wykazano na grupie 2819 pacjentów z ChNS i 2242 osób z grupy kontrolnej silną asocjację z ChNS (OD = 1,6) polimorfizmu 1019C>T genu *GJA4*, kodującego koneksynę 37, u mężczyzn oraz polimorfizmu 4G-668/5G genu *PAI1*, kodującego inhibitor aktywatora plazminogenu 1, i 5A-1171/6A genu *MMP3*, kodującego stromielosynę 1, u kobiet (Yamada 2002).

Niestety i ten typ badań nie poprawił powtarzalności wyników badań prowadzonych na mniejszych grupach etnicznych i w związku z tym ma coraz mniejszą wartość.

Badania oparte na analizie całego genomu człowieka (The Whole Human Genom Study)

W badaniach tych (także wykorzystujących metody wysokiej przepustowości) w erze badania sekwencji całego genomu człowieka używa się dwóch strategii: analizy związków występujących w rodzinach (*linkage analysis of families*) lub analizy asocjacyjnej całego genomu wśród niespokrewnionych osób (*whole genome association analysis of unrelated individuals*) w poszukiwaniu miejsc genowych (*trait loci*) związanych z występowaniem określonych chorób (podatnością na określone choroby). Po wykazaniu silnego związku patologicznego fenotypu z określonym miejscem genowym (duża wartość parametru określanego jako logarytmu szans [*logarithm of odds* – LOD]) odcina się znajdujące się w tym regionie geny pod kątem potencjalnego znaczenia dla ujawnienia się danego fenotypu, a następnie sekwencjonuje się wybrane w ten sposób „geny-kandydatów”, poszukując swoistych polimorfizmów i mutacji, które wpływają na funkcję

danego produktu białkowej i ekspresję cechy klinicznej. Badania takie są o wiele prostsze w chorobach monogenowych (wywołanych mutacją pojedynczego genu), w których wszystkie (lub niemal wszystkie) osoby z mutacjami określonego genu mają jednoznaczny fenotyp w postaci zdefiniowanego zespołu genetycznego. W sytuacji, gdy dany polimorfizm jedynie zwiększa ryzyko zachorowania (tzn. nie wszyscy nosiciele tego wariantu genetycznego wykazują daną cechę kliniczną), interpretacja wyników jest znacznie bardziej skomplikowana, wymaga bowiem uwzględnienia potencjalnego addytywnego działania innych czynników genetycznych i środowiskowych. Tym niemniej badania te doprowadziły do zidentyfikowania wielu istotnych dla ryzyka rozwoju ChNS miejsc genowych i genów.

Analiza związków występujących w rodzinie

Analiza ta nie uwzględnia wiedzy wynikającej ze znajomości szlaków i „genów-kandydatów” danej jednostki chorobowej. Opiera się na analizie powiązań kosegregacji genetycznych markerów dziedzicznych zgodnie z prawami Mendla wewnątrz rodzin i poszukiwaniu w całym genomie.

Najważniejsze wyniki dotychczasowych badań przedstawiono w tabeli 1.

Pomimo tak znacznego wysiłku i kosztów badań nie znaleziono zatem znaczącej liczby ważnych dla ChNS genów, co więcej nie wykazały one istotnego znaczenia miejsca genowego w chromosomie 9 stwierdzonego w dalszych badaniach. Świadczy to o braku odpowiedniego narzędnia (bioinformatycznego?) do badania związków genetycznych.

Badania asocjacyjne

Badania te stały się możliwe po opublikowaniu wyniku międzynarodowych badań International Haplotype Map

(HAP-Map), którego zadaniem było skatalogowanie wariantów sekwencji genomu ludzkiego i SNPs (3,8 miliona) ważnych dla wystąpienia powszechnych chorób złożonych (<http://www.hapmap.org>). Badania asocjacyjne oparte na tych badaniach (Genome-Wide Association Studies – GWAS) są możliwe dzięki opracowaniu technik mikromacierzy, pozwalających badać w czasie zaledwie kilku godzin ponad milion SNPs przy stosunkowo małym ryzyku błędów (poniżej 0,1%) i dużej powtarzalności metody, potwierdzonej badaniami w kooperujących ośrodkach. Oczywiście również te metody nie są pozbawione ułomności. Na przykład metody przeznaczane do badania SNPs mogą być nieodpowiednie do wykrywania innego typu zmienności genetycznej, takich jak polimorfizm liczby kopii genu (*copy number variation* – CNV), lub zmiany lokalizacji materiału genetycznego w przypadkach translokacji zrównoważonych. Zmienność zależną od CNV lub translokacji można jednak wykrywać za pomocą odpowiednio przeznaczonych do tego celu metod, takich jak porównawcza hybrydyzacja genomowa (*comparative genome hybridization* – CGH) wykonywana za pomocą dedykowanych mikromacierzy o wysokiej rozdzielczości.

Badania te oparte są na obiektywnym, pozbawionym ukierunkowania teorii przeglądzie (skanowaniu) genomu. Ich wyniki przedstawia tabela 2.

Te pierwsze badania asocjacyjne ostatnich lat oparte na wynikach badań całego genomu mają nadal liczne ograniczenia metodyczne i oczywiście nie umożliwiają wykrycia pojedynczych polimorfizmów istotnych dla danych chorób. Tym niemniej doprowadziły do wykrycia związku ryzyka ChNS z genami zlokalizowanymi w chromosomie 9, co potwierdzono wielokrotnie w licznych ośrodkach (tabela 2; Helgadottir 2007, 2008, Shen 2008 a i b). Asocjacja ta występuje niezależnie od takich czynników ryzyka, jak: wiek, płeć, nikotynizm, cukrzyca. Związczą warianty polimorficzne rs10 811 661, mające związek z podatnością na cukrzycę typu 2, i rs1 075 728, wykazujący związek z powstawaniem tętniaków aorty brzusznej. Zainteresowanie wzbudza zwłaszcza region 9p21, zawierający geny *CDKN2A* i *CDKN2B*, kodujące

Tabela 2. WGAS (Whole Genom Association Study) u pacjentów z ChNS. LTA – Lyphotoxin α gene (tumor necrosis factor family); LGALS2 – gen regulatorowy dla LTA; KIF7; gen z nadrodziny kinezy; LPA – gen apoproteiny (a), TAS2R59 – receptor genu smaku (gorycz); VAMP8 – białko degranulacji płytek (wg Franchini 2008)

Autor/rocznik	Populacja	Nr przypadków/nr kontroli	Rozpoznanie	Gen/lokalizacja na chromosomie	OR
Ozaki 2002,2004	Japonia	1133/11 006	zawał	LTA	1,789
Shiffman 205	USA	1345/1843	zawał	Palladia; ROs1; TAS20R50; ORI3G1	1,4–1,68
lakubova 206	Europa/USA	2903/1080	zawał	FCAR	1,68
Shiffman 2006	USA	1200/262	zawał	VAMP8; HNRPU1	1,68 1,92
Helgadottir 2007	EUROPA	458 712 767	zawał	9p21	2,02
McPherson 2007	Europa	2326/10 427	ChNS	9p21	1,2
WTCCC 2007	Europa	2000/3000	ChNS	9p21	1,3
Samani 2007	Europa	2801/4582	ChNS	9p21; 6q25; 2q36	1,2–1,33
Larson 2007	USA	1345	ChNS	9p21	2,11
Luke 2007	USA	1806/1274	ChNS	LPA	3,14
lakubova 2008	Europa/USA	3394/1089	zawał, ChNS	KIF6	1,5
Shiffman 2008	USA	4522	zawał	KIF6; VAMP8; TAS2R50; LPA	1,2–1,62

inhibitory zależnych od cyklin kinaz, które odgrywają istotną rolę w proliferacji komórek, ich apoptozie i starzeniu się (The Wellcome Trust Case Control Consortium 2007).

Wnioski

Wprawdzie na wyniki badań tego typu należy jeszcze poczekać, to jednak lawinowy rozwój bioinformatyki również pozwala mieć nadzieję na stworzenie modelu wielostronnego oddziaływania geny–środowisko–geny już w coraz bliższym czasie. Stwarza to nadzieję na jeszcze jedno narzędzie do opracowania wczesnej, celowanej prewencji miażdżycy i ChNS.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl

Choroba Kawasaki a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego



Prof. dr hab. n. med.
Wanda Kawalec¹



Dr n. med. Monika Kowalczyk¹

¹ Klinika Kardiologii, Instytut „Pomnik–Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Choroba Kawasaki jest uogólnionym zapaleniem naczyń o nieznaną etiologię, przy czym największe znaczenie kliniczne ma zajęcie tętnic wieńcowych. Zastosowanie właściwego leczenia immunoglobulinami i aspiryną przed 10. dniem choroby spowodowało, że częstość występowania zmian w tętnicach wieńcowych zmniejszyła się z około 20–25% do około 5%. Pozostaje jednak pytanie, czy dzieci po przebytej chorobie Kawasaki są zagrożone wczesną miażdżycą, zawałami we wczesnym wieku i czy ta grupa pacjentów wymaga specjalnych programów profilaktycznych oraz wczesnej interwencji zapobiegającej incydentom sercowo-naczyniowym.

Choroba Kawasaki najczęściej występuje u dzieci poniżej 5. roku życia. Rozpoznanie oparte jest na występo-

waniu objawów klinicznych, do których należą: gorączka trwająca powyżej 5 dni mimo stosowanego leczenia farmakologicznego, zmiany na dłońach i stopach (zaczernienie i obrzęk oraz złuszczenie naskórka w fazie zdrowienia), polimorficzna wysypka, obustronne nastrzyknięcie spojówek, zmiany na wargach i śluzówkach jamy ustnej (zaczernienie obrzęk i pęknięcia na wargach, malinowy język, zaczernienie błony śluzowej jamy ustnej), powiększenie węzłów chłonnych szyjnych powyżej 1,5 cm. Zgodnie z zaleceniami American Heart Association dla rozpoznania choroby Kawasaki konieczne jest stwierdzenie gorączki i 4 lub 5 pozostałych podstawowych objawów klinicznych. U pacjentów z niepełnoobjawową postacią choroby (gorączka i mniej niż 4 podstawowe objawy kliniczne) podstawą do rozpoznania choroby są zmiany w tętnicach wieńcowych.^{1,2,3}

W poszukiwaniu czynników zwiększonego ryzyka wystąpienia miażdżycy u dzieci z chorobą Kawasaki oceniano profil lipidowy. W ostrej fazie

choroby obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu i apolipoproteiny A-I (apo A-I). Po ostrej fazie choroby stężenie cholesterolu całkowitego ulega normalizacji, ale szczególnie u pacjentów ze zmianami w tętnicach wieńcowych obserwowane jest zmniejszenie stężenia HDL-cholesterolu i apolipoproteiny A-I oraz zwiększenie stężenia apolipoproteiny B. Stężenie LDL-cholesterolu było większe niż w zdrowej populacji, ale różnica ta nie była znamienista statystycznie. Poziom homocysteiny był prawidłowy.^{4,5}

Badania dotyczące dysfunkcji śród-błonka tętnic systemowych na podstawie reaktywności tętnicy ramiennej pod wpływem przepływu i nitrogliceryny nie wykazały istotnych odchyleń od normy.⁶ Grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej była jednak statystycznie znamienne większa u dzieci po przebiegu choroby Kawasaki, choć różnica między grupą badaną a kontrolną wynosiła jedynie 0,023 mm.⁷ Odrębną grupę stanowią pacjenci, u których w ostrej fazie cho-

roby stwierdzano tętniaki tętnic wieńcowych. Mimo ustąpienia tętniaków obserwowano nieprawidłową budowę histologiczną tętnic wieńcowych (prolifracja błony wewnętrznej i środkowej) oraz dysfunkcję śródbłonka (zmniejszona reaktywność naczyniowa na dwuazotan izosorbidu i skurcz pod wpływem acetylocholin).¹

Na podstawie dostępnych badań nie można z całą pewnością stwierdzić, że pacjenci po chorobie Kawasaki są zagrożeni przedwczesną miażdżycą w wieku dorosłym. Konieczne są dalsze badania i długofalowe obserwacje. Biorąc jednak pod uwagę stwierdzone zaburzenia profilu lipidowego oraz zmiany w tętnicach, należy pacjentów po przebytej chorobie Kawasaki informować o konieczności prowadzenia zdrowego trybu i przestrzegania ogólnie przyjętych zasad zapobiegania miażdżycy.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl

Przewlekła choroba nerek jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego u dzieci

Dr hab. med. Mieczysław Litwin
Klinika Nefrologii i Nadciśnienia
Tętniczego Instytut „Pomnik–Centrum
Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Upośledzenie czynności nerek jest uznanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego u dorosłych. W pediatrii jawne klinicznie powikłania sercowo-naczyniowe są rzadko spotykane i dotyczą chorób z grupy ryzyka. Należą do nich dzieci z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów dzieci dializowanych i należą do głównych powikłań PChN w stadium 2–4.^{1,2} **Podłożem powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci (jak również u dorosłych) z PChN jest kardiomiopatia mocznicowa cechująca się swoistymi zmianami w mięśniu sercowym oraz arteriopatiami mocznicowymi o charakterze stwardnienia naczyń typu Moenckeburga.** Do rozwoju zarówno kardiomiopatii i arteriopatii dochodzi stosunkowo wcześnie i obserwowane są one już u chorych z PChN w stadium 3 i 4.^{2,3,4} Kardiomiopatia mocznicowa cechuje się przerostem mięśnia sercowego z charakterystycznym rozlanym włóknieniem miokardium oraz zwiększeniem odległości między kardiomyocytami a naczyniem wieńcowym. Prowadzi to do upośledzenia czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory, które można stwierdzić już na wczesnych etapach PChN.^{4,5} Zaburzenia te stopniowo nasilają się w miarę postępu choroby i mogą ujawnić się klinicznie u dzieci dializowanych. Istotne znaczenie w ujawnieniu się kardiomiopatii mocznicowej ma efektywność dializoterapii oceniana zarówno jako stan zatrucia mocznicowego, jak i efektywność ultrafiltracji. U osób diali-

zowanych otrzewnowo początkowo efektywność dializoterapii w utrzymaniu odpowiedniej objętości płynu zewnątrzkomórkowego jest większa niż hemodializoterapii, jednak w miarę upływu czasu następuje stopniowe zmniejszenie zdolności ultrafiltracyjnych otrzewnej, które jest istotnie upośledzone po 2 latach leczenia. Powoduje to większe obciążenie objętościowe i rozwój przerostu ośrodkowej lewej komory. W odróżnieniu od populacji ogólnej u dzieci dializowanych taki charakter przerostu rokuje gorzej niż przerost dośrodkowy.⁶ Niezależnie, u pacjentów długo dializowanych i narażonych przez lata na zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, dochodzi do zwapnień i zwłóknienia aparatu zastawkowego oraz układu bódźoprzewodzącego serca.

Równolegle z rozwojem kardiomiopatii mocznicowej w przebiegu PChN dochodzi do zmian w naczyniach tętniczych polegających na pogrubieniu kompleksu błona środkowa–błona wewnętrzna (*intima-media thickness* – IMT) oraz upośledzeniu własności elastycznych tętnic.² Arteriopatia obserwowana jest już na wczesnych etapach choroby, jednak ulega szczególnemu nasileniu w stadium 5 PChN (tzn. u dzieci dializowanych). Jednym z kluczowych elementów w patogenezie arteriopatii mocznicowej jest zmniejszenie liczby komórek mięśni gładkich ściany tętnicy i ich przekształcenie w komórki o fenotypie osteoblasta oraz zwiększenie zawartości wapnia w ścianie naczynia.^{7,8,9} Zmiany te mają inną patogenezę i powinny być odróżnione od miażdżycy tętnic.

Głównymi czynnikami ryzyka kardiomiopatii mocznicowej jest nadciśnienie tętnicze, charakterystyczne zaburzenia mocznicowe, a szczególnie

zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej z nadczynnością przytarczyc, oraz w zaawansowanych stadiach choroby, upośledzona kontrola objętości płynu zewnątrzkomórkowego i przewlekły stan przewodnienia. Istotne znaczenie przypisuje się niewydolności endogennej inhibitorów kalcyfikacji. Należy podkreślić, że małe stężenie parathormonu związane z intensywnym stosowaniem preparatów wapnia i aktywnych metabolitów witaminy D również jest czynnikiem ryzyka arteriopatii mocznicowej.^{2,8}

Ze względu na odmienną etiologię PChN u dzieci i u dorosłych, nadciśnienie tętnicze dotyczy ogólnie mniejszego odsetka dzieci z PChN w porównaniu z dorosłymi z PChN.^{2,10,11,12} Niemniej u dzieci z PChN w stadium 2–4 nadciśnienie występuje u ponad 50% pacjentów, a u dzieci dializowanych u 80%.¹² Ponieważ dzieci z PChN narażone są na duże zaburzenia metaboliczne związane z upośledzeniem czynności nerek, poza nadciśnieniem tętniczym, tzw. klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym dyslipidemia mocznicowa, mają mniejsze znaczenie. Niemniej wykazano korelację między grubością IMT tętnic szyjnych wspólnych a stężeniem cholesterolu i apoproteiny B.²

Wczesne leczenie renoprotekcyjne oparte na inhibitorach konwertazy angiotensyny (IKA) i/lub blokerach receptora 1 angiotensyny 2 (ARB) ma na celu obniżenie wartości ciśnienia tętniczego do 50 centyla normy i powinno być mierzalne w zależności od białkomoczu. Pozwala to istotnie zwolnić postęp choroby i przynajmniej częściowo zapobiec rozwojowi zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Jednak u dzieci z PChN w stadium 4 i 5 jedynym skutecznym leczeniem zarówno kardiomiopatii, jak i arteriopatii mocznicowej jest przywró-

lenie możliwie najefektywniejszej czynności nerek. W praktyce jest to przeszczepienie nerki. Wykazano, że zarówno arteriopatia, jak i kardiomiopatia ulega częściowej regresji już w pierwszym roku po przeszczepieniu, a największe efekty obserwuje się u chorych z najbardziej zaawansowanymi zmianami.^{13,14,15} Jednak cechy arteriopatii i kardiomiopatii nadal utrzymują się u większości pacjentów.¹⁶ Obserwacje te są z jednej strony argumentem za jak najwcześniejszym przeszczepieniem nerki jeszcze przed okresem dializoterapii, z drugiej zaś za kwalifikowaniem do przeszczepiania chorych z zaawansowanymi zmianami o charakterze kardiomiopatii mocznicowej.

Po przeszczepieniu nerki charakter powikłań sercowo-naczyniowych ulega zmianie. Jest to spowodowane narażeniem na dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego związane z leczeniem immunosupresyjnym. Do głównych należy kortykosteroidoterapia oraz swoisty wpływ leków immunosupresyjnych, takich jak cyklosporyna i takrolimus. Cyklosporyna powoduje uszkodzenie śródbłonka i nadciśnienie, zaś stosowanie takrolimu obarczone jest ryzykiem rozwoju cukrzycy *de novo* – tzw. *new onset diabetes after transplantation* (NODAT). Jest to szczególnie istotne u dzieci, które po przeszczepieniu nerki istotnie zwiększyły masę ciała, a jednocześnie nie zwiększyły masy mięśniowej.^{17,18} Dlatego idealnym postępowaniem byłoby wczesne przeszczepienie nerki, zanim dojdzie do rozwoju zaawansowanych zmian w układzie sercowo-naczyniowym, oraz możliwość stosowania jak najniższych dawek kortykosteroidów lub ich całkowite wycofanie i utrzymanie leków immunosupresyjnych o najmniejszym ryzyku serowo-naczyniowym. Niestety, taki scenariusz w praktyce jest wyjątkowo rzadko możliwy.

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym pacjentów z PChN odpowiedzialną w dużym stopniu przedwczesnemu starzeniu się. Ponadto zmiany naczyniowe w przewlekłej mocznicie mają podobną patogenezę do obserwowanych u osób w wieku podeszłym. Ponieważ dzieci z PChN na ogół nie są narażone na inne czynniki ryzyka związane z trybem życia i towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi (otyłość, cukrzyca, nikotynizm), możliwe jest prześledzenie u nich naturalnej ewolucji choroby oraz opisanie mechanizmów prowadzących do postępującego zwiększenia sztywności naczyń i zwapnień zastawkowych.

Problem kardiomiopatii mocznicowej oraz leczenia renoprotekcyjnego był tematem grantu Unii Europejskiej „ESCAPE” realizowanego w 32 ośrodkach nefrologii dziecięcej w Europie. Kontynuacją grantu ESCAPE jest grant 4C (Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease), w ramach którego przez ponad 3 lata obserwowane będą zmiany sercowo-naczyniowe u dzieci z PChN i efekty różnych interwencji leczniczych, oraz grant ESCAPE II, w ramach którego oceniana jest skuteczność renoprotekcyjna połączenia IKA z ARB (ramipryl + telmisartan) w porównaniu z terapią opartą na IKA. Końcowe wyniki grantu ESCAPE zostaną opublikowane w tym roku.

Odrębnym zagadnieniem od omówionego powyżej jest ryzyko sercowo-naczyniowe u dzieci z przewlekłymi nefropatiami, u których nie dochodzi do zmniejszenia przesączania kłębuszkowego i postępującej PChN w wieku dziecięcym, oraz steroidooporny lub steroidozależny zespół nerczycowy (ZN). Głównymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego jest wówczas nadciśnienie tętnicze, które może towarzyszyć niektórym przewlekłym nefropatiami

(np. nefropatia refluksowa, przewlekłe glomerulopatie) oraz zaburzenia metaboliczne (dyslipidemia) w przebiegu zespołu nerczycowego. Tzw. nefropatia refluksowa jest główną przyczyną nadciśnienia tętniczego u dzieci przed okresem dojrzewania.¹⁹ Badania ostatnich dwóch dekad wykazały, że w dużej części przypadków, tzw. bliźni są elementami dysplastycznej tkanki, a choroba ma charakter wrodzony i nie jest związana bezpośrednio z zakażeniem układu moczowego. W takim ujęciu

nefropatia refluksowa stanowi element zespołu CAKUT (*congenital anomalies of kidney and the urinary tract*). U tych dzieci, u których zachowana jest odpowiednia liczba nefronów, aż do wieku dorosłego może nie dojść do postępującej PChN, a dominującym objawem klinicznym może być tylko nadciśnienie tętnicze, na ogół bez typowych zaburzeń metabolicznych towarzyszących nadciśnieniu pierwotnemu i związanych z w pełni lub częściowo wyrażonym zespołem metabolicznym. Nadciśnienie

tętnicze w przebiegu nefropatii refluksowej ma charakter wysokoreninowy, a lekami z wyboru są leki blokujące układ renina-angiotensyna. Warto podkreślić, że u niektórych pacjentów z bliźnowaniem nerek nadciśnienie tętnicze może rozwinąć się dopiero w wieku dorosłym. Istotnym klinicznie problemem jest również zaostrzenie lub ujawnienie się nadciśnienia w przebiegu nefropatii refluksowej u kobiet w ciąży.

Zaburzenia spowodowane maszynymi stratami białka z moczem powodują

dyslipidemię nerczycową z hipercholesterolemią i wysokimi stężeniami cholesterolu LDL. O ile przemijające zaburzenia lipidowe obserwowane nawet w ciężko przebiegającym steroidowrażliwym ZN nie powodują trwałego uszkodzenia naczyń, to u dzieci ze steroidoopornym lub steroidozależnym ZN dochodzi do wczesnego rozwoju miażdżycy tętnic. W tych przypadkach konieczne jest wczesne zastosowanie statyn.

Ponieważ PChN charakteryzuje się stosunkowo wolnym i wieloletnim prze-

biegiem, istotne jest zarówno wczesne rozpoznanie, jak i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. Sukces medyczny, jakim jest poprawa wyników leczenia PChN oraz długoletnie przeżycie dzieci leczonych nerkozastępczo, jest jednak wyzwaniem dla lekarzy, którzy przejmują opiekę nad młodymi dorosłymi kierowanymi z ośrodków pediatrycznych.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl

Niedostateczna aktywność fizyczna jako czynnik ryzyka chorób serca i naczyń u dzieci i młodzieży



Dr hab. n. med.
Wojciech Drygas

Zakład Epidemiologii,
Prewencji Chorób Układu
Krzążenia i Promocji Zdrowia,
Instytut Kardiologii w Warszawie

Zakład Medycyny Zapobiegawczej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Niedostateczny poziom aktywności fizycznej jest uznanym czynnikiem ryzyka chorób serca i naczyń, a także wielu innych chorób przewlekłych u osób dorosłych. Eksperti WHO szacują, że w skali globalnej prawie 2 miliony zgonów rocznie należy przypisać temu właśnie, ciągle niedocenianemu czynnikowi ryzyka. Wiadomo także, że regularny trening fizyczny o odpowiedniej intensywności i czasie trwania może korzystnie modyfikować wiele czynników ryzyka. U osób aktywnych fizycznie ryzyko choroby niedokrwiennej serca (ChNS) czy udaru mózgu jest o ok. 30–50% niższe. Korzystne działanie ćwiczeń fizycznych w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób serca i naczyń przedstawiono w sposób szczegółowy w jednym z poprzednich biuletynów Polskiego Forum Profilaktyki (Forum Profilaktyki 12/2008).

Nie ma najmniejszych wątpliwości, że działania związane z promocją zdrowia i prewencją chorób cywilizacyjnych

muszą być podejmowane jak najwcześniej.^{1,2} Liczne badania opublikowane niedawno w Polsce, a także w innych krajach europejskich, USA czy Kanadzie, wskazują na niepokojąco dużą częstość występowania czynników ryzyka u dzieci i młodzieży. Dotyczy to szczególnie otyłości, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych. W wielu krajach najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka jest niedostateczny poziom aktywności fizycznej (siedzący styl życia). Autorzy kanadyjscy wskazują że ok. 50% dzieci występuje przynajmniej jeden czynnik ryzyka ChNS, zaś w USA ok. 47% dzieci i młodzieży przynajmniej jeden czynnik zespołu metabolicznego.³ Najważniejszą (obok nieprawidłowego sposobu odżywiania) przyczyną epidemii otyłości w wielu krajach jest niedostateczna aktywność fizyczna oraz spędzanie zbyt dużej ilości czasu przed ekranem telewizora czy komputera. Amerykanie oszacowali, że przeciętny uczeń spędza w szkole do 18. roku życia ok. 14000 godzin, zaś przed ekranem telewizora... 16000 godzin.

Aktywność fizyczna jest bardzo ważnym czynnikiem kształtującym profil czynników zagrożenia chorobami serca i naczyń. U dziewcząt i chłopców o niskim poziomie aktywności fizycznej obserwuje się większą częstość nadwagi i otyłości, zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, nadciśnienia tętniczego oraz psychospołecznych czynników ryzyka.⁴ Wysoki poziom wydolności fizycznej, będący zazwyczaj skutkiem systematycznych ćwiczeń fizycznych (uprawiania sportu), jest z kolei istotnym czynnikiem w promocji zdrowia i profilaktyce chorób cywilizacyjnych.

Bardzo ważnym z punktu widzenia prewencji chorób serca i naczyń jest pozytywny wpływ systematycznych ćwiczeń na czynność śródbłonna – tego typu efekt obserwowano zarówno u dzieci zdrowych, jak i z podwyższonym poziomem czynników ryzyka.⁵ Regularna aktywność fizyczna u dzieci i młodzieży, niezależnie od korzystnego wpływu na wymienione uprzednio czynniki ryzyka, ma kapitalne znaczenie w kształtowaniu sprawności fizycznej, prawidłowym rozwoju tkanki mięśniowej i kostnej (m.in. profilaktyka osteoporozy) oraz wywiera korzystny wpływ na sferę psychoemocjonalną i relacje społeczne dzieci i młodzieży. Wydaje się, że znaczenie regularnych ćwiczeń w przeciwdziałaniu agresji, umiejętności radzenia sobie ze stresem, kształtowaniu nastroju i wysokiej oceny własnej osoby, a także w przeciwdziałaniu depresji jest ciągle zbyt mało znane i doceniane przez pedagogów, rodziców i... lekarzy.

Wielu autorów podkreśla, że wyrobienie nawyku systematycznych ćwiczeń fizycznych u dzieci i młodzieży jest bardzo ważne ze względu na zjawisko kształtowania i utrwalania w tym okresie życia pozytywnych zachowań zdrowotnych. Dzieci aktywne fizycznie mają znacznie większą szansę bycia aktywnymi w wieku dorosłym, podobnie dzieci i młodzież o „siedzącym” stylu życia najczęściej pozostają mało aktywnymi osobami dorosłymi. To opisywane często zjawisko „trackingu” dotyczy nie tylko poziomu aktywności fizycznej, ale także występowania niektórych czynników ryzyka m.in. otyłości, nadciśnienia tętniczego czy zaburzeń lipidowych.⁶

Większość ekspertów i towarzyszt naukowych zaleca jako niezbędną dawkę dla prawidłowego rozwoju fizycznego, psychicznego i pozytywnego kształtowania zdrowia codzienne ćwiczenia o umiarko-

wanej i dużej intensywności, trwające łącznie minimum 60 minut. Niestety, ta dawka wysiłku fizycznego jest z różnych powodów nieosiągalna dla większości współczesnych dzieci i młodzieży. Wskazują na to systematyczne reprezentatywne badania dzieci i młodzieży europejskiej prowadzone w latach 1990–2006 w ramach programu Health Behaviour of School Children (HBSC) w 38 krajach, także w Polsce (B. Wojnarowska i J. Mazur). Najnowsze badania własne przeprowadzone w ramach programu POLKARD Media Junior w latach 2006–2008 (W. Drygas, Z. Słońska i wsp.) wskazują, że jedynie ok. 10% dzieci i młodzieży w wieku 11–16 lat w Polsce uprawia ćwiczenia fizyczne codziennie, zaś ok. 66% cztery lub pięć razy tygodniowo, zazwyczaj w ramach obowiązkowych zajęć wychowania fizycznego w szkole. Niestety ok. 20–30% dzieci i młodzieży w naszym kraju wykazuje zdecydowanie zbyt niski poziom aktywności fizycznej, który (szczególnie wśród dziewcząt) wyraźnie obniża się z wiekiem.⁷ Z drugiej strony wiadomo, że w dni powszednie dzieci i młodzież spędzają przeciętnie ok. 3–4 godzin przed ekranem komputera lub telewizora, zaś w dni wolne ok. 5–6 godzin. Ta dysproporcja jest alarmująca i sygnalizowana jako poważny problem zdrowotny w wielu krajach.

Istnieją przekonujące dowody, iż poziom aktywności fizycznej dzieci i młodzieży można zwiększyć, wskazując na pozytywne efekty systematycznej aktywności fizycznej u dzieci i młodzieży istotne w prewencji chorób serca i naczyń.⁸ W ciągu ostatnich 15 lat opublikowano liczne prace wskazujące na możliwość korzystnej modyfikacji zarówno poziomu aktywności fizycznej, sprawności i wydolności fizycznej, jak i korzystnej modyfikacji zawartości

tkanki tłuszczowej, czy poziomu cholesterolu. Efekty takie obserwowano między innymi w dużych badaniach interwencyjnych prowadzonych w szkołach angielskich, amerykańskich i kanadyjskich.^{3,8,9}

Należy z zadowoleniem stwierdzić, że problem aktywności fizycznej dzieci i młodzieży jest coraz bardziej doceniany także w naszym kraju. Średni wymiar tygodniowy obowiązkowych zajęć wychowania fizycznego w szkole (180 minut tygodniowo) plasuje nas obecnie w czołówce wśród krajów Unii Europejskiej (wg J. Pośpiech 2006). Programy edukacyjne i interwencyjne realizowane w ramach Programu POLKARD finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia, m.in. Polkard Media „Pamiętaj o Sercu” (www.pamietajosercu.pl, www.graoserce.pl), Polski Projekt 400 Miast, Szansa dla Młodego Serca (SMS) czy Program „Trzymaj Formę” pod patronatem Głównego Inspektora Sanitarnego, to wybrane przykłady działań zmierzających do zwiększenia wiedzy i poprawy poziomu aktywności fizycznej wśród najmłodszych mieszkańców naszego kraju.¹⁰ Coraz lepsza baza sportowa (m.in. cenna inicjatywa budowy 1000 obiektów sportowych – Program ORLIKI) i większa wiedza na temat korzyści wynikających z ćwiczeń u dzieci i młodzieży powinny zapobiec pogłębianiu się zjawiska hipokinezji i siedzącego stylu życia dzieci i młodzieży w Polsce.

Lekarze (nie tylko pediatrzy) powinni zwracać większą uwagę na poziom aktywności fizycznej dzieci i młodzieży i zachęcać do systematycznych ćwiczeń i uprawiania sportu. Ewidentnym błędem w sztuce lekarskiej jest udzielanie długoterminowych zwolnień z zajęć wychowania fizycznego w szkole bez poważnego uzasadnienia lub z błahych powodów zdrowotnych, często pod presją rodziców i opiekunów.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl

Przewlekłe zapalne choroby reumatyczne jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u dzieci



Dr hab. n. med.
Elżbieta Smolewska

Klinika Kardiologii Dziecięcej II
Katedry Pediatrii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi

Wiele danych wskazuje, że rozwój miażdżycy naczyń rozpoczyna się już w dzieciństwie i wiąże się ściśle z występowaniem różnych czynników ryzyka rozwoju tego procesu.^{1–11} U większości dzieci zaawansowanie zmian w strukturze naczyń jest jednak niewielkie, a ich progresja powolna. Postępowanie terapeutyczne polega głównie na działaniach prewencyjnych w postaci naciśku na prowadzenie zdrowego stylu życia oraz zmiany w złych nawykach żywieniowych lub dotyczących codziennej aktywności fizycznej.^{12,13}

Z drugiej strony, istnieją pewne choroby wieku rozwojowego skojarzone z dramatycznym przyspieszeniem rozwoju miażdżycy naczyń, która

manifestuje się klinicznie epizodami wieńcowymi już w dzieciństwie lub we wczesnym okresie dojrzałości. Należy wymienić tutaj hipercholesterolemię rodzinną z podwyższeniem stężenia frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL), dziedziczną autosomalnie dominującą. Szczególnie ciężki jest przebieg postaci homozygotycznej; choroba powoduje rozwój miażdżycy w wieku dziecięcym, manifestujący się już w pierwszej dekadzie życia.¹⁴ Do innych chorób skojarzonych z wysokim ryzykiem rozwojem miażdżycy u dzieci należą: cukrzyca typu 1 i 2, przewlekłe choroby nerek, nowotwory czy wrodzone wady serca.

Ważną grupę schorzeń prowadzących do przedwczesnej miażdżycy stanowią także choroby zapalne o podłożu autoimmunologicznym. Jedną z nich jest choroba Kawasaki. Jest to ostre, samoograniczające się zapalenie naczyń o podłożu autoimmunologicznym, występujące u niemowląt i małych dzieci. Epizody wieńcowe występują bardzo wcześnie w przebiegu rozwoju zmian naczyniowych, polegających na powstawianiu tętniaków lub rozszerzenia (ektazji) naczyń wieńcowych. Dochodzi do nich nawet u jednej czwartej chorych dzieci, a ich kliniczną manifestacją są objawy choroby wieńcowej, zawału serca czy nagła śmierć

sercowa.^{15,16} W USA obecnie choroba Kawasaki jest najczęstszą przyczyną nabytych wad serca u dzieci.¹⁷ Leczenie tego schorzenia polega na próbach ograniczania zapalenia, z możliwie jak najwcześniejszym podaniem wysokich dawek immunoglobulin, oraz zapobieganiu zakrzepicy naczyń wieńcowych. Zgodnie z wytycznymi American Heart Association choroba Kawasaki z obecnością przetrwałych tętniaków naczyń wieńcowych stanowi czynnik wysokiego ryzyka rozwoju choroby wieńcowej u dzieci.¹⁸

Z epidemiologicznego punktu widzenia ważniejszym problemem są potencjalne powikłania miażdżycowe u dzieci chorych na układowe zapalne choroby tkanki łącznej (UZChTL), takie jak toczeń układowy (TU) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS). Zwiększone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych jest dobrze udokumentowane^{19,20} u dorosłych chorych na TU oraz reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). U kobiet z TU w wieku 35–44 lat ryzyko zawału serca jest 50-krotnie wyższe niż u zdrowych rówieśniczek. U chorych na RZS powikłania naczyniowo-sercowe są najczęstszą przyczyną śmierci; występują one do czterech razy częściej niż u osób zdrowych.^{21,22} Należy podkreślić, że powikłania te nie korelują z występowaniem klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej.

Dzieci stanowią do jednej piątej chorych na TU.²³ Przynajmniej u połowy

młodych pacjentów z MIZS aktywny proces zapalny trwa nadal w okresie po osiągnięciu dojrzałości.²⁴ Dane na temat potencjalnych ategennych powikłań UZChTL rozwijających się w dzieciństwie są mniej jednoznaczne. W różnych badaniach wskazywano na wzrost markerów miażdżycy, bez obecności ewidentnych objawów klinicznych zarówno u młodych dorosłych chorych na RZS, jak i na TU.^{25,26} W badaniu Gazarian i wsp.²⁷ dotyczącym niewielkiej grupy dzieci (n = 31) z TU zaburzenia krążenia wieńcowego stwierdzono u 16% pacjentów. Dane te, w połączeniu z wiedzą na temat miażdżycowych powikłań układowych chorób tkanki łącznej u dorosłych, pośrednio wskazują na wczesny rozwój tego procesu u dzieci chorych i jego przyspieszanie się w kolejnych latach trwania choroby. Według kryteriów przedstawionych przez American Heart Association obecność przewlekłej choroby zapalnej (MIZS lub TU) stanowi czynnik umiarkowanego ryzyka rozwoju miażdżycy u dzieci, tak samo jak choroby Kawasaki z regresją tętniaków naczyń wieńcowych.¹⁸

Przyspieszony rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego w przebiegu UZChTL jest prawdopodobnie związany z przewlekłym stanem zapalnym w obrębie naczyń krwionośnych. Prowadzi on do aktywacji komórek śródbłonna oraz indukuje wzrost ekspresji molekuł adhezyjnych, produkcji cytokin i zwiększoną ekspresję cząstek MHC klasy II na powierzchni komórek

zapalnych.^{28,29} Ponadto, przedwczesne niszczenie (*immunosenescence*) czy przyspieszone starzenie układu immunologicznego cechujące UZChTL^{30,31} może prowadzić do wczesnej produkcji autooprzeciwciał, takich jak: czynnik reumatoidalny (RF), przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA), antyfosfolipidowych (a-pL) czy przeciwciała antycytrulinowych (anty-CCP), dodatkowo zaburzających funkcje komórek śródbłonna.³² Należy podkreślić, że glikokortykosteroidy stosowane w leczeniu przewlekłych zapalnych chorób reumatycznych wpływają na zmianę profilu lipidowego, rozwój nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i otyłości, zaliczanych do klasycznych czynników przyspieszających rozwój miażdżycy.³³

Reasumując, dzieci z przewlekłymi chorobami reumatycznymi stanowią grupę umiarkowanego ryzyka przedwczesnego rozwoju chorób sercowo-naczyniowego, co związane jest zarówno z przewlekłym procesem zapalnym, jak i współistnieniem klasycznych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy. Optymalizacja leczenia choroby podstawowej przez obniżenie jej aktywności, rygorystyczne monitorowanie klasycznych czynników ryzyka powstawania miażdżycy, propagowanie zdrowego stylu życia, interwencja farmakologiczna w uzasadnionych przypadkach mogą istotnie wpłynąć na spowolnienie procesu aterogenezy w tej grupie pacjentów.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl

Profilaktyka miażdżycy u dzieci po transplantacji serca

Prof. dr hab. n. med.

Jacek Białkowski

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze; Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii

Pomimo dynamicznego rozwoju przeszczepień serca u dzieci, po transplantacji choroba naczyń wieńcowych (TACD), obok chorób nowotworowych, jest główną przyczyną późnej śmiertelności, stanowiąc 20–30% przyczyn zgonów w tym przedziale wiekowym. Histologicznie narastające z upływem czasu zmiany w naczyniach wieńcowych u dzieci po przeszczepieniu serca są podobne, jak u dorosłych po transplantacji. Ich charakter znacząco się różni od typowych zmian miażdżycowych.

Angiograficznie zajęte tętnice wieńcowe demonstrują rozlane, koncentryczne zwężenia wzdłuż całej ich długości. Na podstawie badania angiograficznego i wewnątrznacyniowego badania ultrasonograficznego (IVUS) 74% dzieci po transplantacji serca ma cechy TACD. Natomiast w badaniu histopatologicznym pośmiertnym aż u 94% dzieci stwierdza się cechy wspomnianej wyżej waskulopatii.

Pahl i współpracownicy przeanalizowali angiografie 751 pacjentów,

u których transplantacje serca przeprowadzono w różnych przedziałach wiekowych (w wieku od niemowlęcego do 17. roku życia). Przeszczepy były wykonywane w latach 1993–2001 w 20 różnych ośrodkach. Na podstawie tej analizy stwierdzono, że nieprawidłowy obraz naczyń wieńcowych w 1., 3. i 5. roku występował odpowiednio u 2%, 9% i 17% pacjentów. Pełnoobjawowa choroba naczyń wieńcowych rozwinęła się jednak tylko u 6% dzieci po 5 latach po transplantacji. U dorosłych zmiany takie stwierdzano odpowiednio u 15%.

Choroba tętnic wieńcowych rozwija się podstępnie, bezobjawowo. Patogeneza TACD jest złożona i nadal do końca niezrozumiała. Wymienić należy kilka czynników prawdopodobnie odpowiedzialnych za jej powstanie; są to: płeć męska, nieprzeżycie reżimu immunosupresyjnego (skutkujące odrzucaniem komórkowym), reinfekcja wirusem cytomegalii oraz hiperlipidemia. Tę ostatnią stwierdza się u 60% dorosłych i 40% dzieci w pierwszym roku po przeszczepieniu serca. Udokumentowano iż zwiększone stężenie triglicerydów koreluje z TACD u dzieci.

Terapia zmniejszająca stężenie lipidów z użyciem statyn prowadzi do zmniejszenia stężenia całkowitego cholesterolu i LDL-cholesterolu i prawdopodobnie zmniejszenia czę-

stości występowania tego powikłania zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Powszechnie uważa się, że największe korzyści przynosi zastosowanie statyn już bezpośrednio po wykonanym przeszczepieniu serca.

Po transplantacji rozwój otyłości jest powszechnym zjawiskiem wynikającym z intensywności i długiego czasu stosowania steroidoterapii. BMI jest silnym czynnikiem prognozującym TACD. Innym ważnym czynnikiem może być immunosupresja za pomocą cyklosporyny i takrolimusu. Może prowadzić ona do rozwoju nadciśnienia tętniczego i dysfunkcji nerek. Po 3 latach po transplantacji 35% pacjentów pediatrycznych wymaga leczenia hipotensyjnego. Oba czynniki – nadciśnienie tętnicze i niewydolność nerek – są znanymi czynnikami rozwoju miażdżycy.

Kolejnym czynnikiem, mającym wpływ na rozwój waskulopatii wieńcowej, jest wystąpienie hiperlipidemii. U około 2% dzieci poddanych transplantacji rozwija się cukrzyca. Innym zaburzeniem metabolicznym po OHT jest hiperhomocysteinemia. Stwierdzono ją często u dorosłych, którzy demonstrują objawy TACD.

Profilaktyka rozwoju TACD obejmuje:

- redukcję poziomu LDL-cholesterolu (choć nie ma wytycznych dotyczących leczenia hiperlipidemii u dzieci, zalecane jest włączenie do leczenia statyny we wczesnym okresie po transplantacji)

- optymalizacja leczenia immunosupresyjnego (celem zminimalizowania epizodów odrzucania komórkowego)
- leczenie infekcji CMV (zastosowanie gancyklowiru i globulin)
- kontrola ciśnienia tętniczego (jego pomiary wg ustalonych standardów, zależności od płci i wieku). Wartości ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowe powyżej 95. percentyla wymagają leczenia hipotensyjnego.
- kontrola glikemii

Ocena stanu naczyń wieńcowych przeszczepionego serca, obejmuje wykonanie angiografii co 6–12 miesięcy, z możliwością wewnątrznacyniowego badania ultrasonograficznego (IVUS).

Próba dobutaminowa i testy wysiłkowe z wizualizacją perfuzji mięśnia sercowego są stosowane jako badania przesiewowe w ocenie ryzyka rozwoju TACD.

Ogromne znaczenie w profilaktyce rozwoju choroby naczyń wieńcowych ma: kontrola masy ciała, stosowanie odpowiedniej diety ubogotłuszczowej i zawierającej rozpuszczalny w wodzie błonnik.

Tłuszcze powinny stanowić poniżej 30% zapotrzebowania kalorycznego (w tym poniżej 10% tłuszcze nasycone).

Ocena BMI w zależności od wieku i płci.

Pacjentom z BMI powyżej 95. percentyla zaleca się redukcję ilości spożywanych kalorii, przez 6 miesięcy oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Jeśli po 6 miesiącach nie następuje oczeki-

wane zmniejszenie masy ciała, przygotowuje się indywidualne programy dotyczące redukcji masy ciała i ćwiczeń w zależności od wydolności fizycznej pacjenta.

U pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju TACD zaleca się:

- BMI <85. percentyla w zależności od wieku i płci
- ciśnienie tętnicze <90. percentyla w zależności od wieku i płci
- stężenie LDL-cholesterolu <130 mg/dl
- glikemię na czczo <100 mg/dl, HbA1c <7%
- modyfikację stylu życia (zwiększenie aktywności fizycznej) jako prewencję zdarzeń sercowo-naczyniowych
- leczenie chorób współistniejących (niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze).

Rewaskularyzacja chirurgiczna i angioplastyka wieńcowa są powszechnie stosowanymi metodami leczenia zwężenia naczyń wieńcowych w przeszczepionym sercu. Jednak po krótkim czasie często dochodzi do restenoz, co decyduje o złym rokowaniu co do dalszego przeżycia dzieci po transplantacji. Powstałe zmiany w naczyniach wieńcowych mają charakter nieodwracalny, a jedyną skuteczną metodą leczenia pozostaje retransplantacja serca ze znanym ograniczeniem dawców i potencjalna możliwość rozwoju kolejnej TACD w przeszczepionym sercu.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl

Stan po leczeniu przeciwnowotworowym u dzieci jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych



Prof. dr hab. n. med.

Alicja Chybicka

Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu
Prezes ZG Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego

Nowotwory występujące w dzieciństwie są chorobą groźną nie tylko dlatego, że są pierwszą przyczyną zgonów wśród chorób wieku dziecięcego, ale też dlatego, że sama choroba, jak i jej leczenie mogą pozostawić odległe uszkodzenia w różnych narządach, w tym także w układzie krążenia. W populacji wie-

ku rozwojowego na nowotwory chorują dzieci począwszy od noworodka poprzez niemowlę, małe dziecko, a skończywszy na osiemnastolatku. W Polsce na nowotwór złośliwy rocznie zachorowuje około 1200 dzieci. Przeważająca część nowotworów u dzieci stała się uleczalna w ponad 80% przypadków. **Ważne jest, aby każdy pacjent wyleczony z nowotworu w dzieciństwie (obecnie na każdy tysiąc osób w wieku 20 lat przypada jeden taki człowiek) był jednostką w pełni zdrową z prawidłowo funkcjonującym układem krążenia.** W wykonanych w USA badaniach wykazano, że u 62,3% osób po przebytej w dzieciństwie chorobie nowotworowej występują choroby przewlekłe, z czego u 27,5% są to choroby zagrażające życiu. U tych osób ryzyko względne wystąpienia zastoinowej niewydolności serca wynosiło 15,1 zaś choroby wieńcowej 10,4. Opisywano u nich kardiomiopatię, nieujawnione klinicznie zaburzenia czynności lewej

komory serca, wady zastawek, choroby osierdza oraz zaburzenia rytmu.^{2,3}

Ocenia się, że kardiotoxyczna może być współczesna kompleksowa terapia nowotworów u dzieci, która obejmuje chemioterapię, radioterapię oraz megaterapię z przeszczepieniem komórek hematopoezycznych. W chemioterapii do leków najwyższej kardiotoxyczności należą antracykliny (doksorubicyna, daunorubicyna, mitoksantron, epirubicyna i idarubicyna). Łączą się one z kardioli-piną błony wewnętrznej mitochondriów i uszkadzają funkcje enzymów, głównie oksydazę cytochromu C, co prowadzi do wyczerpania zapasów trifosforanu adenozy (ATP) i fosfokreatyny oraz zmniejszenia kurczliwości mięśnia sercowego. Antaracykliny zwiększają powstawanie reaktywnych form tlenu w wyniku redukcji tlenu cząsteczkowego do rodnika nadtlenu i hydroksylowego na drodze enzymatycznej, przy udziale NADH i dehydrogenazy flawoproteinowej i w obecności jonów żelaza. Ryzyko uszkodzenia serca zależy od skumulowanej dawki antracyklin (>500 mg/m²). W osłonie leczenia antracyklinami można stosować i stosuje się w niektórych protokołach dekstra-

zosan (cardioksan) pochłaniający wolne rodniki tlenowe.⁴ Kardiotoxyczne są też inne cytotatyki, które mogą powodować następujące powikłania:

- nekrozę krwotocznej błony sercowej oraz zmiany w EKG (cyklofosfamid, cytoksan i ifosfamid)
- niedotlenienie mięśnia sercowego (cisplatyna)
- zapalenie osierdza i arytmie (cytarabina)
- zawał serca (winkrystyna).

Na szczęście rutynowa przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego i w czasie 2–3 letniego okresu jego prowadzenia stała się nowoczesna diagnostyka kardiologiczna, która obejmuje: badanie EKG, echokardiografię (USG przepływową serca), badanie radioizotopowe, ocenę markerów biochemicznych: troponiny T i I, peptydów natriuretycznych: mózgowego (BNP) i przedsionkowego (ANP), a w uzasadnionych przypadkach także biopsję mięśnia sercowego.

Zaburzenia kardiologiczne mogą być także skutkiem radioterapii obejmującej klatkę piersiową, a w szczególności śródpiersie. Radioterapia może uszkodzić śródbłonek naczyń wieńcowych.⁵

Ważne jest, aby dzieci po leczeniu choroby nowotworowej i ukończeniu 18. roku życia znalazły opiekę u internistów i kardiologów, którzy będą kontynuować rozpoczęte przez pediatrów leczenie, a także odpowiednio szybko wykryją uszkodzenie układu krążenia, będące skutkiem przebytej choroby nowotworowej w dzieciństwie. Dzieci te powinny prowadzić zdrowy tryb życia: jeść dużo warzyw i owoców, a niewiele tłuszczów zwierzęcych i czerwonego mięsa, uprawiać regularne ćwiczenia fizyczne, nie dopuszczać do nadwagi, nie palić tytoniu, nie pić nadmiernych ilości alkoholu.

Podsumowując: uzyskany w ostatnich latach znaczący postęp w leczeniu nowotworów u dzieci, wyrażający się zwiększeniem odsetka uzyskiwanych remisji całkowitych i większą liczbą trwałych wyleczeń, musi iść w parze ze zmniejszeniem liczby powikłań kardiologicznych tak, aby chore dziecko po wyzdrowieniu z nowotworu mogło prowadzić zdrowe, długie i szczęśliwe życie jako dorosły człowiek.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl

Kampanie edukacyjne na rzecz promocji zdrowia dzieci i młodzieży w Polsce



Prof. dr hab. n. farm.

Marek Naruszewicz

Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą
Kierownik Programu Szansa dla Młodego Serca (SMS)

Realizowany w latach 1977–2007 program pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, obejmujący populację Finlandii, wykazał dużą skuteczność w zmniejszeniu umieralności zarówno z przyczyn kardiologicznych, jak i ogólnych. Niespotykany dotąd w historii medycyny wynik działań profilaktycznych, tj. zmniejszenia umieralności o 80%, spowodował przyjęcie przez Unię Europejską w 2008 roku Europejskiej Deklaracji na Rzecz Zdrowia

Serca. Po raz pierwszy w tej deklaracji podkreślono w artykule 6., że proces modyfikacji czynników ryzyka powinien rozpocząć się już w dzieciństwie. Wynika to z faktu pozytywnych doświadczeń z kampanii i programów edukacyjnych dla dzieci i młodzieży przeprowadzonych w krajach skandynawskich, tj. The Oslo Youth Study i North Karelia Youth Project. Głównym założeniem tych programów była walka z paleniem tytoniu oraz zmiana sposobu żywienia, głównie przez poprawę jakości posiłków, które młodzież otrzymuje obligatoryjnie w szkole.

W Polsce do roku 2003 nie funkcjonowały regularnie prowadzone programy edukacyjne związane z profilaktyką chorób układu sercowo-naczyniowego skierowane do dzieci i młodzieży. Jednak dzięki staraniom Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD powstał projekt pilotażowy dla szkół podstawowych i gimnazjalnych pod nazwą Szansa dla Młodego Serca (w skrócie SMS). W ramach programu pilotażowego powstały materiały edukacyjne dla uczniów w postaci sześciu ilustrowanych rysunkami o charakterze komiksowym broszur, portal internetowy, program

multimedialny na płycie CD dla nauczycieli oraz książeczka dla rodziców. Tytuły broszur odpowiadały tematyce lekcji prowadzonych przez przeszkolonych wcześniej przez zespół fachowców nauczycieli i były zatytułowane: *Tajemnice Twojego serca, Co Twoje serce kocha, a czego nie nosi?, Myślę „nie”, mówię „nie”, Czy możesz pomóc sercom całej rodziny?, Co jeść – sercowe rozterki i Jak zapobiegać nadciśnieniu.*

Jednym z wyróżników projektu było oparcie programu edukacyjnego o portal internetowy www.sms.edu.pl. Zawierał on zarówno ogólnodostępne strony przybliżające informacje związane z profilaktyką chorób sercowo-naczyniowych, jak i dostępne jedynie po zalogowaniu strony adresowane do nauczycieli oraz uczniów uczestniczących w projekcie.

Nauczyciele, po utworzeniu w portalu konta szkoły, umożliwiali uczniom stworzenie indywidualnych anonimowych kont, a także uzyskiwali możliwość śledzenia ich postępów w zapoznawaniu się z kolejnymi zagadnieniami. Uczniowie, po pierwszym zalogowaniu się, rozwijali test wiedzy i uzyskiwali dostęp do materiałów multimedialnych z tematów odpowiadających zajęciom realizowanym w szkole. Przy ich pomocy mogli samodzielnie poszerzać i utrwalac wiadomości zdobyte na lekcjach. Po zapoznaniu się z całym materiałem

uzyskiwali dostęp do testu kończącego program edukacyjny.

Przed rozpoczęciem zajęć edukacyjnych wszyscy uczniowie rozwiązywali zamieszczony na stronie internetowej test wiedzy, sprawdzający ich orientację w tematach poruszanych później na zajęciach. Ponowny test odbywał się po zakończeniu cyklu zajęć edukacyjnych. Porównanie wyników uczniów uzyskanych w obu pomiarach pozwoliło ocenić skuteczność programu.

Po pozytywnej ocenie programu pilotażowego w kilku szkołach na terenie całego kraju dalsza realizacja projektu SMS nastąpiła w ramach POLKARD-u w latach 2006–2008 i objęła łącznie 546 szkół podstawowych i ponad 14 tysięcy uczniów klas piątych. Przeszkolono jednocześnie na jednodniowych kursach ponad tysiąc nauczycieli ze wszystkich województw. SMS był realizowany głównie w małych miastach poniżej 8 tysięcy mieszkańców, równoległe do przeprowadzonego tam programu 400 Miast.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przeprowadzone przez nas testy po zakończeniu SMS wykazały istotną poprawę wiedzy z zakresu zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego oraz zwiększone zainteresowanie dzieci zagadnieniami, które służą wprowadzeniu ich do życia własnej rodziny.

Oddziaływanie poprzez dzieci na rodziców, które było jednym z celów projektu, jest również nie do przecenienia. Projekt SMS w pełni zrealizował zakładane cele, uzyskał pozytywne recenzje ze strony dzieci i nauczycieli, dlatego wydaje się, że jego realizacja powinna zostać wdrożona we wszystkich szkołach na terenie całego kraju. Obecnie projekt SMS został przekazany do Ministerstwa Edukacji Narodowej i oczekuje na dalsze decyzje dotyczące jego przyszłości.

Realizatorami Projektu SMS byli: Marek Naruszewicz, Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska, Jan Tyłka, Krzysztof Narkiewicz, Radosław Szczępek oraz PBS Medical NZOZ. W latach 2006–2008 równoległe do SMS uruchomiony dodatkowo portal internetowy dla dzieci i młodzieży w ramach programu POLKARD Media Junior, którego koordynatorem był Wojciech Drygas z Instytutu Kardiologii w Warszawie. W portalu www.groserce.pl, który w atrakcyjny sposób zapoznawał dzieci z rolą aktywności fizycznej w zachowaniu zdrowia, można także uzyskać wiedzę na temat żywienia, jak i innych aspektów profilaktyki kardiologicznej.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl

Podstawowe zasady prawidłowego żywienia dzieci



dr n. med. Dorota Szostak-Węgierek

Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, Instytut Medycyny Społecznej WUM

Zasady prawidłowego żywienia dzieci niewiele różnią się od zasad prawidłowego żywienia osób dorosłych, opracowanych w Instytucie Żywności i Żywienia (ryc. 1). Niektóre z tych zaleceń w rozwojowym okresie życia nabierają jednak nieco innego znaczenia. Przestrzeganie ich już w dzieciństwie jest nie tylko istotnym warunkiem zdrowia w tym czasie, ale też kształtuje właściwe nawyki żywieniowe, które powinny być stosowane przez całe życie. Profilaktyka miażdżycy poprzez racjonalizację stylu życia powinna zaczynać się w wieku rozwojowym, ponieważ ta choroba dyskretnie rozwija się już od drugiej dekady życia.

1. Dbaj o różnorodność spożywanych produktów

Nie ma produktu spożywczego, który by zawierał wszystkie niezbędne składniki odżywcze w wystarczających ilościach. Dlatego mało urozmaicone pożywienie może być przyczyną niedoborów pokarmowych. Codziennie należy spożywać produkty zbożowe, mleczne, wysoko-białkowe (ryby, drób, chude mięso lub nasiona roślin strączkowych), warzywa i owoce, a także niewielką ilość tłuszczów roślinnych.

2. Strzeż się nadwagi i otyłości, bądź aktywny ruchowo

Nadwaga i otyłość leży u podłoża zespołu metabolicznego, do którego należą przede wszystkim zaburzenia gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz nadciśnienie tętnicze. W zapobieganiu tym zaburzeniom kluczową rolę odgrywa zbilansowanie spożycia energii, co można uzyskać poprzez ograniczenie jej spożycia i zwiększenie wydatkowania. Aktywność fizyczna, poza korzystnym wpływem na profil lipidowy, krzepliwość krwi, ciśnienie tętnicze, zwiększa także wrażliwość tkanek na insulinę, przez co jest bardzo skuteczną metodą zapobiegania cukrzycy typu 2.

W ostatnich dekadach zalecenie to nabiera u dzieci i młodzieży bardzo du-

żęgo znaczenia za względu na szybko rosnącą epidemię otyłości w tej grupie wiekowej.

3. Produkty zbożowe powinny być dla Ciebie głównym źródłem kalorii

Produkty zbożowe są podstawowym źródłem węglowodanów złożonych, które powinny być głównym źródłem energii w diecie. Dostarczają ponadto dużych ilości witaminy B1, niacyny, magnezu, żelaza, cynku, błonnika pokarmowego, a także znaczącej ilości białka. Pieczywo razowe jest zdecydowanie bogatsze w błonnik i mikroelementy niż pieczywo białe. Ta różnica może być nawet 2-krotna. Należy więc wybierać chleb pełnoziarnisty, graham, ograniczyć spożycie chleba białego, a bułki spożywać tylko sporadycznie. Bardzo wartościowe są również płatki owsiane i grube kasze, takie jak kasza gryczana. Produkty zbożowe trzeba spożywać w takiej ilości, by utrzymać masę ciała na prawidłowym poziomie.

4. Spożywaj codziennie 2-4 duże szklanki chudego mleka. Mleko można zastąpić jogurtem, kefirem a częściowo także serem

Mleko jest w diecie podstawowym źródłem wapnia. Odpowiednie spożycie tego pierwiastka, zwłaszcza w rozwojowym okresie życia, jest jedną z najważniejszych metod zapobiegania osteoporozie. Kluczową rolę w jej profilaktyce odgrywa bowiem osiągnięcie w młodym wieku optymalnej szczytowej masy kostnej. Dwie duże szklanki mleka lub napojów mlecznych (jogurt, kefir) u młodszych dzieci (do 9. roku życia) i 3-4 u starszych (od 10. roku życia), spożywane codziennie, prawie całkowicie pokrywają zapotrzebowanie na ten składnik.

Mleko i jego przetwory są również dobrym źródłem wysokowartościowego białka, a także witaminy B2 i B12. Zaleca się spożywanie chudych produktów mlecznych, bowiem cechujący się dużą zawartością nasyconych kwasów tłuszczowych (NKT) tłuszcz mleczny sprzyja rozwojowi miażdżycy tętnic. Po ukończeniu 2. roku życia zaleca się spożywanie mleka o niskiej zawartości tłuszczu. Należy pamiętać, że żółte sery, oprócz dużej ilości NKT, dostarczają także dużo soli.

5. Mięso spożywaj z umiarem

Mięso zajmuje ważne miejsce w żywieniu, gdyż jest dobrym źródłem bardzo wartościowego białka, witaminy B2, niacyny, cynku, a przede wszystkim łatwo przyswajalnego żelaza. Niedobór żelaza jest najczęstszą przyczyną niedokrwistości. Pomimo wielu zalet

produktów mięsnych, trzeba jednak podkreślić, że należy unikać spożycia dużych ich ilości, zwłaszcza tłustych gatunków, z powodu dużej zawartości NKT.

Zamiast mięsa 2-3 razy w tygodniu należy spożywać ryby. Preferowane są tłuste ryby morskie, zawierające kwasy tłuszczowe n-3, które odgrywają ważną rolę w profilaktyce chorób układu krążenia, schorzeń alergicznych, a ponadto wydają się odgrywać istotną rolę w rozwoju funkcji poznawczych u dzieci. Dużym problemem jest jednak często występujące chemiczne zanieczyszczenie ryb morskich, zwłaszcza śledzi i łososi pochodzących z Bałtyku. Słuszne wydaje się więc unikanie spożycia tych właśnie ryb przez dzieci i młodzież.

Polecane są ponadto nasiona roślin strączkowych – źródło wartościowego białka i wielu innych ważnych składników pokarmowych.

6. Spożywaj codziennie dużo warzyw i owoców

Duża ilość warzyw i owoców zapewni pokrycie zapotrzebowania na witaminę C, karotenoidy, foliany, składniki mineralne i błonnik. Ta grupa produktów dostarcza także dużej ilości flawonoidów. Witaminom i flawonoidom zawartym w warzywach i owocach przypisuje się działanie przeciwmiażdżycowe i przeciwnowotworowe. Witamina C poprawia przyswajanie żelaza. Ponadto potas – występujący obficie w warzywach i owocach – obniża ciśnienie krwi. Błonnik w nich zawarty nie tylko zapobiega zaparciom, ale także obniża stężenie cholesterolu w surowicy i poprawia tolerancję glukozy. Zapobiega także powstawaniu nowotworów jelita grubego.

Warzywa i owoce najlepiej jest spożywać w postaci surowej. Zdrowe są również mrożone, a także soki warzywne i owocowe.

7. Ograniczaj spożycie tłuszczów, w szczególności zwierzęcych, a także produktów zawierających dużo cholesterolu i izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych

Ograniczenie spożycia NKT zawartych w tłuszczach zwierzęcych, produktów obfitujących w cholesterol, a także w izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych, jest nieodzownym warunkiem profilaktyki miażdżycy. NKT podnoszą stężenie cholesterolu LDL w surowicy i zwiększają krzepliwość krwi. Produkty obfitujące w cholesterol (przede wszystkim podroby i jaja) również zwiększają stężenie cholesterolu LDL. Izomery trans zwiększają stężenie cholesterolu HDL w surowicy, a ponadto zwiększają oporność tkanek na insulinę i sprzyjają brzusznej dystrybucji tkanki tłuszczowej.

Duże ilości NKT znajdują się w maśle, smalcu, a także w tłustym mięsie,

tłustych wędlinach, tłustych produktach mlecznych, śmietanie, ciastach, czekoladzie, kremach, lodach, chipsach. Należy unikać spożycia tych produktów. Przygotowując mięso do spożycia, powinno się oddzielić widoczny tłuszcz. Do smarowania pieczywa najlepiej jest używać niewielkiej ilości miękkiej margaryny. Dotyczy to także dzieci. Twarde margaryny mogą zawierać znaczące ilości izomerów trans. Należy ponadto unikać spożycia potraw typu „fast food”, takich jak hamburgery, frytki, pizza, jak również zup w proszku, chipsów, a także przemysłowych wyrobów cukierniczych. Zawierają bowiem duże ilości tłuszczu zazwyczaj obfitującego w izomery trans. Ze względu na wysoką zawartość cholesterolu nie należy jeść więcej niż 2-3 jajek tygodniowo.

Spośród różnych technik kulinarnych godne polecenia jest gotowanie i pieczenie bez tłuszczu. Do gotowania, duszenia, czy ewentualnie smażenia potraw, polecany jest olej rzepakowy – tzn. olej typu kujawski czy uniwersalny – lub oliwa z oliwek. Zawierają one duże ilości jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, względnie odpornych na utlenianie pod wpływem podwyższonych temperatur. Oleje słonecznikowy, kukurydziany i sojowy, ze względu na dużą łatwość utleniania podczas obróbki termicznej, powinny być spożywane tylko na surowo, np. jako dodatek do surówek czy sałatek. Do tego celu może być także wykorzystywany olej rzepakowy.

8. Zachowaj umiar w spożyciu cukru i słodyczy

Unikanie cukru i słodyczy chroni przed próchnicą i ułatwia utrzymanie należnej masy ciała. Cukier nie dostarcza żadnych niezbędnych składników odżywczych, a jako bogate źródło energii wypiera z jadłospisu produkty zawierające te składniki. Trzeba także pamiętać, że wyroby cukiernicze dostarczają zazwyczaj dużych ilości tłuszczu, zazwyczaj zawierającego dużo NKT, a gotowe wyroby cukiernicze także izomery trans.

Należy podkreślić, że istotnym źródłem cukru w żywieniu wielu dzieci są napoje typu cola i słodzone soki owocowe. Dlatego ich spożycie powinno być ograniczane.

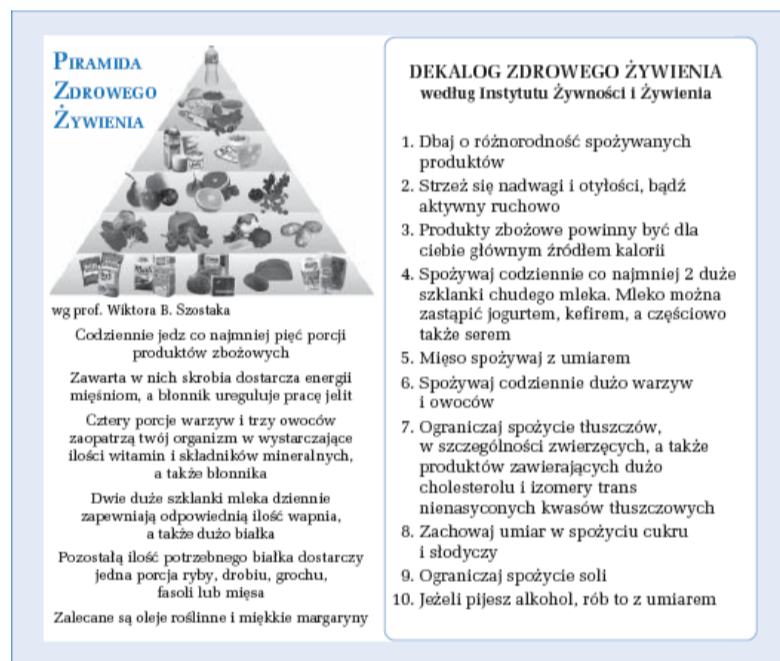
9. Ograniczaj spożycie soli

Sól podnosi ciśnienie krwi u wielu osób. Należy więc rezygnować z dosalania potraw przed spożyciem i ograniczać dodawanie soli w czasie gotowania. Należy wziąć pod uwagę, że dużo soli znajduje się w gotowych produktach, takich jak wędliny, sery i pieczywo. Warto podkreślić, że biała sól jest jednak podstawowym źródłem jodu. Do przyrządzania potraw nie należy więc stosować soli kamiennej (niejodowanej) ani słonych mieszanek przyprawowych.

10. Nie pij alkoholu

O ile u osób dorosłych, które nie mają do tego przeciwwskazań, spożycie umiarkowanych ilości alkoholu jest dopuszczalne, u dzieci alkohol powinien być całkowicie wykluczony ze względu na skutki psychospołeczne, bardzo duże ryzyko wypadków i uzależnienia, a także rozwoju schorzeń zależnych od alkoholu w późniejszym okresie życia.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl



Ryc. Piramida i Dekalog Zdrowego Żywienia

Szczepienia u dzieci – mity i fakty



dr n. med. Hanna Czajka

Pediatryczna Poradnia Szczepień dla Dzieci z Grup Wysokiego Ryzyka – Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika w Krakowie

Mity

Spór wokół szczepień ochronnych od lat toczy się na dwóch różnych płaszczyznach, które nie są ze sobą bezpośrednio powiązane. Pierwsza dotyczy obiektywnej wartości szczepień, ich skuteczności i bezpieczeństwa. Przeciwnicy szczepień, w obliczu wymiernej poprawy sytuacji epidemiologicznej większości chorób zakaźnych wieku dziecięcego, rozpowszechniają zarzuty dotyczące zbyt wczesnego ich zdaniem podawania szczepionek, zbyt dużej ich liczby, a także przede wszystkim szkodliwości zawartych w szczepionkach składników i tym samym wywołania przez szcze-

pionki innych chorób. Przedstawiciele ruchów antyszczepionkowych, w większości niebędący lekarzami, kwestionują ogólną celowość powszechnych szczepień w krajach wysoko rozwiniętych. Przeciwnicy atakują szczepienia poprzez:

- kwestionowanie samej ich potrzeby
 - podważanie ich skuteczności
 - podkreślanie niebezpieczeństwa niepożądanych objawów poszczepiennych
 - akcentowanie niewielkiego ryzyka zachorowań i szkodliwych następstw powszechnej immunizacji
 - podważanie wiarygodności podstaw naukowych do stosowania szczepień.
- Najbardziej przekonującym narzędziem w obalaniu przytoczonych wyżej mitów i insynuacji jest statystyka śmiertelności z powodu chorób zakaźnych przytaczana w 28. już wydaniu Raportu Komitetu Chorób Zakaźnych Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej (Red Book 2009, str. 2). Porównując liczbę zgonów spowodowanych zachorowaniami na poszczególne choroby w okresie poprzedzającym rozpoczęcie szczepień z danymi roku 2007, dowiadujemy się, że śmiertelność ta spadła od 93% (krztusiec) do 100% (ospa wietrzna, błonica, zakażenia *poliomyelitis*, różyczka).

Drugi obszar, w którym występują różnice poglądów na temat szczepień, koncentruje się na dyskusjach na temat skuteczności poszczególnych szczepionek, schematów szczepień, czy też ko-

rzyżni ekonomicznych z ich stosowania. Pozytywnym skutkiem tych sporów, toczonych w tym wypadku w gronie fachowców, jest stały postęp w optymalizacji schematów szczepień, a co za tym idzie poprawa ich skuteczności i bezpieczeństwa. Dla wyeliminowania błędów coraz większą uwagę przykłada się do standaryzacji definicji zdarzeń związanych ze szczepieniami oraz do ujednolicenia metod gromadzenia wiarygodnych informacji na temat występowania niepożądanych objawów związanych ze stosowaniem szczepionek. Przykładem jest tutaj międzynarodowa inicjatywa znana pod nazwą Brighton Collaboration, która zrzesza wolontariuszy z wielu krajów i od 2000 roku wypracowuje i publikuje powszechnie akceptowane jednolite definicje i standardy (www.brightoncollaboration.org).

Jednym z najbardziej spektakularnych przykładów fałszywej mitologii szczepień był opublikowany w 1998 roku w czasopiśmie *Lancet* artykuł Wakefielda i współpracowników (Wakefield A.J., Murch S.H., Anthony A. i wsp.: *Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet, 1998;351:637-41*) zaopatrzony w podtytuł „doniesienie wstępne”, który – opierając się na 12 przypadkach – sugerował związek szczepienia przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR) ze schorzeniami i zaburzeniami rozwoju psychicznego, przede wszystkim z autyzmem. Następnym podważenia

zaufania do tej szczepionki było znaczne zmniejszenie liczby uodpornionych dzieci w Wielkiej Brytanii i w innych krajach, a następnie epidemie odrdy.

Przytoczona wyżej praca wywołała skutki, których eliminacja trwa do dziś, pomimo opublikowania wyników szeregu obszernych analiz epidemiologicznych i prac naukowych negujących istnienie związku pomiędzy szczepieniem MMR i autyzmem.

Fakty

Aby obalić kolejne mity w prowadzonych szeroko badaniach epidemiolo-

gicznych, klinicznych i laboratoryjnych wykluczono związki pomiędzy szczepieniami a:

- a) **cukrzycą insulinozależną** – badania epidemiologiczne nie wykazały wzrostu ryzyka ujawnienia się cukrzycy pierwszego typu u dzieci po szczepieniach przeciwko: ospie prawdziwej, gruźlicy, tężcowi, różyczce, śwince oraz *Haemophilus influenzae* typu b (Hib)
- b) **stwardnieniem rozsianym** – przez ostatnie kilkanaście lat sprawdzano, czy szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) wywołują stwardnienie rozsiane (SM), co sugerowały nie tylko kazuistyczne doniesienia, ale

Tabela 1. Program szczepień ochronnych (PSO) 2009	
Termin szczepienia (wiek dziecka)	Szczepienia obowiązkowe:
1. doba	WZW B + gruźlica
2. miesiąc	WZW B + DTaP + HiB
3./4. miesiąc	DTP + IPV + HiB
5./6. miesiąc	DTP + IPV + HiB
13.-14. miesiąc	MMR
16.-18. miesiąc	DTP + IPV + HiB
6. rok	DTaP + OPV
10. rok	MMR
11. i 12. rok	MMR – tylko dziewczęta nieszczepione w 10. lub 11. roku życia
14. rok	WZW B 0-1-6 m; Td
19. rok	Td

Tabela 2. Odstęp pomiędzy ostatnią dawką immunoglobulin, preparatów krwi lub osocza a szczepionką żywą zawierającą wirus odry i/lub ospy wietrznej (zgodnie z Plotkin S.A., Aresstein W.A., Offit P.A.: Vaccines, 5th Edition, s. 96)		
Preparat/wskazanie	Dawka IGG/kg masy ciała	Zalecany odstęp
IG z przeciwciałami monoklonalnymi RSV	15 mg/kg (i.m.)	niewymagany
IG przeciwko tężcowi	250 j.m./10 mg/kg (i.m.)	3 mies.
IG przeciwko WZW A : – po kontakcie – przed podróżą	0,02 ml/kg/3,3 mg/kg (i.m.) 0,06 ml/kg/10 mg/kg (i.m.)	3 mies.
IG przeciwko WZW B	0,06 ml/kg/10 mg/kg (i.m.)	3 mies.
IG przeciwko wściekliznie	20 IU/kg/22 mg/kg (i.m.)	4 mies.
IG – poekspozycyjna profilaktyka odry: – u osób o prawidłowej odporności – u osób ze zmniejszoną odpornością	0,25 ml/kg/40 mg/kg (i.m.) 0,50 ml/kg/80 mg/kg (i.m.)	5 mies. 6 mies.
Transfuzja krwi: – krwinki czerwone płukane – krwinki czerwone – koncentrat krwinek czerwonych – krew pełna – osocze/preparaty krwi	10 ml/kg (i.v.) 10 ml/kg/10 mg/kg (i.v.) 10 ml/kg/60 mg/kg (i.v.) 10 ml/kg/80–100 mg/kg (i.v.) 10 ml/kg/160 mg/kg (i.v.)	niewymagany 3 mies. 6 mies. 6 mies. 7 mies.
dożylne preparaty IG (IGIV) w leczeniu: – substytucyjnym zaburzeń odporności – immunologicznym plamicy małopłytkowej – małopłytkowości immunologicznej	300–400 mg/kg (i.v.) 400 mg/kg (i.v.) 1000 mg/kg (i.v.)	8 mies. 8 mies. 10 mies.
dożylne preparaty IG w poekspozycyjnej profilaktyce ospy wietrznej	400 mg/kg (i.v.)	8 mies.
choroba Kawasaki	2 g/kg (i.v.)	11 mies.

także dwa badania o poprawnej metodologii (*case-control study*).

c) **zespołem Guillaina i Barrégo (GBS)** – zgodnie z wynikami prospektywnego, randomizowanego, wielośrodkowego badania, którego wyniki pozwoliły na stwierdzenie, że względne ryzyko ujawnienia się objawów klinicznych GBS po szczepieniu przeciwko grypie było 10-krotnie mniejsze niż ryzyko wystąpienia GBS po infekcji grypopodobnej.

Potwierdzono także **bezpieczeństwo stosowania szczepionek u osób z chorobami autoimmunologicznymi**, u których istnieje udowodniona wzmocniona podatność na zachorowanie. Pacjentom z toczniem rumieniowatym i reumatoidalnym zapaleniem stawów zaleca się szczepienia przeciwko grypie, WZW B oraz pneumokokom. Stosowanie szczepionek u tych pacjentów jest wskazane i skuteczne nawet pomimo niekorzystnego wpływu leczenia na układ immunologiczny i nie zwiększa ryzyka zaostrzenia choroby.

Opierając kolejne zarzuty dotyczące możliwości istnienia związku pomiędzy **szczepieniami a występowaniem chorób atopowych**, przeprowadzono metaanalizę 12 badań związków pomiędzy pełnokomórkową szczepionką przeciwko krztuścowi i szczepieniem BCG a ryzykiem wystąpienia astmy u dzieci i młodzieży, przeprowadzonych na grupie ponad 200 000 osób, która nie wykazała istnienia związków pomiędzy szczepieniami a przypadkami astmy u dzieci i młodzieży, przeprowadzonych na grupie ponad 200 000 osób, która nie wykazała istnienia związków pomiędzy szczepieniami a atopowym zapaleniem skóry oraz nadwrażliwością na jakikolwiek z antygenów pokarmowych lub inhalacyjnych.

Kontrowersje wokół tiomersalu, zawierającego etylen rtęci, stosowanego przy produkcji szczepionek oraz jako konserwant w niektórych szczepionkach podawanych dzieciom, spowodowało przypisywanie rtęci związków z patogenezą części chorób neurologicznych (zanik

nerwu wzrokowego, choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane i choroba Parkinsona, autyzm u dzieci). W rezultacie badań ustalono, że oprócz powodowania łagodnych odczynów miejscowych, nie ma przekonujących dowodów na toksyczność zawartego w szczepionkach tiomersalu. Stanowisko komitetu doradczego WHO ds. bezpieczeństwa szczepionek (GACVS), podsumowujące wyniki badań nad tiomersalem, w których nie potwierdzono jego rzekomej toksyczności, równocześnie przychyliła się do rekomendowania wytwarzania szczepionek pozbawionych związków rtęci, jako zdanego składnika.

Program Szczepień Ochronnych (PSO) obowiązujący w Polsce składa się z dwóch części – pierwszej obejmującej szczepienia obowiązkowe, finansowane ze środków budżetowych pozostających w dyspozycji Ministra Zdrowia, oraz części drugiej – rekomendującej szczepienia zalecane, dla których realizacji konieczny jest zakup szczepionek bezpośrednio przez rodziców/opiekunów dziecka.

Wśród szczepień zalecanych w PSO 2009 znajdują się szczepienia przeciwko zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*, ospie wietrznej, biegunce rotawirusowej, ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV), grypie, wirusowym zapaleniu wątroby typu A i B oraz przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu.

Wprowadzenie do PSO w 2008 roku szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka przeciwko *Streptococcus pneumoniae* dotyczy:

- dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia po urazach i z wadami ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającymi z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego lub chorujących na:
 - **przewlekłe choroby serca z niewydolnością układu krążenia**
 - schorzenia immunologiczno-hematologiczne,

- małopłytkowość idiopatyczną
- ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytosę wrodzoną
- asplenię wrodzoną lub po splenektomii
- zespół nerczycowy o podłożu genetycznie uwarunkowanej strukturopatii
- pierwotne zaburzenia odporności albo
- zakażone HIV
- przed planowanym przeszczepem lub po przeszczepie szpiku, narządów wewnętrznych lub wszczepieniu implantu ślimakowego
- dzieci przedwcześnie urodzone do ukończenia 1. roku życia chore na dysplazję oskrzelowo-opłuczną.

Pacjenci z wadami serca, stanowią grupę ryzyka, w której zaleca się dodatkową profilaktykę, ze szczególnym uwzględnieniem szczepień przeciwko pneumokokom oraz przeciwko grypie. Należy podkreślić, że szczepienia u dzieci z wrodzonymi wadami serca należy przeprowadzać zgodnie

z obowiązującym programem szczepień, gdyż w tej grupie nie ma innych, poza ogólnie przyjętymi, przeciwwskazań do prowadzenia szczepień.

Szczepienia przeciwko śwince, odrze i różyczce (MMR) oraz przeciwko ospie wietrznej należy przeprowadzić minimum dwa tygodnie przed terminem zabiegu operacyjnego. Jest to wymagane dla wyeliminowania negatywnych skutków ewentualnych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP), a także zabezpiecza przed zniesieniem efektu szczepienia wskutek zastosowania preparatów krwi. Stąd też, jeżeli w okresie okołoperacyjnym przetoczono dziecku krew lub jej preparaty, szczepienia przeciwko MMR oraz przeciwko ospie wietrznej należy wstrzymać na okres 3–11 miesięcy, w zależności od zastosowanego preparatu i jego dawki. Problematyka ta ujęta jest zbiorczo w tabelach 2 i 3.

Na kanwie przytoczonych wyżej informacji rodzi się pytanie, czy częściowa lub całkowita tymektomia ma wpływ na funkcjonowanie układu odporności, a tym samym na odpowiedź poszczepienną? Należy stwierdzić, że u dzieci tych zauważa się niewielkie zmniejszenie liczby krążących limfocytów T, co nie ma w okresie dzieciństwa istotnych, klinicznych następstw w postaci zwiększenia się częstości infekcji, braku lub zmniejszenia odpowiedzi na szczepienia, czy też obecności specyficznych autoprzeciwciał. Stwierdzono także, że do dojrzewania różniących się fenotypowo limfocytów T dochodzi poza grasnicą. Nadal jednak brak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o wpływ tymektomii na funkcjonowanie układu odpornościowego w wieku dorosłym, a zwłaszcza na możliwość powstawania autoimmunizacji w tym okresie.

Kolejne pytanie dotyczy wpływu na odporność poszczepienną krążenia pozaustrojowego stosowanego w trakcie zabiegów kardiochirurgicznych. W przeprowadzonych badaniach udowodniono, że odpowiedź humoralna nie ulega istotnym zmianom, np. stężenie przeciwciał tężcowych nie ulega zmniejszeniu, przejściowemu zmniejszeniu ulega natomiast stężenie przeciwciał w klasie IgM i IgG, co jednak nie wpływa na obraz kliniczny.

U dzieci z wadami serca i chorobami układu krążenia, poza realizacją szczepień obowiązkowych, istotne jest zastosowanie szczepionek zalecanych w PSO,

ze szczególnym uwzględnieniem profilaktyki zakażeń pneumokokowych oraz grypy. W nadchodzącym sezonie zalecane ACIP i WHO dotyczą wszystkich dzieci ze szczególnym naciskiem na grupę przewlekle chorych.

Zgodnie z Rekomendacjami ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) z 30 lipca 2009 roku, dotyczącymi grypy sezonowej 2009/10, w USA dzieci i młodzież w wieku 6 mies. do 18. rż. powinny być corocznie szczepione przeciwko grypie.

Wśród dzieci i młodzieży największym ryzykiem powikłań pogrypowych zagrożone są:

- wszystkie dzieci w wieku 6–59 miesięcy
- **dzieci i młodzież poddawane długotrwałemu leczeniu aspiryną**, u których – w przypadku zakażenia wirusem grypy – zachodzi obawa wystąpienia zespołu Reye'a
- **dzieci z chronicznymi chorobami układu oddechowego** (w tym z astmą) lub z **chorobami sercowo-naczyniowymi** (z wyjątkiem nadciśnienia), chorobami nerek, wątroby, chorobami neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym z cukrzycą)
- **dzieci leczone immunosupresyjnie.**

W grupie dorosłych powyższe Rekomendacje wskazują, że zaleca się szczepienia u osób zaliczanych do grup zwiększonego ryzyka, takich jak:

- osoby dorosłe w wieku 50 lat i więcej
- kobiety ciężarne i planujące zajście w ciążę w sezonie 2009/10
- dorośli z chronicznymi chorobami układu oddechowego (w tym z astmą) lub z **chorobami sercowo-naczyniowymi** (z wyjątkiem nadciśnienia), chorobami nerek, wątroby, chorobami neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym z cukrzycą)
- dorośli leczeni immunosupresyjnie
- pensjonariusze domów opieki i innych ośrodków opieki długoterminowej
- pracownicy ochrony zdrowia
- opiekunowie dzieci (zwłaszcza poniżej 6 mies.) i dorosłych w wieku powyżej 50 lat
- domownicy osób zagrożonych szczególnie ciężkim przebiegiem i ryzykiem powikłań po infekcji grypowej.

Piśmiennictwo – www.pfp.edu.pl

Tabela 3.		
Jednoczasowe podanie		
Kombinacja	Zalecana przerwa pomiędzy dawkami	
produkt zawierający przeciwciała + szczepionka zabita	można podawać jednoczasowo w różne miejsca lub w dowolnym odstępie czasowym	
produkt zawierający przeciwciała + szczepionka żywa	nie powinny być podawane jednoczasowo; jeżeli jednoczasowe podanie szczepionki przeciwko odrze lub przeciwko ospie jest jednak konieczne, należy podawać w różne miejsca oraz w wymaganym terminie podać dawkę przypominającą lub sprawdzić poziom serokonwersji	
Podanie oddzielnie		
Rodzaje podawanych produktów		
Jako pierwszy	Jako drugi	Zalecana przerwa
produkt zawierający przeciwciała	szczepionka zabita	niezalecana
szczepionka zabita	produkt zawierający przeciwciała	niezalecana
produkt zawierający przeciwciała	szczepionka żywa	w zależności od produktu
szczepionka żywa	produkt zawierający przeciwciała	2 tygodnie

Pytania z zakresu epidemiologii i profilaktyki chorób układu krążenia dla lekarzy wszystkich specjalności przygotowujących się do egzaminów specjalizacyjnych

1. Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży powinna obejmować:

- a. promocję zdrowia
- b. identyfikację grup zwiększonego ryzyka
- c. interwencję w grupach zwiększonego ryzyka
- d. wszystkie powyższe

2. Docelowe stężenie cholesterolu LDL u dzieci i młodzieży bez dodatkowych czynników ryzyka wynosi:

- a. <200 mg/dl
- b. <150 mg/dl
- c. <130 mg/dl
- d. <100 mg/dl

3. Statyny można stosować u dzieci w wieku:

- a. od 2. rż.
- b. od 5. rż.
- c. od 7. rż.
- d. od 10. rż.

4. U dzieci i młodzieży bez dodatkowych czynników ryzyka leczenie farmakologiczne hipercholesterolemii należy rozważyć przy stężeniu LDL powyżej:

- a. 190 mg/dl
- b. 160 mg/dl
- c. 130 mg/dl
- d. 100 mg/dl

5. Spożycie tłuszczów nie powinno być ograniczane u dzieci do:

- a. 2. rż.
- b. 5. rż.
- c. 7. rż.
- d. 10. rż.

Prawidłowe odpowiedzi z poprzedniego numeru *Forum Profilaktyki*: 1d, 2a, 3b, 4c, 5c

Sponsor wydania



Sponsorzy Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia

