

prof. Igor G. Bondarenko

Prawda Krwi

*Decyzje kliniczne w warunkach
niepewności diagnostycznej*

prof. Igor G. Bondarenko

Prawda Krwi

*Decyzje kliniczne w warunkach
niepewności diagnostycznej*

Wykład dla specjalistów

*Rekomendowany jako materiał dydaktyczny cyklu „Terapia manualna”
realizowanego na Petersburskim Państwowym Uniwersytecie Medycznym*

Sankt Petersburg

Wydawnictwo Łuczyna

2023

Copyright © Igor Bondarenko, 2023

Oryginalny tytuł | *Badania laboratoryjne w praktyce klinicznej*
jak je rozumieć i jak ich nie nadużywać

Wydanie polskie, Poznań 2026

Wydawnictwo **Puromedica Clinic**

ISBN: 978-83-980203-0-5

Projekt okładki | **Tomasz Jagielka**

Tłumaczenie | **Błażej Gadziński**

Korekta | **Grzegorz Kaczmarzyk**

Druk | **Drukarnia Tolek**



Igor Georgijewicz Bondarenko – lekarz, profesor biochemii ogólnej i klinicznej. Absolwent Wojskowej Akademii Medycznej w Petersburgu (1982). W ramach edukacji podyplomowej ukończył specjalizację z immunodiagnostyki (Petersburg, 1993) oraz z klinicznej diagnostyki laboratoryjnej (Petersburg, 1997). Odbił kształcenie w dziedzinie biochemii funkcjonalnej (Devizes, Wielka Brytania, 2004) i kinezylogii stosowanej (St Leonards-on-Sea, Wielka Brytania, 2004), a także medycyny tradycyjnej (Petersburg, 2015).

Od ponad trzydziestu lat prowadzi wykłady, seminaria i zajęcia praktyczne z zakresu biochemii ogólnej, biochemii klinicznej i diagnostyki laboratoryjnej, patobiochemii, biochemii żywienia, kinezylogii stosowanej oraz biochemii funkcjonalnej.

Prowadził działalność naukowo-badawczą i praktykę kliniczną w ponad trzydziestu krajach świata. Jest autorem siedemdziesięciu prac naukowych.

Jako wykładowca kształcił specjalistów oraz współpracuje z uniwersytetami i instytutami badawczymi w Wielkiej Brytanii, Finlandii, Niemczech, Polsce, Chorwacji, Czechach, na Słowacji, w Nowej Zelandii, Stanach Zjednoczonych, Turcji oraz w krajach Azji Centralnej.



Siergiej Orestowicz Piliawski – lekarz, doktor osteopatii, dyplomowany wykładowca Międzynarodowego Kolegium Kinezyjologii Stosowanej. Dyrektor Instytutu Klinicznej Kinezyjologii Stosowanej w Petersburgu.

Kinezyjologia stosowana jest naukowo-praktycznym obszarem współczesnej medycyny integracyjnej, łączącym najlepsze elementy wywodzące się z różnych dziedzin – zarówno głównego nurtu, jak i nauk komplementarnych – a także z praktyki medycznej. Jej podstawę fizjologiczną stanowi odpowiedź ośrodkowego układu nerwowego na bodźce testowe prezentowane organizmowi pacjenta. Odpowiedź ta, uzyskiwana przez specjalistę w toku wystandaryzowanego testu mięśniowego, może być interpretowana i wykorzystywana w praktyce klinicznej niezależnie od reprezentowanej specjalności.

Kinezyjologia stosowana nie jest zamkniętym ani elitarnym systemem wiedzy przeznaczonym wyłącznie dla wtajemniczonych; każdy lekarz i terapeuta może zapoznać się z jej podstawami oraz stosować je w codziennej praktyce zawodowej. Obszar ten został po raz pierwszy opisany w latach 60. XX wieku przez amerykańskiego lekarza George’a Goodhearta.

W Rosji kinezyjologia stosowana zaczęła być nauczana od 1991 roku w formie systemu seminariów o profilu naukowo-praktycznym. W ramach działalności edukacyjnej do Rosji wielokrotnie przyjeżdżali z autorskimi seminariami i wykładami czołowi specjaliści, wśród których należy wymienić doktorów chiropraktyki Josepha Shaefera i Sheldona Deala, lekarza psychiatrę Johna Diamonda, doktora osteopatii Christophera Astill-Smitha – wybitnego znawcę biochemii – a także, rzecz jasna, samego twórcę tego kierunku, doktora George’a Goodhearta. Obecnie kinezyjologia stosowana jest w ograniczonym zakresie wykładana na uczelniach medycznych w Moskwie i Nowokuźniecku. W Petersburgu kształcenie w tym obszarze

prowadzone jest w Instytucie Klinicznej Kinezyjologii Stosowanej. W Rosji została również utworzona i od wielu lat działa Międzyregionalne Towarzystwo Kinezyjologii Stosowanej, skupiające setki praktykujących lekarzy z różnych regionów kraju.

Jest dla mnie wielkim zaszczytem napisać przedmowę do książki Igora Georgijewicza Bondarenki. Przez wiele lat dostrzegałem pilną potrzebę publikacji, w której biochemia funkcjonalna i kliniczna zostałyby połączone z kinezyjologią stosowaną, i przy każdym naszym spotkaniu podkreślałem, że takie opracowanie jest potrzebne.

Igor Georgijewicz, dysponując znakomitym wykształceniem biochemicznym, wybitnym umysłem analitycznym, naukowym podejściem do pracy oraz nieprzeciętnym talentem dydaktycznym, potrafi w sposób konsekwentny i skuteczny łączyć biochemię kliniczną z kinezyjologią stosowaną. Dwadzieścia lat temu zapamiętałem jego słowa, wypowiedziane w chwili, gdy po raz pierwszy zetknął się z kinezyjologią stosowaną: *„Teraz wiem, że biochemia może być nauką o charakterze stosowanym i będę dzięki niej mógł lepiej pomagać swoim pacjentom w odzyskiwaniu zdrowia”*.

Zamysł ten przyniósł zdumiewające rezultaty.

Zajmując się kinezyjologią stosowaną od ponad dwudziestu pięciu lat, nie znam lepiej przygotowanego i bardziej kompetentnego lekarza, który w praktyce klinicznej łączyłby klasyczną biochemię z manualnym testowaniem mięśniowym. Jego wykłady i seminaria niezmiennie cieszą się dużym zainteresowaniem, a przekazywane podczas nich treści stanowią rezultat ogromu wiedzy i wieloletniego doświadczenia.

Badania laboratoryjne w praktyce klinicznej. Jak je rozumieć i jak ich nie nadużywać

W jakim stopniu specjalista powinien opierać swoją praktykę kliniczną na wynikach badań laboratoryjnych? Mimo powszechnego przekonania – podzielanego zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów – o kluczowej roli badań laboratoryjnych w obiektywnej diagnostyce chorób, testy te mają zarówno niewątpliwe zalety, jak i ograniczenia. W niniejszym wykładzie autor – praktykujący lekarz oraz ekspert w zakresie klinicznej diagnostyki laboratoryjnej z ponad dwudziestopięcioletnim doświadczeniem – przedstawia wybrane przykłady problemów i zawiłości związanych z badaniami laboratoryjnymi. Omówione zostały sytuacje, w których interpretacja wyników badań laboratoryjnych oraz podejmowane na ich podstawie decyzje kliniczne okazują się błędne na skutek przyjęcia nieadekwatnych założeń teoretycznych i hipotez wyjściowych.

Kinezyjologia stosowana, jako współczesny obszar integrujący naukę i praktykę kliniczną, może również w istotny sposób wspierać lekarza w interpretacji wyników badań laboratoryjnych. Autor, od ponad dwudziestu pięciu lat zajmujący się także tym obszarem praktyki klinicznej, przedstawia na wybranych przykładach, w jaki sposób medycyna laboratoryjna i kinezyjologia stosowana mogą wzajemnie się uzupełniać.

Niniejszy wykład stanowi pierwszą część serii publikacji dydaktycznych poświęconych zagadnieniom biochemii funkcjonalnej i kinezyjologii stosowanej. Publikacja ta może być użyteczna dla lekarzy wszystkich specjalności, a także dla specjalistów zajmujących się różnymi obszarami medycyny integracyjnej.

Od autora

Szanowni Czytelnicy,

Niniejsza książka otwiera cykl wykładów poświęconych roli kinezyjologii stosowanej w pracy lekarza i terapeuty, niezależnie od reprezentowanej specjalności. Kinezyjologia stosowana stanowi obszar o charakterze integratywnym, sytuujący się na styku nauki i praktyki klinicznej, którego przedmiotem są strukturalne, biochemiczne oraz psychoemocjonalne aspekty zdrowia. W swojej metodologii wykorzystuje standaryzowany test mięśniowy, stosowany obok innych powszechnie przyjętych narzędzi diagnostycznych. Podejście to integruje wybrane elementy współczesnego modelu medycyny zachodniej z praktyczną biochemią funkcjonalną, nauką o żywieniu, osteopatią, metodami pracy z regulacją emocjonalną, a także z wybranymi nurtami medycyny komplementarnej, takimi jak tradycyjna medycyna chińska, ajurweda czy naturopatia. Celem tego połączenia nie jest zastępowanie obowiązujących standardów diagnostycznych i terapeutycznych, lecz ich uzupełnienie oraz poszerzenie perspektywy klinicznej w sposób ukierunkowany na indywidualne potrzeby pacjenta.

Celem tak rozumianej integracji jest dążenie do możliwie optymalnego oddziaływania terapeutycznego – indywidualizowanego dla konkretnego pacjenta oraz ukierunkowanego na minimalizację działań niepożądanych, nieodłącznie towarzyszących wielu współczesnym interwencjom medycznym.

Kinezyjologia stosowana opiera się na obserwacji zjawiska neurologicznego polegającego na szybkiej zmianie reaktywności mięśni szkieletowych w odpowiedzi na określone bodźce diagnostyczne o charakterze strukturalnym, biochemicznym oraz emocjonalnym. Zmiany te oceniane są przez specjalistę na podstawie standaryzowanego neurologicznego testu mięśniowego, który – mimo iż nie ma charakteru ilościowego – stanowi użyteczne narzędzie wspomagające proces rozumowania klinicznego.

Należy podkreślić, że standaryzowany test mięśniowy stanowi narzędzie o charakterze praktycznym, które może znaleźć zastosowanie w pracy klinicznej niezależnie od reprezentowanej specjalności. Już twórca kinezyjologii stosowanej, amerykański lekarz George Goodheart (1918–2008), zwracał uwagę, że test mięśniowy nie zastępuje obowiązujących metod diagnostycznych, lecz w sposób istotny i efektywny je uzupełnia.

Niniejsza książka stanowi poprawione i rozszerzone ujęcie wykładu wygłoszonego w 2019 roku do praktyków różnych specjalności medycznych. Jej celem jest wspar-

cie Czytelnika w bardziej rozważnym i krytycznym podejściu do roli diagnostyki laboratoryjnej w procesie leczenia pacjenta. Poza tym zasadniczym zadaniem publikacja ta wskazuje również, że kinezylogia stosowana może stanowić narzędzie wspomagające bardziej racjonalne i ukierunkowane wykorzystanie badań laboratoryjnych w procesie pomocy konkretnemu pacjentowi.

Warto przy tym podkreślić, że kliniczna diagnostyka laboratoryjna jest dziedziną wiedzy, którą specjalista – z natury rzeczy – zgłębia w sposób ciągły na przestrzeni całej praktyki zawodowej. Z tego względu niniejszy wykład nie aspiruje do roli wyczerpującego podręcznika tej specjalności, ograniczając się do omówienia wybranych, celowo dobranych zagadnień.

Wprowadzenie

Kliniczna diagnostyka laboratoryjna jest dziedziną medycyny ukierunkowaną na rozpoznawanie stanów patologicznych, których ocena na podstawie badania przedmiotowego oraz z wykorzystaniem wielu metod diagnostyki instrumentalnej jest ograniczona. Jest to dziedzina o fundamentalnym znaczeniu, która w oparciu o badanie materiału biologicznego (krwi, moczu, kału, bioptatów, wymazów itp.) dostarcza informacji dotyczących obecności chorób oraz dynamiki ich przebiegu.

Z wielkim ubolewaniem należy stwierdzić, że w XXI wieku powszechnie przyjęto zachodni model organizacji opieki zdrowotnej, oparty na mechanizmach ubezpieczeniowych oraz kryteriach medyczno-ekonomicznych, w którym względy finansowe przeważają nad dobrem pacjenta. Model ten zakłada stopniowe osłabienie, a w konsekwencji zanikanie relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem. Zostaje ona wyparta przez badania instrumentalne i laboratoryjne, których wyniki interpretowane są w oderwaniu od obrazu klinicznego pacjenta i na tej podstawie formułowane jest rozpoznanie.

Współczesny postęp technologii medycznych okazuje się w sposób niepokojący sprzężony z regresją myślenia klinicznego lekarza i innych przejawów jego działalności. Pomimo niewątpliwej wartości diagnostycznej badań laboratoryjnych lekarze często i w nieuzasadnionym stopniu przeceniają ich rolę, traktując każdą „metrę” lub „grafę” jako metodę obiektywną, a w konsekwencji – jako jedyne wiarygodne narzędzie diagnostyczne. Rzeczywiste ograniczenia diagnostyczne badań laboratoryjnych pozostają często poza świadomością lekarzy. Co więcej, na podstawie stężenia danej substancji we krwi automatycznie wnioskuje o jej zawartości w narzędzie objętym procesem chorobowym, co nie zawsze jest uzasadnione.

Niniejsze opracowanie ogranicza się do omówienia wybranych aspektów diagnostycznego znaczenia klinicznych badań laboratoryjnych, podkreślając, że jedynym w pełni wiarygodnym narzędziem diagnostycznym pozostaje myślenie kliniczne.

Pięć przyczyn wszystkich chorób. W kontekście diagnostyki laboratoryjnej jakiegokolwiek jednostki chorobowej oraz interpretacji wyników badań należy mieć na uwadze dwie kwestie, niezależnie od uzyskanego wyniku oraz zastosowanej do jego opisu terminologii – nawet jeżeli oba te aspekty budzą niepokój. Po pierwsze, organizm oraz wszystkie jego reakcje podlegają prawom fizjologii i biochemii. Po drugie, niezależnie od uzyskanych wyników badań diagnostycznych, u podłoża wszystkich chorób leży jedynie pięć przyczyn. Są to:

1. Problemy podświadomości.

2. Obciążenie toksynami. Każdego roku do środowiska naturalnego trafia ponad

trzy i pół miliona ton substancji toksycznych, wprowadzanych w postaci ciekłej, stałej i gazowej. Wszystkie z nich przenikają następnie do wody, powietrza oraz żywności. Część substancji toksycznych trafia do organizmu już w pierwszych godzinach życia, m.in. w związku z podaniem pierwszej szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.

W jakim celu?

Nie rozważamy w tym miejscu kwestii skuteczności szczepień¹, a jedynie zwracamy uwagę na fakt, że wirusowe zapalenie wątroby typu B jest przenoszone bądź drogą kontaktu z zakażoną krwią, bądź drogą płciową. W związku z tym nasuwa się pytanie o zasadność podawania tej szczepionki dziecku już w pierwszej dobie życia.

Jakie jest rzeczywiste prawdopodobieństwo przetoczenia dziecku nieprzebadanej krwi?

Jakie jest realne ryzyko ekspozycji na kontakt seksualny na tak wczesnym etapie życia? Jakie jest rzeczywiste zagrożenie przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu B na noworodka na oddziale położniczym? Oczywiście bliskie zeru. Jednak wraz z podaniem szczepionki do organizmu dziecka drogą parenteralną wprowadzane są dwa toksyczne metale – *glin* oraz *rtęć* (tiomersal) – ulegające wchłonięciu do krwi. Fakt ten nie pozostaje obojętny dla niemowlęcia, a toksyczność staje się zjawiskiem, z którym człowiek styka się już w pierwszej dobie życia.

3. Zakażenia (infekcje). Należy pamiętać, że zakażenie nie jest prostą konsekwencją obecności drobnoustrojów w organizmie. Uproszczona heurystyka tego rodzaju sięga doniosłych odkryć Pasteura, od kiedy zaczęto powszechnie stawiać znak równości między wykryciem mikroorganizmu w ustroju a rozpoznaniem zakażenia. Nie jest to jednak prawdą. Mówiąc o zakażeniach, nikt nie kwestionuje znaczenia takich chorób, jak dżuma, cholera, czerwotka czy wirusowe zapalenie wątroby typu B i typu A. Jednak w przytłaczającej większości przypadków wyniki badań laboratoryjnych nie świadczą o rzeczywiście toczącej się w organizmie infekcji. Tym natomiast, o czym należy mówić, nie są zakażenia rozumiane wyłącznie jako obecność drobnoustrojów, lecz inwazje robaków pasożytniczych.

Helmintozy są najczęstszą przyczyną chorób przewlekłych u współczesnego człowieka. Złożoność problemu potęgują przekonania części lekarzy, zgodnie z którymi inwazje pasożytnicze występują jedynie w regionach Afryki i Azji albo dotyczą wyłącznie zwierząt. Złożoność problemu potęgują rozpowszechnione wśród leka-

¹ Wnikliwa, rzetelna analiza naukowa udokumentowanych ryzyk związanych ze szczepieniami została przedstawiona w niedawno opublikowanej, znakomitej monografii Amantonio „Szczepić czy nie szczepić?” – Moskwa: Wydawnictwo AST, 2021.

rzy przekonania: wielu z nich uważa, że helmintozy są zjawiskiem ograniczonym do obszarów Afryki i Azji lub że stanowią problem wyłącznie weterynaryjny – mimo iż w okresie radzieckim kształcenie lekarskie obejmowało postulat tzw. czujności parazytologicznej. Tymczasem helmintry są zdolne **bezpośrednio** porażać niemal wszystkie tkanki, z wyjątkiem soczewki, włosów oraz narządów dokrewnych. Pośrednie porażenie może natomiast dotyczyć każdej tkanki i każdego narządu – u każdego człowieka.

Zatem inwazja pasożytnicza – określana również mianem helmintozy (robaczycy) – stanowi najpowszechniejszą i najczęstszą przyczynę chorób przewlekłych u współczesnego człowieka, ustępując jedynie intoksykacji. Dlaczego lekarze tak dalece nie doceniają rozpowszechnienie helminthoz i jednocześnie w zniekształcony sposób postrzegają ich znaczenie dla zdrowia człowieka? Ponieważ współczesna medycyna, podporządkowana mechanizmom finansowym, w praktyce redukuje diagnostykę laboratoryjną helminthoz do jednorazowego badania mikroskopowego kału. Metoda ta skutkuje jednak ponad 80% odsetkiem wyników fałszywie ujemnych.

4. Niedobory. Przykładem jest magnez, w przypadku którego obowiązujące normy spożycia w istocie utrwalają jego niedobór w organizmie człowieka. Tzw. dawka zalecana stanowi narzędzie kształtowania opinii mas przez lobby farmaceutyczne. W tym duchu formułowany jest postulat, zgodnie z którym człowiek „powinien” przyjmować 350 mg magnezu na dobę. Jaka przesłanka przemawia za ustaleniem właśnie tej wartości? Wskaźniki uznawane za rekomendowane wyznacza się w oparciu o analizę danych pochodzących z określonego miasta lub kraju. Na tej podstawie, poprzez chemiczną analizę żywności, oblicza się zawartość takich pierwiastków jak potas, wapń i magnez w produktach spożywczych (pomidorach, ogórkach, mięsie itd.). Następnie wszystkie dane uśrednia się w przeliczeniu na osobę w danej populacji, konstruując statystyczne dobowe „zapotrzebowanie” na konkretną substancję dla modelowego przedstawiciela tej zbiorowości. Tak skonstruowany wskaźnik nosi nazwę „dawki zalecanej”, choć w rzeczywistości pozostaje jedynie pojęciem statystycznym, opisującym uśrednione spożycie.

Jakim sposobem opisowy, statystyczny wskaźnik przeobraża się w normę o charakterze dyrektywnym? – to pytanie należałoby skierować do lobby farmaceutycznego, które z dużą skutecznością forsuje swoje interesy za pośrednictwem tzw. instytucji ds. bezpieczeństwa żywności. Przekroczenie górnych „dopuszczalnych” granic podczas przyjmowania magnezu, cynku, selenu czy innych pierwiastków nie powinno budzić niepokoju. Należy jednak zaznaczyć, że dla części mikroelementów określono empirycznie granicę toksyczności.

Przykładem może być selen: przyjmowany w dawkach rzędu setek miligramów prowadzi do uszkodzenia nerek. Jeżeli natomiast pierwiastek ten przyjmowany jest w dawkach rzędu 100–200–500 mikrogramów na dobę, nie dochodzi do uszkodzenia tego narządu; przeciwnie – organ ten jedynie czerpie z tego korzyści. W przypadku magnezu praktycznie nie istnieje górna granica dawki dopuszczalnej.

Mówiąc o górnej dopuszczalnej granicy, zawsze trzeba doprecyzować, czego ona dotyczy – substancji, parametru laboratoryjnego oraz rodzaju pierwiastka. Rozstrzygające znaczenie ma zawsze fizjologia procesów metabolicznych zachodzących w organizmie.

5. Problemy genetyczne – ponownie pod wpływem lobby farmaceutycznego – zaczęły być traktowane jako wyrok. Rzeczywiście, istnieją mutacje o istotnym znaczeniu klinicznym i fakt ten wymaga jednoznacznego podkreślenia. Poza przypadkiem progerii, w przebiegu której możliwy jest zgon w wieku dziesięciu lat przy cechach fenotypowych typowych dla osoby 90-letniej, pozostałe zmiany genetyczne nie mają charakteru bezpośredniego, dramatycznego zagrożenia życia. Jeżeli człowiek urodził się z zespołem Downa, może umrzeć z przyczyn niezwiązanych bezpośrednio z samą chorobą genetyczną – na przykład z powodu zapalenia płuc, w następstwie mnogich obrażeń odniesionych w wypadku lub z innych, niezależnych powodów. Nie dojdzie jednak do zgonu z powodu samej choroby genetycznej, jaką jest zespół Downa.

Występowanie predyspozycji genetycznej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby. Rozważmy dwie grupy kobiet. W jednej z nich predyspozycja genetyczna do raka piersi jest większa; nie oznacza to jednak, że każda kobieta należąca do niej zachoruje na nowotwór złośliwy sutka. Mówiąc o ryzyku, mamy na myśli ryzyko o charakterze populacyjnym, a więc odnoszące się do grupy, nie do pojedynczej osoby. Na poziomie jednostkowym każde konkretne zdarzenie ma tylko dwie możliwości realizacji – albo wystąpi, albo nie.

W konsekwencji ujawniane defekty genetyczne – trafniej określane jako cechy – nie stanowią prognozy indywidualnej, lecz jedynie wskaźnik statystycznego ryzyka w skali populacji. Ryzyko populacyjne określonego schorzenia, identyfikowane na podstawie analizy genetycznej, pozostaje wyłącznie ryzykiem populacyjnym – i niczym więcej. Nie stanowi to jednak w żadnym razie wyroku.

Czego można oczekiwać, a czego nie należy oczekiwać od badań laboratoryjnych?

Badania laboratoryjne dostarczają wyników o charakterze jakościowym – wskazujących na obecność lub brak danej cechy – bądź o charakterze ilościowym, w postaci wartości liczbowych.

Ocena jakościowa cieszy się obecnie dużą popularnością; przykładem może być sytuacja, w której w wymazie z nosogardła (bądź ze skóry) stwierdza się obecność paciorkowca lub gronkowca.

W zdecydowanej większości przypadków dodatni wynik tego rodzaju analizy mikrobiologicznej wskazuje wyłącznie na obniżoną sprawność odpowiedzi immunologicznej. Oczywiście, jeżeli na skórze człowieka wykryje się czynnik etiologiczny dżumy, należy dociekać, skąd dana osoba przybyła, w jaki sposób doszło do zakażenia oraz jakie leczenie należy zastosować.

Jeżeli natomiast stwierdza się obecność paciorkowców, gronkowców, drożdżaków z rodzaju *Candida* bądź innych podobnych mikroorganizmów, fakt ten – z perspektywy chorób zakaźnych – sam w sobie nie niesie istotnej wartości diagnostycznej. Mówiąc ściślej, wskazuje na jedno: u danej osoby występuje obniżenie odpowiedzi immunologicznej, a układ odpornościowy nie sprawuje pełnej kontroli nad sytuacją. Nie jesteśmy organizmami sterylnymi i nie powinniśmy nimi być. W takiej sytuacji pacjent może nie zgłaszać żadnych dolegliwości. Stwierdzenie obecności paciorkowca rodzi pytanie o jego rzeczywiste znaczenie kliniczne. Samo jego bytowanie na skórze nie powoduje bólu ani świądu, natomiast w przypadku licznych zmian ropnych traci znaczenie, czy czynnikiem etiologicznym jest paciorkowiec, gronkowiec czy inny podobny drobnoustrój; wykrycie paciorkowca nie przesądza jeszcze o znaczeniu klinicznym wyniku. W takich przypadkach zasadnicze znaczenie ma identyfikacja przyczyny zaburzeń, a nie empiryczne stosowanie antybiotyków ukierunkowanych na poszczególne wykryte drobnoustroje.

Bakterie stanowią rozległą grupę organizmów zaliczanych do prokariotów, czyli mikrobów pozbawionych jądra komórkowego. Zazwyczaj ich rozmiary nie przekraczają kilku mikrometrów, natomiast kształt może być zróżnicowany – od form kulistych, przez pałeczkowate, aż po spiralne. Występują powszechnie; zasiedlają glebę, gorące źródła, wodę, głębokie warstwy skorupy ziemskiej, odpady radioaktywne, a także bytują na powierzchni oraz wewnątrz organizmów roślinnych i zwierzęcych. Bakterie bytujące na powierzchni naszego ciała oraz w jego wnętrzu funkcjonalnie wchodzą w skład układu immunologicznego. Określenie „**mikrobiom**” obejmuje obecnie ogół mikroorganizmów, które mogą zostać wykryte u człowieka.

Gdyby zebrać wszystkie bakterie zasiedlające błony śluzowe człowieka i je zważyć, uzyskana masa wyniosłaby około 1,2-1,3 kilograma, a więc byłaby większa niż masa mózgu u niektórych osób. Nasze mikroorganizmy tworzą odrębny „narząd”, stąd też posiada on własną nazwę – mikrobiom człowieka. Jest on elementem układu odpornościowego, w ramach którego prawidłowo funkcjonujący mikrobiom pozbawia bakterie patogenne niszy ekologicznej, „zagania” je i ostatecznie eliminuje – niczym stopniowo zaciskana pięść. Przeliczenie wszystkich komórek organizmu człowieka wskazuje na około dziesięciokrotną przewagę liczby komórek bakteryjnych nad komórkami ludzkimi (jądrowymi); w konsekwencji mikroorganizmy stanowią około dziewięciu dziesiątych całkowitej liczby komórek. Mikrobiom ten stanowi jeden z narządów organizmu człowieka i pozostaje szczególnie wrażliwy na oddziaływania o charakterze toksycznym.

Już w 2015 roku Timothy Spector, profesor epidemiologii genetycznej w King's College w Londynie, wraz ze swoim synem Thomasem podjął decyzję o przeprowadzeniu dobrowolnego eksperymentu. Thomas postanowił przez dziesięć kolejnych dni żywić się wyłącznie w sieci McDonald's. Podstawę jego racji żywieniowej przez cały okres eksperymentu stanowiły Big Mac, Chicken Nuggets, frytki oraz Coca-Cola. Przed rozpoczęciem eksperymentu, w jego trakcie oraz po zakończeniu przysyłał próbki kału do różnych laboratoriów na terenie Wielkiej Brytanii w celu oceny składu mikrobiomu jelitowego.

Przez pierwsze trzy dni czuł się względnie dobrze, jednak następnie pojawiła się senność, a ogólne samopoczucie wyraźnie się pogorszyło. Skóra przybrała nieprzyjemny, szarawy odcień.

Okazało się, że w ciągu dziesięciu dni takiej „diety” utracił około 40% składu bakterii jelitowych, czyli prawie 1400 gatunków. Wyniki eksperymentu przedstawił w pracy doktorskiej, a ogólne wnioski omówił w osobnej publikacji². W tym kontekście opuszczenie rosyjskiego rynku przez sieć McDonald's zdaje się nieść wyłącznie pozytywne konsekwencje.

Nie powinniśmy być sterylni. Bakterie, przemieszczając się po błonach śluzowych, skórze oraz po narządach wewnętrznych są niezwykle aktywne. Są one w stanie przenikać nawet do krwiobiegu i doskonale funkcjonować w tym środowisku. Przemijająca bakteriemia bywa często obserwowana po rutynowych, codziennych aktywnościach. Niejednokrotnie jej nasilenie okazuje się większe niż w przypadku bakteriemii występującej po procedurach endoskopowych. Fakt wykrywania pałeczki jelitowej, gronkowców lub paciorkowców w krwiobiegu po endoskopii

² Kate McFarlin, „Your gut bacteria don't like junk food – even if you do”, The Conversation, 2016, <https://theconversation.com/your-gut-bacteria-dont-like-junk-food-even-if-you-do> – stan na grudzień 2022 r.

przewodu pokarmowego opisano już ponad 40 lat temu³. I nie ma w tym nic groźnego. Czynności takie jak mycie zębów⁴ lub użycie nici dentystycznej wiążą się z możliwością wystąpienia przejściowej bakteriemii, obserwowanej u blisko 70% osób⁵. Fakt ten nie ma sam w sobie znaczenia klinicznego i nie prowadzi do sepsy, ponieważ obecność bakterii we krwi i sepsa są to zjawiska całkowicie odmienne. Różnią się one między sobą poziomem odpowiedzi immunologicznej. Nawet tak prosta czynność jak zwykłe żucie może wiązać się z przejściową bakteremią, obserwowaną w około połowie przypadków, bez jakichkolwiek istotnych następstw klinicznych – nie mówiąc już o zagrożeniu życia.

Jeżeli samą obecność bakterii utożsamiać z infekcją, należałoby najpierw precyzyjnie zdefiniować, czym infekcja w istocie jest. Nie jest nią bowiem sama obecność paciorkowca czy innego drobnoustroju. Termin „infekcja”, wywodzący się z łaciny, oznacza zakażenie, a więc proces, a nie prosty fakt wykrycia mikroorganizmu. Zakażenie jest możliwe wyłącznie czynnikiem, który występuje u osoby chorej, a nie występuje u osoby zdrowej. To właśnie definiuje istotę **zakażenia**.

W słowniku terminów medycznych MedicineNet⁶ podano proste i jednoznaczne określenie **infekcji**: „Wnikanie i namnażanie się mikroorganizmów, takich jak bakterie, wirusy i pasożyty, które w warunkach prawidłowych nie występują w organizmie”. Powyższe rozróżnienie warto sformułować *explicite*, ponieważ pozwala oddzielić samo wykrycie drobnoustroju od pojęcia choroby zakaźnej: chorobę zakaźną wywołuje mikroorganizm obecny u osoby chorej, a nieobecny u osoby zdrowej.

W konsekwencji nie sposób mówić o „zakażeniu” ani pałeczką jelitową, ani paciorkowcami, ani drożdżakami z rodzaju *Candida*, ponieważ mikroorganizmy te stanowią element fizjologicznej mikrobioty człowieka i występują powszechnie u osób zdrowych. Wszystkie one pozostają pod kontrolą odpowiedzi immunologicznej.

Dlatego bezrefleksyjne „uganianie się” za każdą wykrytą bakterią, z „maczugą” w rękę – czyli antybiotykiem lub środkiem dezynfekującym – stanowi wyraz braku rozsądku i to właśnie on staje się przyczyną choroby. W wariacie minimalnym działanie to wymierzy cios w nasz mikrobiom, natomiast w wariacie maksymalnym nieuchronnie okaże się wysoce toksyczne.

³ Baltch A. L. Bacteremia after upper gastrointestinal endoscopy. Arch. Intern. Med. 1977;137: 594–597.

⁴ Lockhart P. B. et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. Circulation 2008;117: 3118–3125.

⁵ Hoefer K. et al. The impact of a needs-oriented dental prophylaxis program on bacteremia after toothbrushing and systemic inflammation in children, adolescents, and young adults with chronic kidney disease. Pediatr. Nephrol. 2022;37(2): 403–414.

⁶ <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=12923> – stan na grudzień 2022 r.

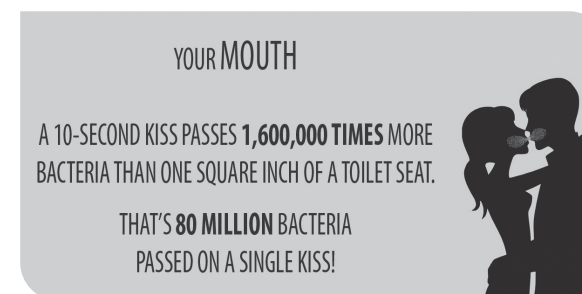
O toksycznym działaniu antybiotyków – i należy konsekwentnie posługiwać się właśnie tym pojęciem, a nie znacznie bardziej eufemistycznym określeniem „działanie niepożądane”, rozpowszechnionym dzięki staraniom firm farmaceutycznych – można mówić bardzo wiele. Zagadnienie to nie mieści się w zakresie niniejszego wywodu. Antybiotyki nie wywołują jedynie „łagodnego burczenia w brzuchu, które szybko ustępuje” – fakt ten powinien być oczywisty zarówno dla lekarzy, jak i pacjentów. Są to wysoce niebezpieczne związki chemiczne, których stosowanie jest dopuszczalne wyłącznie w ciężkich przypadkach, gdy brak jest innego wyjścia. Szerokie, powszechne stosowanie antybiotyków nosi znamiona przestępstwa.

Jako przykład ilustrujący wagę tego problemu można przytoczyć badanie amerykańskich pediatrów⁷, którzy wykazali, że stosowanie azytromycyny (Sumamedu) u dzieci we wczesnym wieku zwiększa w późniejszym okresie niemal 26-krotnie częstość występowania zwężenia odźwiernika żołądka – ciężkiej choroby wymagającej leczenia chirurgicznego. Nie jest to bynajmniej jedyne powikłanie bezmyślnej „antybiotykoterapii”.

Ponieważ strategia firm farmaceutycznych opiera się na wytworzeniu uprzedniego stanu lęku u masowego odbiorcy, w przekazach telewizyjnych często pojawiają się komunikaty sugerujące konieczność „ochrony rodziny przed infekcjami w środkach transportu publicznego”. W jaki sposób proponuje się realizację tak rozumianej ochrony? Poprzez zastosowanie produktów antibakteryjnych – na przykład w postaci nawilżanych chusteczek higienicznych. Rzadko natomiast poddaje się analizie skład tego rodzaju wyrobów. Jego lektura ujawnia szereg nieoczywistych i znamienych właściwości.

Każda kobieta w okresie aktywnego korzystania z kosmetyków wchłania przez skórę łącznie 20-22 kg substancji toksycznych. Warto raz jeszcze przypomnieć, że – w ujęciu ilościowym – około 90% naszego składu komórkowego stanowią bakterie. Mając to na uwadze, znacznie lepiej sięgnąć po najzwyklejszą chusteczkę nasączoną alkoholem z apteki i przetrzeć nią ręce. Alkohol ulotni się w czasie krótszym niż trzy minuty, eliminując przy tym bakterie patogenne. Odmienny charakter ma natomiast triclosan – rozpowszechniony składnik chusteczek i płukanek do jamy ustnej o działaniu antibakteryjnym. W jamie ustnej, na powierzchni błon śluzowych, występuje co najmniej 200 gatunków bakterii, z których jedynie dwa mają charakter patogenny.

⁷ Eberly M. D. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. Pediatrics 2015;135(3): 483–488.



Ten „optymistyczny” komunikat głosi: „Podczas jednego dziesięciosekundowego pocałunku przekazywana jest liczba bakterii 1 600 000 razy większa niż ta obecna na jednym calu kwadratowym deski sedesowej. Jeden pocałunek przenosi 80 milionów bakterii!”

Czy oznacza to, że każdy pocałunek jest „pocałunkiem śmierci”, inicjującym groźny proces infekcyjny? Raczej nie.

Kolejną kwestią jest podejście stomatologów. W praktyce stomatologicznej pierwszym i podstawowym zaleceniem pozostaje stosowanie past do zębów zawierających fluor, poczynając od wieku dziecięcego. W przeciwnym razie rozwinie się próchnica. Choć do tej pory nikt i nigdzie nie wykazał, aby fluor – obecny w pastach do zębów, płukankach czy nitkach dentystycznych, a co znacznie bardziej przerażające, także w wodzie pitnej – obniżał częstość występowania próchnicy. Co więcej, wykazano, że stosowanie pasty o wysokim stężeniu fluoru prowadzi do rozwoju fluorozy zębów (białych przebarwień) – jest to stan nadmiaru fluoru w organizmie. W miarę postępu fluorozy zęby początkowo ulegają wybieleniu, a następnie na tle tej bieli zaczynają pojawiać się brunatne plamy. W obrazie rentgenowskim – na przykład kości strzałkowej lub stawu promieniowo-nadgarstkowego – ujawnia się zagęszczenie tkanki kostnej pod okostną (sklerotyzacja), podczas gdy w głębszych partiach kości dochodzi do stopniowej utraty jej strukturalnej spójności, polegającej na rozluźnianiu i rozpulchnianiu jej wewnętrznej struktury. Osteoskleroza współistniejąca z osteoporozą. Rzadko spotyka się jednak stomatologa, który jednoznacznie odrzuciłby stosowanie fluoru.

Istnieją również tabletki zawierające fluor (fluorek sodu), których przyjmowanie bywa zalecane. Należy pamiętać, że fluor bezwarunkowo jest pierwiastkiem toksycznym – hamującym aktywność 67 enzymów w organizmie ssaków i nieaktywnym ani jednego z nich.

Śnieżnobiałe zęby nie są ideałem – nawet jeżeli wybielenie nie jest następstwem stosowania past do zębów zawierających fluor. Na jakiej podstawie przyjęto założenie, że ludzkie zęby powinny być białe niczym papier? Taką tezę upowszechnia przekaz reklamowy firm kosmetycznych, funkcjonujący w ścisłym powiązaniu z branżą stomatologiczną. Naturalna barwa szkliva zębów u osoby zdrowej obejmuje różne odcienie żół-

ci: niekiedy zbliżone do beżu, niekiedy do głębszych odcieni kremowych, lecz zawsze mieszczące się w spektrum barw żółtych. Zęby wybielone, śnieżnobiałe, nie są naturalne.

Skoro **pierwotną przyczyną wszelkich chorób są problemy podświadomości**, wówczas dziecko, które na skutek trudności psychologicznych matki nieustannie konfrontowane jest z przekazem, że jest „złe” i wciąż robi coś nie tak, dorasta z utrwalonym programem podświadomym: „Nie jestem godzien (nie jestem godna) matczynej miłości”. Niosąc to poczucie w dorosłe życie, człowiek podświadomie robi wszystko, by wywalczyć dla siebie jak najwięcej matczynej miłości – bez względu na wszystko. Na przykład dążąc do wyglądu Schwarzeneggera — „wtedy mama na pewno mnie pokocha”. Nikt nie wie, skąd u danej osoby wzięło się takie przekonanie. Innym marzeniem może być zostanie mistrzem świata... w czymkolwiek. Sens tej idei polega na tym, że dopiero w chwili, gdy cały świat rozpozna daną osobę i potwierdzi jej istnienie, uruchomi się wewnętrzne wołanie: „Mamo, spójrz na mnie. Może teraz mnie pokochasz?”, lub – jak to powtarzają we wszystkich amerykańskich telenowelach – „Mamo, teraz możesz być ze mnie dumna”. (Choć w rzeczywistości człowiek zawsze jest dumny wyłącznie z samego siebie).

Skala rozprzestrzenienia programu „Nie jestem godzien matczynej miłości” jest bardzo duża. Jak zatem najskuteczniej doprowadzić człowieka – w szczególności kobietę – do poczucia, że jest niewystarczająco dobry? Za pomocą niezwykle zręcznego ruchu marketingowego – wręcz doskonałego w swojej pozornej prostocie: wystarczy pokazać jej, że może być jeszcze piękniejsza. Co jednak w istocie miałyby znaczyć „jeszcze piękniejsza”? Taki komunikat oznacza podprogowo, że początkowo zostaje ona uznana za brzydką. Skoro trzeba kogoś upiększyć, to znaczy, że jest brzydki. Kobieta, która jest piękna – i wie, że taka jest – nie potrzebuje żadnych upiększeń. Czuje się wówczas godna matczynej miłości. Dlatego wszelkie wypaczenia marketingowe stosowane przez firmy kosmetyczne przynoszą zamierzony skutek.

Nie poświęca się również należytej uwagi temu, że skuteczna konkurencja triklosanu z endogenną tyroksyną wynika z hamowania przekształcania diiodotyrozyny w tyroksynę – prekursora hormonów tarczycy⁸. W konsekwencji, wraz ze wzrostem częstości stosowania kremów antibakteryjnych, chusteczek, lotionów oraz płukank do jamy ustnej, narasta ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy. Z niedoczynności tarczycy już znaleziono wyjście – w postaci farmakologicznej tyroksyny, która jeszcze bardziej pogłębia ten stan.

Czy jedynym „zabójcą” ludzkiego mikrobiomu jest triklosan? Nie. Lista jest zdecydowanie bardziej obszerna – obejmuje również chlorheksydynę, obecną także

⁸ Crofton K. M. et al. Short-term in vivo exposure to the water contaminant triclosan: evidence for disruption of thyroxine. Environ. Toxicol. Pharmacol. 2007;24: 194–197.

w chusteczkach, preparatach nawilżających do twarzy itd. Samo pojęcie „preparatu nawilżającego skórę” stanowi marketingowy absurd. Najlepszym środkiem nawilżającym dla skóry jest woda. Wszystkie pozostałe substancje wykazują jedynie „działanie nawilżające”, ponieważ blokują parowanie wody, tworząc na powierzchni skóry warstwę okluzyjną. Człowiek nadal się poci, lecz pot gromadzi się pod tą warstwą, w wyniku czego powierzchowne warstwy skóry pozostają wilgotne. Suchość skóry pojawiająca się już po dwóch minutach od zakończenia krótkiego prysznicu nie wynika z niedoboru „kremów nawilżających”, lecz z istnienia u danej osoby określonego stopnia niedoczynności tarczycy. Suchość skóry oraz jej pęknięcia są klasycznymi klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy lub przewlekłego niedoboru czystych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (omega-3).

Choroby skóry, problemy skórne – odzwierciedlają wszelkie inne problemy, z wyjątkiem samej skóry. Wiedzą o tym wszyscy – z wyjątkiem dermatologów i kosmetologów. Dlatego sucha skóra – zwłaszcza gdy stale wysycha – jest jedynie objawem. W pierwszej kolejności objawem zaburzeń funkcji tarczycy, a także konkretnych niedoborów. W drugiej – objawem zaburzeń składu mikrobiologicznego skóry. Jednocześnie jedna przyczyna nie wyklucza istnienia drugiej.

Skóra pokryta zmianami trądzikowymi nie stanowi klinicznego objawu niedoboru chlorheksydyny ani triklosanu w organizmie. Jest to przejaw zaburzeń odpowiedzi immunologicznej wymagających analizy, a nie sięgania po kolejny antybiotyk ani stosowania chlorheksydyny. Chlorheksydyna, obok nieselektywnego działania bakteriobójczego, cechuje się także działaniem drażniącym na skórę, potencjałem alergizującym oraz aktywnością estrogenomimetyczną. W konsekwencji u kobiet z estrogenozależnymi zmianami guzowatymi (mięśniakami macicy, torbielami jajników) stosowanie tego rodzaju preparatów jest bezwzględnie przeciwwskazane.

Należy podkreślić raz jeszcze: niewybiórcze zabijanie bakterii jest niedopuszczalne. Bakterie powinny być obecne na naszych błonach śluzowych oraz na skórze. Inną kwestią jest ich właściwa ilość. O tym aspekcie decyduje wyłącznie odpowiedź immunologiczna.

Przykładowo, analiza laboratoryjna przeprowadzona u pacjentek z ropomoczem, klasyfikowanym jako „zakażenie dróg moczowych”, w 85% przypadków wykazuje wyłącznie obecność pałeczki jelitowej. Nie jest to patogenny szczep pałeczki jelitowej odpowiedzialny za zatrucia pokarmowe wywoływane przez toksyny bakteryjne (O157), lecz pałeczka jelitowa obecna w warunkach fizjologicznych u człowieka. Czy należy sięgać po antybiotyki wymierzone przeciwko własnemu, fizjologicznemu mikroorganizmowi?

Oczywiście w sytuacji, gdy kobieta nie jest w stanie oddać moczu z powodu bólu i pieczenia, dopuszczalne jest krótkotrwałe zastosowanie antybiotyku – przez jeden, najwyżej dwa dni – jeżeli nie udaje się skorygować tego stanu za pomocą moksoterapii, igłoterapii, hirudoterapii lub interwencji żywieniowych. Jednak w każdym przypadku mamy do czynienia z nadmierną proliferacją fizjologicznych bakterii, a z pewnością nie mamy do czynienia z infekcją; zakażenie pałeczką jelitową nie jest możliwe, ponieważ ten drobnoustrój stanowi element fizjologicznej mikrobioty człowieka.

Także *paciorkowiec* bywa traktowany jako wróg. W 5–10% przypadków „zakażeń dróg moczowych” identyfikuje się obecność jednego z jego szczepów (*Streptococcus saprophyticus*), który jednak fizjologicznie powinien być obecny na błonach śluzowych.

Najczęstszą przyczyną całego omawianego spektrum zjawisk jest **toksyczność**, natomiast drugą co do częstości – **helminty jelitowe**. Do czasu eliminacji robaków pasożytniczych oraz zaprzestania przez kobietę ekspozycji na źródła metali toksycznych i chemicznych trucizn, tego typu „infekcja” będzie nawracać z dużą regularnością.

Obecnie w obrocie handlowym znajduje się bardzo wiele kobiecych „preparatów do higieny intymnej”, w tym chusteczek higienicznych oraz podpasek, w których składzie znajduje się triklosan. Jest to „niezwykle użyteczna” substancja z punktu widzenia przemysłu kosmetycznego. Im częściej kobieta stosuje miejscowo triklosan, tym intensywniej niszczy prawidłową florę. Postępująca destrukcja fizjologicznej flory organizmu prowadzi do nasilania się dysbiozy oraz wzrostu ryzyka nadmiernej proliferacji, na przykład pałeczki jelitowej. Szczególną „zasługą” wyróżniają się wkładki higieniczne do codziennego stosowania, impregnowane różnymi substancjami chemicznymi. Zaprzestanie regularnego stosowania wkładek zawierających substancje chemiczne prowadzi do samoistnego ustępowania wielu problemów zdrowotnych.

Jedynie w amerykańskim przemyśle kosmetycznym stosuje się 11 500 substancji chemicznych wykorzystywanych w produktach kosmetycznych, z których nie więcej niż 5% przebadano pod względem bezpieczeństwa.

Skąd w ogóle biorą się wspomniane trucizny chemiczne w naszym ustroju? Między innymi – z kosmetyków. Wchłonięcie przez skórę w ciągu całego życia 22 kg substancji toksycznych stanowi ogromne obciążenie organizmu. Kupując kosmetyki, należy czytać ich skład. Zasada jest prosta: **wszystko, co nanoszone jest na ciało człowieka, ostatecznie trafia do jego wnętrza**. Zatrutowanie samego siebie powinno być zabronione, podobnie jak zatrutowanie dzieci. Przecierając ręce dziec-

ka wilgotnymi chusteczkami antybakteryjnymi, należy pamiętać, że wchłanianie zachodzące przez młodą skórę jest jeszcze większe niż u osoby dorosłej, natomiast odporność niedojrzałego organizmu jest znacznie słabsza.

W przypadku **antybiotyków** sytuacja jest równie zła. Przekonanie, że zdecydowana większość antybiotyków trafia do organizmu z przepisu lekarza, jest nieporozumieniem. Zgodnie z danymi pochodzącymi ze Stanów Zjednoczonych już w 2017 roku przedsiębiorstwa rolnicze w USA zużywały około 18 tysięcy ton antybiotyków w procesie hodowli drobiu i bydła. Ilość ta odpowiada około 84% wszystkich antybiotyków trafiających do organizmów Amerykanów. Konkludując, przeważającą część tych trucizn przyjmują oni codziennie wraz z pożywieniem.

W Rosji w ogóle nie istnieje tego rodzaju rzetelna statystyka, ponieważ tam takich danych się nie ujawnia. Brak jest jawności w zakresie wielkości zużycia antybiotyków – liczonej w tysiącach ton – oraz identyfikacji konkretnych koncernów rolnych stosujących je w hodowli bydła i trzody chlewnej. Po ujawnieniu takich informacji sprzedaż mogłaby się załamać.

W przekazie marketingowym eksponuje się hasła typu: „Wołowina – 50 dni tuczu zbożowego”. W warunkach naturalnych krowa nie żywi się ziarnem; jej podstawową paszę stanowi trawa. Jeżeli przez 50 dni utrzymywana jest na tuczu zbożowym, pojawia się zasadnicze pytanie: jakiego rodzaju ziarno jest stosowane? Czy jest to kukurydza modyfikowana genetycznie, czy pszenica? Niezależnie od tego krowa nie powinna jeść ziarna – z wyjątkiem sporadycznie występujących kłosów (wiechlina, tymotka i in.), obecnych w naturalnej trawie polnej. Podawanie pasz zbożowych prowadzi w organizmie zwierzęcia wyłącznie do rozwoju dysbiozy jelitowej. Zresztą właśnie z tego powodu krowa wkrótce otrzyma kolejną porcję antybiotyków.

Tego rodzaju dane nie są publikowane w wielu krajach; w praktyce jednak sytuacja kształtuje się dokładnie w taki sposób. W rezultacie obserwuje się systematyczny wzrost częstości występowania trądziku, zakażeń ran, pęknięć skóry oraz zakażeń dróg moczowych, wynikający z braku kontroli nad ilością substancji dostających się do organizmu wraz z żywnością oraz z niedostatku wiedzy w tym zakresie.

Współczesna żywność staje się źródłem chorób, co pozostaje w bezpośrednim związku z brakiem transparentności metod jej wytwarzania i kolejnych ogniw łańcucha produkcji. Zarówno procesy dalszego przetwarzania, jak i wykorzystywane w przetwórstwie żywności chemikalia oraz substancje o charakterze toksycznym pozostają niejawne, jako element „tajemnicy handlowej”.

Okolo 90% ceny produktu spożywczego stanowią koszty przetwarzania i marketingu, a nie samego pozyskania; jedynie około 10% przypada na koszty producen-

ta. Z tego względu – zgodnie z prognozami opartymi na modelach matematycznych – do 2030 roku choroby wywoływane przez drobnoustroje odporne na antybiotyki mogą doprowadzić do śmierci nawet do stu milionów osób. Zgodnie ze wspomnianymi prognozami, głównym czynnikiem śmiertelności przestanie być

zarodziec malarii, a staną się nim przede wszystkim bakterie jelitowe. Zagrożenie nie będzie jednak pochodzić od patogenów egzotycznych ani rzadkich zoonoz, lecz z zupełnie innego źródła.

W 2015 roku Done H. Y. oraz Halden R. U.⁹ (Uniwersytet Arizony i Uniwersytet Marylandu) zidentyfikowali 47 różnych związków należących do grupy antybiotyków i sulfonamidów obecnych w pstrągach, łososiach, sumach i krewetkach pochodzących z połowów rzecznych oraz z hodowli klatkowych, wprowadzanych do obrotu na rynku amerykańskim. Warto odnotować, iż w przytaczanym badaniu stwierdzono obecność antybiotyków z grupy makrolidów w łosiosiu oznaczanym przez sprzedawców jako „hodowany bez antybiotyków”.

Podstawowym źródłem narażenia organizmu na antybiotyki jest żywność; na drugim miejscu znajdują się preparaty ordynowane w ramach praktyki lekarskiej, na trzecim – woda. Woda pitna podlega rutynowej kontroli przez przedsiębiorstwa wodociągowe w zakresie parametrów chlorowania, obecności metali toksycznych oraz wybranych pestycydów i innych zanieczyszczeń chemicznych. Tymczasem można w niej wykryć praktycznie każdy rodzaj substancji farmaceutycznej – od środków przeciwbakteryjnych po hormony i cytostatyki.

Niestety, obszary otaczające zakłady farmaceutyczne oraz wielkie koncerny rolne bardzo często ulegają zanieczyszczeniu nie tylko antybiotykami. McEachran A. D. i wsp.¹⁰ wykazali obecność antybiotyków weterynaryjnych oraz genów oporności na tetracyklinę w cząstkach pyłu pochodzących z obszarów działalności przedsiębiorstw rolnych. W konsekwencji im mniejsza jest odległość miejsca zamieszkania od dużych podmiotów rolnych, tym wyższy poziom narażenia środowiskowego.

Także kurczak nie funkcjonuje już jako produkt spożywczy, lecz jako przedmiot działalności gospodarczej. Brojler ma osiągnąć wiek 28 dni, a następnie być poddany ubojowi. Na tym jego „zadanie” się kończy. Z tego względu mięso drobiowe stanowi podstawowe źródło narażenia współczesnego człowieka na truciznę, którą jest arsen. Jego rozpowszechnienie jest konsekwencją rutynowego stosowania w dużych koncernach drobiarskich preparatów arsenowych w celu profilaktyki chorób paso-

⁹ Done H. Y., Halden R. U. Reconnaissance of 47 antibiotics and associated microbial risks in seafood sold in the United States. *J. Hazard. Mater.* 2015;0: 10–17. doi:10.1016/j.jhazmat.2014.08.075.

¹⁰ McEachran A. D. et al. Antibiotics, bacteria, and antibiotic resistance genes: aerial transport from cattle feed yards via particulate matter. *Environ. Health Perspect.* 2015;123(4): 337–343.

żytniczych u zwierząt produkcyjnych. Ponadto tuszki drobiowe poddaje się obróbce roztworami zawierającymi podchloryn sodu. W jakim celu? Aby nadawały się do obrotu handlowego i miały „atrakcyjny” wygląd. Po tym procesie są one płukane, jednak ten zabieg nie wpływa w znaczący sposób na końcowy stan dostarczanego produktu. Opisany sposób obróbki mięsa prowadzi u konsumentów do rozwoju astmy oskrzelowej oraz przewlekłego zapalenia oskrzeli. Podchloryn jest silnym utleniaczem i jego działanie nie ogranicza się wyłącznie do bakterii.

Drugim pod względem częstości źródłem „pokarmowego” arsenu jest zanieczyszczony ryż. W niektórych krajach jest on uprawiany na polach, na których wcześniej prowadzono uprawę bawełny. Uprawy bawełny poddawane były działaniu pestycydów zawierających arsen, które kumulowały się w glebie, a następnie przenikały do ryżu.

W tym kontekście zasadnym jest poruszenie kwestii rutynowego przepisywania antybiotyków po operacjach, a nawet przed zabiegami. Nie ma ku temu żadnych podstaw. Pooperacyjne zapalenia płuc oraz inne zakażenia nie wynikają w żadnym stopniu z niedoboru antybiotyków w organizmie.

Warto również wspomnieć, że w europejskiej praktyce klinicznej przez ponad dekadę rutynowo stosowano beta-blokery jako „profilaktykę” chorób sercowo-naczyniowych. Antybiotyki stosowano samodzielnie, a następnie dodatkowo łączono je z beta-blokerami. W rezultacie w całej Europie spośród osób, u których stosowano beta-blokery w profilaktyce pooperacyjnych powikłań sercowo-naczyniowych, zmarło około 800 tysięcy osób. Już w 2014 roku Brytyjcy kardiologowie Graham Cole i Darrel Francis opublikowali w prestiżowym czasopiśmie „*European Heart Journal*” artykuł poświęcony tej tematyce¹¹. Znamienne jest jednak to, że artykuł ten – mimo uprzedniej publikacji – wkrótce został usunięty z czasopisma, „z uwagi na brak niezależnego procesu recenzyjnego” poprzedzającego jego pojawienie się¹². Wydaje się to być osobliwą praktyką, jakoby akademickie czasopismo o ugruntowanej renomie publikowało artykuły niepoddane uprzedniej weryfikacji. Oczywiście, bez wątpienia doszło do „pomyłki”.

Stosowanie antybiotyków w profilaktyce pooperacyjnego namnażania się bakterii jest absurdalną praktyką.

Dlaczego u pacjentów po operacjach chirurgicznych dochodzi do zapaleń płuc? Z powodu antybiotykoterapii. Są to jednak zapalenia płuc wywoływane przez szczepy odporne na antybiotyki. Dodatkowo należy uwzględnić toksyczność zwią-

¹¹ Cole G. D., Francis D. P. Research failure can result in lost lives. *European Heart Journal*, 2014;35: 135–137.

¹² <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu032> – stan na grudzień 2022 r.

zaną ze znieczuleniem ogólnym, na którą narażeni są hospitalizowani pacjenci poddawani zabiegom. Znieczulenie ogólne wiąże się ze znaczącym obciążeniem toksynami. Także unieruchomienie pooperacyjne może prowadzić do rozwoju zapalenia płuc o charakterze hipostatycznym. Innymi słowy, problemy pozabiegowe są problemami odpowiedzi immunologicznej.

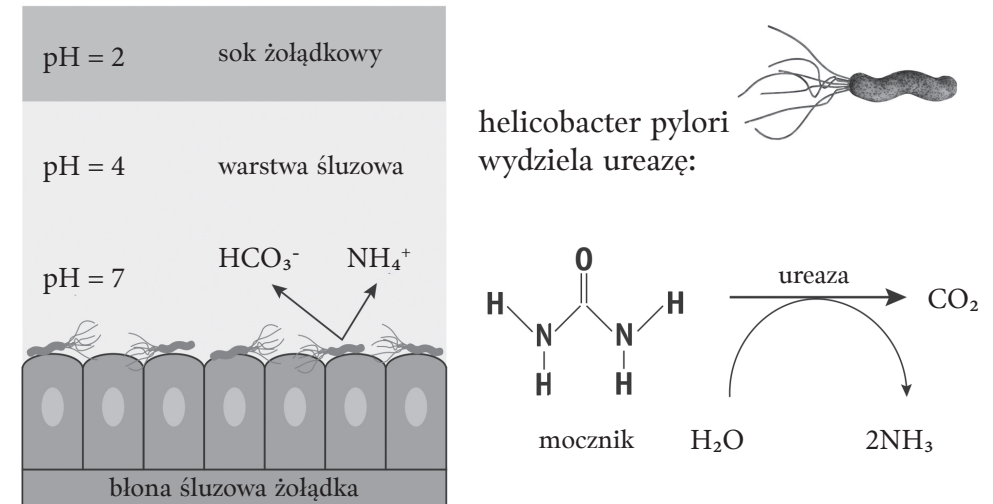
Skutki tej praktyki nie ograniczają się jednak wyłącznie do osób stosujących antybiotyki i preparaty przeciwbakteryjne w celach profilaktycznych. Negatywne konsekwencje obejmują również demonizowanie przez koncerny farmaceutyczne kolejnego mikroorganizmu. Praktyka ta nie pozostaje bez wpływu na sytuację współczesnego człowieka. Jest to „zakażenie”, od którego podobno ma rozwijać się rak żołądka. Poddajmy to zagadnienie rzetelnej analizie. W rzeczywistości nie mamy w tym przypadku do czynienia z infekcją – w żadnym sensie tego słowa. Podobnie jak pałeczka jelitowa bytująca w jelicie grubym, *Helicobacter pylori* stanowi fizjologiczny składnik mikrobioty górnych odcinków przewodu pokarmowego.

Nie ma nic patologicznego w obecności tego mikroorganizmu w tym miejscu. Podobnie jak w przypadku pałeczki jelitowej – o stanie klinicznym decyduje nie sama obecność, lecz ilość mikroorganizmów. Takie wnioski przedstawili już w 2009 roku gastroenterolodzy z Hongkongu¹³. W analizowanej przez nich grupie nastolatków chorujących na chorobę wrzodową obecność *Helicobacter pylori* stwierdzono u 53% badanych. Wynik ten może sprawiać wrażenie przekonującego. Pozostaje jednak pytanie, jak interpretować fakt, że u pozostałej części tej populacji (47%) choroba wrzodowa występowała pomimo braku *Helicobacter pylori*. Ponadto wspomniani gastroenterolodzy przeanalizowali czynniki ryzyka wystąpienia zaostrzenia choroby wrzodowej u badanych pacjentów w ciągu kolejnego roku. Okazało się, że spośród czynników umożliwiających prognozowanie zaostrzenia choroby na pierwszym miejscu znalazł się duży rozmiar owrzodzenia (powyżej 1 cm średnicy), natomiast drugim istotnym czynnikiem prognostycznym był ujemny wynik testu na *Helicobacter pylori*. Nie obecność tego mikroorganizmu, lecz jego brak.

Helicobacter jest bakterią saprofityczną, bytującą w górnych odcinkach przewodu pokarmowego; jej obecność nie oznacza zakażenia. Infekcja jest zjawiskiem polegającym na przenoszeniu czynnika chorobotwórczego z osoby chorej na zdrową. Salmonellę lub pałeczkę czerwonej można przenieść, gdyż drobnoustroje te zasiedlają jelito grube. Transmisja następuje drogą fekalno-oralną w wyniku pośredniego skażenia przedmiotów codziennego użytku (np. naczyń). W jaki zatem

¹³ Yuk H. T. et al. *Helicobacter pylori*-positive versus *helicobacter pylori*-negative idiopathic peptic ulcers in children with their long-term outcomes. J. Pediatric Gastroenterol. Nephrol. 2009;48: 299–305.

sposób można ulec zakażeniu bakterią, która bytuje w żołądku? Wymagałoby to pocałunku o takiej intensywności, aby językiem możliwe było dotarcie aż do „za-infekowanego” odźwiernika żołądka. Trudno uznać to za powszechny mechanizm transmisji (chyba że myślimy o przypadku mrówkojada). Jediną realną możliwością byłoby zastosowanie niesterylnego gastroskopu; stanowiłoby to jednak rażące naruszenie reżimu sanitarno-epidemiologicznego i jest skrajnie mało prawdopodobne.



U około 80% osób, u których stwierdza się obecność *Helicobacter*, nie występują zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Przyjmuje się, że bakteria ta może pełnić istotną funkcję w naturalnej ekologii żołądka.

W opinii specjalistów bakteria ta posiada toksyny, za pomocą których „uszkadza żołądek”. Za jedną z nich uznaje się enzym **ureazę**, określaną jako „czynnik patogenny”. W istocie ureaza katalizuje rozkład mocznika do dwutlenku węgla i amoniaku. Obecność obu tych produktów w roztworze wodnym prowadzi do lokalnej alkalizacji oraz neutralizacji kwasu solnego.

W czym zatem upatrywać „szkodliwość” *Helicobacter*? Za pośrednictwem własnej ureazy bakteria ta prowadzi do neutralizacji nadmiaru kwasu solnego. *Helicobacter* bytuje w przyściennnej warstwie błony śluzowej żołądka, w której pH wynosi około 7,0. Oznacza to odczyn zbliżony do obojętnego, który w wielu przypadkach utrzymuje się dzięki obecności *Helicobacter*. Wysoka kwasowość jest potrzebna nie w obrębie błony śluzowej, lecz w świetle żołądka, stanowiącym przestrzeń obecności soku żołądkowego. W konsekwencji *Helicobacter* prowadzi do alkalizacji zawartości żołądka.

W tym miejscu nasuwa się pytanie o zasadność stosowania u osoby zakażonej *Helicobacter pylori* preparatów hamujących wydzielanie kwasu solnego (inhibitorów pompy protonowej – omeprazolu i in.), które dodatkowo prowadzą do alkalizacji treści żołądkowej, a tym samym ułatwiają bytowanie *helikobakterii* – taka właśnie jest logika farmaceutyczna.

Poza tym *helikobakter* wydziela **katalazę**. Jest to enzym katalizujący rozkład nadtlenu wodoru do wody i tlenu. Należy on do najsilniej działających układów antyoksydacyjnych. Oznacza to, że produkty metabolizmu *helikobakterii* nie tylko neutralizują kwas solny, lecz również wykazują działanie antyoksydacyjne. Cóż zatem miałyby stanowić o jego szczególnej szkodliwości?

W artykule sprzed dwudziestu lat (dziś wartości liczbowe uległy zmianie, lecz sama zasada pozostaje niezmienna) specjalista z miejskich struktur ochrony zdrowia w San Francisco pisał, że w 2010 roku sprzedaż inhibitorów pompy protonowej (omeprazolu i in.) osiągnęła wartość 14 miliardów dolarów¹⁴. Trudno uznać taki wynik za nieistotny. W tej perspektywie rozstrzyganie, czy to bakteria alkalizuje środowisko żołądka, czy też środowisko to jest alkalizowane w toku leczenia, przestaje być kwestią pierwszoplanową. Czternaście miliardów dolarów – już w 2010 roku. Obecnie są to kwoty jeszcze wyższe. I to właśnie ma znaczenie. Stąd ironiczna „potęga” *helikobakterii*.

W odniesieniu do antybiotyków stosowanych w „leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori*” już w 2001 roku – a więc ponad dwadzieścia lat temu – badacze hiszpańscy wykazali (choć z różnych przyczyn badania te zostały obecnie wstrzymane), że w miarę upływu czasu odsetek szczepów *H. pylori* wykazujących oporność na metronidazol wzrósł w ciągu czterech lat trzykrotnie. W tym samym czteroletnim okresie odsetek szczepów *Helicobacter pylori* wykazujących oporność na klarytromycynę wzrósł o jedną trzecią. Mikroorganizmy są od nas znacznie skuteczniejsze adaptacyjnie, ponieważ ich nadrzędnym imperatywem jest przetrwanie. Jeżeli „oferuje się” im antybiotyk, wówczas albo wykształcają oporność, albo włączają go w swoje własne szlaki metaboliczne, a niekiedy wręcz zaczynają od niego zależeć. Niektóre bakterie wręcz nie rosną bez antybiotyku. Ten sam mechanizm będzie działał również dalej – to znaczy antybiotykooporność będzie nadal narastać.

Jest to jeszcze jedna „nieprzyjemna bakteria” stwierdzana u bardzo wielu osób w toku bakteriologicznych badań jelit, a także w badaniach biopłatów.

Clostridium difficile jest naprawdę wyjątkowym mikroorganizmem. Bakteria ta może prowadzić do zgonu. Wywołuje ona tzw. rzekomobłoniaste zapalenie jeli-

ta grubego, które bardzo często ma ciężki przebieg i w następstwie ogólnoustrojowej intoksykacji nierzadko prowadzi do śmierci. Od drugiej połowy XX wieku, wraz z powszechnym wprowadzeniem antybiotyków o szerokim spektrum działania oraz chemioterapii, przewlekła biegunka zaczęła pojawiać się bardzo często w następstwie zaburzeń naturalnej mikroflory organizmu. Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego zostało opisane w 1978 roku jako powikłanie nadmiernego rozrostu *Clostridium difficile*.

W jaki sposób dochodzi do rozwoju tej jednostki chorobowej i w jakich grupach chorych występuje? Przede wszystkim rozpoznaje się je u pacjentów leczonych stacjonarnie. Im dłuższy pobyt chorego na oddziale, tym większe jest ryzyko rozwoju rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Przy czasie leczenia przekraczającym dwa tygodnie u 30–35% chorych dochodzi do nadmiernego namnożenia *Clostridium difficile*. Główną przyczyną jest masowe stosowanie antybiotyków w leczeniu stacjonarnym. Najczęściej rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego rozwija się w wyniku stosowania *fluorochinolonów*; następnie *klindamycyny*, *cefalosporyny* trzeciej generacji oraz inhibitorów β -laktamaz.

Mimo oczywistej zależności przyczynowo-skutkowej jedynym rozwiązaniem dostrzeganym przez lekarzy jest... przepisywanie kolejnych antybiotyków, na które *Clostridium difficile* nie jest jeszcze uodpornione. W naszym rozumieniu nie jest to infekcja, lecz przypadek nadmiernego rozrostu bakterii wynikający z osłabienia odpowiedzi immunologicznej. U 31% pacjentów, u których wykryto *Clostridium difficile*, nie stosowano antybiotyków, lecz inhibitory pompy protonowej¹⁵. To właśnie one są drugą przyczyną nadmiernego rozrostu *Clostridium difficile*.

Już w 2001 roku angielscy klinicyści (R. Cunningham i wsp.)¹⁶ wykazali, że dwumiesięczne stosowanie omeprazolu wiąże się nawet z czterokrotnym wzrostem ryzyka rozwoju rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego.

Sama skrupulatna prezentacja naukowych dowodów toksycznego i destrukcyjnego oddziaływania inhibitorów pompy protonowej mogłaby wymagać wielodniowej dyskusji. Można jednak ogólnie powiedzieć, że w przypadku ostrego krwawienia z przewodu pokarmowego – zwłaszcza przy wyborze postępowania zachowawczego – krótkotrwałe, 3-5-dniowe zastosowanie inhibitora pompy protonowej powinno być postępowaniem wystarczającym. W kolejnym etapie konieczne jest ukierunkowanie działań na identyfikację przyczyn objawów pacjenta.

¹⁴ Katz M. H. Failing the acid test: Benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. Arch. Intern. Med. 2010;170(9): 747–748.

¹⁵ Chtinis A. S. et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. JAMA Intern. Med. 2013;173(14): 1359–67.

¹⁶ Cunningham R. et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. J. Hospital Infection 2003;54: 243–245.

Nie ulega wątpliwości, że w sytuacji ostrej omeprazol może przynieść doraźną korzyść kliniczną. Jeżeli jednak przyjęcie modelu postępowania zalecanego w praktyce klinicznej polega na wielomiesięcznym, a nierzadko wieloletnim stosowaniu tego leku, konsekwencją staje się rozwój ciężkiej dysbiozy jelitowej oraz zwiększenie ryzyka choroby Alzheimera, choroby niedokrwiennej serca i osteoporozy.

W tym kontekście należy przywołać słowa wybitnego kanadyjskiego klinicysty, sir Williama Oslera (1849–1919): „Ten, kto przyjmuje leki, musi zdrowieć dwukrotnie – najpierw z powodu choroby, a następnie z powodu skutków stosowania leków”.

Jeżeli jednak, mimo przytoczonych argumentów, zostanie podjęta decyzja o konieczności wyeliminowania *Helicobacter pylori* – czyli w istocie jedynie o niedoskonałym ograniczeniu jego nadmiernego rozrostu – nasuwa się pytanie o najwłaściwszy sposób przeprowadzenia tego postępowania. Trudno kwestionować fakt, że w sytuacji znacznego namnożenia *Helicobacter pylori* mogą pojawiać się dolegliwości żołądkowe, zgaga, a także szereg innych, nieswoistych objawów, a utrzymywanie się nadmiernego rozrostu wiąże się z nasileniem problemów klinicznych u pacjenta. W konsekwencji zasadne staje się częściowe zahamowanie oraz ograniczenie nadmiernego rozrostu populacji tej bakterii.

Dotychczas potwierdzono działanie przeciwdrobnoustrojowe **kurkuminy** względem *Helicobacter pylori*. Substancja ta jest kluczowym składnikiem kurkumy, powszechnie wykorzystywanej jako przyprawa. W 2009 roku indyjscy badacze (De R. wraz ze współautorami)¹⁷ przeanalizowali bakteriostatyczną aktywność kurkuminy wobec 65 szczepów *Helicobacter pylori*. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, już przy śladowym stężeniu wynoszącym 5 mikrogramów na mililitr kurkumina doprowadzała do zahamowania wzrostu wszystkich badanych szczepów.

Innymi słowy, zwiększenie spożycia kurkumy prowadzi do eliminacji warunków sprzyjających nadmiernemu rozrostowi *Helicobacter pylori*.

Drugą istotną grupę substancji aktywnych stanowią **glukozynolany**, obficie występujące w warzywach krzyżowych (kapuście i gatunkach pokrewnych). Znaczna część spośród około 130 dotąd opisanych związków tej grupy wykazuje wyraźną zdolność do ograniczania nadmiernego namnażania *Helicobacter pylori*. W ubiegłym stuleciu w leczeniu choroby wrzodowej zalecano niekiedy picie soku z kapusty. Jego skuteczność wynika z obecności glukozynolanów oraz witaminy U (metylo-metionino-sulfonianu), wykazującej działanie sprzyjające procesom gojenia.

¹⁷ De R. et al. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009;53(4): 1592–1597.

Pierwotną przyczyną wszystkich chorób są problemy podświadomości. Zagadnienie to zostało opisane przez wybitnego amerykańskiego psychiatrę, jednego z twórców kinezylogii stosowanej, Johna Diamonda. Zgodnie z tą tezą rzeczywistą psychologiczną przyczyną choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy jest „zespół niespełnionych nadziei”.

Źródła choroby nie należy upatrywać jedynie w stresie czy też w realiach współczesnego funkcjonowania. Jest nią syndrom niespełnionych nadziei. Na przykład dążenie za wszelką cenę do dostania się na konkretny uniwersytet. Takie nastawienie prowadzi do zawężenia całego spektrum opcji do jednej instytucji. W umyśle danej osoby istnieje wyłącznie jeden ośrodek kształcenia i żaden inny nie jest brany pod uwagę. Jeżeli w ten sposób próbuje się postrzegać rzeczywistość, przedsięwzięcia z góry skazane są na niepowodzenie ze względu na postawę wewnętrzną prowadzącą do zawężenia horyzontów i deformacji obrazu świata. W pewnym momencie wstąpienie na dany uniwersytet okazuje się niemożliwe, a w następstwie doznanej porażki dochodzi do powstania rozległej „traumy psychicznej”. Ten typ urazu nieprzypadkowo bywa powiązany z występowaniem choroby wrzodowej.

Podobny schemat ujawnia się również w innych obszarach życia, gdy jednostka rozumie dokonywanie wyborów w kategoriach wyłączności: określone stanowisko, relacja, dobra materialne – jeden konkretny obiekt ma znaczenie absolutne, a wszelkie pozostałe alternatywy zostają zanegowane.

Analiza własnych doświadczeń życiowych niemal nieuchronnie prowadzi do dostrzeżenia, że wszystkie oczekiwania są skupione na realizacji jednego scenariusza, a jego niespełnienie skutkuje poczuciem porażki.

Kolejna istotna kwestia dotyczy infekcji, której obecność miałaby być rozpoznawana na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Wybitny mikrobiolog Robert Koch sformułował **cztery kryteria, na podstawie których wykryty mikroorganizm może zostać uznany za czynnik infekcyjny**:

- 1) powinien on występować w istotnych ilościach u osób chorych i nie występować u osób zdrowych;
- 2) powinien zostać wyizolowany od osoby chorej oraz następnie namnażany w warunkach laboratoryjnych jako jednorodna hodowla danego mikroorganizmu;
- 3) mikroorganizm wyhodowany w warunkach laboratoryjnych powinien wywoływać chorobę po wprowadzeniu do zdrowego organizmu;

- 4) mikroorganizm powinien zostać ponownie wyizolowany z organizmu zakażonego eksperymentalnie i być tożsamy z mikroorganizmem pierwotnym.

Zgodnie z tą logiką pałeczka jelitowa, *Helicobacter*, wirus opryszczki, *Candida* oraz wiele innych drobnoustrojów uznawanych za czynniki chorobotwórcze musiałyby występować w znacznych ilościach u osób chorych i jednocześnie całkowicie nie występować u osób zdrowych.

Zakażenie **opryszczką**, rozumiane jako klasyczna infekcja, jest niemożliwe. Potwierdzeniem są liczne pary małżeńskie, u których u jednego z partnerów opryszczka utrzymuje się przez całe życie, podczas gdy u drugiego nie występuje nigdy. Skoro *Helicobacter* wykrywany jest u około 80% populacji, trudno uznać jego obecność za przejaw infekcji. Innymi słowy, nie sposób mówić o zakażeniu *Helicobacter* – ze względu na brak mechanizmu pozwalającego na przeniesienie tego drobnoustroju, czyli na transmisję mającą miejsce w przypadku chorób zakaźnych.

Analogicznie, obecność *Candida* nie jest przejawem infekcji; organizm ten bowiem w warunkach fizjologicznych zasiedla błony śluzowe. Innymi słowy, nie sposób mówić o występowaniu *Candidy* jako przejawie zakażenia. Nie oznacza to jednak, że nadmierny rozrost tego gatunku nie może prowadzić do wystąpienia problemu klinicznego. Kandydoza jamy ustnej może występować u osób w podeszłym wieku noszących protezy zębowe. Zdaniem stomatologów miejscowe stosowanie preparatów przeciwgrzybiczych w tej sytuacji może przynieść przejściową poprawę (jednak takie rozwiązanie nie powinno być zalecane).

Kandydoza może manifestować się również w innych obszarach organizmu.

Przykładem jest zapalenie kącików ust, potocznie określane mianem zajadów, które zazwyczaj szybko ustępują po zastosowaniu suplementacji witaminy B₂. Znaną są również: kandydozowe zapalenie sromu i pochwy, kandydoza fałdów skórnych, kandydoza „pieluszkowa”, kandydoza wrodzona i inne.

W tym kontekście warto poświęcić kilka słów uwagi pojęciu stanów wrodzonych: w jakim stopniu zasadne jest określanie problemu klinicznego jako wrodzonego, jeżeli już w pierwszej dobie życia noworodek poddawany jest interwencji medycznej polegającej na wykonaniu szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B? Jednocześnie uznanie, że takie stany jak autyzm, porażenie, skrajnie nasilone dysbiozy, zapalenia płuc, opóźnienia rozwojowe oraz inne ciężkie zaburzenia mogłyby stanowić następstwo podanej szczepionki, pozostaje całkowicie wykluczone.

W konsekwencji ciężkie zaburzenie zdrowotne ujawniające się po wczesnym szczepieniu jest interpretowane jako problem wrodzony, co prowadzi do zamknię-

cia dyskusji nad potencjalnym związkiem przyczynowym. Z tego rodzaju logiką można spotkać się wielokrotnie.

W kwestii tzw. wrodzonej kandydozy należałoby zachować daleko idącą ostrożność i poddać tę tematykę wnikliwej refleksji. Kandydoza paznokci, zanokcica (zapalenie wału okołopaznokciowego), przewlekła kandydoza błon śluzowych, kandydoza układowa, kandydoza jamy ustnej, kandydoza okołoodbytnicza oraz kandydoza jatrogenna (co w dosłownym ujęciu oznacza „kandydozę spowodowaną przez lekarza”, na skutek sekwencyjnego bądź jednoczesnego stosowania kilku antybiotyków) mają charakter wtórny wobec procesu znacznie bardziej podstawowego.

Wszelkie grzyby rozwijają się najlepiej w ciepłym środowisku o zwiększonej wilgotności. *Candida* może współwystępować z innym drobnoustrojem, określanym mianem *nokardii*. Jest to mikroorganizm o morfologii podobnej do grzybów, szczególnie często bytujący w owłosionych okolicach pachowych. Z tego względu, gdy owłosienie pachowe jest pokryte drobnymi, jasnymi, ziarnistymi strukturami, z dużym prawdopodobieństwem jest to *nokardioza*.

W przebiegu kandydozy płytek paznokciowych wał paznokciowy jest długotrwale zaczerwieniony. Tego rodzaju objawy są w rzeczywistości bardzo często kliniczną manifestacją helmintozy. Podstawowym zaleceniem w postępowaniu w kandydozie jest eliminacja z diety cukrów prostych, skrobi oraz słodkich owoców. Gdy zaleca się stosowanie probiotyków, zasadniczego znaczenia nabiera kwestia doboru konkretnych preparatów lub produktów. Probiotyki muszą odpowiadać indywidualnym potrzebom danej osoby i powinny być dobierane z uwzględnieniem jej cech. Często spotykanym poglądem jest utożsamianie braku efektu po zastosowaniu aptecznego preparatu bifidobakterii z ogólną nieskutecznością probiotyków. Zarazem jest to opinia mylna. Jeżeli dany probiotyk nie przyniósł oczekiwanego efektu, oznacza to, że zastosowany szczep bakteryjny – bądź ich kombinacja – nie była właściwie dobrana do danej osoby. W takiej sytuacji zasadne jest poszukiwanie innego preparatu. Nie można wykluczyć, że sam szczep jest właściwy, jednak bakterie poddane kompresji podczas wytwarzania tabletek tracą zdolność skutecznego działania. Taka przyczyna również powinna być brana pod uwagę.

Jedyną metodą pozwalającą ustalić rzeczywiste potrzeby konkretnej osoby jest przeprowadzenie (kinezyjologicznego) testu mięśniowego. Nie istnieje alternatywna droga postępowania. Kinezyjologiczny test mięśniowy jako jedyny daje możliwość zadania organizmowi pytania o potrzebne, pożyteczne, zbędne oraz szkodliwe czynniki.

Dobór preparatów ukierunkowanych na stymulację odporności przeciwgrzybiczej (preparatów zdolnych do hamowania wzrostu *Candida*) jest działaniem koniecznym. Nadmierny rozrost *Candida* związany jest bowiem z konkretną przyczyną, którą należy poznać. Najczęściej stosowanymi preparatami są diflukan i/lub nystatyna. Diflukan klasyfikowany jest jako preparat o działaniu grzybobójczym, natomiast nystatyna – jako preparat o działaniu grzybostatycznym, polegającym na hamowaniu wzrostu grzyba. U jednego na sześciu-siedmiu pacjentów stosowanie diflukanu wiąże się z występowaniem rozlanej wysypki skórnej, bólów brzucha, zawrotów głowy oraz toksycznego zapalenia wątroby. Rzadziej stwierdza się cholestazę (zastój żółci) oraz niewydolność wątroby. Czy zasadne jest „zastąpienie” obecności *Candida* w badaniu zeszkrobiny skórnej ryzykiem rozwoju toksycznego zapalenia wątroby? Teoretycznie można tak postąpić; nie jest to jednak rozwiązanie godne polecenia. Stosowanie nystatyny obarczone jest ryzykiem wystąpienia biegunki, nudności, wymiotów, bólów w nadbrzuszu oraz wysypki skórnej. U pacjentów zakażonych HIV przyjmowanie tej substancji prowadzi do rozwoju cukrzycy oraz patologii nerek. Tego rodzaju schemat postępowania nie jest niestety niczym wyjątkowym w medycynie: **nie ma leków na wszystkie choroby – natomiast zastosowanie jakiegokolwiek leku trzeba odchorować.**

W leczeniu kandydozy szczególne znaczenie ma dobór preparatu hamującego lub tłumiącego wzrost *Candida*. Jest nim przede wszystkim **lebiodka** (*Origanum vulgare*), a zwłaszcza olejek z lebiodki, stosowany doustnie i miejscowo. Substancją czynną występującą w tej roślinie jest *kwasy kaprylowy*, dostępny w obrocie w postaci suplementów diety oferowanych przez licznych dystrybutorów.

Wyraźne działanie przeciwdrobnoustrojowe wobec *Candida* ma również **olej kokosowy**. Zostało ono potwierdzone w badaniach *in vitro*. Olej ten można stosować

zarówno doustnie, jak i miejscowo. Efekt działania wynika z wysokiej zawartości krótko- i średniołańcuchowych nasyconych kwasów tłuszczowych występujących w oleju kokosowym, niekorzystnie oddziałujących na grzyby. W przeprowadzonych dotychczas analizach zbadano wpływ na 52 różne szczepy *Candida*¹⁸. We wszystkich przypadkach stwierdzono wrażliwość na działanie oleju kokosowego. Co więcej, minimalne stężenie hamujące oleju w odniesieniu do wszystkich szczepów było istotnie niższe niż w przypadku flukonazolu.

Wynik ten oznacza większą wrażliwość grzybów na olej kokosowy niż na standardowy lek przeciwgrzybiczy.

¹⁸ Ogbolu D. O. et al. In vitro antimicrobial properties of coconut oil on *Candida* species in Ibadan, Nigeria. J. Med. Food 2007;10(2), 384–387.

Autorzy przywoływanych badań sformułowali jednoznaczny wniosek: zastosowanie oleju kokosowego w leczeniu zakażeń grzybiczych jest zasadne, zwłaszcza w kontekście pojawiania się szczepów *Candida* opornych na antybiotyki. Do analogicznych wniosków doszli Lindsey Elmore i współautorzy¹⁹ w przeglądzie dotyczącym leczenia zakażeń skóry. Jednocześnie stosowanie oleju kokosowego u osób w podeszłym wieku stanowi element profilaktyki chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera. Dopuszczalne jest długotrwałe spożywanie oleju kokosowego w dawce połowy łyżeczki, przyjmowanej trzy-cztery razy dziennie. Przy długotrwałym stosowaniu obserwuje się stopniowe zmniejszanie nasilenia objawów klinicznych nawet u osób z chorobą Alzheimera, przy czym stosowane dawki powinny być wówczas większe. Olej kokosowy może być również wykorzystywany do przygotowywania potraw.

Istnieją dwie zasady postępowania w kandydozie, niezależnie od jej lokalizacji:

1) Po pierwsze, konieczne jest każdorazowe ustalenie rzeczywistej przyczyny nadmiernego rozrostu *Candida*. Do możliwych przyczyn należą: stosowanie antybiotyków lub leków cytostatycznych, ich łączne oddziaływanie, a także niedobory żywieniowe.

Wśród potencjalnych uwarunkowań uwzględnić należy również mechanizmy obronne podświadomości. Brak gotowości kobiety do współżycia seksualnego może wiązać się z wystąpieniem kandydozowego zapalenia pochwy i sromu (*candidiasis vulvovaginalis*). Zjawisko to nie jest świadomym działaniem kobiety. Mechanizm ten dość często wykorzystywany jest przez podświadomość w przypadku konfliktów o podłożu seksualnym jako somatyczna obrona przed współżyciem.

W przypadku kandydozy górnych dróg oddechowych zasadne staje się poszukiwanie przyczyn i charakteru zaburzeń w obrębie meridianu płuca, odpowiedzialnego za energetyczne zaopatrywanie układu oddechowego. Bezpośrednie zaburzenie funkcji tego meridianu stanowi nierzadko podświadomą próbę zwrócenia na siebie uwagi – przede wszystkim matki.

Astma oskrzelowa jest klasycznym przykładem podświadomego przekonania o byciu niezauważanym, wyrażającego się poprzez komunikat: „Spójrzcie wszyscy, jak ciężko oddycham”.

Z tego względu istotne staje się uświadomienie sobie – samodzielnie lub przy wsparciu psychologa – przyczyn oraz momentu, w którym podświadomość

¹⁹ Elmore K. L. et al. Treatment of dermal infections with topical coconut oil: A review of efficacy and safety of *Cocos nucifera* L. in treating skin infections. Natural Medicine Journal, 2014, 6(5).

uksztaltowała przekonanie, że jedynym sposobem zwrócenia na siebie uwagi i zmiany tej sytuacji jest doświadczanie problemów oddechowych i uczucia duszności. Po identyfikacji mechanizmu i jego korekcie za pomocą oddziaływań psychologicznych dochodzi do ustąpienia astmy oskrzelowej – bez konieczności stosowania steroidów, leków rozszerzających oskrzela oraz innych obciążających preparatów. Równolegle konieczne jest przeprowadzenie procesów detoksykacji oraz uzupełnianie niedoborów poszczególnych składników odżywczych.

2) Kolejny aspekt to zwiększona aktywność grzybni *Candida* i jej rozrost w obrębie skóry oraz błon śluzowych charakteryzujących się niedoborem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (przede wszystkim omega-3) – a więc w skórze oraz błonach śluzowych o większym stopniu suchości. Łatwiejszemu rozsiewaniu grzybów sprzyjają środowiska o większym stopniu suchości, natomiast dla dalszego rozwoju strzępek niezbędna staje się obecność wilgoci. W tym przypadku szczególnie korzystne działanie ograniczające wzrost *Candida* wykazuje **oliwa z oliwek**. *Oleokantal* stanowi zasadniczy składnik oliwy z oliwek o działaniu przeciwwgrzybiczym²⁰. Pod względem właściwości przeciwzapalnych ta pochodna fenolowa przewyższa dobrze znany preparat farmakologiczny – ibuprofen.

Zrozumienie fizjologii jest niezbędne w interpretacji wyników badań laboratoryjnych. Dotyczy to również **skórnych testów alergicznych**. W związku z tym pojawiają się dwa kluczowe pytania:

1. Czy wszystkie dodatnie wyniki tych testów rzeczywiście odpowiadają reakcji na dany rodzaj **żywności**? Innymi słowy, interpretacja wyników wymaga uwzględnienia kontekstu, czyli powszechnej, corocznej ekspozycji na ogromne ilości substancji toksycznych. U tej samej osoby istnieje możliwość stwierdzenia silnej dodatniej reakcji skórnej na pomidory pochodzące z Petersburga, przy jednoczesnym braku jakiegokolwiek reakcji – zarówno skórnej, jak i klinicznej – na pomidory uprawiane, na przykład, we Włoszech. Jak w takiej sytuacji można obdarzyć zaufaniem tego rodzaju badanie alergologiczne i z czego wynika tak znacząca rozbieżność? Reakcja alergiczna na pomidory pochodzące z Petersburga (krasnodarskie, tureckie – dowolne) stanowi w istocie odpowiedź na obecne w nich środki agrochemiczne, a nie reakcję na sam składnik pokarmowy. Alergen testowy określany jako „pomidor” nie jest pojęciem abstrakcyjnym, lecz ekstraktem uzyskanym z **konkretnego** pomidora – uprawianego w **konkretnych** warunkach i zawierającego **konkretnie** toksyny agrochemiczne. W przypadku producentów pomidorów we Włoszech lub Hiszpanii, którzy nie stosują środków agrochemicznych, liczba dodatnich „reakcji

²⁰ Parkinson L., Keast R. Oleocanthal, a phenolic derived from virgin olive oil: A review of the beneficial effects on inflammatory disease. Int. J. Mol. Sci. 2014;15: 12323–12334.

na pomidory” w skórnych testach alergicznych opartych na **lokalnych, czystych** ekstraktach okazuje się znikoma.

2. Brak skórnej odpowiedzi alergicznej na dany rodzaj żywności rodzi pytanie, czy można ją uznać za bezpieczną. Odpowiedź jest jednoznacznie przecząca. Rozstrzygające znaczenie mają okoliczności jej wytworzenia: miejsce uprawy, zastosowane środki chemiczne oraz charakterystyka gleby. **W XXI wieku nie istnieje żywność w oderwaniu od rzeczywistych warunków jej wytwarzania**. Brak reakcji uczuleniowej na truskawki, stwierdzony w teście alergicznym, nie wyklucza wystąpienia ciężkiego napadu choroby po ich spożyciu z innego miejsca uprawy, na przykład z Finlandii. Przyczyną jest intensywne stosowanie środków agrochemicznych w uprawach truskawek w tym kraju. Już w 2016 roku na polach w Finlandii zastosowano ponad **trzy i pół tysiąca ton glifosatu** – będącego najbardziej rozpowszechnionym i jednym z najbardziej toksycznych środków agrochemicznych.

Przyczyna różnicy jakości produktów spożywczych pochodzących z różnych krajów okazuje się zadziwiająco prosta: w każdym z nich stosuje się „własny” glifosat – odmienny pod względem pochodzenia, lecz nie samego składu chemicznego.

W toku kolejnych rozważań należy omówić

jeszcze bardziej istotną zależność: liczne alergie na banany, ryby, jaja, pomidory i inne produkty mają charakter wtórny wobec dwóch alergii pierwotnych – zasadniczo najważniejszych i szczególnie poważnych – na **gluten** oraz **kazeinę**.

Eliminacja glutenu prowadzi do ustępowania alergii wtórnych. Proces ten nie zachodzi natychmiast, lecz rozciąga się na okres kilku miesięcy. Stąd też testy laboratoryjne o charakterze jakościowym – rozumiane jako testy dające odpowiedź typu „tak” lub „nie” – wymagają rozważnej interpretacji. Wyniki te należy brać pod uwagę, jednak trzeba odnosić się do nich z zachowaniem zdrowego rozsądku. Punktem odniesienia nie powinno być samo wykrycie określonego mikroorganizmu, lecz rozpoznanie mechanizmów fizjologicznych leżących u podstaw odpowiedzi organizmu na jego obecność.

Z drugiej strony równie istotne znaczenie ma **czułość testu**, rozumiana jako zdolność wykrycia wszystkich przypadków choroby wśród osób badanych.

Różne typy **zapalenia wątroby** są szczególnie trafnym przykładem ilustrującym tę własność badań laboratoryjnych.

W czasie, gdy w Rosji rozpoczęto wytwarzanie zestawów diagnostycznych do wykrywania przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C, zajmowałem się kontrolą jakości metod badań wirusologicznych. W związku z tym przygotowa-

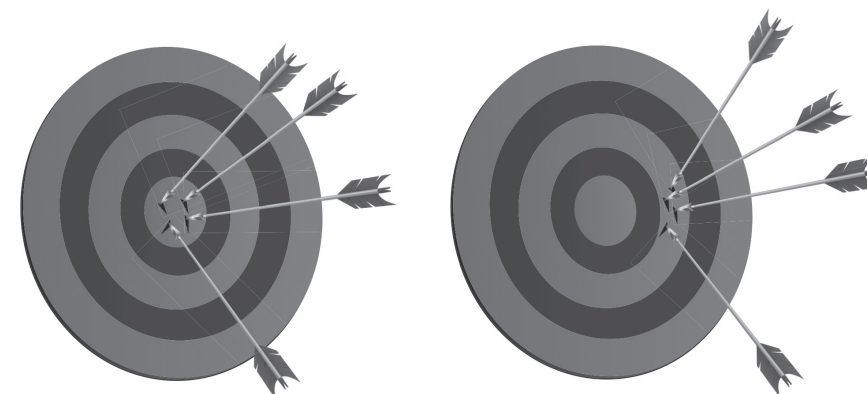
łem panel kontrolny surowic obejmujący autentyczne próbki kliniczne o niskim mianie przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C.

W konsekwencji okazało się, że w obrębie tego panelu niektóre systemy testowe nie były zdolne do wykrycia ponad połowy surowic o niskim mianie, czyli próbek zakażonej krwi pochodzących od pacjentów z zapaleniem wątroby typu C znajdujących się we wczesnym stadium choroby. Oznaczało to niską czułość metody, a tym samym niską zdolność wykrywania choroby wśród osób faktycznie chorych. Jakie implikacje miało to dla praktyki diagnostycznej? W przypadku niskiej swoistości systemu testowego – a więc sytuacji, w której choroba jest „wykrywana” tam, gdzie w rzeczywistości jej nie ma – możliwa pozostaje weryfikacja uzyskanego wyniku. Możliwe jest wówczas skierowanie próbki do lepszego laboratorium, zastosowanie bardziej adekwatnej metody analitycznej, powtórzenie badania – w razie potrzeby wielokrotnie – i ostateczne uzyskanie wyniku odpowiadającego stanowi faktycznemu. Znacznie poważniejszą sytuacją jest brak wykrycia choroby w badanej próbce, mimo jej rzeczywistego występowania. Dzieje się tak dlatego, że osoba z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, niewykrytym z powodu niskiej czułości badania laboratoryjnego, może stać się dawcą krwi – uznanej wcześniej za zdrową. Taka krew zostaje następnie przeznaczona do przetoczenia. Z takiej krwi wytwarza się również preparaty gammaglobulin, zawierające wirusa zapalenia wątroby typu C, stosowane w profilaktyce wirusowego zapalenia wątroby typu B. W praktyce taka „profilaktyka” jest bardzo niebezpieczna.

Do oceny wiarygodności badania laboratoryjnego najczęściej stosuje się cztery podstawowe wskaźniki. Dwa z nich – **trafność** oraz **precyzja** – opisują, jak metoda analityczna funkcjonuje w warunkach laboratoryjnych w sposób powtarzalny, każdego dnia. Pozostałe dwa – **czułość** i **swoistość** – określają, na ile dana metoda pozwala odróżnić obecność choroby od jej braku.

Trafność. Czym jest trafność (zgodność z wartością prawdziwą)? O trafności metody analitycznej można mówić wówczas, gdy uzyskany wynik jest zgodny z wartością prawdziwą oznaczanego parametru – analogicznie do sytuacji, w której cztery wystrzelone strzały czterokrotnie trafiają w sam środek tarczy. Oznacza to bardzo wysoką trafność: wynik odpowiada wartości prawdziwej, analogicznie jak w sytuacji, gdy strzelec, dążąc do trafienia w środek tarczy, faktycznie trafia w jej centrum.

W jaki sposób dokonuje się takiej oceny? Wyniki poszczególnych oznaczeń porównuje się ze znanymi wartościami parametrów tzw. próbek kontrolnych. Materiałem kontrolnym może być sucha surowica lub suche osocze krwi, oznaczone przy użyciu aparatury analitycznej o wysokiej dokładności w laboratorium zapewnia-



Wysoka trafność

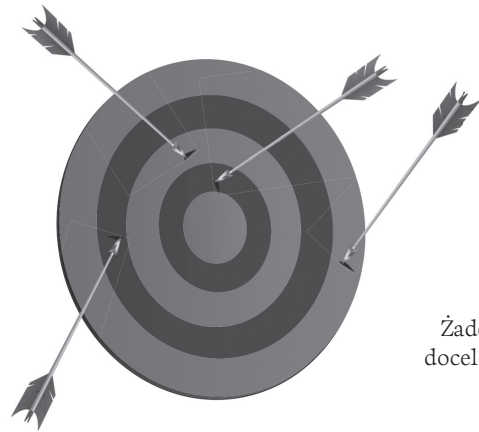
Cztery wyniki analizy były zgodne z wartością prawdziwą

Wysoka precyzja

Cztery wyniki analizy są podobne do siebie, jednak żaden nie trafia w „dziesiątkę”

jącym wysoką jakość oznaczeń. Przykładowo, w analizie przyjętej jako punkt odniesienia ustalono aktywność ALT (aminotransferazy alaninowej) w surowicy krwi na poziomie 50 U/l. Laboratorium otrzymuje taką próbkę kontrolną, przy czym wartość oznaczanego parametru nie jest ujawniona. Próbkę analizuje się w identyczny sposób jak materiał pochodzący od pacjenta, a uzyskany wynik przekazuje organizatorowi badania, który następnie przeprowadza pełną analizę statystyczną wyników. W rezultacie analizy stwierdza się, że w danej próbce oznaczono aktywność ALT na poziomie 150 U/l zamiast 50 U/l. Oznacza to bardzo niską trafność metody analitycznej stosowanej w tym laboratorium. Na tej podstawie formułuje się następnie zalecenia dotyczące zakresu i sposobu korekty postępowania, aby uzyskiwane wyniki odpowiadały wartościom prawdziwym („trafiały w dziesiątkę”). Takie działania wymagają jednak zastosowania próbek kontrolnych, w których wartości oznaczanych parametrów określono przy użyciu metod o wysokiej czułości i swoistości.

Precyzja. Metodę analityczną uznaje się za precyzyjną, jeżeli w powtarzanych oznaczeniach tej samej próbki obserwuje się niewielki rozrzut uzyskiwanych wyników: w przypadku czterech strzałów wszystkie cztery trafienia znajdują się blisko siebie. Czy to dobrze? Z jednej strony obserwuje się wyraźne skupienie trafień, ale z drugiej skupienie to może pozostawać odsunięte od „dziesiątki”. Cztery trafienia nie są rozrzucone po całej tarczy, w jej skrajnie różnych obszarach. Brak precyzji metody analitycznej uniemożliwia jakąkolwiek wiarygodną interpretację wyników (130 g/l w jednym laboratorium, 150 g/l w innym, 90 g/l w kolejnym). Rozrzut wyników stanowi miarę niedokładności, natomiast ich bliskość jest wyznacznikiem



Niska trafność i precyzja
Żaden z wyników nie był zgodny z wartością docelową, a rozrzut pomiędzy nimi jest znaczny

precyzji. Precyzyjnej metodzie analitycznej można zaufać w większym stopniu, ponieważ wyniki badań są powtarzalne, to znaczy: niezależnie od liczby strzałów wszystkie pociski układają się blisko siebie. Czy jest to sytuacja niekorzystna? Oczywiście, pożądanym byłoby skupienie wyników wokół „dziesiątki”, niemniej jednak same wyniki przynajmniej pozostają wzajemnie blisko siebie.

Właśnie w celu ustalenia przyczyny przesunięcia względem „dziesiątki” konieczna jest zewnętrzna ocena jakości badań laboratoryjnych, prowadzona przez wyspecjalizowaną jednostkę organizującą taką kontrolę.

Jeżeli natomiast nie obserwuje się ani skupienia wyników wokół „dziesiątki”, ani ich wzajemnej bliskości, a uzyskane wartości są rozproszone po całej tarczy, wówczas funkcjonowanie laboratorium powinno zostać wstrzymane do czasu opanowania podstawowych zasad „strzelania”.

Dla laboratorium kluczowe znaczenie ma precyzja. Dla pacjenta nie ma to większego znaczenia; istotne jest, aby się zgłosił, oddał krew lub mocz i otrzymał wyniki odpowiadające prawdzie.

W roku 2000 przeprowadzony został pierwszy cykl oceny jakości laboratoriów w Rosji, zorganizowany przez profesora Władimira Nikołajewicza Małachowa. Po zakończeniu pierwszego etapu oceny stwierdzono, że w tym samym roku w Rosji wykonano dwa miliardy badań laboratoryjnych, z czego 50% nie spełniało przyjętych kryteriów jakości. Oznacza to, że jeden miliard badań laboratoryjnych rocznie został w taki czy inny sposób wykonany z rażącymi błędami. Nie są to jedynie liczby, nie jest to wyłącznie zużycie odczynników ani wyłącznie koszt pracy. Każdy wynik badania oznacza konkretnego pacjenta, w odniesieniu do którego powinna zostać podjęta określona decyzja kliniczna. Najlepiej – prawidłowa.

W kolejnych latach sytuacja zaczęła się stopniowo poprawiać, choć nie obyło się bez uchybień.

Testy laboratoryjne są znakomitym narzędziem, jednak wymagają myślenia klinicznego lekarza. Należy odróżnić naukę od „naukizmu” – są to bowiem pojęcia z natury odmienne. Nauka stanowi system wiedzy oparty na logice i dowodach, a nie na emocjach, doznaniach czy przekonaniach. Ślepa wiara w treści jedynie deklarowane jako „dowodzone” i „naukowe” stanowi przejaw „naukizmu” – swobodnego systemu dogmatycznego. Nie jest uzasadnione bałwochwalcze przypisywanie statusu nieomylnego autorytetu „świętemu mikroskopowi” ani „świętemu analizatorowi immunologicznemu”. Każde urządzenie diagnostyczne lub każda metoda posiada swoje wskazania, przeciwwskazania, możliwości oraz – niezwykle istotne – ograniczenia. Bezkrytyczna wiara w etiologiczne znaczenie bakterii wykrytej na skórze jedynie na podstawie obserwacji mikroskopowej jest niedorzecznością.

W przypadku infekcji, ostrej lub przewlekłej (np. HIV, czerwienki, zapalenia wątroby), postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne oraz interpretacja wykrycia czynnika etiologicznego nie budzą zasadniczych wątpliwości. Istotnego znaczenia nabiera natomiast sposób postępowania w sytuacjach, gdy badania diagnostyczne ujawniają obecność czynnika wywołującego współcześnie nieuzasadniony lęk i w istocie niemającego charakteru infekcyjnego.

Jak już wcześniej podkreśliliśmy, w pierwszej kolejności należy poszukiwać rzeczywistej przyczyny choroby. Stwierdzenie zwiększonej liczby drożdżaków z rodzaju *Candida* w wymazie z pochwy wymaga ustalenia przyczyny tego zjawiska. Obecność gronkowca (czy też paciorkowca) na skórze również obliuguje do ustalenia przyczyny. Z kolei automatyczne wdrażanie antybiotykoterapii wobec każdego wykrytego drobnoustroju jest postępowaniem pozbawionym racjonalnych podstaw.

Ograniczenie interpretacji wyników badań do oceny jakościowej („jest lub nie ma”) nie odzwierciedla pełnego potencjału informacyjnego diagnostyki laboratoryjnej. Dominującą część informacji dostarczanych przez diagnostykę laboratoryjną stanowią wyniki o charakterze ilościowym.

Przykładem może być oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi na poziomie 50 U/l. W ocenie ilościowej podstawę wnioskowania stanowi porównanie uzyskanego wyniku z tzw. przedziałem referencyjnym (lub przedziałem porównawczym), czyli zakresem wartości przyjmowanych jako punkt odniesienia dla interpretacji rezultatu. Przykładową wartość uzyskaną w oznaczeniu hormonu tyreotropowego (TSH) w surowicy stanowi 2,0 µIU/ml, przy obowiąz-

zującym przedziale referencyjnym 0,5–5,0 μIU/ml. W analizowanym przypadku wynik zawiera się w przedziale referencyjnym.

Ocena **ilościowych wyników badań laboratoryjnych** opiera się na **czterech wskaźnikach** określających wiarygodność analizy laboratoryjnej.

Trafność i precyzja charakteryzują stopień, w jakim metoda analityczna funkcjonuje w warunkach laboratoryjnych w sposób powtarzalny, dzień po dniu.

Zależą one od charakterystyki aparatury, odczynników oraz całej materialnej infrastruktury laboratorium. A także – co oczywiste – od pracy rąk diagnosty laboratoryjnego.

Istnieją jeszcze dwa inne wskaźniki: **czułość** i **swoistość**. Określają one, po pierwsze, zdolność metody do wykrycia danej choroby, a po drugie – zdolność do jej odróżnienia od stanu braku tej choroby.

W tym przypadku nie chodzi o samą detekcję drożdżaków z rodzaju *Candida* w wymazie z pochwy ani o opartą na wiedzy patofizjologicznej interpretację, zgodnie z którą kandydoza jest następstwem obniżonej odpowiedzi immunologicznej, a nie pierwotną infekcją.

Tego rodzaju wnioski odzwierciedla poziom doświadczenia i kompetencji klinicznych osoby interpretującej wynik, natomiast czułość i swoistość są właściwościami metod laboratoryjnych. Mają one istotne znaczenie, ponieważ przy uzyskaniu określonego wyniku – niezależnie od tego, czy ma on charakter ilościowy, czy jakościowy – warunkują możliwość rozstrzygnięcia dwóch kwestii: czy dana osoba jest zdrowa, czy chora, oraz czy rzeczywiście występuje u niej *konkretna choroba*.

Swoistość metod diagnostycznych jest istotnym problemem m.in. w przypadku markerów wirusowych zapaleń wątroby, takich jak antygen HBs i przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C. W praktyce klinicznej niejednokrotnie zdarzały się przypadki kobiet ciężarnych, którym po wykonaniu jednego badania przekazywano informację o rozpoznaniu wirusowego zapalenia wątroby typu C. W konsekwencji kobiety te, ogarnięte silnym lękiem, podejmowały poszukiwania oddziału położniczego, w którym – jak przypuszczały – miały urodzić zakażone dziecko.

Istota problemu polega na niewystarczającej swoistości laboratoryjnej metody wykrywania przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C, co skutkuje uzyskiwaniem wyników dodatnich zarówno u osób rzeczywiście zakażonych, jak i u osób, u których zakażenie nie występuje. Wykrycie przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C wymaga w pierwszej kolejności weryfikacji w laboratorium referencyjnym, wykorzystującym metody o wyższej czułości i swoistości.

W Petersburgu funkcję takiego ośrodka pełni na przykład Miejski Ośrodek Badań Wirusologicznych. Wysoka jakość stosowanych procedur prowadziła do niepotwierdzania wielu przypadków wątpliwych, także w grupie kobiet ciężarnych. Szczególnie trudne są sytuacje, w których kolejne oznaczenia dają rozbieżne rezultaty: w pierwszym badaniu stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko wirusowi C, w drugim ich brak, natomiast w trzecim uzyskuje się wynik wątpliwy. Właśnie takie rozbieżności uzasadniają konieczność zastosowania tzw. metody referencyjnej, a więc charakteryzującej się istotnie większą wiarygodnością.

Czułość oznacza zdolność badania do wykrycia wszystkich pacjentów dotkniętych daną chorobą. W sytuacji, gdy celem jest identyfikacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C oraz istnieje podejrzenie, że z określonych przyczyn doszło do przetoczenia zakażonej krwi określonej liczbie osób, konieczne staje się ustalenie, ilu spośród tych biorców krwi uległo zakażeniu wirusem HCV. Innymi słowy – identyfikacja wszystkich osób zakażonych tym wirusem w grupie biorców.

Przykładowo, jeżeli spośród stu osób zakażonych badanie wykrywa tę infekcję u dziewięćdziesięciu, czułość metody wynosi 90:100, czyli 90%. Pozostałe 10% nie zostało wykrytych, co oznacza uzyskanie w tych przypadkach wyniku fałszywie ujemnego. Taki stan rzeczy ma poważne konsekwencje, ponieważ osoba, której na podstawie wyniku badania przekazano informację o braku choroby, dalej funkcjonuje bez ograniczeń – oddaje krew do transfuzji, utrzymuje kontakty seksualne i tym podobne. Tym samym dochodzi do niekontrolowanego przenoszenia niewykrytego wirusa zapalenia wątroby typu C. Kluczowe znaczenie ma stwierdzenie obecności przeciwciał przeciwko wirusowi w badaniach prowadzonych w laboratorium przy punkcie krwiodawstwa. W przeciwnym razie istnieje ryzyko łańcuchowego zakażenia kolejnych biorców krwi; brak takiej detekcji wiąże się z ryzykiem dalszej transmisji zakażenia na kolejnych biorców krwi. Wyniki fałszywie ujemne stanowią poważny problem diagnostyczny, ponieważ niewykrycie choroby skutkuje pozostawieniem pacjenta z nierozpoznanym schorzeniem i bez świadomości jego istnienia.

Swoistość oznacza zdolność testu diagnostycznego do prawidłowego rozpoznawania braku danej choroby u osób zdrowych. Dodatni wynik testu powinien jednoznacznie wskazywać na obecność wirusowego zapalenia wątroby typu C, bez fałszywego różnicowania z innymi jednostkami chorobowymi, np. takimi jak zapalenie wątroby typu B, kiła, chlamydia itd. Uzyskanie wyników dodatnich u 10% spośród stu osób zdrowych (bez zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C) oznacza swoistość testu wynoszącą 90%. Pozostałe 10% stanowią wyniki fałszywie dodatnie. Konsekwencje wyników fałszywie dodatnich są mniejsze, ponieważ istnieje możli-

wość ich weryfikacji w dalszej diagnostyce. Celem tej weryfikacji jest zapobieganie nieuzasadnionym i potencjalnie niebezpiecznym działaniom terapeutycznym.

Wiarygodność analizy laboratoryjnej określana jest na podstawie dwóch rodzajów działań kontrolnych: **wewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości oraz zewnętrznej oceny jakości.**

Kobietom w określonym wieku rutynowo rekomenduje się wykonywanie mammografii – zalecenie to jest wysoce problematyczne. Badanie to nie powinno być wykonywane ani w odstępach rocznych, ani dwuletnich, ani trzyletnich. Wspomniana metoda diagnostyczna obarczona jest niemal 30% wyników fałszywie dodatnich. W praktyce oznacza to postawienie rozpoznania raka piersi u około jednej trzeciej badanych kobiet bez wystarczających podstaw diagnostycznych. W rzeczywistości choroba nowotworowa w tych przypadkach nie występuje, a wynik jest fałszywie dodatni. Konsekwencją fałszywie dodatniego rozpoznania mogą być skrajne reakcje psychiczne, aż po zachowania autodestrukcyjne, bądź decyzje o poddaniu się radykalnym i obciążającym procedurom terapeutycznym, mimo braku rzeczywistego procesu nowotworowego. Zastosowana metoda diagnostyczna okazuje się skrajnie niewiarygodna. Nie jest to metoda laboratoryjna, lecz radiologiczna, co nie zmienia istoty problemu. Skutkiem fałszywie dodatniego rozpoznania bywa nieuzasadniona amputacja piersi, przy czym dopiero analiza histopatologiczna wykazuje brak choroby nowotworowej. Błąd diagnostyczny zostaje ujawniony *post factum*.

W 2012 roku wykazano, że w okresie trzydziestu lat stosowania mammografii w Stanach Zjednoczonych odsetek fałszywych rozpoznań raka piersi sięgnął 31% przypadków²¹.

W Szwecji dokonano dwudziestopięcioletniej analizy wpływu mammografii na poziom śmiertelności i długość życia²². W okresie dwudziestu pięciu lat stosowanie mammografii nie przełożyło się na redukcję śmiertelności. Nie wykazano, aby mammografia umożliwiała wcześniejsze wykrywanie nowotworu lub wpływała na wynik leczenia. Ostatecznym kryterium oceny pozostaje długość życia oraz śmiertelność. W populacji szwedzkiej wśród kobiet w wieku 40–69 lat objętych badaniami mammograficznymi obserwowano coroczny spadek śmiertelności z powodu raka piersi na poziomie około 1%. Tempo tej redukcji pozostawało jednak takie samo jak w okresie poprzedzającym wprowadzenie mammografii. Z tego względu mammografia okazała się nie tylko metodą nieskuteczną, ale również szkodliwą.

²¹ Bleyer A., Welch H. G. Effect of three decades of screening mammography on breast-Cancer incidence. N. Engl. J. Med. 2012;367: 1998–2005.

²² Autier P. et al. Mammography screening and breast cancer mortality in Sweden. J. Natl. Cancer Inst. 2012;104: 1080–1093.

Analogiczne wnioski dotyczące braku użyteczności mammografii oraz wysokiego odsetka wyników fałszywie dodatnich sformułowano na podstawie dwudziestopięcioletnich obserwacji prowadzonych w Kanadzie²³.

Dawka promieniowania stosowana w mammografii jest na tyle istotna, że samo badanie może inicjować rozwój raka piersi u kobiet szczególnie wrażliwych (z mutacjami BRCA1/2) nawet trzykrotnie częściej niż u kobiet względnie zdrowych. Prawidłowość ta została potwierdzona w 2012 roku przez międzynarodowy zespół badawczy²⁴.

Najbardziej obciążonym narządem u współczesnego człowieka jest wątroba. W tabeli zamieszczono zestawienie najczęściej wykorzystywanych badań laboratoryjnych stosowanych w diagnostyce chorób tego organu.

Parametr	Mężczyźni	Kobiety
AST (aminotransferaza asparaginianowa)	≤ 47 U/l	≤ 31 U/l
ALT (aminotransferaza alaninowa)	≤ 37 U/l	≤ 31 U/l
GGT (gamma-glutamylotransferaza)	≤ 49 U/l	≤ 32 U/l
Bilirubina całkowita	8,5–20,5 μmol/l	8,5–20,5 μmol/l
Bilirubina bezpośrednia (sprzężona)	≤ 15,4 μmol/l	≤ 15,4 μmol/l
Bilirubina pośrednia (niesprzężona)	≤ 4,6 μmol/l	≤ 4,6 μmol/l
Białko całkowite	60–80 g/l	60–80 g/l
Albumina	40–60 %	40–60 %

Współczynnik de Ritisa (AST/ALT): 0,91–1,75

Z jednej strony, w różnych stanach chorobowych, zwłaszcza dotyczących wątroby i nerek, dochodzi do obniżenia stężenia najbardziej labilnej i wrażliwej frakcji białek surowicy. Są to **albuminy**. Przyczyną może być zarówno znaczne ograniczenie syntezy albumin w wątrobie, jak i ich utrata z moczem w chorobach wątroby i nerek. Niezależnie od mechanizmu przyczynowego obserwuje się obniżenie tego parametru w surowicy. Równolegle, w przebiegu ostrego procesu zapalnego, dochodzi do wzrostu stężenia innych białek. Innymi słowy, zauważalny jest spadek stężenia jednego białka przy jednoczesnym wzroście stężenia pozostałych. Stęże-

²³ Miller A. B. et al. Twenty-five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ 2014;348: g366.

²⁴ Pijpe A. et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). BMJ 2012;345: e5660.

nie białka całkowitego w surowicy mieści się jednak w granicach normy. Sytuację tę można zilustrować za pomocą następującej analogii: u jednego pacjenta doszło do zgonu i wychłodzenia organizmu, u drugiego natomiast utrzymuje się wysoka gorączka. W rezultacie średnia temperatury wynosi 36,6°C.

Wobec takiego paradoksu diagnostycznego pojawia się pytanie o właściwe kryterium oceny. W jaki sposób poradzili sobie z nim szwedzcy chemicy kliniczni? Odpowiedź okazała się zasadniczo prosta. Za miarodajne kryterium oceny funkcji syntezy białek przez wątrobę przyjęto oznaczenie stężenia albuminy w surowicy. Stanowi ona 40–60% białka całkowitego surowicy krwi.

Najbardziej miarodajnym postępowaniem pozostaje ilościowe oznaczanie albuminy. Jej niskie stężenie wskazuje na upośledzenie procesów syntezy w wątrobie (przy założeniu braku jej utraty wraz z moczem poprzez nerki). Upośledzenie zdolności wątroby do syntezy białek wskazuje na toczący się przewlekły proces zapalny. Czy bardzo wysokie stężenie albuminy należałoby zatem interpretować jako obecność w organizmie nowotworu odpowiedzialnego za jej nadmierne wytwarzanie? Taka interpretacja jest nieuprawniona. Nie zmienia się ilość albuminy, natomiast obniżeniu ulega zawartość wody we krwi. Oznacza to stan odwodnienia, wynikający z niedostatecznej podaży płynów przy jednoczesnym nasileniu ich utraty z potem, moczem i kałem. W wyjątkowych przypadkach obserwuje się nowotwory związane z nadmierną syntezą wszystkich białek osocza, w tym albuminy. Są to jednak sytuacje bardzo rzadkie. Oznaczanie albuminy nie nastręcza trudności – dostępne są zarówno odpowiednie odczynniki, jak i aparatura laboratoryjna.

W przypadku potrzeby oznaczania białek, których stężenie wzrasta w przebiegu zapalenia, stosuje się metody elektroforetyczne. Właściwym postępowaniem jest odrębne oznaczanie poszczególnych białek ostrej fazy.

Obniżenie stężenia białka całkowitego w surowicy krwi obserwuje się wyłącznie w stanach ciężkiego wyniszczenia organizmu.

Współczynnik de Ritisa (AST/ALT) był w latach 50. XX wieku powszechnie stosowany jako jeden z najbardziej swoistych wskaźników zaburzeń czynności wątroby. Wynikało to z faktu, że ALT (aminotransferaza alaninowa) występuje wprawdzie w różnych narządach – m.in. w tkance mięśniowej, trzustce oraz nerkach, w ilościach niewielkich – jednak jej zasadniczym i dominującym miejscem występowania pozostaje wątroba. W przypadku jej uszkodzenia dochodzi do uwalniania ALT do krwiobiegu, gdzie enzym ten staje się wykrywalny. Stan ten wskazuje na zajęcie wątroby procesem chorobowym. AST (aminotransferaza asparaginianowa) występuje natomiast w dużych ilościach nie tylko w wątrobie, lecz także w mięśniach,

w tym w mięśniu sercowym. W okresie, gdy nie dysponowano jeszcze bardziej swoistymi testami pozwalającymi na ocenę uszkodzenia mięśnia sercowego ani wątroby, posługiwano się współczynnikiem de Ritisa. Wysoka wartość tego współczynnika, odzwierciedlająca przewagę enzymu o pochodzeniu pozawątrobowym nad enzymem wątrobowym, wskazuje, że źródło patologii nie leży w wątrobie. W przypadku ostrego zapalenia wątroby obserwuje się natomiast wyraźny wzrost aktywności ALT przy relatywnie niższej aktywności AST. Skutkuje to obniżeniem wartości współczynnika. Obecnie dostępnych jest wiele innych metod diagnostycznych, jednak niektóre laboratoria nadal posługują się tym współczynnikiem.

Zasadniczo obecnie najbardziej czułym badaniem służącym do rozpoznawania uszkodzenia wątroby pozostaje oznaczenie aktywności ALT (istnieją wprawdzie metody jeszcze czulsze, jednak – niestety – nie są one dostępne w postaci powszechnie stosowanych zestawów odczynnikowych). Kluczowe znaczenie ma sam fakt podwyższenia aktywności ALT. Istotna jest również ilość enzymu uwolnionego z wątroby do krwi, jednak parametr ten ma znaczenie przede wszystkim w kontekście diagnostyki różnicowej zapaleń wątroby o etiologii toksycznej i wirusowej. W przebiegu wirusowych zapaleń wątroby aktywność ALT potrafi „sięgnąć sufitu”, przekraczając wartości uznawane za prawidłowe (30–40 U/l) nawet kilkudziesięciokrotnie.

W zapaleniach wątroby o podłożu toksycznym stopień wzrostu aktywności ALT bywa znacznie skromniejszy. Nie istnieje jednak żadna zależność pomiędzy ciężkością uszkodzenia wątroby a aktywnością transaminazy.

W łagodnej postaci wirusowego zapalenia wątroby typu A aktywność transaminazy może osiągać wartości rzędu 1000, 1500, a nawet 2000 jednostek. Pod względem klinicznym obraz ten może odpowiadać postaci łagodnej: pacjent ma jedynie nieznacznie zażółcone powłoki oraz nie doświadcza istotnych dolegliwości, kontynuuje codzienną aktywność zawodową. Nie istnieje zależność pomiędzy rozległością uszkodzenia miększu wątroby a aktywnością ALT w surowicy, może więc dojść do martwicy części miększu wątroby. W takiej sytuacji wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej pozostaje zaskakująco niski. I odwrotnie: u chorego z klinicznie łagodną postacią zapalenia wątroby aktywność ALT może osiągać wartości skrajnie wysokie.

Z tego względu kluczowe znaczenie ma ocena dynamiki aktywności ALT. Regeneracji wątroby towarzyszy stopniowe obniżanie aktywności ALT. Pojawienie się drugiej fali wzrostu aktywności ALT wskazuje na nieprawidłowy przebieg procesu i co najmniej na obecność uszkodzenia o charakterze toksycznym. Znaczenie ma przede wszystkim dynamika zmian, podczas gdy sama bezwzględna wartość aktywności ALT ma mniejszą wartość kliniczną.

Oznaczanie aktywności ALT znajduje również zastosowanie w badaniach przesiewowych, gdy celem jest jedynie wstępna ocena stanu wątroby. Badanie ALT służy także kontroli przebiegu ostrego i przewlekłego zapalenia wątroby, szczególnie w przypadkach o niewielkim nasileniu wzrostu aktywności tego enzymu, jak w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C. W przeciwieństwie do zapalenia wątroby typu B i typu A, w zapaleniu wątroby typu C stopień wzrostu aktywności ALT bywa często nieznaczny. Parametr ten informuje jedynie o istnieniu uszkodzenia wątroby, nie dostarczając żadnych danych dotyczących ciężkości stanu klinicznego.

Na szczególną uwagę zasługują tzw. wartości referencyjne, często określane mianem „wartości prawidłowych”. W istocie od tego pojęcia należałoby całkowicie odejść. Czym właściwie są „wartości prawidłowe”? – warto się nad tym zastanowić.

. Samo pojęcie „normy” jest swoistym absurdem, niezależnie od tego, czy dotyczy biochemii, struktury organizmu czy sfery emocjonalnej. Etymologicznie termin „norma” oznacza „regułę”. Pojawia się jednak pytanie, kto owe reguły ustanawia. Nie istnieje pojęcie „normalnego” człowieka rozumianego jako średnia statystyczna. W konsekwencji pojęcie „normalności” odzwierciedla przede wszystkim mechanizm lęku stadnego. Pełne upodobnienie się do reszty stada – a więc spełnienie kryterium „normalności” – zapewnia jednostce bezpieczeństwo przed jego agresją. Odstępstwo od wzorców obowiązujących w stadzie skutkuje natomiast przypisaniem statusu „nienormalności”. W reakcji lękowej stado odpowiada agresją wobec jednostki – niekiedy w sposób bezpośredni i brutalny. W konsekwencji „norma” oznacza po prostu zgodność z tym, co powszechne. Za właściwe uznawane jest to, co odpowiada zachowaniom zbiorowości.

W chemii klinicznej pod koniec lat 70., z inicjatywy środowiska szwedzkiego, zrezygnowano z pojęcia „wartości prawidłowych”. Nie istnieje nic, co można by uznać za „normalne”, ponieważ sama koncepcja „normy” jest poważnym uproszczeniem. W diagnostyce laboratoryjnej nie operuje się pojęciem „normy”, lecz pojęciem „przedziału referencyjnego”, rozumianego jako przedział porównawczy dla uzyskiwanych wyników. Wyznaczenie przedziału referencyjnego opiera się na pomiarach parametrów laboratoryjnych przeprowadzanych w określonej grupie porównawczej. Dobór grup porównawczych, a zwłaszcza kryteria leżące u jego podstaw, otwiera kolejne istotne zagadnienie.

Dla przykładu można odwołać się do transaminazy: górna granica przedziału referencyjnego wynosi 37 U/l. Na pozór wartość ta nie powinna budzić znacznego niepokoju. Sam przedział nie jest nadmiernie rozległy. Obejmuje on jednak zarówno wartości 0, 1 i 2, jak również 36. Oznacza to, że do „normy” zaliczane są warto-

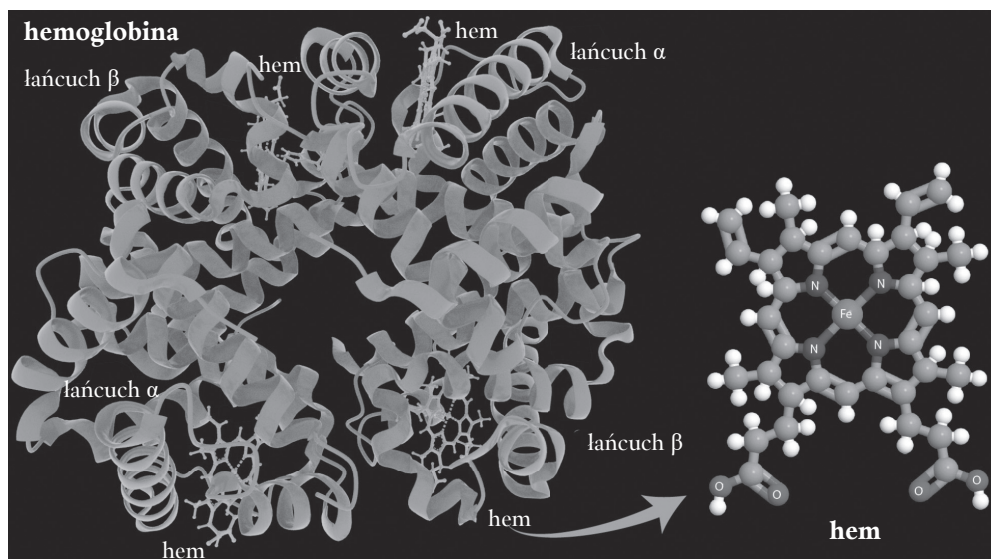
ści, które mogą różnić się między sobą nawet trzydziestokrotnie. Prowadzi to do oczywistego wniosku i świadczy o niskiej czułości diagnostycznej testu. Z takiego rozumowania wynikałoby, że każda wartość poniżej 37 U/l jest równoznaczna z prawidłowym funkcjonowaniem wątroby. Zarówno wynik 1 U/l, jak i 36 U/l byłby interpretowany jako „zdrowa wątroba”. Tymczasem w tym samym zakresie bez trudu mieszczą się również pacjenci z toksycznym uszkodzeniem tego narządu lub przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Jeżeli aktywność transaminazy nie przekracza 37 U/l, rozpoznanie zapalenia wątroby nie zostanie postawione, ponieważ wynik mieści się w granicach „normy”. Z tego względu omawiane przedziały referencyjne w istotnym stopniu wymagają korekty. W praktyce klinicznej, w miarę możliwości, zwraca się uwagę na ten problem – jeżeli klinicyści są otwarci na pogłębioną interpretację.

Szczególnie interesującą substancją jest bilirubina. Zastanówmy się zatem nad jej pochodzeniem. Powstaje ona przede wszystkim – choć nie wyłącznie – w wyniku rozpadu hemoglobiny, będącej białkiem erytrocytów.

Hemoglobina jest białkiem, którego cząsteczka zbudowana jest z dwóch par podjednostek typu alfa i beta. Podjednostki te występują w postaciach: alfa-1, alfa-2, beta-1 oraz beta-2. Każda z nich zawiera część niebiałkową, określaną mianem **hemu**. Nazwa „hemoglobina” odzwierciedla budowę białka. Cząsteczka ta zawiera część niebiałkową – hem – oraz globinę, będącą frakcją białkową. Hemoglobina jest głównym, choć nie jedynym, źródłem żelaza w organizmie.

W celu uniknięcia strat biologicznych w organizmie funkcjonują liczne mechanizmy i układy służące wtórnemu wykorzystaniu substancji o istotnym znaczeniu fizjologicznym. Żelazo uwalniane w procesie rozpadu hemu również podlega wtórnemu wykorzystaniu w ustroju. Do rozpadu hemu dochodzi przede wszystkim w związku z fizjologicznym rozpadem erytrocytów. Czerwona krwinka jest komórką o fizjologicznie ograniczonym czasie życia, wynoszącym około 120 dni. W miarę postępującego starzenia erytrocyt po upływie tego okresu zostaje wycofany z krążenia i poddany eliminacji, przy jednoczesnym odzyskiwaniu jego składników.

Warunkiem wtórnego wykorzystania składników erytrocytów jest ich uprzednie usunięcie z krążenia. Proces ten zachodzi z udziałem komórek określanych mianem makrofagów, charakteryzujących się zdolnością do fagocytozy szerokiego spektrum materiału oraz obecnych w niemal wszystkich narządach i tkankach. Proces rozpadu starzejących się erytrocytów zachodzi z udziałem makrofagów śledziony i wątroby.



Po zakończeniu fizjologicznego okresu funkcjonowania czerwone krwinki zostają usunięte z krążenia. Głównym miejscem eliminacji jest śledziona. Oznacza to, że degradacja erytrocytów oraz rozpad ich błon komórkowych zachodzą głównie w **śledzionie**, a w mniejszym stopniu w **wątrobie**.

Fragmenty błon komórkowych są następnie przechwytywane przez makrofagi śledziony. Ze względu na istotną rolę lipidów podlegają one ponownemu wykorzystaniu w ustroju. Erytrocyt jest bowiem – w uproszczeniu – strukturą lipidowo-białkową zawierającą enzymy oraz hemoglobinę. Po eliminacji erytrocytu rozpoczyna się degradacja hemoglobiny. Z każdej pojedynczej cząsteczki uwalniane są cztery cząsteczki hemu; część z nich ulega dalszemu rozkładowi bezpośrednio w śledzionie, natomiast pozostałe wraz z krwią trafiają do wątroby, gdzie proces przejmują makrofagi wątrobowe. Analogicznym procesom podlegają także pokarmowe źródła hemu, w tym mięso.

Po uwolnieniu czterech cząsteczek hemu następują dalsze etapy ich przetwarzania. Pozostałości hemoglobiny pozbawione hemu również nie ulegają eliminacji, lecz stanowią substrat do powstawania wielu istotnych biologicznie związków.

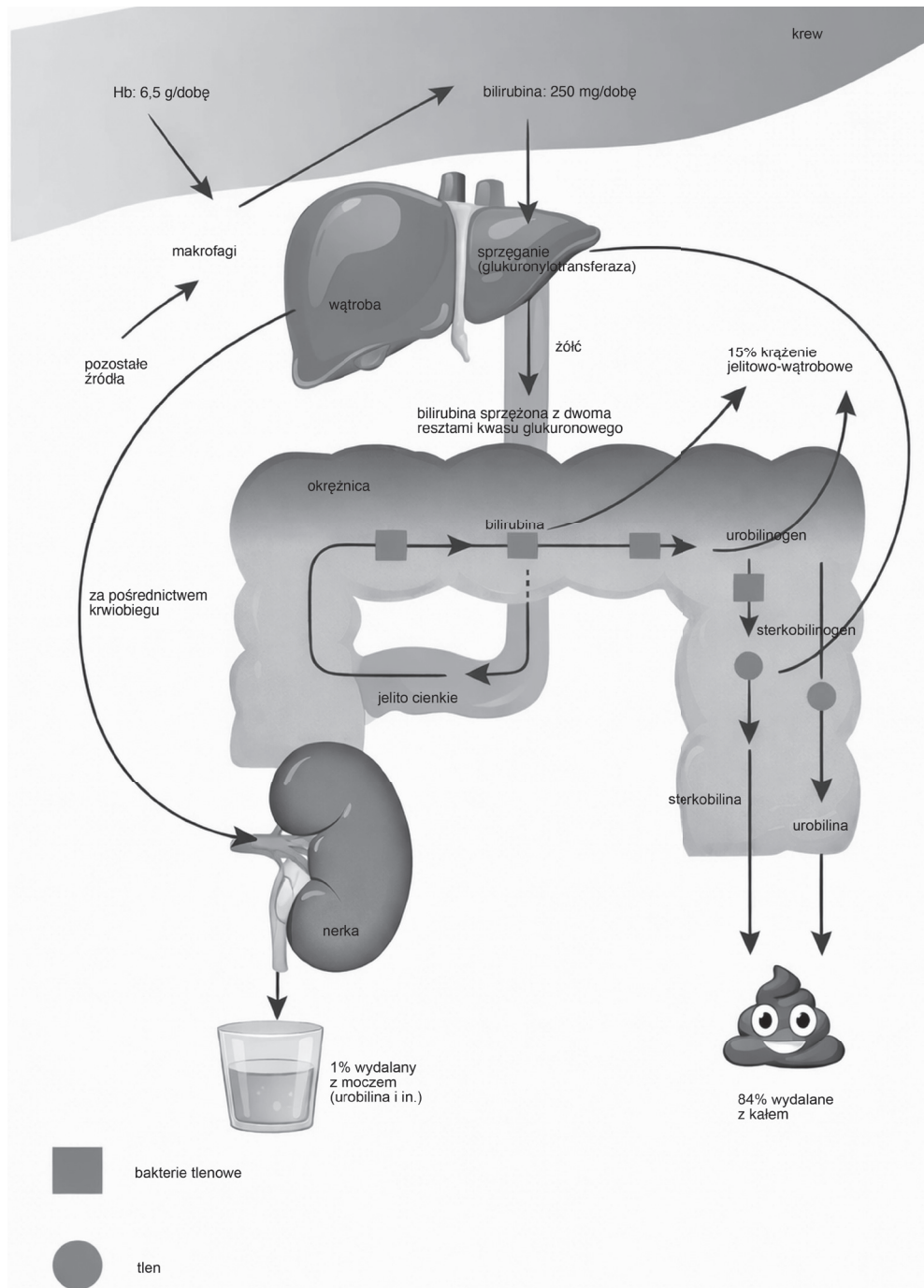
Pierwszym etapem wykorzystania hemu (czteropierścieniowej struktury porfrynowej z atomem żelaza związanym na określonych wiązaniach chemicznych) jest jej rozszczepienie i uwolnienie atomu żelaza. Jest ono pierwiastkiem deficytowym, dlatego jego ponowne wykorzystanie ma kluczowe znaczenie biologiczne. Ku zrozumiałemu zdumieniu trzecim pod względem znaczenia narządem uczestniczącym w rozszczepianiu hemu jest **mózg**.

Nasuwają się pytania o funkcję hemu w mózgu oraz o sens jego rozszczepiania w tym narządzie. Okazuje się, że proces ten ma zasadnicze znaczenie. Do zagadnienia tego powrócimy nieco później.

W podręcznikach przez długi czas komórki odpowiedzialne za fagocytozę własnych erytrocytów ujmowano w sposób nieprawidłowy w ramach tzw. układu siateczkowo-śródbłonkowego, mimo że nie wykazują one żadnego związku ze śródbłonkiem. W latach osiemdziesiątych XX wieku dokonano korekty nomenklatury, wprowadzając jako właściwe określenie pojęcie układu fagocytów jednojądrzastych. Istota problemu nie sprowadza się do kwestii nazewnictwa, lecz fundamentalnych różnic pomiędzy omawianymi elementami komórkowymi. Fagocyty jednojądrzaste są populacją komórek zdolnych do agresywnej eliminacji różnorodnych struktur biologicznych – od drobnoustrojów, przez larwy i postacie dorosłe pasożytów, po komórki nowotworowe. Wymagają jedynie odpowiedniego wsparcia. Te makrofagi fagocytują około 10 miliardów erytrocytów na dobę, ponieważ erytrocyty, które zakończyły swój czas życia, muszą zostać usunięte i przetworzone. Hemoglobina w makrofagach ulega rozpadowi na globinę, będącą częścią białkową, oraz hem, z którego uwalniane jest żelazo; po uwolnieniu podlega ono ponownemu wykorzystaniu.

Z hemu powstaje **bilirubina**. Jest ona zatem produktem rozpadu hemu. Bilirubina powstała w wyniku jego rozpadu w makrofagach jest następnie wydzielana do płynu międzykomórkowego, a potem trafia do krwi. Bilirubina jest substancją nierozpuszczalną w wodzie i nie jest zdolna do samodzielnego przemieszczania się w środowisku wodnym. Do jej przenoszenia we krwi niezbędny jest odpowiedni mechanizm transportowy. Tym „mechanizmem” jest albumina, będąca głównym białkiem osocza krwi, o którym wcześniej już wspomnieliśmy. Wiązanie bilirubiny przez albuminę skutkuje powstaniem kompleksu bilirubina-albumina, transportowanego następnie do wątroby. Przed wnikiem bilirubiny do hepatocytów dochodzi do odłączenia albuminy, po czym ulega ona ponownemu wykorzystaniu w krążeniu. Bilirubina w komórkach wątroby podlega dalszym przemianom. Jest ona substancją, która nie powinna ulegać bezcelowemu „rozpraszaniu”, lecz powinna zostać włączona w proces ponownego wykorzystania. Warunkiem jest jednak jej uprzednie wydzielenie do żółci. Zarówno w żółci, jak i w jelicie pełni ona istotne funkcje. Żółć jest płynem o charakterze wodnym. Oznacza to konieczność przekształcenia bilirubiny – nierozpuszczalnej w wodzie i dostarczonej do wątroby w kompleksie z albuminą – w postać rozpuszczalną w środowisku wodnym.

Proces ten polega na przyłączeniu do bilirubiny dwóch reszt kwasu glukuronowego. Cząsteczka bilirubiny ulega kolejno przyłączeniu jednej, a następnie drugiej



Główne etapy przemian hemu w organizmie

reszty tego kwasu, czyli pochodnych niskocząsteczkowych węglowodanów o ładunku ujemnym. Prowadzi to do nadania całej cząsteczce ładunku elektrycznego. Taka postać bilirubiny uzyskuje rozpuszczalność w wodzie. Wyłącznie w postaci bilirubiny sprzężonej z kwasem glukuronowym może ona opuszczać komórkę wątrobową i być wydzielana do żółci. W przypadku nadmiaru bilirubiny jej wydzielanie wyłącznie do żółci staje się niemożliwe, w związku z czym część ulega redystrybucji do krwi. Skutkiem jest wzrost stężenia bilirubiny w surowicy.

Dlaczego u noworodków występują żółtaczkę, które bywają bagatelizowane (choć w istocie nie ma ku temu żadnych podstaw)? Z jednej strony dochodzi do rozpadu części erytrocytów, z drugiej zaś wątroba noworodka nie jest jeszcze przygotowana na obciążenie toksynami pochodzącymi zarówno ze szczepionek, jak i z mleka matki. Wątroba noworodka nie jest jeszcze przygotowana do pełnienia funkcji detoksykacyjnych, ale zostaje obciążona hemem pochodzącym z częściowo rozpadających się erytrocytów. Los hemu u noworodka jest taki sam jak los hemu pochodzącego ze zużytych erytrocytów u osób dorosłych: powstaje w śledzionie, a następnie trafia do wątroby, gdzie ulega sprzęganiu poprzez przyłączenie dwóch cząsteczek kwasu glukuronowego, po czym – w postaci bilirubiny sprzężonej – zostaje wydzielony do żółci i wraz z nią przechodzi do jelita. Tak właśnie przebiegałby ten proces, gdyby dziecko było już osobą dorosłą. U noworodka natomiast układ sprzęgania z kwasem glukuronowym funkcjonuje jeszcze bardzo niewydajnie, ponieważ opisane mechanizmy nie osiągnęły pełnej dojrzałości.

W pewnym okresie przyjęto założenie, zgodnie z którym w przypadku pojawienia się żółtaczki u noworodka właściwym postępowaniem jest zastosowanie naświetlania lampą, co – zgodnie z zamysłem – miało prowadzić do stopniowego ustępowania żółtaczki. W sytuacji braku innych dostępnych środków takie postępowanie również może zostać zastosowane. Możliwe jest jednak postępowanie bardziej racjonalne: w przypadku stwierdzenia u dziecka niedoboru kwasu glukuronowego zasadne jest jego bezpośrednie uzupełnienie. Najbogatszym źródłem kwasu glukuronowego jest **karczoch**. Oznacza to, że dziecku można podać do ustnie kilka kropel ekstraktu z karczocha albo – jeśli produkt ten nie jest dostępny – zastosować *Hofitol* (francuski preparat apteczny będący wodnym ekstraktem z karczocha). Preparat ten może być podawany w dawce jednej czwartej lub połowy tabletki.

W mojej praktyce odnotowałem przypadek noworodka nieszczepionego w pierwszej dobie życia, z żółtym zabarwieniem skóry oraz stężeniem bilirubiny wynoszącym 200 mg/l. Po dobraniu odpowiedniej dawki *Hofitolu* po tygodniu stężenie bilirubiny wynosiło 110 mg/l, po dwóch tygodniach – 55 mg/l, a następnie 15 mg/l.

Celem postępowania nie jest zmiana zabarwienia skóry dziecka, lecz normalizacja metabolizmu bilirubiny.

Bilirubina powstająca z hemu jest substancją nierozpuszczalną w wodzie. Jej transport w krwiobiegu wymaga obecności albuminy. Kolejnym warunkiem wydalania bilirubiny z żółcią jest nadanie jej charakteru związku polarnego. Efekt ten jest wynikiem sprzęgania bilirubiny z kwasem glukuronowym.

Proces glukuronidacji zachodzi w komórce wątrobowej. Bilirubina wolna powstaje bezpośrednio z hemu. Bilirubina sprzężona to bilirubina związana z kwasem glukuronowym. Przewaga bilirubiny wolnej we krwi wskazuje, że nie została ona jeszcze wychwycona i przetworzona w wątrobie. Po uwolnieniu hemu z erytrocytu bilirubina powstaje w makrofagach śledziony, jednak jej przemiany metaboliczne w wątrobie nie miały jeszcze miejsca. Przewaga bilirubiny wolnej (tzw. pośredniej) wskazuje na wystąpienie hemolizy, czyli rozpadu erytrocytów. W takiej sytuacji konieczna jest identyfikacja miejsca i mechanizmu rozpadu oraz ustalenie przyczyny żółtaczkowej hemolitycznej. Innymi słowy: nie chodzi o leczenie wyniku badania, ale o właściwą interpretację.

Podwyższenie stężenia bilirubiny wolnej świadczy o niedawnym wystąpieniu **hemolizy** (rozpadu erytrocytów) oraz o przekroczeniu zdolności hepatocytów do metabolizowania nadmiernej ilości bilirubiny.

Drugą częstą przyczyną podwyższenia stężenia bilirubiny wolnej w surowicy jest **zespół Gilberta**. Nie jest to choroba, lecz stan o podłożu genetycznym charakteryzujący się zaburzeniem sprzęgania bilirubiny z kwasem glukuronowym.

Hemoliza przebiega prawidłowo, bilirubina powstaje w makrofagach śledziony i po związaniu z albuminą trafia do wątroby, gdzie jej sprzęganie z kwasem glukuronowym jest nieefektywne z powodu genetycznie uwarunkowanej niewydolności enzymu odpowiedzialnego za ten etap reakcji. W konsekwencji w tkankach oraz we krwi dominuje bilirubina wolna. Zespół Gilberta jest stanem bardzo interesującym i wymagającym właściwego zrozumienia. Nie jest to jednak zjawisko tak groźne, jak często się uważa. Tym zagadnieniem zajmiemy się jednak później.

Zaburzenie dotyczy enzymu odpowiedzialnego za sprzęganie bilirubiny z kwasem glukuronowym – *uridylo-5'-difosfoglukuronylotransferazy* (UDP-glukuronylotransferazy) – a nie niedoboru samego kwasu glukuronowego, którego ilość w komórkach wątroby jest wystarczająca; problemem pozostaje natomiast nieefektywność procesu jego wiązania z bilirubiną. Z tego względu ani karczoch, ani preparaty takie jak *Hofitol* nie będą skuteczne; konieczne jest odmienne postępowanie. Należy jednak zaznaczyć, że w zdecydowanej większości przypadków

zespołu Gilberta nie dochodzi do istotnych następstw klinicznych, a jedyną manifestacją fenotypową pozostaje nieznaczne zażółcenie twardówek. Z kolei obecność podwyższonego stężenia bilirubiny sprzężonej we krwi może wskazywać na inny mechanizm patologiczny. Jest to sytuacja, w której bilirubina, zamiast ulegać wyłącznemu wydzielaniu do żółci, przedostaje się także do krwi. Przyczyną tego zjawiska jest przeciążenie komórek wątrobowych. Jeden biegun komórki wątrobowej zwrócony jest ku kanalikom żółciowym i odpowiada za wydzielanie bilirubiny do żółci, podczas gdy drugi biegun skierowany jest ku naczyniom krwionośnym. W sytuacji przeciążenia komórki wątrobowej, wynikającego z niemożności przekierowania całej bilirubiny do żółci, jej pozostała część przedostaje się do krwi. W badaniach stwierdza się wówczas wzrost stężenia bilirubiny sprzężonej. Zjawisko to występuje przede wszystkim w przebiegu zapaleń wątroby, niezależnie od ich etiologii: wirusowej, pasożytniczej, toksycznej czy bakteryjnej.

Innym problemem jest blokada odpływu żółci z wątroby do dróg żółciowych i dalej do jelita, skutkująca brakiem jej przepływu poniżej miejsca zamknięcia. W takiej sytuacji dochodzi do wzrostu stężenia bilirubiny we krwi ze względu na zablokowanie jej wydzielania do jelita. Odpływ żółci może być blokowany przez kamieć żółciową lub guzy trzustki. Dlatego postępowanie sprowadzające się jedynie do pytania „czym obniżyć bilirubinę sprzężoną?” jest niepoprawne i powinno zostać zastąpione identyfikacją przyczyny jej podwyższenia.

Ostre zapalenie trzustki ma określone, możliwe do wskazania **przyczyny**. W przypadku przewlekłego spożywania wysokoprocentowych alkoholi – niezależnie od ich rodzaju – z biegiem czasu dochodzi do rozwoju ostrego toksycznego zapalenia trzustki. Wystąpienie ostrego zapalenia trzustki u młodej kobiety nienadużywającej alkoholu wskazuje na zaburzenie odpływu soku trzustkowego do jelita cienkiego. Jedną z możliwych przyczyn jest nowotwór trzustki, jednak takie rozpoznanie jest mało prawdopodobne. Konieczna jest weryfikacja w badaniu ultrasonograficznym. Najczęściej przyczyną są **przywry** lub **nicienie**. Na przykład **glista ludzka**, będąca dużym nicieniem, może przedostać się do przewodu trzustkowego i go zablokować. Taki sam efekt może wywołać również obecność kilku mniejszych nicieni. Ich obecność w przewodzie prowadzi do rozwoju stanu zapalnego i obrzęku, co skutkuje uciskiem struktur i w konsekwencji blokadą odpływu żółci.

Ponieważ współcześnie pasożyty rzadko są brane pod uwagę w procesie diagnostycznym, w przypadku ostrego zapalenia trzustki postępowanie często sprowadza się do interwencji chirurgicznej: otwarcia jamy brzusznej i usunięcia martwicy zmienionej części trzustki, przy czym zabieg ten bywa postrzegany jako sukces lekarza, skoro uratował życie pacjentowi. Brzmi to przekonująco, z tym jednak

zastrzeżeniem, że ten sam pasożyt, pozostający w przewodach gruczołu lub w jelicie, może po dwóch tygodniach ponownie przedostać się w to samo miejsce... Niestety, parazytologia jest dziedziną, której lekarze ani dobrze nie znają, ani niechętnie się nią zajmują.

Podwyższenie stężenia bilirubiny jest zatem objawem, a nie jednostką chorobową.

Stosowanie diety niskotłuszczowej lub ubogotłuszczowej nie wyklucza powstawania kamieni w drogach żółciowych, a ograniczanie spożywania tłuszczów nie jest uzasadnione; wręcz przeciwnie, zasadny jest wysoki udział tłuszczów w diecie. Ograniczenie powinno dotyczyć węglowodanów.

W zapobieganiu powstawania kamieni żółciowych kluczowego znaczenia nie ma postawienie znaku równości pomiędzy tłuszczami w diecie a patologią wątroby, lecz rozpoznanie i kontrola procesu zapalnego. Przyczyną tworzenia się kamieni jest stan zapalny. Pomimo to, na pytanie o etiopatogenezę kamicy większość lekarzy mówi o zmianach rozpuszczalności cholesterolu; zgodnie z powszechnym przekonaniem ulega ona zmniejszeniu, a w rezultacie dochodzi do wytrącania się tego związku w żółci w postaci kryształów. W żargonie medycznym przyczyna ta bywa określana mianem „zwiększonej litogenności żółci”. Mówiąc prostszym językiem, termin ten oznacza jedynie zwiększoną skłonność do tworzenia się kamieni. Obco brzmiąca nazwa w rzeczywistości nie wnosi żadnej wartości poznawczej.

Pojawia się jednak pytanie o przyczynę zmiany rozpuszczalności cholesterolu. W odpowiedzi zapada niezręczna cisza lub wymijające próby wybrnięcia z impasu. Dzieje się tak dlatego, że we współczesnej medycynie niepożądane jest pytanie „dlaczego?”. Nie zadaje się go ani sobie samemu, ani innym. Jest to pytanie wyłączone z dyskusji.

Konieczne jest ustalenie przyczyny stanu zapalnego, przy czym w drogach żółciowych najczęściej okazują się nim pasożyty. Nie musi to oznaczać obecności dużych pasożytów jelitowych (np. glist); znacznie częściej są to o drobne przywry lub nicienie, które – mimo bytowania w jelicie – mogą migrować do dróg żółciowych.

Pierwszoplanową **przyczyną stanu zapalnego** jest nierozpoznana **helmintoza**.

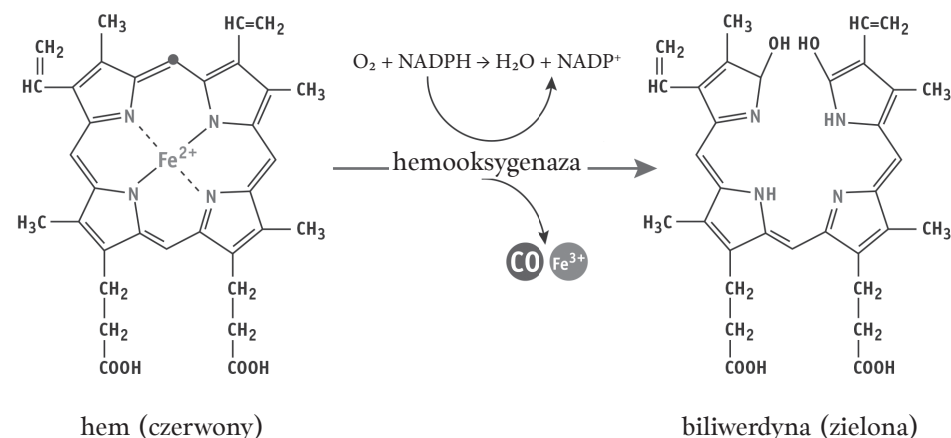
W drugiej kolejności są **leki** – począwszy od anestetyków ogólnych, a skończywszy na niektórych preparatach żółciopędnych.

Organizm ludzki cechuje się zdumiewającą inteligencją działania. Wykazuje zdolność do samoregulacji i korekty ogromnej liczby procesów patologicznych, pod warunkiem niezakłócania tych mechanizmów. Jeżeli jednak od pierwszych dni życia dochodzi do kumulacji różnorodnych interwencji – obejmujących intensywne

szczepienia, ekspozycję na substancje toksyczne wraz z pożywieniem oraz profilaktyczne stosowanie antybiotyków – wówczas zdolności adaptacyjne ustroju ulegają stopniowemu wyczerpaniu. W konsekwencji następuje funkcjonalne „wycofanie się” mechanizmów kompensacyjnych.

Po przedostaniu się bilirubiny sprzężonej (związanej) do jelita cienkiego dochodzi do jej dalszych przemian metabolicznych. W pierwszym etapie następuje redukcja bilirubiny do **urobilinogenu**. Część urobilinogenu ulega wchłonięciu i ponownemu transportowi do wątroby. Pozostała frakcja podlega redukcji do **sterkobilinogenu**, a następnie utlenieniu do **sterkobiliny**, odpowiedzialnej za charakterystyczne brunatne zabarwienie stolca. Bilirubina – podobnie jak jej pochodne oraz kwasy żółciowe – podlega krążeniu pomiędzy jeliem a wątrobą (proces ten określa się mianem krążenia wątrobowo-jelitowego), co wynika z fizjologicznej konieczności ich zachowania i ponownego wykorzystania, a nie całkowitego wydalania z ustroju.

W przebiegu rozpadu hemoglobiny, zachodzącego w wątrobie i śledzionie, zasadniczą rolę odgrywa hem. Warunkiem przekształcenia go w bilirubinę jest rozszczepienie jego czteropierścieniowej struktury oraz usunięcie z niej atomu żelaza.



Zjawisko to zachodzi pod wpływem enzymu określanego mianem **hemooksygenazy**. Jej działanie polega na wprowadzeniu dwóch atomów tlenu – po jednym do każdego pierścienia. Usunięcie atomu żelaza zachodzi z udziałem innego, współdziałającego enzymu. Rozszczepienie hemu nie sprowadza się do mechanicznego „przecięcia struktury nożem”. W toku tego procesu następuje uwolnienie, odłączenie i wycięcie jednego atomu węgla. Usuwany atom węgla nie ma postaci węgla pierwiastkowego czy też węgla stałego, lecz tlenku węgla (CO), czyli czadu. Stałe wytwarzanie tlenku węgla przez organizm człowieka ma znaczenie korzystne, ponieważ związek ten powstaje w ilościach śladowych.

Jak ujął to Paracelsus: „Wszystko jest trucizną i wszystko jest lekarstwem – o tym, czy dana substancja działa jako trucizna, czy jako lekarstwo, decyduje dawka”.

Tlenek węgla (II) – czad – powstaje w ilościach śladowych nie jako produkt toksyczny wymagający szybkiej eliminacji, lecz jako związek o istotnym znaczeniu biologicznym. Pełni on funkcję neuroprzebieżnika oraz wykazuje działanie antyagregacyjne. Skutkiem tego działania jest hamowanie procesów zakrzepowych. Tlenek węgla wykazuje również właściwości neuroprotektcyjne, zapewniając ochronę neuronów. Z tego względu hemooksygenaza typu pierwszego (tzw. indukowalna) ma najwyższą aktywność nie w wątrobie, lecz w mózgu. Priorytetem powinna być ochrona mózgu, a nie jego narażanie na czynniki degradujące, takie jak spaliny komunikacyjne, antybiotyki, telewizja oraz „zombifon” (czyli telefon komórkowy).

Oczywiście, trudno wyobrazić sobie funkcjonowanie współczesnego człowieka bez telefonu komórkowego, oferującego wygodę użytkowania, tanią łączność – także międzymiastową i międzynarodową – oraz możliwość realizacji operacji bankowych.

Problem polega jednak na tym, że obecnie człowiek posługuje się telefonem komórkowym bynajmniej nie w jego pierwotnej funkcji, lecz zanurza się w nim w celu obcowania z parodią informacji, która – w istocie – jest mu całkowicie zbędna. Tak zwane wiadomości są wstępnie „przetrawionym” przez kogoś kęsem dezinformacji, zaledwie ułamkiem prawdy, będącej produktem ubocznym tego procesu; reklama ma znaczenie wyłącznie dla samych reklamodawców; tak zwane sieci społecznościowe (tu określenie „sieci” nabiera szczególnej trafności: wciągają i nie pozwalają się uwolnić) zapewniają jedynie wypaczoną imitację komunikacji.

Zdumiewające jest to, w jakim stopniu człowiek sam, z własnej woli, dokonuje ucieczki od rzeczywistości ku jej surogatowi, oferowanemu przez „środki masowej obróbki psychicznej”, za pośrednictwem wyjątkowo skutecznego urządzenia sprzyjającego szybkiemu przejściu w stan bezwolnego automatyzmu („stan zombie”). „Zombifon” nieustannie podtrzymuje zależność od siebie, poczynawszy od momentu, w którym rodzice o ograniczonej refleksyjności pokazują jeszcze dwuletniemu dziecku, jak obsługiwać to urządzenie. Jasne jest, że dla rodziców stanowi to wygodny sposób uniknięcia uciążliwego kontaktu z niemowlęciem. Dla małego dziecka oznacza to jednak bezpowrotne zatracenie w pułapce, a wydostanie się z niej nie będzie możliwe przez długie lata. Z czasem do tej zależności dołączy zazdrość wobec „sąsiada-zombie”, który dysponuje droższym „zombifonem”, a także uzależnienie od pseudokomunikacji z pseudoprzyjaciółmi (przypomnijmy obserwację Michaiła Zadornowa dotyczącą „zombifonowej” korespondencji dzieci: „No i co?” – „A nic!”), oraz inne, analogiczne przejawy tego samego mechanizmu – prowadzące konsekwentnie w tym samym kierunku.

Dlaczego proces degradacji osobowości przebiega w tak szybkim tempie i zarazem tak efektywnie? Jak już wcześniej wskazaliśmy, pierwotną przyczyną wszelkich chorób są problemy podświadomości. Lęki – i tylko one. Zagadnienie to nie jest jednak w tym miejscu zasadniczym przedmiotem rozważań.



Steve Cutts. *Dla ludzkości gra skończona* (2014)

Niestety, korzystanie z „zombifonów” wiąże się z licznymi problemami zdrowotnymi o charakterze fizycznym, zwłaszcza u mężczyzn. Już na początku XXI wieku zespół badawczy kierowany przez doktora Ashoka Agarwalę z Cleveland wykazał, że długotrwałe korzystanie z telefonu komórkowego (technicznie nie były to jeszcze współczesne „zombifony”) pozostaje w związku z występowaniem zaburzeń snu, pogorszeniem funkcji poznawczych, zaburzeniami wydzielania hormonów oraz z rozwojem różnych nowotworów, w tym nowotworów mózgu²⁵. Ten sam lekarz wykazał ponadto, że korzystanie z telefonów komórkowych przez mężczyzn (zwłaszcza w przypadku noszenia telefonu lub telefonów w kieszeniach spodni, w bezpośredniej bliskości jąder) wiąże się z zaburzeniami ruchliwości plemników, pojawianiem się form uszkodzonych, obniżeniem ich całkowitej liczby oraz rozwojem cech uszkodzenia oksydacyjnego²⁶. Innymi słowy – w ujęciu syntetycznym – korzystanie z telefonów komórkowych sprzyja rozwojowi męskiej niepłodności.

²⁵ Makker K. et al. Cell phones: modern man's nemesis? *Reproductive BioMedicine Online* 2009;18(1): 148–157.

²⁶ Agarwal A. et al. Cell phones and male infertility: A review of recent innovations in technology and consequences. *International Braz. J. Urol.* 2011;37(4): 432–454.

Niedawno chińscy naukowcy opublikowali obszerny, systematyczny przegląd danych²⁷, na podstawie którego sformułowano wniosek o istotnym wzroście częstości nowotworów w związku z oddziaływaniem telefonów komórkowych. Obserwuje się systematyczny wzrost liczby tego rodzaju prac, pomimo aktywnego przeciwdziałania ich pojawianiu się ze strony operatorów telefonii komórkowej oraz producentów telefonów.

Pod żadnym pozorem nie należy pozostawiać telefonu komórkowego w bezpośrednim sąsiedztwie głowy ani łóżka. Urządzenie to stanowi istotne źródło promieniowania elektromagnetycznego. W sypialni nie powinna znajdować się żadna włączona ani działająca elektronika. Po obejrzeniu telewizji, po pracy przy komputerze czy skorzystaniu z telefonu komórkowego – wszystkie urządzenia należy wyłączyć. Elementem bezwzględnie niezbędnym w sypialni są natomiast bardzo grube, ciemne zasłony. Z chwilą wschodu słońca pozawzrokowe mechanizmy fotopercepcji w skórze – nawet przy zamkniętych oczach – rejestrują obecność światła, co prowadzi do natychmiastowego zahamowania syntezy melatoniny. Oczy pozostają jeszcze zamknięte, natomiast organizm znajduje się już w fazie przygotowania do przebudzenia. Dlatego warunkiem uzyskania trwałego i zdrowego snu jest przestrzeganie dwóch zasad: całkowitego braku włączonej elektroniki w sypialni (zwłaszcza w bezpośrednim sąsiedztwie głowy) oraz obecności grubych, ciemnych zasłon. Stężenie melatoniny we krwi u osób śpiących za cienką, przezroczystą firanką jest znacznie niższe niż u osób śpiących w całkowitej ciemności. Wskazane jest również unikanie w sypialni budzików z wyświetlaczem LED emitującym światło koloru niebieskiego. Światło niebieskie zaburza syntezę melatoniny. Innymi słowy, budzik z cyframi w kolorze czerwonym należy uznać za rozwiązanie korzystne, natomiast z cyframi niebieskimi – za niekorzystne.

Tlenek węgla (czad) jest dla organizmu niezbędny, jednak wyłącznie w ilościach śladowych.

Hemooksygenaza dość często ulega zahamowaniu pod wpływem leków farmaceutycznych, toksyn środowiskowych, toksyn pasożytniczych oraz innych niekorzystnych oddziaływań. Skutkiem tego jest obniżenie poziomu antyoksydacyjnej ochrony mózgu, którego masa jest nieco mniejsza niż masa mikrobiomu w organizmie człowieka. Oznacza to konieczność stałego utrzymywania hemooksygenazy na wysokim poziomie aktywności. Pojawia się zatem pytanie o sposób realizacji tego założenia. Ku znacznemu zaskoczeniu stwierdzono, że jednym z najsilniej działających czynników zwiększających aktywność hemooksygenazy jest **kurkumina** (czyli

²⁷ Choi Y.-J. et al. Cellular phone use and risk of tumors: Systematic review and meta-analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 8079; doi.org/10.3390/ijerph17218079.

kurkuma). Zwiększenie spożycia kurkumy sprzyja lepszemu zachowaniu integralności struktur mózgowych. Jeżeli dodatkowo unika się snu z telefonem komórkowym umieszczonym przy wezgłowiu lub pod poduszką, efekt ten ulega wzmocnieniu.

Kolejnym gazem wytwarzanym przez organizm człowieka jest **siarkowodór**, pełniący funkcję neuromediatora oraz antyoksydantu. Jest on neuroprzekaźnikiem i wymaga traktowania z należytą powagą. Dlaczego to, co dotyczy górnej części ciała, uznawane jest za szlachetne i godne uwagi, podczas gdy to, co związane z dolną, postrzegane bywa jako odrażające i wstydlive? O sercu mówi się bez skrępowania, natomiast problemy odbytnicy należą do tematów, za które się przeprosza. Trudno nie uznać tego za osobliwe. Siarkowodór w niewielkich ilościach jest niezbędny, niezależnie od purytańskich ocen i uprzedzeń dotyczących problemów jelitowych. Jest to jednak zagadnienie wymagające odrębnego omówienia.

Po wystąpieniu krwawienia do tkanek hem powstający z hemoglobiny w miejscu wylewu podlega takim samym przemianom biochemicznym. W okresie do czterech dob miejsce krwawienia ma zabarwienie purpurowo-sine lub ciemnoniebieskie. Po 4-7 dniach w obrębie krwiaka dochodzi do powstawania biliwerdyny o zielonym zabarwieniu. Po 7-10 dniach miejsce nagromadzenia wynaczynionej krwi staje się trójbarwne: w obszarze centralnym jest sinofioletowe, obwodowo żółto-brunatne, a w strefie pośredniej zielonkawe. Po upływie 10 dni pojawia się zabarwienie zielono-żółte w następstwie powstawania bilirubiny. Analiza sekwencji barw umożliwia określenie czasu, jaki upłynął od momentu krwawienia. W istocie, w tkance podskórnej zachodzi rozpad hemu oraz proces powstawania bilirubiny.

Istotną rolę w tym procesie odgrywa tlenek węgla (II). Po pierwsze, aktywuje **cyklazę guanylanową** – enzym uruchamiający kaskadę reakcji pośrednich, których następstwem są rozkurcz mięśni, nasilenie transmisji sygnałów pobudzających, zmniejszenie tworzenia zakrzepów, ograniczenie agregacji płytek krwi oraz aktywacja przekazywania sygnałów zależnych od acetylocholino, czyli transmisji impulsów z zakończeń nerwowych, a także inne efekty biologiczne. Aktywuje określone kanały potasowe i wapniowe. W przypadku kanałów wapniowych chodzi nie tylko o mechanizmy napływu jonów wapnia do komórki, lecz również o ich usuwanie na zewnątrz, co ma zasadnicze znaczenie dla procesów regeneracji neuronów.

Komórki wykorzystują magnez i cynk do usuwania wapnia z neuronów, a tym samym do ograniczania stanu nadmiernego pobudzenia.

Jeżeli komórka nie usuwa wapnia, wcześniej czy później dochodzi do patologicznego odkładania się tego pierwiastka w jej strukturach, a w konsekwencji do jej obumarcia. Z tego względu oddziaływanie tlenku węgla (czadu) na białka regu-

lujące funkcjonowanie kanałów potasowych i wapniowych sprzyja utrzymaniu przeżywalności neuronów. Innymi słowy, w niewielkich dawkach tlenek węgla stanowi jeden z warunków życia, ponieważ bez niego w mózgu nie zachodziłaby aktywność hemooksygenazy.

Kolejnym etapem jest sprzężanie bilirubiny z kwasem glukuronowym, po którym następuje jej wydalanie do jelita. Z uwagi na deficytowy charakter kwasu glukuronowego, w jelicie pierwszym działaniem bakterii jest jego odszczepienie od bilirubiny. Po tym procesie dochodzi do ułatwionego wchłaniania obu substancji do krwi, a następnie do ich transportu do wątroby w celu ponownego wykorzystania.

Bilirubina sprzężona (czyli bezpośrednia) jest syntetyzowana w wątrobie, po czym jej większa część wraz z żółcią trafia do jelita cienkiego. W jelicie dochodzi do odszczepienia kwasu glukuronowego, a następnie do redukcji bilirubiny do **urobilinogenu**, ponownie przy udziale enzymów bakteryjnych. Następnie dochodzi do bakteryjnego przekształcenia bilirubiny w **sterkobilinogen**; związek ten częściowo ulega wchłanianiu do krwi i wydalaniu przez nerki, natomiast w przeważającej części ulega utlenieniu do **sterkobiliny** i w tej postaci jest wydalany z kałem.

Niewielka ilość bilirubiny sprzężonej przedostaje się z hepatocytów do krwi. W przebiegu hiperbilirubinemii dochodzi do gromadzenia bilirubiny sprzężonej (bezpośredniej) w tkance elastycznej, twardek błonowych, błonach śluzowych oraz skórze. Wzrost stężenia bilirubiny sprzężonej (bezpośredniej) występuje w żółtaczkach miąższowych, czyli wątrobowych, w następstwie upośledzenia zdolności hepatocytów do transportu bilirubiny sprzężonej do żółci wbrew gradientowi stężeń, a także w żółtaczkach obturacyjnych [tj. związanych z mechanicznym zaburzeniem odpływu żółci – przyp. tłum.]. Podwyższeniu stężenia bilirubiny sprzężonej (bezpośredniej) towarzyszy *bilirubinuria*.

Zatem fizjologiczne funkcje tlenu węgla obejmują aktywację rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej, kanałów potasowych i wapniowych oraz – przypuszczalnie – hamowanie określonych cytochromów.

W tym kontekście szczególne znaczenie zyskuje kurkumina. Substancja ta stymuluje hemooksygenazę typu pierwszego. Kurkuma wykazuje nie tylko aktywność przeciwzapalną, lecz także przeciwnowotworową; innymi słowy kurkuma (lub kurkumina) prowadzi do ograniczenia proliferacji komórek nowotworowych.

W przypadku kurkumy mielonej zalecana ilość dla osób dorosłych wynosi około pół łyżeczki dwa razy dziennie. Korzystne jest jednoczesne przyjmowanie kurkumy (bądź bezpośrednio po niej) z dodatkiem łyżeczki oliwy z oliwek oraz niewielkiej ilości czarnego pieprzu. Kurkuma może być również rozprowadza-

na w mleku, kefirze lub rjażence [fermentowanym napoju mlecznym otrzymanym z mleka poddanego długotrwałej obróbce cieplnej przed fermentacją, tzw. pieczeniu – przyp. tłum.]; kurkumina wchłania się głównie w obecności tłuszczów, natomiast w wodzie jest nierozpuszczalna. Z tego względu w ajurwedzie rekomendowano tzw. złote mleko jako środek przeznaczony do oczyszczania krwi i wątroby.

Jeżeli u kobiety ciężarnej w testowaniu (rozumianym jako testowanie kinezylogiczne) stwierdza się reakcję na kurkumę, wskazuje to na istnienie określonego problemu dotyczącego rozwijającego się płodu. Wynika z tego konieczność udzielenia wsparcia rozwijającemu się płodowi poprzez działania ukierunkowane na oczyszczanie krwi i wątroby matki. Zazwyczaj w testowaniu kinezylogicznym u kobiet ciężarnych rzadko stwierdza się reakcję na kurkumę, a sama ta rzadkość wskazuje na przebieg ciąży bez istotnych problemów.

Dodawanie kurkumy do potraw poddawanych obróbce cieplnej skutkuje utratą części jej właściwości.

Funkcje tlenu węgla (II) można sprowadzić do następujących:

- rozszerzanie drobnych naczyń krwionośnych;
- ograniczanie agregacji płytek krwi;
- ograniczenie proliferacji komórek mięśni gładkich w ścianach naczyń;
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi;
- udział w przekazywaniu impulsów nerwowych;
- hamowanie apoptozy;
- działanie przeciwzapalne;
- rozkurcz mięśniówki gładkiej narządów wewnętrznych;
- stymulacja czynności kłębuszków nerkowych.

Powróćmy do bilirubiny. Jest ona silnym antyoksydantem i wykazuje wielokierunkowe działanie, zmniejszając ryzyko otyłości oraz jej powikłań. Należy podkreślić

jeszcze raz, że bilirubina jest antyoksydantem. Pogląd, zgodnie z którym bilirubina jest jedynie żółtą, groźną substancją, przenikającą do tkanki nerwowej i z tego powodu wywołującą rozmaite schorzenia, jest całkowicie bezpodstawny.

W przypadku żółtaczki u noworodka konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności oraz doprowadzenie do przekształcenia bilirubiny wolnej w postać sprzężoną i jej eliminacji z krwi. W tym celu dostępne są odpowiednie metody i środki naturalne.

U osób dorosłych sytuacja wygląda jednak inaczej. Zespół Gilberta jest częstą, genetycznie uwarunkowaną cechą metaboliczną, charakteryzującą się przewlekłe podwyższonym stężeniem bilirubiny niesprężonej we krwi. Przyczyną jest obniżona zdolność komórek wątroby do sprzęgania bilirubiny z kwasem glukuronowym. U takich osób (celowo nieokreślanych w tym ujęciu mianem pacjentów) występuje mutacja, której następstwem jest obniżenie aktywności UGT1A1 (UDP-glukurylotransferazy), enzymu odpowiedzialnego za przenoszenie cząsteczki kwasu glukuronowego na cząsteczkę bilirubiny. W konsekwencji stężenie wolnej, niesprężonej bilirubiny we krwi pozostaje u nich podwyższone.

Co więcej, dana osoba może funkcjonować przez dziesięciolecia, nie mając świadomości obecności zespołu Gilberta, aż do momentu spożycia substancji szczególnie toksycznej. Przykładem może być nawet powszechnie stosowany *paracetamol*, *ibuprofen* (Nurofen) lub inny preparat o zbliżonym profilu. Po jego przyjęciu już po kilku godzinach obserwuje się zażółcenie twardówek. Przyjmowanie bardzo dużych dawek paracetamolu prowadzi do rozwoju toksycznego zapalenia wątroby, natomiast u osób z zespołem Gilberta nawet niewielkie dawki skutkują wzrostem stężenia wolnej bilirubiny. Wolna (niesprężona) bilirubina jest w istocie antyoksydantem rozpuszczalnym w tłuszczach. Jej podwyższone stężenie we krwi u takich osób sprzyja ochronie błon komórkowych przed uszkodzeniem przez wolne rodniki²⁸.

Ponadto u osób z zespołem Gilberta wraz z wiekiem obserwuje się znacznie wolniejsze gromadzenie tkanki tłuszczowej. Korzystny wpływ bilirubiny na komórki tłuszczowe przekłada się na obniżenie częstości występowania zespołu metabolicznego. Zapobiega ona rozwojowi cukrzycy, a u osób już na nią chorujących zmniejsza ryzyko powikłań tego schorzenia.

Ponadto badanie epidemiologiczne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wykazało dwukrotnie niższą ogólną śmiertelność u osób z zespołem Gilberta w porównaniu z osobami bez tego zespołu²⁹.

Wolne rodniki mogą być zarówno korzystne, jak i szkodliwe. W przypadku nadmiernego nagromadzenia wolnych rodników dochodzi do uszkodzenia tkanek na skutek procesów zapalnych. Ich niedobór natomiast sprzyja rozwojowi nowotworów oraz zakażeń. Wynika to z utraty zdolności niszczenia pochłoniętych mikroorganizmów. Mechanizm ten opiera się na działaniu wolnych rodników wytwarzanych przez leukocyty. W leukocytach oraz makrofagach obecny jest enzym

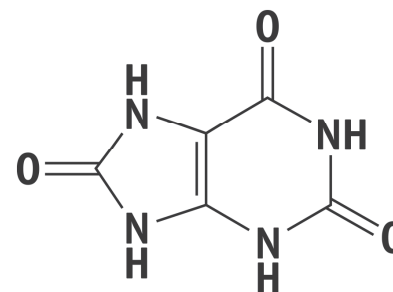
²⁸ DiNicolantonio J. J., McCarty M. F., O'Keefe J. H. Antioxidant bilirubin works in multiple ways to reduce risk for obesity and its health complications. *Open Heart* 2018;5: e000914.

²⁹ Horsfall L. J. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;28: 1643–1647.

związany z błoną komórkową – oksydaza NADPH. Jest on kluczowym elementem mechanizmu niszczenia pochłoniętych drobnoustrojów. Gdy aktywność tego enzymu obejmuje również komórki sąsiednie (hepatocyty, neurony i inne), pojawia się przewlekłe toksyczne zapalenie wątroby oraz procesy zapalne w ośrodkowym układzie nerwowym, a reakcja organizmu na działanie przemysłowych substancji toksycznych staje się znacznie cięższa niż zwykle.

Bilirubina nie działa destrukcyjnie, lecz regulacyjnie, prowadząc do umiarkowanego obniżenia aktywności oksydazy NADPH i pełniąc w ten sposób pośrednią funkcję antyoksydacyjną. Z tego względu u osób z zespołem Gilberta stopień antyoksydacyjnej ochrony tkanek jest wyraźnie wyższy. Pomimo podwyższonego stężenia bilirubiny we krwi stan wątroby oraz ośrodkowego układu nerwowego jest u nich wyraźnie lepszy.

Kolejną substancją często oznaczaną we krwi w badaniach laboratoryjnych o charakterze klinicznym jest **kwas moczowy**. Nie należy mylić go z mocznikiem, mimo pewnego podobieństwa nazw. Są to bowiem odmienne związki chemiczne, pełniące zasadniczo różne funkcje metaboliczne.



Podwyższenie stężenia kwasu moczowego jest w świadomości zarówno środowisk medycznych, jak i niemedycznych niemal wyłącznie wiązane z dną moczanową.

„Dna moczanowa jest poważnym schorzeniem, polegającym na odkładaniu się w stawach kryształów kwasu moczowego, których ostre krawędzie i zakończenia uszkadzają tkanki, prowadząc do wystąpienia bólu”. – To kompletna bzdura.

Jeszcze większą niedorzecznością jest „wyjaśnienie” przyczyn bólu mięśni po wysiłku fizycznym. Rozmaici „eksperci” utrzymują, że po intensywnym wysiłku w mięśniach dochodzi do powstawania kwasu mlekowego, rzekomo w postaci kryształów, które ostrymi brzegami drażnią zakończenia nerwowe, prowadząc do odczuwania bólu.

W rzeczywistości ból mięśni po wysiłku nie ma związku z kwasem mlekowym. Substancja ta jest usuwana z mięśni w ciągu około godziny (lub nawet szybciej) po zakończeniu wysiłku. Przechodzi do krwi, a następnie w wątrobie ulega przekształceniu w glukozę. Glukoza jest niezbędna pracującym mięśniom, natomiast kwas mlekowy – wątrobie. W wątrobie zachodzi bowiem **glukoneogeneza** – proces

wytwarzania glukozy z substratów niecukrowych, w tym także z kwasu mlekowego. Po upływie około godziny w mięśniach poddanych wysiłkowi kwas mlekowy przestaje być obecny.

Analogiczny mechanizm bywa przypisywany kwasowi moczowemu, który – zgodnie z niektórymi teoriami – odkłada się w stawach w postaci kryształów. Te mają następnie uszkadzać od wewnątrz tkanki stawowe, wywołując ból. Opisany ciąg zdarzeń ma rzekomo stanowić podłoże rozwoju dny moczanowej.

Kwas moczowy jest związkiem bardzo interesującym. Mimo że z chemicznego punktu widzenia jest on przeciwutleniaczem, w warunkach żywego organizmu jego aktywność antyoksydacyjna praktycznie się nie ujawnia, natomiast w praktyce ujawnia się coś zupełnie innego. Właściwości czystego związku chemicznego obserwowane *in vitro* mogą zasadniczo różnić się od jego zachowania w organizmie żywym. Z tego względu interesująca staje się analiza przedziałów referencyjnych dla danego parametru, czyli zakresów wcześniej błędnie określanych mianem „norm”.

W 2006 roku w Astrachaniu przeprowadzono istotne badanie naukowe, mające bezpośrednie implikacje praktyczne³⁰. Założeniem badania była ocena „normalnych” (referencyjnych) stężeń kwasu moczowego we krwi w różnych podgrupach populacji. W tym celu autor badania, w trakcie badań przesiewowych, objął analizą 530 mężczyzn w wieku 34–37 lat, uznanych za osoby zasadniczo zdrowe (co rodzi pytanie, gdzie takich osób poszukiwano – jest to jednak temat na osobną dyskusję).

Badanych podzielono na sześć grup w zależności od masy ciała (do 60 kg, 61–70 kg, 71–80 kg, 81–90 kg, 91–100 kg, 101–120 kg). W każdej z grup oznaczano stężenie kwasu moczowego, traktując je jako „prawidłowe”. Wykazano, że im mniejsza była masa ciała mężczyzny, tym niższe było stężenie kwasu moczowego we krwi, nawet w sytuacji, gdy wartości tego parametru u wszystkich badanych mieściły się w przedziale referencyjnym (250–450 $\mu\text{mol/l}$).

Należy zauważyć, że badanie to nie jest pozbawione istotnych osłabiwości metodologicznych. O ile możliwe jest jeszcze wyodrębnienie „zasadniczo zdrowych” mężczyzn o masie ciała 60–70 kg, o tyle zdrowi ludzie o masie ciała 120 kg po prostu nie istnieją.

Mimo tych uchybień praca okazała się niezwykle istotna. Autor wykazał, że referencyjny zakres stężeń kwasu moczowego w surowicy, wynoszący 250–450 $\mu\text{mol/l}$, powinien zostać podzielony na podprzedziały, przynajmniej z uwzględnieniem masy ciała. Wiemy również, że stężenie kwasu moczowego we krwi zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała. U osób ważących od 100 do 120 kg obserwowano

³⁰ Чичков В. Ю. Критерии определения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Современные проблемы науки и образования, 2006. – №3 – с. 48–49.

najwyższe wartości kwasu moczowego, nawet w granicach przedziału referencyjnego. Nie oznacza to jednak, że są to wartości prawidłowe w kontekście zdrowia, ponieważ osoba o masie ciała 100–120 kg jest osobą chorą.

Oznacza to, że do „prawidłowego” przedziału referencyjnego dla kwasu moczowego włączane są dane pochodzące od dużej liczby osób chorych. Z analogicznym zjawiskiem mieliśmy już do czynienia przy omawianiu aminotransferazy alaninowej (ALT): zarówno 0 U/l (granica dolna), jak i 35 U/l (granica górna) uznawane są za wartości „prawidłowe”. Im szerszy przedział referencyjny, tym większe prawdopodobieństwo obecności w jego obrębie wartości pochodzących od osób chorych, nawet w skrajnie zaawansowanych stanach.

Nadmiernie szerokie przedziały referencyjne pozostają jednak w obiegu jako obowiązujące, gdyż są rutynowo przenoszone z jednych zaleceń klinicznych do następnych – rok po roku, z pokolenia na pokolenie.

O tym należy pamiętać przy interpretacji niemal każdego parametru laboratoryjnego. Im większy rozrzut i im szerszy przedział referencyjny, tym mniejsza czułość i swoistość testu, tym więcej wartości pochodzących od osób chorych może mieścić się w zakresie określanym jako „prawidłowy”, a tym samym rośnie prawdopodobieństwo maskowania choroby. Kwalifikacja wyniku badania jako „mieszczącego się w normie” wymaga precyzyjnego odniesienia do jego miejsca w przedziale referencyjnym. Im węższy przedział referencyjny, tym większa czułość testu.

Co zatem sprawia, że kwas moczowy jest tak interesujący? Po pierwsze: stężenie kwasu moczowego wzrasta – nierzadko znacząco – nie tylko i nie głównie w dnie moczanowej. Dna moczanowa to przypadek skrajny. W dnie moczanowej to wysokie stężenia kwasu moczowego obecne przede wszystkim w chrząstce stawowej oraz w tkankach okołostawowych – a nie w jamie stawu – odpowiadają za najsilniejszą reakcję zapalną. Dochodzi wówczas do maksymalnej aktywacji makrofagów chrząstki stawowej. W takich makrofagach wyraźnie wzrasta aktywność oksydazy ksantynowej – jedynej u człowieka enzymu wytwarzającego kwas moczowy. Ten sam enzym, w toku swojej aktywności, prowadzi równocześnie do powstawania wolnych rodników. Z tego powodu w przebiegu dny moczanowej może dochodzić do bolesnych obrzęków stawów; pojawiają się również tzw. guzki dnawe, czyli złogi kwasu moczowego w obrębie ścięgien oraz tkanki podskórnej.

W praktyce klinicznej rozpoznanie dny moczanowej bywa dziś stawiane nazbyt pochopnie, często wyłącznie na podstawie jednego oznaczenia stężenia kwasu moczowego we krwi. Dzieje się tak również w przypadkach braku dolegliwości bólowych, gdy jedynym odchyleniem jest jego podwyższona koncentracja. Tym-

czasem dna moczanowa wiąże się przede wszystkim z bardzo silnym bólem. Jest to proces, który dosłownie „kąsa” stawy. Brak ostrego bólu stawowego oznacza brak dny moczanowej.

W takiej sytuacji pojawia się pytanie o przyczynę wzrostu stężenia kwasu moczowego we krwi. Dna moczanowa jest tylko jednym z możliwych rozpoznań; znacznie częściej mamy do czynienia z tzw. wtórnymi hiperurykemią.

Przyczyny wzrostu stężenia kwasu moczowego niezwiązane z dną moczanową:

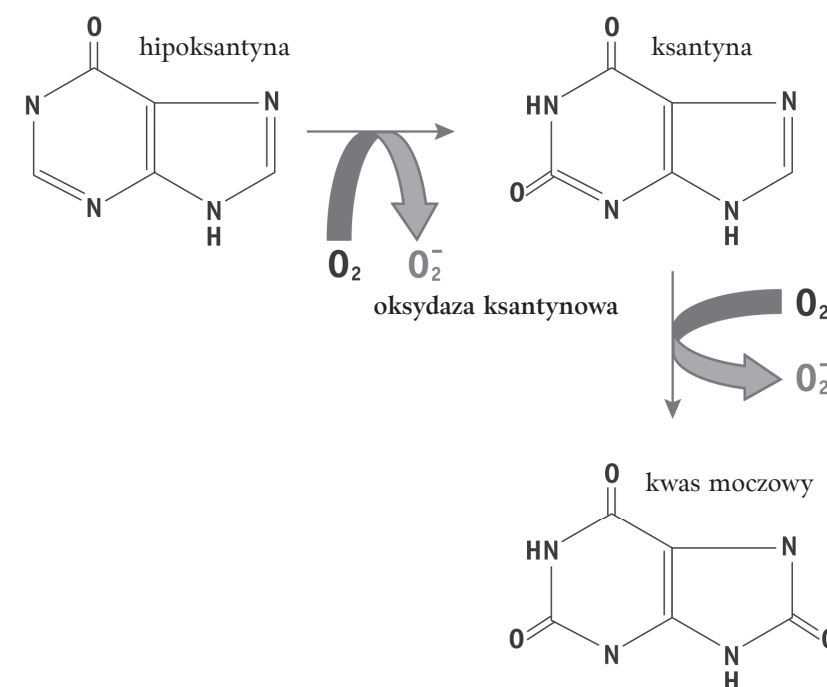
1. *Leki moczopędne* – kolejny przykład istotnej nielogiczności polegającej na przewlekłym ordynowaniu preparatów moczopędnych w celu redukcji nadmiaru płynu zgromadzonego w tkankach. Warto przypomnieć szkolne zadanie o basenie z dwiema rurami. Jeżeli rura odprowadzająca jest wąska, a doprowadzająca szeroka, rezultat jest łatwy do przewidzenia. Dochodzi do przepełnienia basenu. W tej analogii nerki pełnią funkcję „rury odprowadzającej”. W przypadku występowania obrzęków oraz nadmiernego gromadzenia płynu w tkankach zbyt często automatycznie i bezkrytycznie przypisuje się ten stan obniżonej funkcji nerek. Nerki bardzo często funkcjonują bez zarzutu. W takiej sytuacji stosowanie leków moczopędnych traci racjonalne uzasadnienie. Jeżeli istota problemu leży po stronie „rury doprowadzającej”, czyli w zaburzonej przepuszczalności ściany naczyniowej, udział nerek w patogenezie tego zjawiska staje się wątpliwy. Mimo to w praktyce klinicznej leki moczopędne bywają ordynowane przez długie okresy, zamiast skoncentrowania się na przywróceniu prawidłowej przepuszczalności ściany naczyniowej.
2. *Leki immunosupresyjne* – rozwiązanie obarczone istotnym ryzykiem, a przy tym zadziwiająco popularne.
3. *Aspiryna*, zwłaszcza w małych dawkach (szczególnie w kontekście pierwotnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych). Kolejny przypadek szczególnie daleko posuniętego braku racjonalności. Przewlekłe stosowanie aspiryny – zarówno w dawkach wysokich, jak i niskich – nie wykazuje żadnej skuteczności zapobiegawczej ani w zakresie profilaktyki wtórnej, ani tym bardziej pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych. Teza ta znajduje potwierdzenie w metaanalizie opublikowanych prac sprzed dwudziestu lat³¹ oraz w kolejnych dziesięciu badaniach klinicznych. Stosowanie aspiryny, niezależnie od dawki, wiąże się przede wszystkim z krwawieniami z przewodu pokarmowego oraz ze wzrostem ryzyka nagłej śmierci po zawale mięśnia sercowego. Konsekwentne podążanie za rozumowaniem zwolenników i obrońców tzw. aspirynowej profilaktyki prowadzi do wniosku, że choroby serca i naczyń rozwijają się wskutek

³¹ Cleland J. G. F. Preventing atherosclerotic events with aspirin. BMJ 2002;124: 103–105.

niedoboru aspiryny w organizmie. Jest to określony typ rozumowania o wyraźnie osobliwym charakterze.

4. *Spożywanie alkoholu* (długotrwałe i/lub w dużych ilościach).
5. *Niedoczynność tarczycy*.
6. *Niacyna w wysokich dawkach*.
7. *Otyłość*.
8. *Łuszczyca*.
9. *Dieta bogata w puryny* (wątroba, mięso zwierząt, sardynki, fasola, groch, grzyby) przy długotrwałym stosowaniu.
10. *Niewydolność nerek*.
11. *Gwałtowny rozpad guzów nowotworowych*, obserwowany w przebiegu agresywnych schematów radioterapii i chemioterapii, wiąże się ze wzrostem stężenia kwasu moczowego.

W takich sytuacjach nie zachodzi związek ani z dną moczanową, ani z patologią stawów. Samo pojawienie się podwyższonego stężenia kwasu moczowego nie stanowi jeszcze problemu klinicznego. Przy zachowanej prawidłowej czynności nerek brak jest istotnego zagrożenia, a nadmiar kwasu moczowego podlega wydaleniu z moczem.



Istnieje jednak jeden drobny, lecz istotny szczegół: utlenianiu zasad purynowych – hipoksantyny i ksantyny – przez **oksydazę ksantynową**, prowadzącemu do powstania kwasu moczowego, towarzyszy również generowanie wolnych rodników (co najmniej anionorodnika ponadtlenkowego), i to właśnie one są bezpośrednimi mediatorami procesu zapalnego. W miejscach aktywacji oksydazy ksantynowej dochodzi do indukcji stanu zapalnego. Jeżeli jej aktywność jest wysoka, proces zapalny przybiera charakter ogólnoustrojowy.

W tym kontekście rodzi się pytanie o zasadność stosowania statyn w pierwotnej profilaktyce zawałów serca i udarów mózgu. W praktyce klinicznej obserwuje się bezkrytyczne przejście zachodniej fascynacji statynami, skutkujące ich szerokim i często nieuzasadnionym ordynowaniem.

Dla porządku pojęciowego: *pierwotna* profilaktyka choroby oznacza zapobieganie jej wystąpieniu u człowieka. Analogicznie w stomatologii pierwotna profilaktyka próchnicy bywa sprowadzana do powszechnej suplementacji fluoru – pierwiastka o charakterze toksycznym, który nie pełni funkcji aktywatora żadnego enzymu ustrojowego. Tego rodzaju „profilaktyczne” podejście nie zasługuje na merytoryczną uwagę.

Na obszarach, na których w wodach naturalnych (a tym samym w wodzie pitnej) niemal nie występuje selen – jak ma to miejsce w regionach północno-zachodnich – obserwuje się wyraźnie zwiększoną częstość niedoczynności tarczycy, będącą bezpośrednią konsekwencją niedoboru tego pierwiastka. W innych regionach, na przykład w obwodzie woroneskim, gdzie zawartość jodu w wodzie jest bardzo niska, obserwuje się również zwiększoną częstość występowania niedoczynności tarczycy. W klasycznym ujęciu endokrynologicznym, niezależnie od kraju, rozpoznanie niedoczynności tarczycy prowadzi niemal automatycznie do jednego schematu postępowania – włączenia terapii tyroksyną. Bez znaczenia pozostaje etiologia niedoczynności tarczycy – zarówno w przypadkach po tyreoidiektomii, jak i w sytuacjach współwystępowania przeciwciał w tkance tarczycy. Przeciwciała te bywają z nie do końca uzasadnionych powodów bezrefleksyjnie uznawane za czynniki destrukcyjne, mimo że sam fakt ich obecności nie przesądza o ich niszczącym charakterze. Przeciwciała bowiem mogą mieć zarówno działanie stymulujące, jak i hamujące. Stanowi to jeden z fizjologicznych mechanizmów regulacji określonych aspektów funkcjonowania narządu.

Dlatego – przypomnijmy po raz kolejny – nie należy „leczyć wyników badań”. Sama obecność przeciwciał nie uzasadnia rutynowego stosowania steroidów ani strategii terapeutycznych ukierunkowanych na ich eliminację. Kluczowe znaczenie ma

natomiast analiza przyczyn oraz mechanizmów leżących u podstaw ich występowania. W zdecydowanej większości przypadków niedoczynności tarczycy leczenie ogranicza się do rutynowego przepisywania tyroksyny.

Jeżeli jednak powrócimy do przykładu regionów północno-zachodnich, profilaktyka pierwotna powinna polegać na uzupełnieniu konkretnych niedoborów. W tym przypadku – selenu. W innych regionach – być może jodu. Z całą pewnością nie tabletek tyroksyny. W sąsiedztwie zakładów chemicznych emitujących do środowiska sole niklu, jak w Norylsku czy Monczegorsku, pierwotna profilaktyka astmy sprowadza się do eliminacji tych emisji. Z pewnością nie na masowym podawaniu kortykosteroidów ani leków rozszerzających oskrzela. Tymczasem, z niewiadomych powodów, w pierwotnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych zaleca się powszechne podawanie nie magnezu – którego niedobór jest niemal powszechny – nie selenu ani witaminy D₃, lecz... statyn.

Czy należałoby zatem uznać, że choroby sercowo-naczyniowe w populacji są konsekwencją niedoboru statyn w organizmie? W szerszym ujęciu zagadnienia chorób sercowo-naczyniowych możliwe jest szczegółowe omówienie – w oparciu o dostępne dowody naukowe – dlaczego **cholesterol** krwi **nie stanowi przyczyny** tych schorzeń, dlaczego sam cholesterol nie jest dla organizmu substancją toksyczną, w przeciwieństwie do statyn, oraz jakie mechanizmy **w rzeczywistości** prowadzą do zawałów serca i udarów mózgu.

Powróćmy do zagadnienia kwasu moczowego. Podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi nie jest równoznaczne z występowaniem dny moczanowej. W przebiegu dny moczanowej wzrost stężenia kwasu moczowego jest znacznie bardziej nasilony niż w innych stanach i przebiega z wyraźną manifestacją kliniczną. Należy zatem rozróżniać dnę moczanową oraz wtórne hiperurykemie.

Problem polega na tym, że większość lekarzy – a w szczególności reumatologów – wdraża zdumiewające koncepcje terapeutyczne. Z nielicznymi wyjątkami specjalizacja lekarska jest emblematem tej części organizmu, którą należy unicestwić. Kardiologowie „uśmiercają” układ sercowo-naczyniowy, gastroenterologowie – przewód pokarmowy, a reumatologowie – odpowiedź immunologiczną. „Trzeba iść do reumatologa!”. Po co? Aby reumatolog dobrał preparat służący zniszczeniu odpowiedzi immunologicznej. I rzekomo ma to prowadzić do ustąpienia problemu. Po raz kolejny obserwujemy tę samą logikę.

Na przykład: co należy zrobić, gdy u człowieka pojawiają się problemy żołądkowe? Należy przepisać inhibitory pompy protonowej, czyli zahamować wydzielanie kwasu solnego, od którego funkcjonowania żołądek w istocie zależy. Co należy

zrobić, aby pomóc choremu z chorobą wrzodową? Zniszczyć odpowiedź immunologiczną pod pretekstem eliminacji *Helicobacter pylori*. Mechanizm ten powtarza się w kolejnych sytuacjach klinicznych, zawsze według tego samego schematu.

Podwyższone stężenie kwasu moczowego prowadzi do rutynowego stosowania *allopurynolu* – inhibitora oksydazy ksantynowej, jedyne enzymu katalizującego u człowieka syntezę kwasu moczowego z ksantyny i hipoksantyny, produktów rozpadu DNA i RNA. Podwyższona aktywność oksydazy ksantynowej nie powinna stanowić przesłanki do jej farmakologicznego uśmiercania *allopurynolem*. Znacznie sensowniejsze jest ustalenie przyczyn tej zwiększonej aktywności. Nie w każdym przypadku przyczyną jest defekt genetyczny związany z oksydazą ksantynową.

Wszystkie organizmy żywe dzielą się na trzy grupy w zależności od chemicznej formy, w jakiej wydalają azot z organizmu. Formy te są wydalone w sposób ciągły, gdyż stanowią produkty przemian aminokwasów. W komórkach aminokwasy ulegają katabolizmowi, którego następstwem jest uwalnianie grup aminowych wymagających dalszej transformacji. U człowieka końcową formą eliminacji azotu aminowego jest **mocznik**. Nie kwas moczowy, lecz mocznik. Mocznik jest łatwo wydalany przez nerki, o ile ich funkcja jest prawidłowa.

Problemem jest wysoka rozpuszczalność mocznika w wodzie oraz jego silna aktywność osmotyczna. Mocznik, jako związek osmotycznie czynny, pociąga za sobą wodę, co skutkuje jej wydalaniem w znacznych ilościach. Dla człowieka nie stanowi to problemu: oddanie moczu pozwala wyeliminować mocznik wraz z odpowiednią ilością wody. U ptaków taki sposób pozbywania się nadmiaru azotu nie jest możliwy. Dla tych zwierząt duża podaż wody wiąże się ze wzrostem „masy startowej”. U ptaków końcową formą wydalania azotu jest kwas moczowy, którego eliminacja nie wymaga zużycia dużych ilości wody, co wynika z jego bardzo niskiej rozpuszczalności w wodzie. W ludzkich stawach nie dochodzi do tworzenia kryształów kwasu moczowego. W makrofagach chrząstki stawowej obecna jest natomiast oksydaza ksantynowa (określana również jako oksydoreduktaza ksantynowa). Aktywacja makrofagów prowadzi do uruchomienia oksydazy ksantynowej wewnątrz tych komórek. W konsekwencji powstają wolne rodniki, które powodują destrukcję struktur znajdujących się w ich bezpośrednim otoczeniu. Jeżeli celem działania wolnych rodników jest macierz chrząstki, ulega ona destrukcji. Destrukcja ta prowadzi do uwalniania substancji stymulujących napływ neutrofilów. Napływające neutrofile również uruchamiają produkcję wolnych rodników. Dla neutrofilów i makrofagów wolne rodniki stanowią bowiem podstawowy mechanizm eliminacji drobnoustrojów chorobotwórczych. Komórki fagocytyzujące zostały aktywowane pomimo nieobecności drobnoustrojów chorobotwórczych w stawie.

W efekcie dochodzi do niszczenia własnej tkanki w jego obrębie. Może przy tym dochodzić do powstawania nieco większych lub nieco mniejszych ilości kwasu moczowego; niezależnie od tego za destrukcję odpowiadają jednak nie jego kryształy, lecz aktywowane makrofagi.

Podobne mechanizmy dotyczą również wątroby – w zapaleniach określanych mianem wirusowych, które w istocie nie są zapaleniami wirusowymi sensu stricto, lecz zapaleniami indukowanymi przez wirusy. Ani wirus zapalenia wątroby typu A, ani typu B, ani – tym bardziej – typu C nie wykazują właściwości cytopatogennych, a więc nie powodują bezpośredniego uszkodzenia hepatocytów.

W pierwotnej hodowli komórek wątroby, po wprowadzeniu zawiesiny – na przykład wirusa zapalenia wątroby typu A – nie obserwuje się efektu cytopatycznego. Prowadzi to do pozornej sprzeczności: u chorych obserwuje się zapalenie wątroby, podczas gdy same wirusy nie wykazują efektu cytopatycznego. Mechanizm ten polega na tym, że wirusy zapalenia wątroby, wnikać do organizmu różnymi drogami, prowadzą do aktywacji komórek określanych mianem komórek Browicza-Kupffera. Są to makrofagi swoiste dla wątroby, zdolne do uszkodzania sąsiadujących hepatocytów. W stanie funkcjonalnego pobudzenia inicjują one proces niszczenia struktur tkankowych w swoim bezpośrednim sąsiedztwie. W kolejnym etapie do tego procesu autodestrukcji włączają się limfocyty.

Zapalenia wątroby należy zatem rozumieć jako zapalenia indukowane wirusowo. Cała pozostała część procesu stanowi reakcję „rozjątrzonego” układu odpornościowego. Z tego względu układ immunologiczny wymaga szacunku, ochrony oraz odpowiedniej uwagi, a nie prób jego niszczenia lub tłumienia, zgodnie z logiką reumatologów. Chrząstki stawowe nie stanowią pod tym względem wyjątku.

Profesor Roger Harrison (z Wielkiej Brytanii) wykazał, że oksydaza ksantynowa zdolna jest nie tylko do utleniania puryn z wytworzeniem kwasu moczowego. Enzym ten może również redukować azotany do azotynów, a azotyny – do tlenu azotu. Proces ten może pozostawać całkowicie niezależny od metabolizmu puryn i stanowi równoległą, a zarazem bardzo istotną funkcję tego enzymu.

Tlenek azotu jest czynnikiem niezbędnym zarówno dla przewodzenia impulsów nerwowych, jak i dla odżywiania komórek nabłonkowych oraz dla odpowiedzi immunologicznej przeciwko zakażeniom. W szczególności odgrywa on kluczową rolę w rozszerzaniu drobnych naczyń krwionośnych. Aby tlenek azotu mógł pełnić funkcję naturalnego czynnika wazodylatacyjnego, musi pochodzić z określonego źródła metabolicznego.

Podstawowym źródłem tlenu azotu jest aminokwas **arginina**. Rodzina enzymów określanych mianem **syntaz tlenu azotu** wytwarza tlenek azotu z argininy. Utrzymywanie drobnych naczyń krwionośnych w stanie rozszerzenia ma dla organizmu istotne znaczenie. W warunkach hipoksji aktywność syntaz tlenu azotu szybko ulega obniżeniu. Organizm dąży wówczas do poprawy ukrwienia za pośrednictwem tlenu azotu, lecz możliwość ta okazuje się niedostępna z powodu braku odpowiedniego substratu. Dochodzi do uruchomienia układu rezerwowego. Powstawanie tlenu azotu w reakcji katalizowanej przez oksydazę ksantynową nie zależy od hipoksji. Jeżeli w tkance obecna jest sprawnie funkcjonująca aktywność tego enzymu, umożliwiającą przemiany azotanów i azotynów prowadzące do wytwarzania tlenu azotu, tkanka ta w warunkach niedotlenienia ma realną możliwość przeżycia.

Wsparcie organizmu poprzez podtrzymanie tej aktywności, przy jednoczesnym zapewnieniu ochrony antyoksydacyjnej, pozwala rzeczywiście pomóc tkance znajdującej się w stanie hipoksji.

W tym kontekście warto przypomnieć *nitroglicerynę*, *erynit* oraz inne podobne azotany i azotyny stosowane w przerywaniu napadów dławicy piersiowej – czyli w celu wsparcia mięśnia sercowego znajdującego się w stanie hipoksji. [Przypis: Erynit (tetraazotan pentaerytrytylu, PETN) – organiczny azotan o działaniu wazodylatacyjnym, stosowany w przeszłości i w niektórych krajach jako lek przeciw dławicy piersiowej; obecnie nie jest standardowo stosowany w Polsce. – przyp. tłum.] Skuteczność tych preparatów wynika z ich zdolności do rozszerzania dużych naczyń żylnych za pośrednictwem tlenu azotu. Oksydaza ksantynowa wykazuje zdolność uwalniania tlenu azotu również z preparatów farmaceutycznych zawierających azotany i azotyny. To właśnie ten mechanizm tłumaczy skuteczność takich substancji jak erynit czy nitrogliceryna w przerywaniu napadów dławicy piersiowej. Enzym ten wykazuje zdolność uwalniania tlenu azotu zarówno z substratów naturalnych, jak i syntetycznych. To właśnie umożliwia osobom z dławicą piersiową względnie normalne funkcjonowanie, a nawet podejmowanie pracy.

Niestety, nie istnieją laboratoryjne testy umożliwiające bezpośrednią ocenę aktywności oksydazy ksantynowej. Wyjątkiem pozostaje jedno badanie pośrednie – oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi. Parametr ten cechuje się jednak ograniczoną swoistością w odniesieniu do aktywności oksydazy ksantynowej. Jediną możliwością oceny jej aktywności pozostają testy mięśniowe stosowane w kinezyologii.

Istotnym, dodatkowym aspektem funkcjonowania tego enzymu jest możliwość powstawania nadtlenoazotynu z syntetyzowanego przez niego tlenu azotu.

Nadtlenoazotyn stanowi kolejną reaktywną formę azotu, wykorzystywaną przez organizm przede wszystkim w mechanizmach eliminacji pasożytów i grzybów. Związek ten skutecznie oddziałuje zarówno na *Candida*, mikroskopijne larwy pasożytów, jak i na w pełni rozwinięte, „makroskopowe” formy pasożytnicze. Zasadnicze znaczenie ma zatem pytanie, jakie warunki muszą zostać spełnione, aby organizm mógł wytworzyć nadtlenoazotyn.

Warto ponownie podkreślić, że organizm dysponuje zdolnością eliminacji każdego czynnika etiologicznego, nawet w przypadku najbardziej zagrażających infekcji, pod warunkiem zapewnienia mu adekwatnego wsparcia. Larwy pasożytów są pod tym względem znacznie „rozsądniejsze” od ludzi, ponieważ – w przeciwieństwie do człowieka – nie doprowadzają do własnego unicestwienia. Ich dążeniem jest życie. Z chwilą wylęgnięcia się larwy helminta z jaja lub jej przedostania się do organizmu natychmiast dochodzi do uwolnienia **dysmutazy ponadtlenkowej** – enzymu antyoksydacyjnego, który hamuje powstawanie nadtlenoazotynu.

Właśnie z tego powodu, wraz z pojawieniem się pasożyta jelitowego u człowieka, dochodzi do obniżenia odpowiedzi immunologicznej wobec każdej infekcji wirusowej lub bakteryjnej. W następstwie tego rozwija się stan określany w języku potocznym mianem „przeziębienia”, natomiast w języku lekarskim – „ostrej choroby układu oddechowego”. Rzeczywista przyczyna tego stanu – helmintoza – pozostaje niewykryta i nieobjęta postępowaniem terapeutycznym. Oksydaza ksantynowa jest zatem absolutnie niezbędna do życia – podobnie jak wszystko, co funkcjonuje w organizmie (z wyjątkiem głupoty). Enzym ten pełni szereg istotnych funkcji: od udziału w powstawaniu kwasu moczowego, poprzez podtrzymywanie zaopatrzenia tkanek w tlen, aż po eliminację różnorodnych niepożądanych elementów. Pasożyty nie tolerują aktywności oksydazy ksantynowej, ponieważ anion nadtlenoazotynowy stanowi naturalny środek o działaniu antypasożytniczym.

Warto w tym miejscu poświęcić kilka zdań **fruktozie** – substancji, którą część środowisk żywieniowych traktuje jako bezpieczną alternatywę dla cukru stołowego. Tymczasem, ku powszechnemu zdziwieniu, związek ten może również wykazywać działanie toksyczne. Nie oznacza to oczywiście konieczności rezygnacji z gruszek, jabłek ani innych owoców. Kluczowe znaczenie ma bowiem ilość spożywanej fruktozy. Spożycie kilku jabłek dziennie nie stanowi zagrożenia ani dla życia, ani samo w sobie nie prowadzi do rozwoju cukrzycy. Odmienna sytuacja pojawia się jednak w przypadku przejścia na tzw. dietę daktylowo-bananową, w której fruktoza dostarczana jest w ilościach nadmiernych i potencjalnie problematycznych. Taki nadmiar fruktozy sprzyja rozwojowi insulinooporności, wzrostowi stężenia triglicerydów w tkankach oraz we krwi, a w dalszej konsekwencji prowadzi do

rozwoju cukrzycy i otyłości. Należy przy tym zaznaczyć, że nadmierne spożycie fruktozy wiąże się również ze wzrostem stężenia kwasu moczowego. Mechanizm tego zjawiska pozostaje do dziś nie w pełni wyjaśniony, a proponowane interpretacje biochemiczne, próbujące powiązać nadmiar fruktozy ze zwiększeniem stężenia kwasu moczowego, nie są przekonujące. Niemniej fakt empiryczny pozostaje niepodważalny: przy zwiększonym spożyciu fruktozy – niezależnie od jej źródła (daktyle, banany, miód, rodzynki) – znacznie szybciej dochodzi do przesunięcia w kierunku insulinooporności, cukrzycy oraz zespołu metabolicznego niż w przypadku konsumpcji zwykłego cukru³².

Na uwagę zasługuje fakt, że nie cukier (sacharoza) – rzekomo utożsamiany z „białą śmiercią” – ani glukoza, lecz właśnie fruktoza odgrywa kluczową rolę. Coca-Cola, Pepsi-Cola oraz inne tak zwane słodkie napoje stanowią kolosalne źródło fruktozy. Ich słodki smak wynika nie tyle z obecności sacharozy, ile z dodatku syropu kukurydzianego (określanego jako syrop kukurydziany wzbogacony fruktozą). Podstawowym źródłem fruktozy we współczesnej diecie jest kukurydza, a ściślej – syrop kukurydziany wzbogacony fruktozą. Przyczyna tego stanu rzeczy ma charakter ekonomiczny: fruktoza zawarta w syropie jest trzykrotnie tańsza niż cukier stołowy (sacharoza). W przypadku „dietetycznej” Coca-Coli, w odróżnieniu od wersji klasycznej, mamy do czynienia z obecnością sztucznych, toksycznych substytutów cukru (aspartamu lub sukralozy); jednocześnie zachowana pozostaje obecność fruktozy, choć w ilości mniejszej niż w tradycyjnej Coca-Coli. W tym kontekście wycofanie Coca-Coli z rynku rosyjskiego nie jawi się jako zjawisko niekorzystne z punktu widzenia zdrowia publicznego. U kobiet spożycie fruktozy stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju dny moczanowej.

Zależność ta została wykazana przez amerykańskich lekarzy już w 2010 roku³³. Częstość występowania dny moczanowej wzrasta wraz ze wzrostem liczby spożywanych napojów gazowanych zawierających fruktozę. Stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi stanowi wskaźnik odporności organizmu na toksyczne działanie fruktozy. Zakres referencyjny stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosi 3,6–8,3 mg/100 ml (214–494 μmol/l; 1 mg/100 ml = 59,48 μmol/l). Należy przy tym zaznaczyć, że zakresy referencyjne powinny być ustalane lokalnie – odrębnie dla poszczególnych regionów, krajów, a nawet miast. Z tego względu laboratorium działające w danym mieście powinno, w ścisłym sensie metodologicznym, wyznaczyć własne zakresy referencyjne. Najkorzystniejszy przedział, z punktu widze-

³² Nakagawa T. et al. A causal role of uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006; 290, F625–F631.

³³ Choi H. K., Willett W., Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA* 2010; 304(20): 2270–2278.

nia niewrażliwości na toksyczne działanie fruktozy, mieści się w zakresie 3,0–5,5 mg/100 ml.

U osób z nadmierną masą ciała stężenie kwasu moczowego w surowicy przekracza 5,5 mg/100 ml, natomiast w przypadku otyłości często jest większe niż 10 mg/100 ml.

Utrzymywanie stężenia kwasu moczowego we krwi na możliwie niskim poziomie jest działaniem pożądanym.

Międzynarodowa grupa badaczy wykazała w 2008 roku, że stężenie kwasu moczowego stanowi niezależny czynnik ryzyka śmiertelności ogólnej, w szczególności w populacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych³⁴. Wzrostowi stężenia kwasu moczowego w surowicy towarzyszy wzrost śmiertelności ogólnej.

W praktyce klinicznej konieczne jest zatem monitorowanie stężenia kwasu moczowego u pacjentów. Nie dotyczy to jednak wszystkich. Obowiązkowe monitorowanie dotyczy osób z otyłością, dusznością oraz pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zawałów serca, udarów mózgu i innych incydentów sercowo-naczyniowych. Kontrola powinna być przeprowadzana co 3–6 miesięcy.

Zasadne pozostaje pytanie, czy również sposób obniżania stężenia kwasu moczowego wymaga indywidualnego testowania. Odpowiedź jest jednoznaczna: tak. Ponownie podkreślimy, że celem postępowania nie powinno być „leczenie wyników badań”. Konieczne jest ustalenie przyczyny podwyższonego stężenia kwasu moczowego.

Przykładowo, stężenie kwasu moczowego w surowicy, który częściowo powstaje w mięśniu sercowym w przebiegu niewydolności serca, determinuje rokowanie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Pogorszenie stanu klinicznego u takich chorych może być z wysoką dokładnością przewidywane na podstawie analizy stężenia kwasu moczowego³⁵. W odniesieniu do niewydolności serca podstawowym wskaźnikiem laboratoryjnym stosowanym w pierwszej kolejności jest peptyd natriuretyczny typu B. Im wyższe jego stężenie, tym wyższe ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Stężenie kwasu moczowego stanowi czynnik prognostyczny u chorych z niewydolnością sercowo-naczyniową, niezależnie od stężenia peptydu natriuretycznego typu B. Oznaczenie kwasu moczowego jest przy tym znacznie prostsze i istotnie tańsze niż oznaczenie tego peptydu. Mamy na myśli obserwację dynamiki zmian. W przypadku osoby z otyłością, dusznością i obrzęka-

³⁴ Joahimescu A. G. et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58(2): 623–630.

³⁵ Sakai H. et al. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic factor in patients with congestive heart failure. *Circ. J.* 2006; 70: 1006–1011.

mi, u której obserwuje się narastanie stężenia kwasu moczowego we krwi, postępowanie nie powinno polegać na jego agresywnym obniżaniu za wszelką cenę, lecz na ukierunkowaniu diagnostyki i leczenia na układ sercowo-naczyniowy, ponieważ taki zespół objawów wskazuje na postępujący rozwój niewydolności serca.

Kilka uwag dotyczy pacjentów z dną moczanową. W praktyce klinicznej chorzy ci poddawani są leczeniu *allopurynolem* – inhibitorem oksydazy ksantynowej. Należy jednak mieć na uwadze, że stosowanie tej substancji może wiązać się z ryzykiem rozwoju toksycznego zapalenia wątroby. Trudno przy tym zakładać, aby pacjent był skłonny zaakceptować zamianę jednej ciężkiej choroby na inną.

Badacze ustalili, że w grupie 633 osób z dną moczanową, które spożywały **wiśnie** przez okres dwóch dni (nie w sposób ciągły, lecz regularnie – w ilości jednej do dwóch szklanek), ryzyko wystąpienia napadów dny było o 35% niższe w porównaniu z osobami, które wiśni nie spożywały³⁶. W przypadku łączenia spożycia wiśni z *allopurynolem* (gdzieżby bez niego – wszak jest farmaceutycznym „panaceum”), ryzyko zaostrzenia dny moczanowej okazywało się jeszcze niższe – o 75%.

Kwas moczowy, ze względu na mechanizm działania chemicznego oraz budowę cząsteczkową, wykazuje właściwości antyoksydacyjne. Fakt ten nie stanowi jednak podstawy do celowego podwyższania stężenia kwasu moczowego w organizmie. Kwas moczowy nie jest związkiem biologicznie obojętnym; jego obecność wiąże się z istotnym ryzykiem licznych niekorzystnych następstw, w tym zwłaszcza tych związanych z nadmiernym spożyciem fruktozy.

Bilirubina również wykazuje właściwości antyoksydacyjne, jednak została powszechnie zdyskredytowana: przedstawiana jako substancja groźna, łączona z uszkodzeniem wątroby oraz ośrodkowego układu nerwowego. Tymczasem – jak wykazano wcześniej – jej działanie antyoksydacyjne wiąże się z wydłużeniem przeżycia u osób z zespołem Gilberta w porównaniu z osobami bez tego zespołu.

Sama obecność właściwości antyoksydacyjnych danej substancji nie stanowi jeszcze kryterium jej korzystnego działania biologicznego. Jednym z najwcześniej poznanych antyoksydantów jest alkohol etylowy. W warunkach laboratoryjnych wykazuje on istotne właściwości antyoksydacyjne. Cecha ta nie stanowi jednak uzasadnienia dla traktowania alkoholu jako środka profilaktyki stresu oksydacyjnego ani dla jego spożywania w znacznych ilościach. Kieliszek dobrego wina, spożywany okazjonalnie, można uznać za rozwiązanie rozsądne; nadmiar alkoholów wysokoprocentowych — zdecydowanie nie.

³⁶ Zhang Y. et al. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis and Rheumatism* 2012; 64(12): 4004–4011.

Glutation jest tripeptydem zbudowanym z trzech aminokwasów: kwasu glutaminowego, cysteiny oraz glicyny. Należy on do najsilniejszych znanych antyoksydantów. Reszta cysteinowa, dzięki obecności grupy sulfhydrylowej (-SH), odpowiada za neutralizację licznych związków toksycznych. Na tym polega jeden z mechanizmów antytoksycznego działania glutationu. Wzmocnienie tego efektu następuje w procesie przenoszenia reszty kwasu glutaminowego na inne związki. Proces ten katalizowany jest przez **gamma-glutamylotransferazę (GGT)**. Enzym ten ma zasadnicze znaczenie dla utrzymania funkcji nie tylko komórek wątroby, lecz również kłębuszków nerkowych. Z tego względu aktywność enzymu w nerkach jest wyjątkowo wysoka – około 7000-krotnie wyższa niż w surowicy krwi. Drugim narządem jest wątroba, w której jego aktywność jest 200-500-krotnie wyższa niż w surowicy krwi. Kolejnym organem jest trzustka.

W niewielkich ilościach gamma-glutamylotransferaza występuje również w jelitach, mózgu, sercu, śledzionie, gruczole krokowym oraz w mięśniach szkieletowych. Zmiany aktywności tego enzymu w surowicy krwi mają istotne znaczenie diagnostyczne, przede wszystkim w chorobach wątroby oraz dróg żółciowych. Przykładowo, w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek u pacjentów poddawanych hemodializie często obserwuje się podwyższoną aktywność tego enzymu. Oznaczenie gamma-glutamylotransferazy uznaje się za przydatne w ocenie wydzielania oraz odpływu żółci. Ze względu na dominującą lokalizację omawianego enzymu w obrębie dróg żółciowych w wątrobie zastój żółci prowadzi do jego uwalniania do krwi.

U noworodków oraz u dzieci do szóstego miesiąca życia aktywność gamma-glutamylotransferazy jest 2-4-krotnie wyższa niż u dorosłych. Zależność ta wynika z aktywnego udziału enzymu w tzw. cyklu glutationowym, a tym samym w procesach oksydacji mikrosomalnej oraz metabolizmu aminokwasów. Już w pierwszej dobie życia organizm dziecka otrzymuje szczepionkę zawierającą glin; również kolejne preparaty zawierają go co najmniej w minimalnym zakresie. Skutkiem jest możliwie szybka aktywacja mechanizmów detoksykacyjnych.

U dorosłych oznaczanie **aktywności tego enzymu w surowicy** krwi służy przede wszystkim następującym celom:

- rozpoznaniu oraz diagnostyce różnicowej uszkodzeń wątroby przebiegających z zastojem żółci (na przykład żółtaczk mechanicznej i wirusowego zapalenia wątroby, wrodzonego zapalenia wątroby oraz atrezji dróg żółciowych);
- monitorowaniu dynamiki przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby oraz zawału mięśnia sercowego;

- diagnostyce zapaleń wątroby przebiegających bez żółtaczki;
- monitorowaniu przebiegu raka trzustki, raka gruczołu krokowego oraz raka wątrobowokomórkowego;
- identyfikacji następstw przewlekłego nadużywania alkoholu;
- kontroli leczenia osób z przewlekłą chorobą alkoholową;
- ocenie polekowego uszkodzenia wątroby, zwłaszcza w trakcie stosowania leków o potencjale hepatotoksycznym.

Podwyższenie aktywności GGT obserwuje się między innymi w następujących stanach:

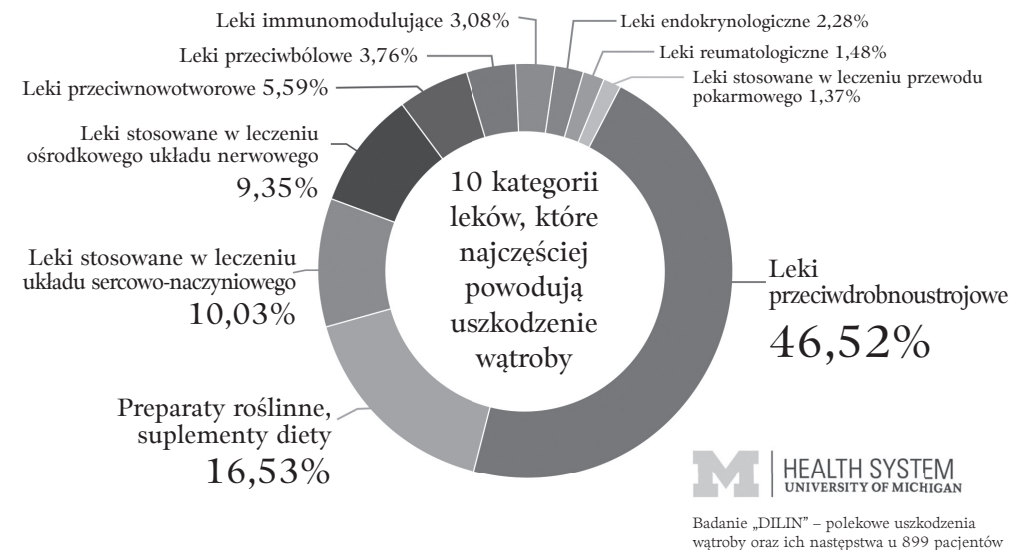
- cholestaza wewnątrz- i zewnątrzwątrobową (na przykład żółtaczka mechaniczna w przebiegu nowotworów wątroby, zapalenia dróg żółciowych oraz kamicy pęcherzyka żółciowego);
- ostre wirusowe zapalenie wątroby, toksyczne oraz popromienne uszkodzenie wątroby (oznaczenie GGT umożliwia wczesną diagnostykę);
- przewlekłe zapalenie wątroby;– ostre i przewlekłe zapalenia trzustki;
- stosowanie leków hepatotoksycznych (barbiturany, fenytoina, ryfampicyna, cefalosporyny, estrogeny, doustne środki antykoncepcyjne, paracetamol);
- przewlekłe nadużywanie alkoholu lub epizodyczne spożycie alkoholu w dużych ilościach;
- patologie nerek (zaostrenie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek);
- rak trzustki, rak gruczołu krokowego oraz rak wątrobowokomórkowy.

Zalecenie pacjentowi kwasu liponowego oraz glutationu można uznać za postępowanie bardzo zasadne. Są to **związki sulfhydrylowe** – substancje pobudzające procesy detoksykacji zależne od aktywności grup sulfhydrylowych (-SH). W wyniku stosowania tych preparatów, w szczególności glutationu, obserwuje się stosunkowo szybkie obniżenie podwyższonej aktywności gamma-glutamylotransferazy. Jest to zatem dobry wskaźnik potwierdzający prawidłowość podejmowanych działań. Oczywiście dotyczy to sytuacji, w których nie występuje cholestaza. W przypadku zastoju żółci wszelkie interwencje o charakterze terapeutycznym – od akupunktury po osteopatyczne leczenie narządów jamy brzusznej – powinny prowadzić do odciążenia dróg żółciowych. Spadek aktywności enzymu w takiej sytuacji stanowi korzystny wskaźnik w obserwowanej dynamice zmian.

Polekowe uszkodzenia wątroby stanowią klasyczny przykład tezy, zgodnie z którą **nie istnieją leki na wszystkie choroby, natomiast każdy lek wywołuje skutki chorobowe**. Zakres ich manifestacji jest szeroki – od ostrego zapalenia po nowotwór wątroby.

Analiza oficjalnych statystyk Uniwersytetu Michigan pokazuje, że pierwsze miejsce wśród leków uszkadzających wątrobę zajmują preparaty przeciwdrobnoustrojowe (antybiotyków po prostu nie wolno przyjmować tygodniami i miesiącami!). Na drugim miejscu, zgodnie z danymi amerykańskimi, znajdują się produkty pochodzenia roślinnego oraz suplementy diety (HDS, *herbal and dietary supplements*). Pojawia się jednak zasadniczy problem – jeżeli dana osoba przyjmuje produkty pochodzenia roślinnego oraz suplementy diety i, co zdarza się wyjątkowo często, dodatkowo *paracetamol*, a następnie trafia do amerykańskiego szpitala, wszelkie zaburzenia czynności wątroby zostaną niemal automatycznie przypisane produktom roślinnym i suplementom, a nie paracetamolowi. Taka jest właśnie bezstronność „medycyny opartej na dowodach”. Z tego względu do rzekomej „toksyczności suplementów” należy odnosić się krytycznie.

Na trzecim miejscu plasują się leki sercowo-naczyniowe, na czwartym – preparaty stosowane w terapii ośrodkowego układu nerwowego; dalej wymieniane są leki przeciwnowotworowe, następnie analgetyki, preparaty immunomodulujące, a w dalszej kolejności leki endokrynologiczne, reumatologiczne oraz stosowane w leczeniu chorób przewodu pokarmowego.



Na pierwszym miejscu należałoby umieścić antybiotyki oraz leki przeciwbólowe. Cała reszta nie ma już tak istotnego znaczenia.

Z punktu widzenia diagnostyki laboratoryjnej najczęstszymi przejawami polekowych uszkodzeń wątroby są wzrosty aktywności ALT, AST oraz fosfatazy zasadowej

(ALP). Wzrost aktywności AST pojawia się później i dotyczy przede wszystkim ciężkich postaci uszkodzenia. W pierwszej kolejności obserwuje się wzrost aktywności ALT. W przypadku gwałtownego wzrostu aktywności ALT – nawet u osoby od dłuższego czasu przyjmującej dany preparat – w pierwszej kolejności należy wykluczyć (bądź potwierdzić) wirusowe zapalenie wątroby (wirusowe uszkodzenie wątroby).

W idealnym przypadku należałoby również wykluczyć lub potwierdzić pasożytniczą etiologię uszkodzenia wątroby; w diagnostyce zakażeń pasożytniczych, zwłaszcza helmintoz, badania laboratoryjne nie są wiarygodnym narzędziem. Nie należy na nich w ogóle polegać. Jednorazowe badanie kału w kierunku „jaj pasożytów” (jak niestety wciąż bywa to zapisywane na skierowaniach) w 85% przypadków daje wynik fałszywie ujemny. Do tego zagadnienia powrócimy w innym miejscu.

W polekowych uszkodzeniach wątroby zwykle stwierdza się niewysoką gorączkę, bardzo często żółtaczkę, ciemne zabarwienie moczu oraz bóle w prawym podżebrzu. Przynajmniej dobrze, że w polekowym uszkodzeniu wątroby na samym początku rozważa się natychmiastowe odstawienie preparatu. Choć nie brakuje publikacji, w których twierdzi się, że dalsze jego podawanie prowadzi do obniżenia aktywności ALT. Ma to wynikać rzekomo z faktu, że wzrost stężenia ALT w surowicy nie jest związany z destrukcją wątroby przez te leki, ale z ich oddziaływaniem na gen odpowiedzialny za syntezę transaminaz; początkowo dochodzi do aktywacji genu i uwalniania transaminaz do krwi, natomiast przy dalszym przyjmowaniu preparatu aktywacja genu ustaje, co skutkuje obniżeniem aktywności ALT.

Wniosek: jeżeli produkt farmakologiczny okazał się trucizną dla wątroby – nie należy się niepokoić i trzeba kontynuować jego stosowanie. To kolejny przykład dowodzący, że ufanie większości współczesnych publikacji medycznych („wspieranych” przez firmy farmaceutyczne) jest postawą nie tylko bezcelową, lecz wręcz szkodliwą.

Pierwszym działaniem w przypadku polekowego uszkodzenia wątroby jest całkowite odstawienie leku, który budzi podejrzenie. Po odstawieniu leku stan pacjenta może zacząć się poprawiać, czemu towarzyszy obniżenie aktywności transaminaz – bądź zarówno transaminaz, jak i fosfatazy zasadowej, będącej kolejnym markerem zastoju żółci w wątrobie. Możliwości leczenia polekowego uszkodzenia wątroby pozostają bardzo ograniczone. W praktyce zakres dostępnych działań medycznych kończy się na odstawieniu toksycznych preparatów – co samo w sobie bywa przedstawiane jako wystarczające postępowanie. W dalszym etapie pacjentom bywa niekiedy podawana *kortykoterapia*, mimo skrajnie ograniczonej liczby danych potwierdzających jej skuteczność w tej sytuacji klinicznej.

Danych jest skrajnie niewiele, a mimo to steroidy są przepisywane bardzo wielu pacjentom.

Znakomity klinicysta i gastroenterolog, profesor Georgij Iwanowicz Dorofiejew, uczył swego czasu (a więc – dziś już w minionym stuleciu): „Częstość przepisywania steroidów jest odwrotnie proporcjonalna do kwalifikacji lekarza!”. Krótko i jasno. I to wszystko przy istnieniu *N-acetylocysteiny* w postaci iniekcyjnej – najsukteczniejszego leku w zatruciach paracetamolem (acetaminofenem). W iniekcjach! W mniej ciężkich postaciach zatrucia – w tabletkach. Glutation – w iniekcjach lub kapsułkach. *Kwas liponowy* – dożylnie. Tokoferol – nie 100 mg, lecz do 500 mg na dobę. Preparaty selenu – w dowolnej dostępnej postaci. Tauryna – doustnie, w kapsułkach. Często obserwuje się również dobre efekty po zastosowaniu zosterinu (pektyny pozyskiwanej z dalekowschodniej rośliny *Zostera*).

Dlatego twierdzenie, że możliwości leczenia w tej sytuacji są ograniczone, to przykład rażącego rozmijania się z prawdą. Jednak niezależnie od dalszych działań pierwszym i bezwzględnie koniecznym krokiem jest przerwanie dalszego narażenia organizmu na toksyczny preparat, czyli jego odstawienie.

Przyczyny polekowych uszkodzeń wątroby:

Leki przeciwbólowe:

- *paracetamol* (acetaminofen, fenacetyna);
- inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (aspiryna, ibuprofen, naproksen), przyjmowane w dużych dawkach lub w połączeniu z alkoholem.

Inne preparaty:

- *statyny*;
- *antybiotyki* (amoksycylina, kwas klawulanowy, erytromycyna, ryfampicyna, cyprofloksacyna i inne);
- preparaty stosowane w „leczeniu” zapalenia stawów (*metotreksat*, *azatiopryna*); – *leki przeciwgrzybicze* (ku wielkiemu zdziwieniu – zalecane na kilka miesięcy!);
- *kwas nikotynowy* w dużych dawkach (kilka gramów na dobę), stosowany w tzw. naturalnej profilaktyce miażdżycy – w zasadzie gwarantuje uszkodzenie wątroby;
- *hormony steroidowe*;
- *allopurynol* (lek hamujący oksydazę ksantynową). Z założenia powinien wykazywać działanie przeciwzapalne, w praktyce prowadzi do ostrych i przewlekłych polekowych zapaleń wątroby;

- leki przeciwwirusowe;
- leki chemioterapeutyczne (zdolne zniszczyć absolutnie każdy narząd – w pierwszej kolejności wątrobę).

W istocie wszelkie preparaty farmakologiczne, których przyjmowanie zaleca się przez wiele miesięcy, nie służą leczeniu – służą zatruciu. **Lek powinien przynosić efekt w ciągu kilku dni. Jeżeli tego nie robi – nie jest lekiem i nie należy go przyjmować.**

W tym kontekście pojawia się pytanie dotyczące stosowania *tamoksyfenu* w charakterze środka profilaktycznego wobec nowotworów kobiecych. Tamoksyfen jest preparatem o wysokim potencjale toksycznym. O jego przyjmowaniu bądź nieprzyjmowaniu decyduje sama kobieta. Nie należy on do leków stosowanych w ramach chemioterapii ratującej życie. To preparat deklarowany jako „profilaktyczny” – zwłaszcza w przypadku niekorzystnego wywiadu rodzinnego. Osobiście nie zdecydowałbym się na takie postępowanie – nie z pozycji sprzeciwu wobec medycyny klasycznej, lecz z powodów merytorycznych. Tamoksyfen wiąże się z receptorami estrogenowymi – jest ich blokerem. Założenie jest następujące: jeżeli u kobiety rozwija się nowotwór estrogenozależny (piersi, macicy, jajnika), wynika to z nadmiernej aktywności receptorów estrogenowych. Receptory te zbyt intensywnie wiążą estrogeny, które (jak na przekór) działają jako stymulatory złośliwej transformacji komórek. Logika tej koncepcji sprowadza się do jednego: aby zapobiec nowotworowi, należy zniszczyć prawidłowy, fizjologiczny mechanizm hormonalnej regulacji komórek.

W istocie medycyna sterowana przez koncerny farmaceutyczne porusza się w dwóch zasadniczych kierunkach: albo blokuje, tłumi lub wręcz unicestwia określony proces fizjologiczny (za pomocą **anty**biotyków, **antagonistów** receptorów, blokerów, inhibitorów itd.), albo zastępuje dany proces protezą – na przykład w postaci hormonalnej terapii zastępczej. Nigdy natomiast – pod żadnym pozorem i w żadnych okolicznościach – przemysł farmaceutyczny nie zaproponuje niczego, co służyłoby rzeczywistemu przywracaniu funkcji. Jeszcze raz: zgodnie z tą logiką funkcję należy albo stłumić, albo zastąpić protezą. W konsekwencji pojawia się ogromna liczba działań toksycznych, od których „uwalniania się” trzeba będzie przez całe życie „biegać do apteki z receptą w zębach”. A kwota widniejąca na rachunku – rzecz jasna – nie będzie symboliczna.

Tamoksyfen blokuje receptory estrogenowe, w szczególności w obrębie gruczołu piersiowego. Pojawienie się sytuacji, w której zachodzi potrzeba blokowania receptorów estrogenowych, nie wynika jednak z istnienia jakiejś rzekomej „estroge-

nomy” nieustannie produkującej estrogeny. Owszem, istnieją nowotwory wytwarzające hormony w wysokich stężeniach – przykładowo guz chromochłonny wydzielający katecholaminy – i takie zmiany należy rozpoznawać, a pacjentów odpowiednio leczyć. W przeważającej jednak liczbie przypadków podwyższony poziom danego hormonu w tkankach i we krwi nie jest następstwem jego nadmiernej syntezy, lecz wynika z głęboko upośledzonej inaktywacji oraz eliminacji. Hormony w organizmie pełnią funkcję biologicznie aktywnych regulatorów, a w przypadku ich niedoboru uruchamiane są mechanizmy kompensacyjne prowadzące do zwiększenia ich wytwarzania. W razie nieskuteczności tych mechanizmów dopuszczalne staje się zastosowanie korekcji biochemicznej, igłoterapii oraz innych interwencji. Dotyczy to sytuacji niedoboru niezbędnych hormonów.

Nadmierna ilość hormonów oznacza zazwyczaj nieskuteczność mechanizmów ich inaktywacji przez organizm. Taki nadmiar jest przez ustrój traktowany jako stan intoksykacji. Pojęcie intoksykacji nie ogranicza się wyłącznie do leków, pestycydów ani metali toksycznych. Ten sam mechanizm odnosi się również do endogennych hormonów oraz neuroprzekaźników. Niewydolność mechanizmów detoksykacyjnych skutkuje wzrostem stężenia hormonów najpierw w płynie śródmiąższowym, a następnie w krwiobiegu. W dalszej kolejności estrogeny, obecne w nadmiernych ilościach, oddziałują masowo na receptory w narządach i tkankach wykazujących wobec nich wrażliwość. W związku z tym pojawia się pytanie o właściwy kierunek postępowania. Czy należy doprowadzić do całkowitej blokady tych receptorów? Czy też raczej skoncentrować się na wspomaganie fizjologicznych mechanizmów eliminacji nadmiaru estrogenów, zapobiegając w ten sposób rozwojowi sytuacji onkogennej? Odpowiedź nasuwa się sama. Pierwsze rozwiązanie jest narzucane przez koncerny farmakologiczne oraz przez lekarzy, którzy swoją wiedzę czerpią wyłącznie od tych koncernów. Drugie rozwiązanie wyrasta z podejścia funkcjonalnego i opiera się na metodach biochemii funkcjonalnej.

Jak zatem wspomóc organizm w inaktywacji oraz eliminacji nadmiaru estrogenów.

Zakres takich działań jest zależny od konkretnej osoby oraz od określonej jednostki chorobowej; niemniej jednak jest to realne.

Pozostałe preparaty mogące wywoływać polekowe uszkodzenie wątroby to:

- *heparyny*;
- *izoniazyd* – lek przeciwgruźliczy, będący przyczyną ciężkich, przewlekłych zapaleń wątroby;
- *troglitazon* – preparat stosowany obecnie w leczeniu cukrzycy typu drugiego; jeden z inhibitorów zwiększających wrażliwość tkanek na insulinę [trogli-

tazon – pierwszy przedstawiciel tiazolidynedionów; lek przeciwcukrzycowy stosowany pod koniec lat 90. XX wieku, który z powodu ciężkich polekowych uszkodzeń wątroby został wycofany z rynku, zanim uzyskał szerokie dopuszczenie w Europie, w tym w Polsce – przyp. tłum.];

- *omeprazol* – inhibitor pompy protonowej, który znosi wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Preparat ten jest skrajnie problematyczny. Wiązany jest z szerokim spektrum powikłań – od zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, poprzez zaburzenia sercowo-naczyniowe, aż po rozwój osteoporozy;
- *ranitydyna*;
- *leki przeciwpasożytnicze*. Substancje o charakterze trującym – nie wyłącznie wobec pasożytów, lecz w praktyce obciążające przede wszystkim organizm gospodarza. Uważna lektura ulotek pozwala odkryć wiele interesujących informacji. Nemozol, Vermox, pyrantel... Żaden z tych preparatów nie może się jednak równać z lekiem znanym jako lewamizol. Preparat ten – nawet stosowany zgodnie z przeznaczeniem i przy zachowaniu wszelkich środków ostrożności w leczeniu inwazji pasożytniczych – może z dużym prawdopodobieństwem prowadzić do ciężkiego toksycznego zapalenia wątroby. Jest to substancja szczególnie niebezpieczna.

Zimmerman³⁷ wykazał, że wystąpienie żółtaczki w przebiegu polekowego uszkodzenia wątroby wiąże się z co najmniej 10-procentowym ryzykiem ostrej niewydolności wątroby – niezależnie od substancji, która to uszkodzenie wywołała.

Jednoczesna ocena aktywności ALT oraz stężenia bilirubiny w surowicy pozwala na trafniejsze prognozowanie przebiegu i rokowania uszkodzenia wątroby niż analiza samej aktywności ALT. Istotne zwiększenie stężenia bilirubiny występuje jednak dopiero po zniszczeniu znacznej części komórek wątrobowych.

Rozpoznanie polekowego uszkodzenia wątroby opiera się zasadniczo na obrazie klinicznym, a ponadto na ocenie aktywności ALT oraz fosfatazy zasadowej (ALP) w surowicy, niekiedy także na analizie wzajemnych proporcji ich aktywności.

W tabeli na stronie 87 zestawiono skróconą listę preparatów powodujących odpowiednio uszkodzenie hepatocytarne, cholestatyczne oraz mieszane – zależnie od dominującego mechanizmu uszkodzenia wątroby.

Istotne jest uwzględnienie *amiodaronu* (powszechnie znanego jako *Cordarone*), będącego lekiem przeciwartmycznym. Kardiologowie mają pełną świadomość jego hepatotoksycznego działania. Znacznie rzadziej uświadamia się jednak fakt, że *Cordarone* wyjątkowo często powoduje uszkodzenia tarczycy. W przy-

³⁷ Zimmerman H. J. The spectrum of hepatotoxicity. *Perspect Biol. Med.* 1968;12(1): 135–161.

padku stosowania tego leku częściej obserwuje się rozwój nadczynności tarczycy niż niedoczynności.

Rodzaje polekowych uszkodzeń wątroby

Markery laboratoryjne	Hepatocytarne	Cholestatyczne	Mieszane
ALT (aminotransferaza alaninowa)	Wzrost $\geq 2\times$	W normie	Wzrost $\geq 2\times$
ALP / FA (fosfataza alkaliczna)	W normie	Wzrost $\geq 2\times$	Wzrost $\geq 2\times$
Stosunek ALT/ALP	Wysoki (>5)	Niski (<2)	2–5

Przykłady leków – uszkodzenie hepatocytarne	Paracetamol (acetaminofen) Allopurinol Amiodaron Leki antyretrowirusowe	Steroidy anaboliczne Chlorpromazyna Klopidogrel Erytromycyna Doustne środki antykoncepcyjne	Amitryptylina Enalapryl Karbamazepina (Finlepsin) Sulfonamidy Fenytoina
---	--	---	---

„Często dochodzi do rozwoju nadczynności tarczycy, niekiedy o **skutku letalnym**, przy czym jej wystąpienie możliwe jest zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu (opisywano przypadki nadczynności tarczycy rozwijającej się kilka miesięcy po odstawieniu amiodaronu). Nadczynność tarczycy może przebiegać skrycie, z niewielką liczbą objawów, takich jak: niewielka, niewyjaśniona utrata masy ciała, osłabienie skuteczności działania przeciwartmicznego i/lub przeciwdławicowego, zaburzenia psychiczne u pacjentów w podeszłym wieku, a nawet objawy tyreotoksykozy. Rozpoznanie potwierdza się na podstawie obniżonego stężenia TSH w surowicy, uzyskanego w badaniu z zastosowaniem wysokoczułego oznaczenia TSH. W przypadku rozpoznania nadczynności tarczycy amiodaron powinien zostać odstawiony. Normalizacja czynności tarczycy zwykle następuje w ciągu kilku miesięcy po odstawieniu leku.”³⁸

Nadzwyczaj eufemistyczna uwaga: „Niekiedy rozwija się **letalna nadczynność tarczycy**”. Doprawdy „niewinny” efekt uboczny leczenia arytmii. Nawet w przypadkach, w których nadczynność tarczycy wywołana takim leczeniem nie kończy się zgonem, twierdzenie, że „normalizacja czynności tarczycy zwykle następuje w ciągu kilku miesięcy po odstawieniu leku”, jest osobliwą fantazją autorów. Do takiej normalizacji nie dochodzi. W ramach „leczenia” toksycznej (wywołanej „lekiem”) nadczynności tarczycy pacjentowi ordynuje się zniszczenie gruczołu tarczowego za pomocą preparatu przeciwtarczycowego, w wyniku czego nadczynność zostaje zastąpiona niedoczynnością, która nie ustąpi już nigdy.

³⁸ https://www.vidal.ru/drugs/cordarone__24078 – stan na grudzień 2022 r.

Klopidogrel jest również szczególnie interesującym przypadkiem. W ubiegłym wieku preparaty zmniejszające agregację płytek krwi określano mianem **leków przeciwzakrzepowych**, a więc środków ukierunkowanych na zapobieganie **zakrzepicy**. Obecnie natomiast funkcjonują pod nazwą „**leków antytrombocytarnych**”, czyli – w dosłownym znaczeniu – preparatów skierowanych przeciwko **płytkom krwi**. „Poczuj różnicę” – jak zwykło się mawiać w hasłach reklamowych. Zastanawiające pozostaje, że inhibitorów pompy protonowej nie określa się mianem „leków przeciwżołądkowych”, choć w sensie funkcjonalnym dokładnie tym są.

Kolejnym przykładem może być lek przeciwdepresyjny – *amitryptylina*. Depresja nie rozwija się przecież w następstwie niedoboru *amitryptyliny* w organizmie, lecz w wyniku niedoboru magnezu oraz kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3. Odpowiedni dobór dawek magnezu i kwasów omega-3 eliminuje podstawę rozwoju depresji. Nie dochodzi wówczas również do depresji poporodowej – zwłaszcza gdy przez okres ciąży stosowane są wysokiej jakości, czyste preparaty magnezu i kwasów omega-3.

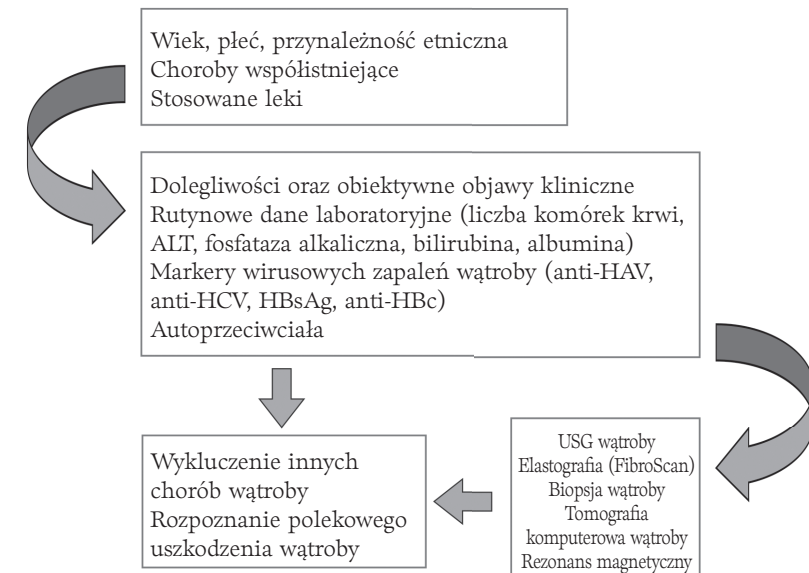
Zazwyczaj diagnostyka polekowych uszkodzeń wątroby prowadzona jest z daleko posuniętą skrupulatnością: z uwzględnieniem płci, wieku, rasy oraz wywiadu dotyczącego stosowania określonych preparatów farmakologicznych. W kolejnym etapie włącza się standardowe analizy laboratoryjne z zakresu biochemii klinicznej („próby wątrobowe”), badania markerów wirusowego zapalenia wątroby oraz oznaczenia autoprzeciwciał. Nie zalecałbym jednak takiego postępowania, jeżeli w aktualnym wywiadzie stwierdza się stosowanie preparatu farmakologicznego o potencjale hepatotoksycznym. W takiej sytuacji nie ma potrzeby angażowania ani czasu, ani zużywania odczynników, ani marnotrawienia środków finansowych w oznaczanie autoprzeciwciał, ponieważ ich ewentualna obecność ma charakter wyłącznie wtórny i objawowy. Istnieje jakaś konkretna przyczyna. A pierwszą przyczyną uszkodzenia wątroby, którą u pacjenta należy potwierdzić lub wykluczyć, jest stosowanie hepatotoksycznego „leku”.

Jak mawiają Anglicy: „*Let's call a spade a spade*”. Nazywajmy rzeczy po imieniu. Jeżeli podejmujemy próbę rozpoznania polekowego uszkodzenia wątroby, nie należy stawiać tej diagnozy na drodze wykluczania kolejnych „tysiąca i jednej” możliwej przyczyny dolegliwości wątrobowych.

Jako procedury uzupełniające mogą zostać wykonane badanie ultrasonograficzne, elastografia (FibroScan) umożliwiające podejrzenie włóknienia wątroby, niekiedy biopsja wątroby itd. Z reguły jednak wstępne biochemiczne „próby wątrobowe” oraz wywiad dotyczący stosowania preparatów hepatotoksycznych są w pełni wystarczające do postawienia tego rozpoznania.

Podstawowym krokiem powinno być wyłączenie z terapii pacjenta preparatu, co do którego istnieje podejrzenie.

Diagnostyka polekowego uszkodzenia wątroby



Pierwsze prawo detoksykacji: wstrzymać dopływ trucizny do organizmu. **Dru-gie prawo:** wesprzeć organizm w eliminacji tej trucizny, która już nań zadziałała. **Trzecie prawo:** dostarczyć organizmowi tego, czego potrzebuje i czego mu brakuje, również w następstwie intoksykacji.

Właśnie dlatego najwybitniejszy klinicysta, Sir William Osler (1849–1919), już w XIX wieku powiedział: „Jednym z pierwszych obowiązków lekarza jest nauczyć społeczeństwo nie stosować leków”. Już na początku XX wieku Sir William Osler apelował: „Należy wypracować absolutnie sceptyczny stosunek do farmakopei jako takiej”. Nie były to jednak słowa wypowiedziane z pozycji sekciarskich ani wrogości wobec medycyny czy postępu. U ich podstaw leżało jego bogate doświadczenie kliniczne. Doświadczenie kliniczne pozwoliło doktorowi Oslerowi już wcześniej napisać: „Obecnie pacjent zmuszony jest zdrowieć dwukrotnie – najpierw z powodu choroby, następnie z powodu leków”. Przede wszystkim odnosił się on do reakcji zapalnych.

We współczesnej praktyce XXI wieku najczęstszą przyczyną stanu zapalnego nie jest niedobór leków przeciwzapalnych, lecz **gluten**. Gluten – a ściślej: gluteny – to

grupa białek występujących w ziarnach pszenicy, żyta, jęczmienia oraz owsa. Każdy taki kompleks białkowy składa się z frakcji białkowej o charakterze zasadowym – odpowiednio: gliadyny (w pszenicy), sekaliny (w życie), hordeiny (w jęczmieniu) lub aweniny (w owsie) – oraz z drugiej frakcji białkowej, jaką stanowi glutenina.

Kompleks ten tworzy wyjątkowo trwałą strukturę przestrzenną określaną mianem glutenu. Jest to konstrukcja sprężysta, odporna na uszkodzenia. W toku wzajemnych oddziaływań wymienionych białek pomiędzy kulistymi cząsteczkami gliadyny a liniowymi cząsteczkami gluteniny dochodzi do powstawania wiązań disiarczkowych, które warunkują sprężystą odporność całej struktury. Analogiczne wiązania obserwuje się również w elastynie, ponieważ są one bezwzględnie konieczne do zapewnienia jej sprężystej odporności: pod wpływem nacisku struktura elastynowa ulega odkształceniu, natomiast po jego ustąpieniu powraca do pierwotnego kształtu. W identyczny sposób zachowuje się również pieczywo – dzięki obecności glutenu. Pod naciskiem ulega odkształceniu, a po jego ustąpieniu powraca do pierwotnej formy (o ile chleb nie jest surowy).

Gluteny, stanowiące główną grupę białek zapasowych zbóż, obejmują około dwustu podtypów białkowych o zbliżonej strukturze aminokwasowej i właściwościach. Lekarze doskonale wiedzą, że istnieje jednostka chorobowa określana jako **celiakia**, będąca najbardziej wyrazistą postacią nietolerancji glutenu. Dotyczy ona około 1% populacji (według niektórych danych – 2%). Jest to poważny problem kliniczny: spożycie niewielkiej porcji pieczywa skutkuje kilkudniową biegunką oraz silnymi bólami stawów. Takie objawy obserwuje się w przebiegu celiakii, czyli choroby trzewnej. Jednostka ta jest stosunkowo dobrze wykrywalna za pomocą metod diagnostyki laboratoryjnej. Jednak ponad 85% populacji nie choruje na celiakię. U tych osób stwierdza się tzw. **nieceliakalną** nadwrażliwość na gluten (określaną również jako nieceliakalna nietolerancja glutenu).

Nadwrażliwość na gluten (nietolerancja glutenu) nie jest tożsama ani z celiakią, ani z alergią na pszenicę (istnieje dodatkowo 10–15% populacji, u których nietolerancję wywołują inne białka – **lektyny pszenicy**), i stanowi przejaw hiperreaktywności, czyli nasilonej odpowiedzi immunologicznej na gluten dostający się do jelit.

Współcześnie gluten stanowi jedną z głównych przyczyn procesów zapalnych w populacjach wielu krajów. U podstaw tego zjawiska leży decyzja podjęta w połowie lat 50. XX wieku w Stanach Zjednoczonych, polegająca na opracowaniu odmian pszenicy o wysokiej zawartości glutenu, postrzeganych wówczas jako narzędzie „ratowania świata”. Nie istniały wówczas jeszcze organizmy modyfikowane genetycznie; stosowano wyłącznie selekcję hodowlaną. W efekcie

doprowadzono do powstania odmian pszenicy, które następnie zaczęto rozpowszechniać na skalę globalną. W konsekwencji już w latach 60. w ZSRR nie przyjmowano pszenicy do elewatorów o zawartości glutenu niższej niż 60%. Dla porównania, w dawnych, pierwotnych odmianach tego zboża zawartość glutenu kształtowała się na poziomie 5–7%.

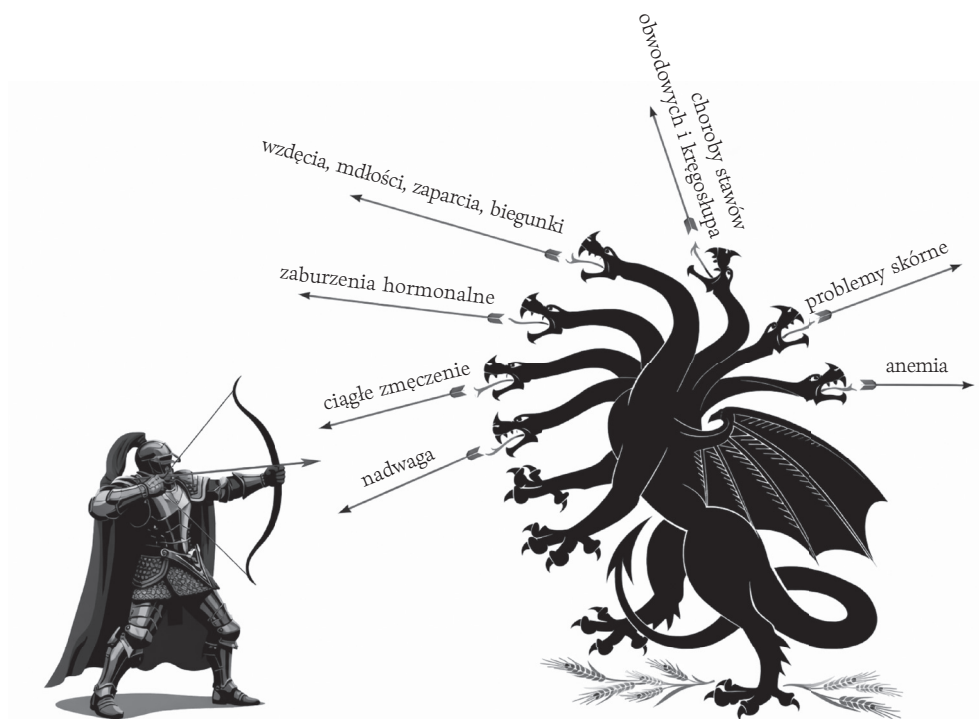
Nie oznacza to jednak, że odmiany pszenicy o niskiej zawartości glutenu stanowią rozwiązanie problemu. Z perspektywy klinicznej kwestia ta jest jednoznaczna: w przypadku nietolerancji glutenu reakcja występuje zarówno wobec odmian wysokoglutennowych, jak i niskoglutennowych. Przebieg reakcji alergicznej – przy czym nieceliakalna nadwrażliwość na gluten stanowi tzw. reakcję alergiczną typu opóźnionego – nie jest zależny od dawki alergenu. Podobnie jak w przypadku alergii na sierść psa jest bez znaczenia, czy do pomieszczenia wejdzie całe zwierzę, czy też osoba uczulona ma kontakt z kilkoma zawieruszonymi włosami.

Zarówno celiakia, jak i nieceliakalna alergia na gluten występowały również przed amerykańską ingerencją w hodowlę pszenicy. Wtórne problemy związane z glutenem istniały także wcześniej, jednak miały one znacznie mniejszą skalę.

Ponadto poprawa jakości diagnostyki laboratoryjnej skutkuje większą wykrywalnością chorób tego rodzaju. Dostępne są testy laboratoryjne, które bardzo skutecznie pozwalają na rozpoznanie celiakii. Należą do nich przede wszystkim przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej – zwłaszcza klasy IgA – oraz przeciwciała skierowane przeciwko określonym fragmentom cząsteczki gliadyny.

W przypadku nieceliakalnej nietolerancji glutenu badania laboratoryjne okazują się w wielu przypadkach mało przydatne diagnostycznie. Złotym standardem w rozpoznawaniu nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten jest wyraźna poprawa stanu klinicznego po wyeliminowaniu glutenu z diety. Jeżeli jednak zachodzi konieczność jednoznacznego, formalnego potwierdzenia rozpoznania nieceliakalnej nietolerancji glutenu, po 2–3 tygodniach poprawy można powrócić do spożywania glutenu. Nie rekomendujemy jednak takiego postępowania, ponieważ prowadzi ono do istotnego pogorszenia samopoczucia. Wystarczającym kryterium jest znacząca poprawa po rezygnacji z glutenu. Warto przypomnieć pierwsze prawo detoksykacji: **przerwa** oddziaływania toksyny na organizm. Jedynie **zmniejszanie ilości** glutenu – jeżeli podjęto decyzję o jego eliminacji – nie przynosi żadnych efektów.

Jednym z pierwszych wniosków, do jakich doszli badacze nieceliakalnej nietolerancji glutenu, było uświadomienie sobie jej wieloobjawowego charakteru. Z tego względu można ją porównać do wielogłowej hydry.



Z nietolerancją glutenu wiąże się szerokie spektrum dolegliwości, obejmujące m.in. przyrost masy ciała, nudności, przewlekłe zmęczenie, bóle stawów, trądzik i inne zmiany skórne, wzdęcia brzucha oraz zaburzenia hormonalne.

Próba rozwiązania tego problemu poprzez eliminowanie pojedynczych objawów – za pomocą symptomatycznych, toksycznych preparatów – skazana jest na niepowodzenie. Dopóki dana osoba nie zaprzestanie spożywania glutenu, dolegliwości będą się utrzymywać. W rzeczywistości liczba objawów nietolerancji glutenu przekracza dwieście.

W badaniach hematologicznych zaburzenie to ujawnia się przede wszystkim niedokrwistością – zwykle z niedoboru żelaza. Dożylna suplementacja tego pierwiastka przynosi wyraźną, choć jedynie objawową poprawę stanu pacjenta, widoczną także w parametrach laboratoryjnych, takich jak stężenie hemoglobiny. Pacjent odczuwa poprawę, z poczuciem ulgi wraca do domu i kontynuuje spożywanie glutenu. Dochodzi wówczas do ponownego obniżenia stężenia hemoglobiny – przy czym spadek ten następuje bardzo szybko. Jednocześnie możliwa jest sytuacja, gdy pacjent stosuje doustnie określony preparat żelaza, jednak bez obserwowalnego efektu klinicznego. Wówczas należy wysnuć wniosek, że żelazo docierające do jelita nie podlega wchłanianiu. Jednym z pierwszych nasuwających

się wyjaśnień jest zastosowanie niewłaściwego preparatu. Niewątpliwie zdarzają się przypadki przyjmowania niewłaściwej postaci żelaza. Przykładowo u pacjentów z niedokrwistością z niedoboru żelaza przebiegającą na tle nietolerancji glutenu nieorganiczne postacie żelaza (siarczan żelaza, chlorek żelaza) prowadzą jedynie do zaparć oraz podrażnienia błony śluzowej żołądka. Żelazo sacharozowe, fumaran żelaza oraz glukonian żelaza wykazują zdecydowanie lepszą skuteczność. Bardzo rzadko wywołują one działania toksyczne. Jednak również one mogą okazać się nieskuteczne. Postać żelaza może być prawidłowa, jednak wchłanianie pozostaje bardzo słabe, jeżeli jelito znajduje się w stanie zapalenia wywołanego przez gluten. Jednakże w momencie całkowitej eliminacji glutenu, przy stosowaniu tych samych organicznych preparatów żelaza, poziom hemoglobiny bardzo szybko wzrasta.

W przypadku występowania tzw. niemotywowanej niedokrwistości z niedoboru żelaza, zwłaszcza współistniejącej z innymi klinicznymi objawami nietolerancji glutenu, zasadne staje się podjęcie rozmowy na temat eliminacji szkodliwego składnika diety. Przy minimalnej gotowości do refleksji i współpracy ze strony pacjenta możliwa jest, przynajmniej czasowa, rezygnacja z glutenu oraz obserwacja uzyskanego efektu. Konieczne jest jednak wyraźne podkreślenie, że warunkiem uzyskania efektu jest całkowita eliminacja glutenu. Częściowe ograniczenie jego podaży nie przynosi rezultatów.

W toku dyskusji pojawia się uwaga, że w ostatnim czasie upowszechniła się pewna „praktyka” diagnostyczna. W sytuacjach, w których lekarz nie potrafi skutecznie pomóc pacjentowi z objawami zapalnymi, a glutenu jako potencjalnej przyczyny zapalenia nie bierze pod uwagę, sięga po badania genetyczne i formułuje rozpoznanie w kategoriach „problemu genetycznego” (polimorfizmu określonego genu, rzekomo odpowiedzialnego za dany proces). Coraz więcej zjawisk i problemów zdrowotnych bywa w ten sposób przenoszonych na obszar genetyki, a opisane podejście staje się coraz bardziej powszechne.

Na genetykę przerzuca się obecnie niemal wszystkie problemy zdrowotne. Z kolei masowe stosowanie testów nieuchronnie prowadzi do masowej „nadwykrywalności chorób”. Możliwe jest oczywiście przyjęcie założenia o istnieniu „zaburzenia genetycznego”, zwłaszcza w sytuacji braku jednoznacznych, bezpośrednich powiązań pomiędzy wykrytą cechą genetyczną a daną jednostką chorobową. Alternatywą pozostaje jednak prosta eliminacja glutenu oraz obserwacja uzyskanych następstw klinicznych. Należy ponownie podkreślić, że złotym standardem w diagnostyce nietolerancji glutenu jest poprawa stanu zdrowia uzyskana w wyniku całkowitej eliminacji glutenu z diety.

Najczęstsze następstwa nietolerancji glutenu obejmują:

- zapalenia stawów, w tym „idiopatyczne zapalenie stawów” u dzieci i młodzieży;
- „osteocondrozę” – pojęcie funkcjonujące jako swoista kategoria zbiorcza, do której bywa zaliczany szeroki zakres niespecyficznych zaburzeń dotyczących kręgosłupa, z wyłączeniem patologii o charakterze nowotworowym;
- przepukliny oraz wypukliny krążków międzykręgowych;
- odgłosy przelewania i wzmożonej perystaltyki w obrębie jamy brzusznej;
- bóle brzucha, w tym o charakterze kolkowym;
- biegunki i zaparcia, występujące naprzemiennie lub niezależnie od siebie;
- gazy jelitowe oraz stolec o intensywnym specyficznym zapachu;
- nudności;
- wymioty;
- wzdęcia;
- biegunkę tłuszczową;
- aftowe zapalenie jamy ustnej;
- zapalenia dziąseł;
- wtórną nietolerancję laktozy.

W przypadku nietolerancji glutenu można wskazać trzy zasadnicze obszary oddziaływania.

Pierwszym z nich jest układ żołądkowo-jelitowy. Wszelkie dolegliwości z nim związane mogą rozwijać się w następstwie omawianej nietolerancji (por. wykaz powyżej).

Drugim obszarem oddziaływania jest tkanka łączna: chrząstki i torebki stawowe, więzadła, ścięgna, krążki międzykręgowe, a także ściana naczyniowa. W tym kontekście warto wspomnieć o obecności kolagenu typu IV w głębokich warstwach ściany naczyń krwionośnych.

Na tym tle powraca już wcześniej omawiana kwestia: jaki sens ma stosowanie leków moczopędnych u osoby z nadmierną masą ciała przy prawidłowo funkcjonujących nerkach? Nie chodzi o niewydolność „odpływu”, lecz o nadmierną podaż płynu przez „dopływ”. Istota tego problemu leży gdzie indziej. Podstawą mechanizmu jest zaburzenie przepuszczalności ściany naczyniowej, prowadzące do uogólnionego obrzęku tkanek. To, co bywa postrzegane jako „otyłość”, w rzeczywistości nie ma żadnego związku z tkanką tłuszczową – jest to obrzęk. Dlaczego jednak dochodzi do zaburzenia przepuszczalności ściany naczyniowej? Ze względu na obecność procesu zapalnego. Skąd bierze się stan zapalny? Przyczyną jest szczególna wrażliwość na gluten tkanki łącznej ściany naczyń u danej osoby.

W tym samym kontekście klinicznym warto zwrócić uwagę na pewien objaw występujący u wielu osób, zwłaszcza u młodych mężczyzn, u których podczas rotacji głowy lub jej skłonów bocznych często słyszalne są wyraźne krepitacje, nierzadko świadomie prowokowane. W ten sposób podejmują oni próbę skorygowania ustawienia kręgów szyjnych. Dlaczego tak się dzieje? Odpowiadają za to podwichnięcia stawów międzywyrostkowych kręgosłupa. Z jakiego powodu się one pojawiają? Ponieważ w ponad 80% przypadków dolegliwości odcinka szyjnego stanowią odzwierciedlenie problemów dolnego odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz kości krzyżowej. Dlaczego właśnie dolny odcinek lędźwiowy i kość krzyżowa? Ponieważ ich stabilność funkcjonalna zależy między innymi od zależności trzewno-powięziowych, w obrębie których jelito grube pozostaje funkcjonalnie powiązane z miednicą i kością krzyżową. W tym kontekście pytanie o zalecaną farmakoterapię traci jakikolwiek sens.

Oznacza to, że przy przewlekłym stanie zapalnym jelita grubego „cierpi” układ kostny; w szczególności okolica górnej części kości krzyżowej oraz drugiego i trzeciego kręgu lędźwiowego, a w następstwie również odcinek szyjny. Jeżeli przy ocenie postawy ciała wielu młodych osób stwierdza się wygięcie odcinka szyjno-piersiowego kręgosłupa w kształcie znaku zapytania, można z 99,9-procentowym prawdopodobieństwem postawić rozpoznanie nietolerancji glutenu. U podstaw tego zjawiska leżą neurologiczne zależności pomiędzy mięśniami prostującymi kręgosłup a jeliem cienkim i grubym. Innymi słowy, przewlekłe czynniki zakłócające funkcjonowanie jelit skutkują osłabieniem mięśni prostowników kręgosłupa.

W kolejnym etapie obserwuje się osłabienie mięśni równoległobocznych. Obręcz barkowa ulega obniżeniu oraz przemieszczeniu ku przodowi. W trzecim etapie, związanym z osłabieniem krótkich zginaczy szyi, dochodzi do wysunięcia głowy ku przodowi, czego konsekwencją jest przyjęcie „postawy woźnicy”, alternatywnie określanej mianem postawy „programisty przy komputerze”. Jak łatwo zauważyć, sama praca przy komputerze nie stanowi czynnika sprawczego. Może ona jedynie odgrywać rolę czynnika prowokującego, nigdy natomiast pierwotnej przyczyny opisanych zaburzeń postawy.

Na **trzecim** miejscu pod względem częstości występowania znajdują się zaburzenia dotyczące nie samego ośrodkowego układu nerwowego – choć aspekt ten pozostaje istotny – lecz tkanki limfoidalnej, zwłaszcza u dzieci. Są to zapalenia migdałka gardłowego, zapalenia migdałków podniebiennych oraz zapalenia wyrostka robaczkowego. U dzieci często wykonuje się zabiegi usunięcia migdałków gardłowych lub podniebiennych z powodu przewlekłych stanów zapalnych, co jednak nie zawsze przynosi oczekiwany efekt. Wiadomo również, że interwencja

chirurgiczna nie rozwiązuje problemu o charakterze przewlekłym, z wyjątkiem sytuacji związanych z rzeczywistymi, strukturalnymi wadami rozwojowymi.

Inne objawy nietolerancji glutenu:

- ataksja;
- opóźnienie wzrostu i rozwoju u dzieci (zwłaszcza przy współistniejącym toksycznym oddziaływaniu szczepień);
- niski wzrost utrzymujący się w wieku dorosłym;
- parestezje kończyn górnych i dolnych;
- neuropatia obwodowa;
- bóle głowy, w tym migrena (migrena stanowi klasyczny przykład nietolerancji glutenu);
- „deficyty uwagi”;
- depresja, niepokój oraz drażliwość;
- przewlekłe zmęczenie;
- autyzm (?);
- schizofrenia (?);
- choroba Sjögrena;
- wypadanie włosów;
- opryszczkowe zapalenie skóry;
- pokrzywka;
- wtórne niedobory witamin i składników mineralnych; nawet przy ich suplementacji wchłanianie pozostaje niewystarczające;
- stany hipoglikemiczne;
- osteopenia oraz osteoporoza;
- otyłość lub utrata masy ciała;
- cukrzyca;
- niepłodność.

Uwzględniając spektrum schorzeń, z którymi wiąże się nietolerancja glutenu, należy uznać, że celiakia – jako jej najbardziej wyrazista, najbardziej nasilona i najcięższa postać – nie jest patologiczną reakcją na prawidłowy produkt spożywczy (gluten), lecz prawidłową reakcją organizmu na produkt patologiczny. Obniżenie wysokości kosmków jelitowych oraz upośledzenie wchłaniania jelitowego nie są objawami „katastrofalnego” rozpadu organizmu ani przejawami „dramatycznego” zniszczenia ciała. Jest to **mechanizm obronny** szczególnie wrażliwego ustroju, chroniący przed możliwością wchłonięcia do krwi toksyny – glutenu oraz produktów jego częściowego rozpadu. Ten sam cel – **ochronę** – realizuje organizm wówczas, gdy w odpowiedzi na spożycie kawałka chleba dochodzi do rozwoju

długotrwałej biegunki. Organizm podejmuje próbę usunięcia toksyny. Analogiczny sens fizjologiczny mają biegunki w przebiegu zakażeń bakteryjnych i pierwotniakowych oraz jelitowych inwazji pasożytniczych.

Co interesujące, zachodni klinicyści – choć nie powszechnie – zaczęli stopniowo akceptować pojęcie nieceliakalnej nietolerancji / nadwrażliwości na gluten. Niemniej znaczna część lekarzy nadal z całą stanowczością obstaje przy twierdzeniu, że nietolerancja glutenu ogranicza się wyłącznie do celiakii.

Istnieje jednak wiele zagranicznych publikacji wskazujących, że nieceliakalna nadwrażliwość / nietolerancja glutenu stanowi odrębną jednostkę chorobową, a termin ten ma prawo oficjalnie funkcjonować jako samodzielna choroba. Przykładowo już w 2012 roku amerykańscy badacze poświęcili temu zagadnieniu obszerną pracę³⁹.

Ci sami autorzy zaproponowali protokół diagnostyczny służący rozpoznawaniu nieceliakalnej nietolerancji glutenu.

Pierwszy etap obejmuje wykonanie badań serologicznych w kierunku markerów celiakii oraz alergii na lektyny pszenicy. W przypadku wyniku dodatniego dalsze postępowanie prowadzi się analogicznie jak u pacjentów z celiakią lub alergią na lektyny pszenne; obejmuje ono eliminację glutenu oraz objawowe leczenie „przeciwalergiczne”.

W przypadku ujemnych wyników badań lekarz – na podstawie obrazu klinicznego oraz wywiadu – może wysunąć podejrzenie nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten. Pacjentowi proponuje się wówczas, przynajmniej czasowo, przejście na całkowitą dietę bezglutenową. Przy elementarnej skłonności do krytycznego myślenia pacjent decyduje się na takie postępowanie. Minimalny zalecany okres to jeden miesiąc bezwarunkowego wystrzegania się glutenu. Po tym czasie zarówno lekarz, jak i pacjent obserwują wyraźną poprawę stanu zdrowia. Na tej podstawie można sformułować wstępne rozpoznanie: nieceliakalna nadwrażliwość na gluten.

Zazwyczaj okres ten wystarcza pacjentowi, aby zrozumieć przyczynę wieloletnich dolegliwości – bólów stawów, bólów głowy, problemów skórnych i innych. Po eliminacji glutenu pojawia się ulga, która u większości osób ma decydujące znaczenie.

Jednak w celu formalnego potwierdzenia ostatecznego rozpoznania – bądź też w sytuacji, gdy pacjent przejawia skłonności masochistyczne, które interpretuje jako ciekawość lub zainteresowanie naukowe – po okresie poprawy klinicznej proponuje się powrót do diety zawierającej gluten. W przypadku nawrotu dole-

³⁹ Lundin K. E., Alaedini A. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2012; 22(4): 723–734.

gliwości lekarz może postawić ostateczne rozpoznanie: „nieceliakalna nadwrażliwość na gluten”.

Nie należy zalecać przeprowadzania drugiego (końcowego) etapu diagnostycznego – o ile lekarz nie jest sadystą, a pacjent masochistą.

Diagnostyka laboratoryjna nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten jest dziedziną jeszcze nierozwiniętą. Jej rozwój wymaga nowej koncepcji diagnostyki laboratoryjnej oraz odpowiedniego zaplecza laboratoryjnego, wspartego stabilnym finansowaniem. Sama koncepcja jest dostępna; nie znajdują się jednak środki finansowe na jej realizację. Dlatego w obecnej sytuacji pozostaje korzystanie z dostępnych środków.

Warto zauważyć, że celowość rozpoznania „nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten” została potwierdzona także w badaniu z podwójnym zaślepieniem, z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonym zgodnie ze standardami „medycyny opartej na dowodach”⁴⁰.

Zastanawiając się nad metodami i narzędziami „medycyny opartej na dowodach”, wypada wspomnieć, że powszechnie uznawanym „złotym standardem” diagnostyki celiakii jest biopsja jelita cienkiego. Tymczasem już w 2003 roku prace włoskich badaczy wykazały, że biopsja dwunastnicy u chorych na celiakię może dawać całkowicie prawidłowy obraz histologiczny⁴¹. W związku z tym autorzy poddali te same „prawidłowe” preparaty analizie za pomocą mikroskopu elektronowego. Zgodnie z uzyskanymi wynikami w celiakii dochodzi do zaburzeń ultrastruktury komórek nabłonkowych, obniżenia wysokości mikrokosmków, nieprawidłowości w budowie mitochondriów oraz destrukcji błon apikalnych itd. Innymi słowy, zachodzą uszkodzenia niewidoczne na poziomie standardowej mikroskopii świetlnej. Mikroskopia elektronowa jest jednak metodą pracochłonną, czasochłonną, wymagającą wysoko wykwalifikowanych specjalistów, a tym samym – bardzo kosztowną. Z tego względu nie sposób włączyć jej do rutynowego postępowania diagnostycznego. W rezultacie mikroskopia świetlna bioptatów nadal pozostanie źródłem wyników fałszywie ujemnych i będzie skutkować nierozpoznawaniem celiakii.

„Makroskopowo” pacjent z nietolerancją glutenu może być zarówno otyły (ściślej – obrzęknięty), jak i nadmiernie szczupły. Ani jeden, ani drugi wariant nie pozostaje w związku z kalorycznością diety, ani ze spożyciem węglowodanów.

⁴⁰ Carroccio A. et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107: 1898–1906.

⁴¹ Sbarbati A. et al. Gluten sensitivity and ‘normal’ histology: is the intestinal mucosa really normal? *Dig. Liver Dis.* 2003;35: 768–773.

Przed człowiekiem stoją dwie drogi rozwoju: rezygnacja z glutenu i proces regeneracji, prowadzący do uwolnienia się od licznych dolegliwości somatycznych (a niekiedy również emocjonalnych), albo dalsze „delektowanie się” smakiem glutenu i postępująca destrukcja. Trzecia droga nie istnieje.

Zadziwiające, jak głęboko fraza „chleb jest podstawą wszystkiego” została wpojona w świadomość i podświadomość milionów ludzi. Wystarczy rozpocząć rozmowę z pacjentem od wyjaśnienia, dlaczego spożywanie glutenu nie jest dla niego wskazane i przedstawić adekwatne uzasadnienie, a następnie – na przykładzie testu kinezjologicznego – unaocznic, jak jednoznacznie jego organizm reaguje odrzuceniem glutenu; w odpowiedzi pojawia się jednak przerażenie i pytanie: „Co w takim razie wolno jeść?” – jakby poza produktami zawierającymi gluten nie istniało nic, co nadawałoby się do spożycia, a rezygnacja z produktów zawierających tę substancję oznaczałaby głód.



Zagadnienia nietolerancji glutenu oraz patobiochemii uogólnionego stanu zapalnego indukowanego przez ten związek są odrębnym zagadnieniem, któremu poświęcono wiele opracowań. W tym miejscu wystarczy jedynie podkreślić, że uzależnienie się od glutenu jest wyłącznie kwestią nawyku. Każdy nawyk jest zaś blokadą rozwoju. Jest to swego rodzaju tama, którą trudno jest przebić. Istota nawyku nie polega na bieżącej ocenie jego użyteczności ani przyjemności z nim

związanej. Przyzwyczajenie ma charakter czysto inercyjny. Dzisiejsze działanie wynika z wczorajszego. Wczorajsze – z przedwczorajszego. Tak postępowała matka, a przed nią jej matka i wcześniejsze pokolenia.

„Chleb jest podstawą wszystkiego” – twierdzenie to pozostaje trafne, o ile korę mózgową przyrównamy do skórki od chleba. Wówczas nawet bochenek chleba mógłby zastąpić głowę. Jeżeli jednak zachowana zostaje zdolność myślenia, możliwe staje się dostrzeżenie, że niszczenie organizmu z powodu nawyku spożywania glutenu nie jest konieczne – nawet jeśli w tej kwestii (jak dotąd) nie opracowano odpowiednich testów laboratoryjnych. „Leczenie wyników badań” w żadnym przypadku nie jest właściwym postępowaniem. Dla pacjenta kluczowe znaczenie ma trwała poprawa stanu zdrowia po eliminacji glutenu.

Bardzo często lekarze zalecają pacjentom postępowanie, którego sami nigdy nie praktykowali. Nietrudno spotkać dietetyków z pokaźną otyłością, palących tytoń pulmonologów itd. W przeciwieństwie do nich od 2011 roku żyję bez glutenu (i to całkiem dobrze), odkąd austriacki kolega (lekarz-kineziolog) stwierdził u mnie nadwrażliwość na tę substancję w badaniu z wykorzystaniem testu mięśniowego. Dlatego moje zalecenie jest jednoznaczne.

Dla lekarzy praktyków wszystkich specjalności kluczowe znaczenie ma zagadnienie tzw. normy w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych. Jak już wcześniej wykazaliśmy, pojęcie „wartości prawidłowych” jest absurdalne jak każda inna „norma”. Właściwym ujęciem jest natomiast koncepcja „przedziału referencyjnego”.

Przedział referencyjny parametrów laboratoryjnych stanowi zakres wyznaczony dolną i górną granicą, ustalony na podstawie badań laboratoryjnych przeprowadzonych u osób uznanych za „zdrowe”. Przy czym pojęcie osób rzeczywiście zdrowych, gdy środowisko corocznie obciążane jest ponad trzema i pół milionami ton toksycznych odpadów, staje się wątpliwe już na poziomie definicji.

Przy wyznaczaniu przedziałów referencyjnych konieczne jest uwzględnienie płci osoby badanej, jej wieku, masy ciała, obrazu klinicznego oraz – w szczególności – jego dynamiki. Istotne znaczenie ma również uwzględnienie stosowanych przez pacjenta preparatów farmaceutycznych oraz ich dawkowania.

W tym obszarze funkcjonuje norma GOST – nieuwzględniająca kategorii „zdrowych osób” o masie ciała 120 kg (por. wcześniejsze uwagi). Wprowadza ona jednoznaczne ramy regulacyjne. [GOST (ros. Государственный стандарт) – państwowa norma techniczna obowiązująca w Federacji Rosyjskiej oraz w części państw post-sowieckich, regulująca m.in. standardy badań, pomiarów i procedur laboratoryjnych; funkcjonalnie zbliżona do norm ISO lub EN. – przyp. tłum.].

Norma ta nosi oznaczenie: **GOST R 53022.3-2008**. *Kliniczne technologie laboratoryjne. Wymagania dotyczące jakości klinicznych badań laboratoryjnych. Część 3. Zasady oceny klinicznej wartości informacyjnej testów laboratoryjnych.*

Poniżej przedstawiono definicje zaczerpnięte z normy GOST:

Przedział referencyjny – statystycznie scharakteryzowany zakres wartości wyników badań laboratoryjnych określonego analitu, uzyskanych w wyniku badań przeprowadzonych w grupie osób (populacji referencyjnej) wyselekcjonowanych według określonych kryteriów.

Populacja referencyjna – grupa osób dobranych według określonych kryteriów włączenia i wyłączenia, której wartości analizów stanowią punkt odniesienia dla

porównań z wartościami uzyskiwanymi u pacjentów z określoną chorobą; populacja ta powinna być możliwie najbardziej porównywalna z osobami badanymi, z wyłączeniem analizowanej jednostki chorobowej.

IFCC (Międzynarodowa Federacja Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej) zaleca, aby populacja referencyjna liczyła co najmniej 120 osób.

Osoba referencyjna – osoba wyselekcjonowana na podstawie kryteriów włączenia do populacji zdrowej oraz kryteriów wyłączenia z niej, w celu utworzenia populacji referencyjnej.

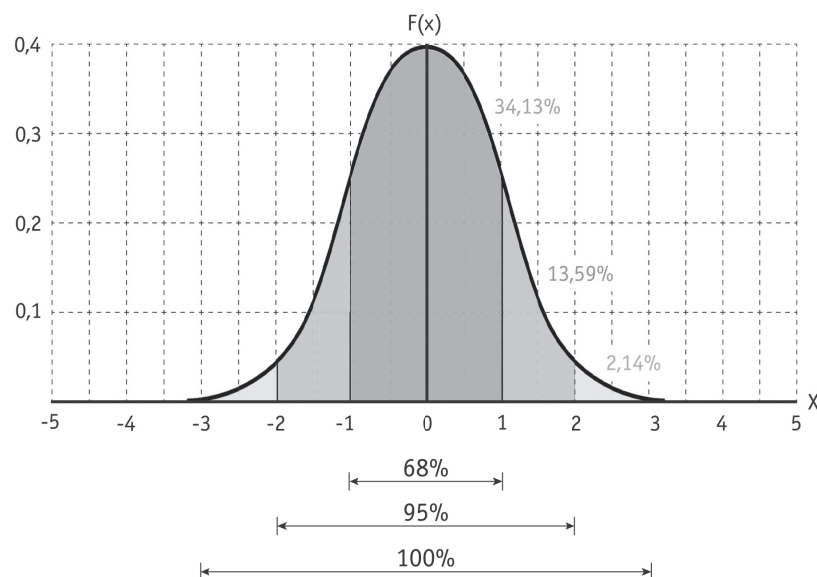
Granica referencyjna – górna lub dolna granica przedziału referencyjnego.

Warunkiem oceny, czy parametr pacjenta odbiega od tzw. normy, jest w pierwszej kolejności znajomość wymagań i kryteriów, na podstawie których „norma” została wyznaczona. „Niemieszczenie się” w granicach „normy” w żadnym razie nie jest równoznaczne z chorobą. Na etapie wstępnym konieczne jest ustalenie, jaki rozkład przyjmują analizowane wartości w badanej próbie referencyjnej.

Prawo rozkładu normalnego zostało sformułowane na początku XX wieku przez wybitnego niemieckiego matematyka Karla Friedricha Gaussa. W rozkładzie normalnym wartości bardziej odległe od średniej występują z mniejszą częstością niż wartości skupione wokół niej. Wraz ze wzrostem liczby obserwacji w grupie coraz lepiej odzwierciedlany jest normalny charakter rozkładu wyników pomiarów (czemu towarzyszy wyraźniejsze ujawnienie obserwacji skrajnych oraz bardziej zaznaczone skupienie wartości wokół średniej; krzywa dzwonowa, opisująca zależność częstości występowania wartości od ich wielkości, ma przy tym charakter symetryczny względem wartości średniej).

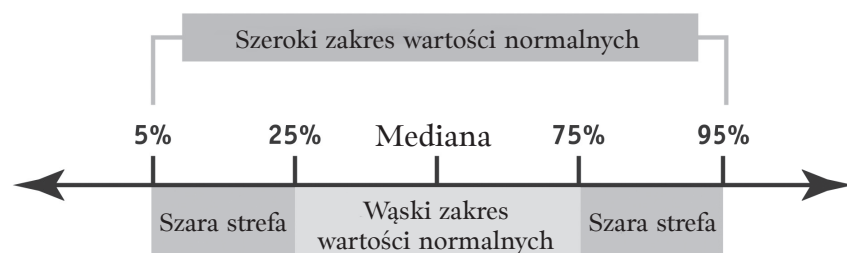
Rozkład normalny Gaussa oznacza, że w badanej, jednorodnej grupie osób zdrowych (z założenia uznawanych za zdrowe) możliwe jest wyznaczenie wartości średniej oraz odchylenia standardowego, przy czym w przedziale $M \pm 2SD$ (średnia arytmetyczna \pm dwa odchylenia standardowe) mieści się około 95% wyników, natomiast pozostałe 5% znajduje się poza tym zakresem.

W rozkładzie normalnym przedział wyznaczony jako średnia arytmetyczna \pm dwa odchylenia standardowe ($M \pm 2SD$) obejmuje około 95% obserwowanych wartości, dlatego niewielkie przekroczenie tych granic może jedynie wskazywać na przynależność wyniku do pozostałych 5%, a nie samodzielnie świadczyć o chorobie. Z tego względu diagnostyka laboratoryjna, leczenie oraz jego kontrola laboratoryjna powinny być prowadzone z uwzględnieniem całościowych danych klinicznych. Niedopuszczalne jest opieranie się wyłącznie na wynikach badań laboratoryjnych i sprowadzanie postępowania do „leczenia wyników”.



Ponadto dane laboratoryjne mogą wykazywać rozkład niesymetryczny względem wartości średniej. W takich przypadkach wyznaczenie przedziału referencyjnego jest znacznie bardziej złożone. Chodzi o to, że wyznaczenie przedziału referencyjnego poprzez proste zgromadzenie większej liczby wyników i obliczenie średniej arytmetycznej nie prowadzi do uzyskania miarodajnych informacji. W przypadku rozkładu niesymetrycznego obliczanie wartości średniej oraz odchylenia standardowego nie ma uzasadnienia. Dlatego dla tego typu parametrów, zamiast wartości średniej, podaje się granice zmienności. Jako przedział referencyjny można również wskazać zakres wyników od wartości najmniejszej do największej, jednak częściej odrzuca się 3% najniższych (najmniejszych) oraz 3% najwyższych (największych) wartości.

Charakter rozkładu wyników badań laboratoryjnych powinien być określany przy użyciu specjalistycznych metod opracowania statystycznego.



Wyznaczanie referencyjnych przedziałów zmienności dla każdego parametru laboratoryjnego ma zasadnicze znaczenie dla oceny wiarygodności danych laboratoryjnych, ponieważ ich stosowanie stanowi podstawę podejmowania decyzji diagnostycznych i terapeutycznych.

Właśnie dlatego funkcjonuje tzw. szeroki zakres wartości prawidłowych, w którym mieści się 95% uzyskanych wyników. Jak jednak postępować w przypadku wyników zlokalizowanych przy krańcach zakresu referencyjnego, które formalnie pozostają jeszcze w jego obrębie? W odniesieniu do niektórych rodzajów badań wartości te obejmują $\pm 20\%$ całego zbioru danych, w innych przypadkach – zakres ten jest węższy. Określa się je mianem „szarej strefy”. Zakwalifikowanie wyników badań do „szarej strefy” w żadnym razie nie oznacza, że dana osoba jest chora. Każdy przypadek wymaga indywidualnej analizy. Właśnie temu służą inne metody diagnostyczne oraz obraz kliniczny pacjenta.

Należy zaznaczyć, że przedziały referencyjne z upływem czasu ulegają osobliwym, trudnym do wyjaśnienia zmianom. Dobrym przykładem jest zmienność zakresów referencyjnych liczby leukocytów w 1 mm^3 krwi w kolejnych okresach:

Okres	Zakres wartości
1980–1990	6000–8000
2000–2010	5000–9000
od 2020 r.	4500–9500

Niektóre laboratoria przyjmują, że górna granica „normy” sięga nawet 10 000 leukocytów. Wszystkie te wartości traktowane są jako „norma”.

W okresie radzieckim pacjent z tzw. ostrym brzuchem był kwalifikowany do zabiegu operacyjnego przy liczbie 10 000 leukocytów/ mm^3 ; wartość ta była interpretowana jako bezwzględna leukocytoza, a tym samym jako wskaźnik ostrego – najprawdopodobniej ropnego – procesu zapalnego w obrębie jamy brzusznej, wymagającego pilnej interwencji chirurgicznej. Obecnie natomiast wartości 9500 oraz 10 000 uznawane są za „normę”. Z kolei na drugim biegunie pojawia się wartość 4500.

W przeszłości taką wartość interpretowano jako leukopenię, wymagającą diagnostyki hematologicznej. Pojawiało się wówczas pytanie o przyczynę niskiej liczby leukocytów. Rozważano możliwość patologii szpiku kostnego lub zaburzeń dojrzewania leukocytów. Analizowano także potencjalny wpływ substancji toksycznych na szpik kostny. Obecnie wartość 4500 leukocytów traktowana jest jako tzw.

norma. Oznacza to, że za „normę” uznaje się z jednej strony leukopenię – będącą następstwem *jakiejś* toksyczności uszkadzającej szpik kostny, a tym samym zaburzającej dojrzewanie odpowiedniej liczby leukocytów oraz ich przechodzenie do krwi, z drugiej zaś strony do „normy” włączane są wartości odzwierciedlające proces zapalny.

Z czego więc wynika tak odmienne podejście? Czy należy je wiązać z utratą kompetencji przez specjalistów diagnostyki laboratoryjnej? Z pewnością przyczyna ma inną naturę.

Współczesny człowiek spożywa ogromne ilości glutenu, a zarazem jest karmiony, pojony i zmuszany do wdychania pestycydów – substancji, które nie były jeszcze stosowane w latach 80. XX wieku. *Glifosat* – najpowszechniej stosowany pestycyd, wywołujący nowotwory, ciężkie dysbiozy, patologie rozwojowe płodu i inne zaburzenia – uznawany jest za bezpieczny i wykorzystuje się go we wszystkich krajach w ilościach liczonych w tysiącach ton rocznie. W takiej sytuacji musi dochodzić do rozwoju stanu zapalnego. Aktualny wykaz pestycydów dopuszczonych do stosowania w Stanach Zjednoczonych obejmuje co najmniej 468 pozycji. Wszystkie z nich są zarejestrowane i postrzegane za bezpieczne. Czy rzeczywiście można uznać te substancje za obojętne dla zdrowia? W przypadku glifosatu zwraca uwagę jedna właściwość występująca nie u wszystkich pestycydów. Jego małe, a nawet ultramałe dawki są toksyczne, w tym również genotoksyczne. W każdym, nawet najmniejszym stężeniu, glifosat jest silną trucizną.

W konsekwencji część trucizn przemysłowych i pokarmowych prowadzi do leukopenii, a część – do procesów zapalnych, dla których charakterystyczna jest leukocytoza. Ten stan rzeczy bywa uznawany za normę i właśnie z niego wynika stopniowe rozszerzanie przedziałów referencyjnych.

W tym kontekście często pojawia się pytanie o przyczynę złego samopoczucia mimo wyników badań mieszczących się w granicach normy. To zagadnienie stanowi przedmiot naszych obecnych rozważań: „prawidłowe” wyniki badań, po wyłączeniu wartości typowych dla jawnej, ciężkiej patologii, w dalszym ciągu nie odzwierciedlają pełnego spektrum zaburzeń zachodzących w organizmie. Dzieje się tak dlatego, że nawet w obrębie tzw. normy występują wartości graniczne – czyli „szara strefa”. Przykładowo, przy oznaczeniu stężenia TSH we krwi, gdy górna granica „normy” wynosi około 5 mIU/l, wynik rzędu 4,8 mIU/l formalnie nadal mieści się w granicach „prawidłowych”. Jednocześnie mogą już występować kliniczne objawy niedoczynności tarczycy. Dla danej osoby wartość 4,8 jest zatem poziomem zbyt wysokim.

Właśnie dlatego przy interpretacji wszelkich wyników laboratoryjnych zawsze należy posługiwać się zdrowym rozsądkiem. Przy ustalaniu przyczyn podwyższonego stężenia TSH (a tym samym możliwego rozwoju niedoczynności tarczycy) trzeba mieć na uwadze, że niedoczynność tarczycy może rozwijać się w przebiegu stosowania β -adrenolityków (atenolol, metoprolol, propranolol), statyn, neuroleptyków (pochodne fenotiazyny, aminoglutetymid), leków prokinetycznych (domperidon, metoklopramid), leków przeciwdrgawkowych (fenytoina, karbamazepina), niektórych antybiotyków, leków moczopędnych oraz powszechnie stosowanej, a przez to szczególnie problematycznej, tyroksyny. Zawsze należy dopytywać pacjenta, jakie dokładnie preparaty „lecznicze” przyjmuje oraz od jak dawna.

Fakt, że wszystkie wyniki laboratoryjne mieszczą się w granicach przedziałów referencyjnych, nie oznacza stanu zdrowia. To, czy wynik mieści się, czy nie w tak zwanych normach laboratoryjnych, o niczym nie przesądza. W przypadku bezspornie i klinicznie potwierdzonej patologii – przykładowo stężenia hemoglobiny u osoby dorosłej na poziomie 90 g/l, odpowiadającego niedokrwistości – interpretacja nie budzi wątpliwości, jednak we wszystkich pozostałych sytuacjach konieczne jest pogłębione, wieloaspektowe postępowanie wyjaśniające.

W przypadku wielu parametrów laboratoryjnych stężenie substancji we krwi nie odzwierciedla jej zawartości w tkankach.

Możliwe jest występowanie przewlekłej, klinicznie jawnej niedoczynności tarczycy przy stężeniu TSH rzędu 4,0 („norma”). Możliwe jest również stwierdzenie „prawidłowego” stężenia magnezu w surowicy krwi (badania obecnie bardzo modnego, choć w istocie pozbawionego większej wartości poznawczej). Jednocześnie mogą występować skurcze mięśniowe, co świadczy o klinicznym niedoborze magnezu w tkankach (pierwszym jego objawem są bowiem skurcze, a ściślej – spazmy mięśniowe). Tymczasem wyniki badań laboratoryjnych mogą pozostawać „w normie”. W takich sytuacjach rozwiązaniem pozostaje odwołanie się do wiedzy klinicznej oraz kinezyjologicznego testowania mięśni.

Nie chodzi o to, by badania laboratoryjne pomijać lub ignorować. Badania laboratoryjne mają istotne znaczenie, jednak nie w każdym przypadku stężenie substancji we krwi odzwierciedla jej zawartość w tkankach.

Zespół badawczy działający w Izraelu przedstawił istotne wyniki dotyczące zastosowania witaminy B₁₂ w leczeniu nawrotowego aftowego zapalenia jamy ustnej. Na pierwszym etapie wykazano, że przyjmowanie 1000 μ g witaminy B₁₂ na dobę (dawki często postrzeganej jako kontrowersyjnie wysokiej) prowadziło w ciągu kilku miesięcy do ustąpienia zmian aftowych błony śluzowej jamy ustnej, bez ich póź-

niejszych nawrotów⁴². Na drugim etapie przeprowadzono badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, potwierdzając, że: 1) witamina B₁₂ w aftowym zapaleniu jamy ustnej wykazuje bardzo wysoką skuteczność; 2) w celu zapobiegania nawrotom konieczne jest jej długotrwałe stosowanie; 3) efekt kliniczny w **żaden sposób nie zależy od stężenia witaminy B₁₂ we krwi**⁴³.

Przy interpretacji badań laboratoryjnych należy ponadto uwzględniać czynniki obniżające precyzję pomiaru, a tym samym zwiększające ich zmienność.

Na **zmienność wyników** u pojedynczego pacjenta wpływa między innymi:

- spożycie posiłku;
- fizjoterapia lub masaż;
- pora pobrania materiału biologicznego;
- nawyki żywieniowe (na przykład spożycie glutenu krótko przed pobraniem próbki);
- sytuacje stresowe;
- obciążenia fizyczne;
- przyjmowanie preparatów farmakologicznych przed uzyskaniem wyników badania;
- ciąża;
- faza cyklu miesięczkowego;
- spożycie alkoholu.

Te (jak również liczne inne) czynniki determinują zakres zmienności wewnątrz-sobniczej wyników. Zgodnie z normą GOST R 53022.2-2008 **na szerokość przedziału referencyjnego** wpływają ponadto:

- biologiczna zmienność grupowa (na przykład wpływ uwarunkowań populacyjnych, warunków życia lub pracy badanej grupy);
- zmienność przedanalizacyjna (zróznicowanie warunków pobrania, przechowywania i transportu do laboratorium oraz czasu od pobrania do analizy biomateriału);
- zmienność analityczna (wahania wyników pomiarów w próbkach materiału biologicznego, będące skutkiem losowych i systematycznych błędów procedur analitycznych);
- zmienność jatrogena (wpływ interwencji diagnostycznych i terapeutycznych na pacjenta przed wykonaniem testu laboratoryjnego).

⁴² Volkov I. et al. Case Report: Recurrent aphthous stomatitis responds to vitamin B12 treatment. Can. Fam. Physician 2005;51: 844–845.

⁴³ Volkov I. et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: A randomized, double-Blind, placebo-controlled trial. J. Am. Board Fam. Med. 2009;22: 9–16.

Marker surowiczy	Zmienność biologiczna (współczynnik zmienności, %)	
	indywidualna	populacyjna
Hormon folikulotropowy (FSH)	8.7	18
Tyroksyna wolna (fT4)	7.6	12.2
Trijodotyronina wolna (fT3)	7.9	—
Hormon luteinizujący (LH)	14.5	27.8
Trijodotyronina całkowita (T3)	8.7	17.2
Antygen swoisty dla prostaty (PSA)	18.1	72.4
Przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO)	11.3	147
Hormon tyreotropowy (TSH)	19.3	19.7
Alfa-fetoproteina (AFP)	12	46

Zmienność biologiczna (zwłaszcza zmienność grupowa) w przypadku niektórych parametrów może być bardzo istotna⁴⁴.

Co więcej, wynik uznany za „prawidłowy” w jednym laboratorium może okazać się nieprawidłowy w innym, zwłaszcza gdy znajduje się blisko dolnej lub górnej granicy zakresu referencyjnego. Zawsze należy zwracać uwagę na zastosowaną metodę analityczną oraz na przedziały referencyjne przyjmowane w danym laboratorium.

Dla wielu oznaczanych parametrów nie istnieją uniwersalne wartości referencyjne; wyjątek stanowi między innymi stężenie hemoglobiny we krwi oraz zawartość potasu i sodu w surowicy.

Należy raz jeszcze podkreślić, że wynik mieszczący się w granicach „normy” nie musi oznaczać braku choroby. Podobnie wynik wykraczający poza granice „normy” nie musi świadczyć o obecności choroby.

W kontekście interpretacji wyników laboratoryjnych szczególne znaczenie ma również *hematokryt*. Jest on definiowany jako stosunek objętości komórek krwi – przede wszystkim erytrocytów – do całkowitej objętości krwi. Parametr ten ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ umożliwia odróżnienie rzeczywistych zaburzeń składu komórkowego krwi od zmian o charakterze względnym. Obniżony hematokryt wskazuje na niedokrwistość lub na zwiększoną zawartość wody

⁴⁴ <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> – stan na grudzień 2022 r.

w łożysku naczyniowym. Oznacza to konieczność poszukiwania przyczyny stanu zapalnego prowadzącego do powstania obrzęków. Podwyższony hematokryt wiąże się natomiast ze zwiększeniem liczby erytrocytów – na przykład w przebiegu adaptacji do warunków wysokogórskich, polycytemii lub chorób nerek, w których dochodzi do nasilonej produkcji erytropoetyny – bądź ze zwiększeniem liczby elementów morfotycznych krwi (jak w białaczkach), a także z odwodnieniem. Z tego względu oznaczanie hematokrytu ma istotne znaczenie w monitorowaniu dynamiki leczenia pacjenta.

Podobne wątpliwości budzi sposób interpretacji obniżonego stężenia *ferrytyny* we krwi. Badanie to w ciągu ostatnich kilku lat stało się niezwykle popularne. Z jakiegoś powodu przyjmuje się, że obniżenie stężenia ferrytyny umożliwia wcześniejsze rozpoznanie niedokrwistości niż klasyczne oznaczenia poziomu hemoglobiny oraz liczby erytrocytów. Brakuje jednak jakichkolwiek dowodów potwierdzających to założenie. Niedokrwistość jest stanem charakteryzującym się obniżeniem liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny lub obu tych parametrów jednocześnie. Definicja nie obejmuje innych właściwości ani parametrów. Pomimo to jest nadal aktualna i nie została zmieniona w podręcznikach i praktyce lekarskiej od ubiegłego stulecia. Aby móc twierdzić, że stężenie ferrytyny stanowi wczesny test niedokrwistości, należałoby objąć długotrwałą obserwacją grupę pacjentów z jej niskim poziomem — oczywiście bez podejmowania jakiegokolwiek leczenia — aż do momentu, w którym doszłoby do obniżenia stężenia hemoglobiny. Trudno wyobrazić sobie taką sytuację i w praktyce jest ona niemożliwa. W konsekwencji brak jest dowodów potwierdzających przydatność obniżonego stężenia ferrytyny jako narzędzia wczesnej diagnostyki niedokrwistości. Wykazano natomiast, że klinicznie jawna niedokrwistość może występować także przy „prawidłowym” stężeniu ferrytyny⁴⁵.

Ferrytyna jest białkiem wiążącym żelazo **wewnątrzkomórkowo**, przede wszystkim w komórkach nabłonkowych jelita cienkiego. Należy ponownie podkreślić, że ferrytyna jest **białkiem wewnątrzkomórkowym** i w krążeniu nie ma żadnej funkcji. Dlatego interpretowanie obniżonego stężenia białka w **surowicy**, które ze swej natury jest **białkiem wewnątrzkomórkowym**, jest z założenia niesłuszne, o ile nie istnieją dowody pozwalające na podważenie tej tezy. Takie dowody nie zostały dotychczas przedstawione, w związku z czym omawiany sposób postępowania jest bezpodstawny. Odmienne należy ocenić podwyższenie stężenia ferrytyny w surowicy, które ma znaczenie kliniczne, ponieważ może odzwierciedlać rozpad komórek w przebiegu procesu zapalnego. Ponadto u pacjentów z cukrzycą zwiększone

⁴⁵ Mackie S., Winkelman J. W. Normal ferritin in a patient with iron deficiency and RLS. J. Clin. Sleep Med. 2013;9(5): 511–513.

stężenie ferrytyny we krwi może mieć wartość prognostyczną w odniesieniu do pogorszenia stanu klinicznego. Dotyczy to jednak wzrostu stężenia, a nie jego obniżenia. Prawidłowa interpretacja tych wyników wymaga uwzględnienia podstawowych zasad fizjologii gospodarki żelazowej.

Można przypuszczać, że moda na tzw. wczesną diagnostykę niedoboru żelaza, opartą na „obniżeniu” stężenia ferrytyny, wiąże się w istocie z dążeniem producentów odczynników laboratoryjnych do wprowadzenia na rynek kolejnego – i bynajmniej nietaniego – testu. Klinicyści, często niedostatecznie przygotowani zarówno w zakresie fizjologii, jak i diagnostyki laboratoryjnej, przyjęli tę koncepcję z entuzjazmem. Sprzyjał temu mechanizm wynagradzania za zlecenie badań, co w konsekwencji doprowadziło do upowszechnienia rozpoznań opartych wyłącznie na obniżonym stężeniu ferrytyny. W rezultacie obserwuje się dziś liczne pacjentki zgłaszające się z niepokojem wynikającym z rozpoznania obniżonego stężenia ferrytyny i poszukujące sposobów „podniesienia” tego parametru. W konsekwencji wszyscy uczestnicy tej „groteski” zdają się być zadowoleni.

Większość żelaza w organizmie związana jest z hemoglobiną erytrocytów. Około 6% tego pierwiastka związane jest z białkami osocza, a kolejne 25% magazynowane wewnątrzkomórkowo w kompleksie z ferrytiną. Bez wątpienia organizm wymaga odpowiedniego poziomu żelaza dla prawidłowego przebiegu procesów metabolicznych, a jego niedobór stanowi poważny problem kliniczny. Jednym z głównych następstw jest niedostateczne zaopatrzenie narządów i tkanek w tlen. Ponadto żelazo związane z białkami odgrywa istotną rolę w metabolizmie oraz wzroście komórek.

Jednocześnie nadmiar wolnego żelaza w tkankach prowadzi do ciężkich stanów patologicznych. Taki nadmiar wiąże się ze wzrostem częstości nowotworów, chorób serca, zapaleń stawów oraz chorób neurodegeneracyjnych, a także z przechodzeniem wirusowego zapalenia wątroby typu C w postać przewlekłą.

Stosunkowo niewielu lekarzy zaleca regularne oznaczanie stężenia żelaza w surowicy w celu oceny ryzyka tych schorzeń, zwłaszcza choroby Alzheimera. Zwiększone stężenie wolnego żelaza we krwi wskazuje na jego podwyższoną zawartość w tkankach, w szczególności w tkance mózgowej. To z kolei prowadzi do nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu. Reakcja wolnego żelaza dwuwartościowego z nadtlenkiem wodoru, określana jako reakcja Fentona, prowadzi do powstania jednego z najbardziej destrukcyjnych wolnych rodników – *rodnika hydroksylowego*. Rodnik hydroksylowy może reagować praktycznie z każdą cząsteczką w komórce, prowadząc do niszczenia struktur biologicznych. W ten sposób dochodzi

do uszkodzenia cząsteczek DNA i RNA, błon komórkowych oraz mitochondriów. Właśnie w takim mechanizmie nadmiar żelaza przyczynia się do rozwoju ciężkich chorób przewlekłych.

Warto zauważyć, że podwyższony poziom żelaza w organizmie sprzyja również rozwojowi zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej. W badaniu klinicznym przeprowadzonym w latach 90. u wszystkich badanych pacjentów z dną moczanową (niemal niereagującą na leczenie farmakologiczne) napady choroby ustępowały po regularnych upustach krwi oraz utrzymywaniu stężenia żelaza przy dolnej granicy „normy”.

Zawartość wolnego żelaza we krwi i w tkankach wzrasta w warunkach długotrwałej nadmiernej podaży żelaza z diety. Szczególnie bogate w żelazo są gotowe przetworzone półprodukty spożywcze.

Przykładowo dwie porcje płatków śniadaniowych zawierają około 44 mg żelaza. Tymczasem zalecane dzienne spożycie żelaza wynosi 8 mg dla mężczyzn oraz 18 mg dla kobiet z zachowanym cyklem miesięczkowym.

Inną przyczyną nadmiaru żelaza jest regularne spożywanie alkoholu, który nasila wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego. Stężenie żelaza we krwi może również wzrastać w wyniku używania żeliwnych patelni i garnków, długotrwałego spożywania wody bogatej w żelazo oraz przyjmowania preparatów żelaza łącznie z lekami farmaceutycznymi (głównie preparatami wielowitaminowymi) oraz niektórymi suplementami diety, w których żelazo bywa składnikiem kapsułek pełniącym funkcję barwnika.

Aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT) w surowicy stanowi dodatkowy, pośredni wskaźnik toksyczności żelaza. Jak wiadomo, GGT jest enzymem uczestniczącym w metabolizmie glutationu oraz w transporcie aminokwasów i peptydów przez błonę komórkową, a więc odgrywa istotną rolę w mechanizmach obrony antyoksydacyjnej komórki. Z tego względu podwyższona aktywność GGT wskazuje na nadmiar wolnego żelaza i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju przewlekłych chorób nerek. Przy niskiej aktywności GGT znacznie rzadziej obserwuje się podwyższenie stężenia ferrytyny. Najwyższe ryzyko rozwoju chorób przewlekłych występuje przy jednoczesnym podwyższeniu aktywności GGT oraz stężenia ferrytyny. Należy pamiętać, że zakres referencyjny aktywności GGT jest często znacznie szerszy niż wartości faktycznie stwierdzane u osób zdrowych.

Dlatego przedmiotem namysłu nie powinno być to, w jaki sposób podnosić stężenie ferrytyny, będącej białkiem tkankowym, którego obecność we krwi w istocie nie powinna mieć miejsca, lecz to, jak zapobiegać jego wzrostowi w tym miejscu.

Płeć	Idealna aktywność GGT	Średnia aktywność GGT, której przekroczenie wiąże się z wysokim ryzykiem chorób przewlekłych	„Normalna” górna granica aktywności GGT
Mężczyźni	Poniżej 16 U/l	25 U/l	70 U/l
Kobiety	Poniżej 9 U/l	18 U/l	45 U/l

Niestety, wiele laboratoriów, które powinny prowadzić **zewnętrzną, niezależną ocenę jakości** badań, również nie jest wolnych od uchybień. Dla potwierdzenia, że dany test laboratoryjny spełnia wymagania dotyczące czułości i swoistości, konieczne jest wykonanie oznaczeń na materiale kontrolnym, poddawany obróbce identycznej jak rutynowa próbka pacjenta, a następnie przeprowadzenie analizy uzyskanych wyników w ramach zewnętrznej, niezależnej oceny jakości, obejmującej ustalenie przyczyn ewentualnych błędów.

Obecnie dostępna jest ogromna liczba testów laboratoryjnych. Niestety, nawet w laboratoriach referencyjnych brakuje niekiedy wiarygodnych materiałów kontrolnych niezbędnych do oceny jakości testów. Taka sytuacja miała już miejsce w przypadku surowic kontrolnych stosowanych w systemach testowych do oznaczania przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C. W konsekwencji wiele laboratoriów w dalszym ciągu wykonuje testy, których wiarygodność w praktyce pozostaje nieznana.

W tym miejscu warto przywołać instytucję z Finlandii – z Helsinek. Jest to organizacja działająca pod nazwą Labquality (w języku fińskim: *Laaduntarkkailu*), pełniąca funkcję niezależnego podmiotu prowadzącego zewnętrzną ocenę jakości. Funkcjonuje ona od ponad pięćdziesięciu lat. W ramach tworzonego przez nią systemu uczestniczą specjaliści z 55 krajów oraz około sześciu tysięcy laboratoriów. Co więcej, organizacja ta co roku organizuje międzynarodowe konferencje poświęcone jakości badań laboratoryjnych. Dla specjalistów diagnostyki laboratoryjnej spotkania te stanowią niezwykle bogate źródło wiedzy naukowej i doświadczenia praktycznego. Biorą w nich udział profesjonaliści z całego świata. Początkowo, w 1996 roku, konferencje te były dostępne bezpłatnie; obecnie jednak wprowadzono znaczące koszty uczestnictwa. Niewiele instytucji decyduje się na działalność niekomercyjną, a koszty z reguły przenosi się na podmioty zewnętrzne.

Przechodząc do najbardziej rozpowszechnionych badań laboratoryjnych stosowanych w praktyce klinicznej, warto zatrzymać się przy **oznaczaniu stężenia chole-**

sterolu w surowicy – badaniu, którego popularność trudno uznać za uzasadnioną. Jest ona związana się z pracami N. N. Aniczkowa, członka Akademii Nauk Medycznych ZSRR, który w 1956 roku sformułował tzw. *cholesterolową teorię miażdżycy*. Teoria ta opierała się na obserwacji powstawania zmian lipidowych w dużych naczyniach królików po kilkutygodniowym podawaniu cholesterolu. Zmiany te, określane mianem blaszek, nie były identyczne pod względem obrazu histologicznego, wykazywały jednak zewnętrzne podobieństwo do zmian miażdżycowych u człowieka.

Pozornie wszystko wydaje się logicznie spójne – cholesterol pochodzący z diety uznaje się za czynnik prowadzący do rozwoju miażdżycy naczyń. Jednakże – używając sformułowania N. W. Gogola – „zapomniano o drobiazgu”. Cholesterol nie występuje w naturalnym pokarmie królików. Nie powinien on się w ogóle tam znaleźć, a tym bardziej jako składnik dominujący. Króliki są zwierzętami roślinożernymi. Zmuszanie królika do jedzenia cholesterolu pozwala w konsekwencji uzyskać dowolne wyniki. Zastosowany model eksperymentalny był od samego początku nieprawidłowy, a wnioski wysnute na jego podstawie – do dziś bronione jako „teoria” – nie wytrzymują krytyki.

Wyobraźmy sobie, że pewnemu krokodylowi przez dłuższy czas podawano kwas siarkowy jako zasadniczy składnik diety. Gdy ostatecznie padł (co, rzecz jasna, trudno uznać za zaskakujące), podczas sekcji stwierdzono obecność owrzodzeń żołądka. W końcu był to kwas siarkowy. Pod względem makroskopowym zmiany te wykazywały nawet podobieństwo do owrzodzeń żołądka obserwowanych u człowieka. I oto autor takiego badania eksperymentalnego ogłasza: „Doświadczenia potwierdziły – w rozwoju choroby wrzodowej u człowieka kluczową rolę odgrywa kwas siarkowy”. W ten sposób rodzi się nowa „kwasosiarkowa” teoria choroby wrzodowej...

Brzmi to raczej osobiście. Tymczasem równie wątpliwą cholesterolową teorię miażdżycy u człowieka od dziesięcioleci podtrzymuje się i rozpowszechnia. Tym bardziej że stała się ona wygodnym hasłem dla globalnego, niezwykle skutecznego upowszechniania dwóch potencjalnie niebezpiecznych uproszczeń: „bezzcholesterolowych” produktów spożywczych oraz statyn.

Należy mieć świadomość, że...

... cholesterol obecny we krwi nie jest śmiertelną trucizną, lecz substancją niezbędną do życia komórek wszystkich ssaków;

... tkanki organizmu ludzkiego są zdolne syntetyzować nawet czterokrotnie więcej cholesterolu, niż dostarczamy z pożywieniem;

... synteza cholesterolu w wątrobie **ulega nasileniu**, gdy jego podaż z dietą zostanie **ograniczona** (na przykład poprzez stosowanie diety bezcholesterolowej), i **zmniejsza się** w przypadku jego **zwiększonej** obecności w produktach żywnościowych (w wyniku przejścia na dietę opartą na tłuszczu zwierzęcym);

... tzw. diety niskotłuszczowe są w stanie obniżyć stężenie cholesterolu we krwi jedynie o kilka procent;

... przeważająca większość tzw. preparatów hipolipemizujących wiąże się z zagrożeniami dla zdrowia;

... statyny stymulują rozwój nowotworów, w szczególności u gryzoni;

... znaczne obniżenie stężenia cholesterolu we krwi wiąże się z rozwojem agresji lub depresji;

... u osób z niskim stężeniem cholesterolu miażdżycy bywa nasilona w podobnym stopniu jak u tych, u których jego poziom jest wysoki;

... ponad 50 badań (obejmujących łącznie 200 tysięcy uczestników) wykazało, że osoby z chorobą niedokrwienną serca nie różnią się pod względem spożycia tłuszczów nasyconych od pozostałych, natomiast w grupie osób, u których wystąpił udar mózgu, spożycie to było nawet niższe;

... hipercholesterolemia **nie** stanowi czynnika ryzyka choroby niedokrwiennej serca u kobiet;

... starsze kobiety z wysokim stężeniem cholesterolu we krwi żyją dłużej niż kobiety z jego niskim poziomem;

... wszystkie te i inne fakty zostały rzetelnie opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych, lecz zwolennicy cholesterolowej „teorii” miażdżycy nigdy ich nie przywołują.

Cholesterol nie jest trucizną. W przypadku chorobowo zmienionych naczyń cholesterol stanowi ostatnią próbę kompensacji toczącego się w nich procesu zapalnego. Jest to mechanizm, za pomocą którego organizm próbuje „uszczelnić” i złagodzić stan zapalny ściany tętnic.

Czy cholesterol we krwi pozostaje w związku z chorobą niedokrwienną serca? Bez wątplenia – tak. Związek ten ma jednak charakter wyłącznie **czynnika ryzyka**, a nie **czynnika przyczynowego**. Co więcej, sama identyfikacja czynnika ryzyka nie implikuje jeszcze konieczności jego modyfikacji jako środka prowadzącego do obniżenia ryzyka choroby. Przykładowo, jednym z czynników ryzyka zawału mięśnia sercowego jest płeć męska. Największy odsetek chorych z zawałem stanowią mężczyźni w wieku 40–50 lat. Nie oznacza to jednak w żadnym razie, że w ramach profilaktyki zawału należałoby poddawać wszystkich mężczyzn kastracji, aby po-

zbawić ich cech płci męskiej i w ten sposób wyeliminować ten czynnik ryzyka.

Stężenie cholesterolu we krwi, które w przebiegu choroby niedokrwiennej rzeczywiście może ulegać zwiększeniu, faktycznie wzrasta. Jego wzrost jest **świadectwem** procesów zachodzących w naczyniach oraz **działaniem kompensacyjnym**, a nie **przyczyną** patologii.

Cholesterol należy do podstawowych składników strukturalnych błon komórkowych. Ośrodkowy układ nerwowy, w tym mózg, nie jest zdolny do funkcjonowania bez cholesterolu. Cholesterol jest niezbędny do syntezy lipidów osłonek nerwowych. Jest on prekursorem hormonów kory nadnerczy (kortyzolu), a także prekursorem hormonów płciowych (testosteronu, z którego następnie powstają estrogeny). Wreszcie, z cholesterolu syntetyzowana jest witamina D, będąca prekursorem hormonu regulującego ekspresję ponad 300 genów w organizmie człowieka.

Należy podkreślić jeszcze raz, że cholesterol nie jest trucizną. Cholesterol w kontekście miażdżyc jest elementem mechanizmu, za pomocą którego organizm próbuje wygasić proces zapalny. Jest on wykorzystywany w próbie „załatania”, „uszczelnienia” uszkodzeń ściany naczyniowej powstałych na skutek zapalenia. To właśnie stan zapalny prowadzi zarówno do miażdżycy, jak i do zakrzepicy na jej podłożu oraz do pęknięć naczyń. Dlatego, gdy mowa o chorobie niedokrwiennej serca – rozumianej wraz z towarzyszącymi jej zjawiskami zakrzepowymi oraz skurczem naczyń wieńcowych – w pierwszej kolejności należy ustalić, co stanowi **przyczynę** samego stanu zapalnego.

Kolejnym nieporozumieniem, które przez długi czas i z dużą skutecznością jest utrwalane – zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów – przez firmy farmaceutyczne, jest pojęcie „dobrego” i „złego” cholesterolu. Sama taka formuła jest z istoty rzeczy absurdalna. W organizmie nie istnieje „zły” cholesterol (przez który rozumie się cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości). Równie dobrze można by dokonać eksperymentu myślowego i wyobrazić sobie, że we krwi występuje „zła glukoza”, „zły potas” albo „zła transaminaza”. Jest to oczywista niedorzeczność. W organizmie człowieka wszystko ma swoje uzasadnienie i biologiczną konieczność – z wyjątkiem głupoty. Fakt, że lipoproteiny o niskiej gęstości w warunkach fizjologicznych codziennie transportują część cholesterolu z wątroby do ściany naczyniowej, w żadnym razie nie oznacza, iż czynią to w celu inicjowania rozwoju miażdżycy. Cholesterol jest niezbędny do budowy błon komórkowych komórek tworzących ścianę naczyniową. Stanowi on substancję odżywczą oraz materiał budulcowy, natomiast lipoproteiny o niskiej gęstości nie są „organizacją terrorystyczną” dążącą do destrukcji naczyń, lecz fizjologicznym mechanizmem transportowym zapewniającym ich odżywianie i odbudowę.

Fakt, że lipoproteiny o niskiej gęstości są do dziś powszechnie piętnowane, a lipoproteiny o wysokiej gęstości bezkrytycznie wychwalane, w żaden sposób nie wynika z ich rzeczywistej roli fizjologicznej. Zjawisko to stanowi rezultat ukierunkowanej działalności koncernów farmaceutycznych produkujących i sprzedających statyny, a także obecności medialnych pseudautorytetów lekarskich, promujących te „leki” w przekazie masowym. Zagadnienie rzeczywistej roli statyn („leków antycholesterolowych”) w profilaktyce i leczeniu chorób serca i naczyń, jak również skali szkód, jakie wywierają one na organizm, wymaga odrębnego i szczegółowego omówienia. Będzie to rozważanie obszerne i oparte na dowodach. Temat ten zostanie jedynie krótko poruszony pod koniec niniejszego wykładu.

Blisko 40 lat temu niemieccy i duńscy badacze wykazali, że lipoproteiny o niskiej gęstości (nośniki „złego” cholesterolu we krwi) swoiście wiążą i neutralizują toksynę gronkowca złocistego⁴⁶ (oto „złe” i „straszne” lipoproteiny). Już na początku bieżącego stulecia amerykańscy kardiologowie wykazali, że praktyka kliniczna nie potwierdza, iż „terapia” ukierunkowana na obniżanie stężenia cholesterolu w lipoproteinach o niskiej gęstości jest dla pacjentów korzystna lub choćby bezpieczna⁴⁷.

Do takich samych wniosków w 2009 roku doszedł Al-Mallah i współautorzy. Wykazali oni, że u pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału mięśnia sercowego niskie stężenie lipoprotein o niskiej gęstości w chwili przyjęcia wiązało się z wyższą całkowitą śmiertelnością w trzyletnim okresie obserwacji po zawale, w porównaniu z pacjentami, u których poziom tych lipoprotein był prawidłowy lub podwyższony⁴⁸.



Staranna, krytyczna analiza piśmiennictwa, przeprowadzona przez międzynarodowy zespół pod kierunkiem znakomitego duńskiego lekarza, Uffe Ravnskova, doprowadziła autorów do jeszcze bardziej kategorycznych wniosków. Wykazali oni, że: a) lipoproteiny o niskiej gęstości w żaden sposób nie wywołują miażdżycy; b) teza o przyczynowej roli cholesterolu – w tym cholesterolu obecnego w lipoproteinach o niskiej gęstości – w rozwoju miażdżycy opiera się na poważnych błędach w statystycznym opracowaniu danych oraz na celowym pomijaniu publikacji, które nie potwierdzają tzw. teorii cholesterolowej⁴⁹.

⁴⁶ Bhakdi S. et al. Binding and partial inactivation of Staphylococcus aureus a-toxin by human plasma low density lipoprotein. J. Biol. Chem. 1983;258(9): 5899–5904.

⁴⁷ Hayward R. A. et al. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. Ann. Intern. Med. 2006;145: 520–530.

⁴⁸ Al-Mallah M. H. et al. Low admission LDL-cholesterol is associated with increased 3-year all-cause mortality in patients with non ST segment elevation myocardial infarction. Cardiol. J. 2009;16(3): 227–330.

⁴⁹ Ravnskov U. et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2018;11(10): 959–970.

Doktor Uffe Ravnskov jest niezależnym badaczem, który do dziś prowadzi badania epidemiologiczne w Lund (Szwecja). Wykazał on również w sposób niepodważalny, że statyny w żadnym stopniu nie obniżają ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, nawet jeśli przy długotrwałym stosowaniu mogą nieznacznie obniżyć stężenie cholesterolu we krwi. Kilkadziesiąt lat temu zorganizował i stanął na czele międzynarodowego stowarzyszenia specjalistów różnych dziedzin The International Network of Cholesterol Skeptics⁵⁰, które obecnie zrzesza ponad stu badaczy akademickich i klinicznych. Jest to wybitny specjalista, którego dorobek zostanie omówiony osobno podczas wykładu poświęconego wybranym zagadnieniom chorób sercowo-naczyniowych.

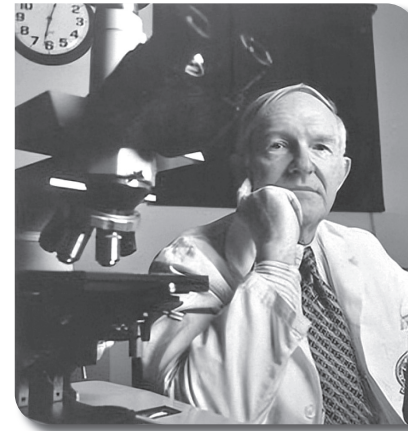
W kontekście interwencji wewnątrznacyniowych pojawia się pytanie o bezpieczeństwo obecności stentu w świetle naczyń. Już ponad pięć lat temu badania amerykańskie wykazały, że zasadniczo stentowanie **nie prowadzi ani do zmniejszenia** częstości nawrotowych zawałów serca, ani do wydłużenia czasu przeżycia. Każdy obcy materiał umieszczony wewnątrz naczynia stwarza natomiast ryzyko nadmiernej aktywacji płytek krwi, a więc – w dalszej perspektywie – ryzyko zakrzepicy.

Podstawową przyczyną stanu zapalnego w ścianie naczyniowej jest **homocysteina** – aminokwas zawierający siarkę, który organizm wytwarza samodzielnie z metioniny dostarczanej z pożywieniem. Z tego właśnie powodu pseudoeksperci żywieniowi zalecają, w celu obniżenia stężenia homocysteiny, rezygnację ze spożycia mięsa, wskazując na zawartość metioniny w produktach mięsnych. Jest to jednak rada pozbawiona znamion mądrości. Powstaje zatem pytanie, w jaki sposób mielibyśmy w takiej sytuacji pozyskiwać metioninę, której organizm nie jest zdolny syntetyzować samodzielnie. Jest to bowiem aminokwas egzogeny.

Homocysteina jest aminokwasem bardzo zbliżonym strukturalnie do innego – cysteiny. Jej cząsteczka zawiera zaledwie jeden dodatkowy atom węgla. Jednak skutki ich oddziaływania są zasadniczo odmienne.

Homocysteina została po raz pierwszy opisana przez Butza i du Vigneauda w 1932 roku, jednak dopiero po kolejnych trzydziestu latach pojawiło się podejrzenie istnienia związku pomiędzy homocysteiną a chorobami. W 1962 roku Carson i Neil opisali obecność podwyższonych stężeń homocysteiny w moczu u dzieci z homocystynurią, u których współistniało upośledzenie umysłowe. Podwyższenie stężenia homocysteiny w tej grupie wynikało z niedoboru enzymu – syntazy cystationinowej. Enzym ten w warunkach fizjologicznych uczestniczy w metabolizmie i eliminacji nadmiaru homocysteiny.

⁵⁰ www.thinc.org – stan na grudzień 2022 r.



W 1969 roku amerykański patomorfolog Kilmer S. McCully opublikował artykuł na łamach *American Journal of Pathology*, w którym wykazał istnienie nowej, niezależnej od cholesterolu przyczyny choroby niedokrwiennej serca.

Wysunął hipotezę, zgodnie z którą homocysteina – przy wzroście jej stężenia w tkankach i krwi do poziomów toksycznych – sprzyja degeneracji ściany tętnic, prowadząc w konsekwencji do niedokrwienia mięśnia sercowego.

Doktor McCully stwierdził, że u dzieci z homocystynurią, u których stwierdzano podwyższone stężenie homocysteiny we krwi, występowały zmiany w tętnicach w znacznym stopniu analogiczne do obserwowanych u pacjentów w średnim wieku z chorobą niedokrwinną serca.

Następnie w badaniu eksperymentalnym wykazał, że u królików, którym podawano homocysteinę, w tętnicach dochodziło do rozwoju blaszek w okresie od 3 do 8 tygodni. Tworzenie się blaszek zachodziło w warunkach degeneracji warstwy sprężystej ściany tętnicy. Teoria doktora McCully'ego została odrzucona jako „hipoteza skrajna, wykraczająca poza obowiązujący paradygmat, a zatem najprawdopodobniej błędna”. Finansowanie jego badań zostało wstrzymane, a wkrótce potem został zmuszony do odejścia z Centralnego Szpitala w Massachusetts. Był to już czas, w którym – za sprawą silnego lobbingu komercyjnych „produktów niskotłuszczowych” – przyjęto dogmat, zgodnie z którym cholesterol uznano za jedynego groźnego wroga serca i naczyń, a żywność bezcholesterolową za jedynie słuszną w walce z nim.

Mimo to doktor McCully kontynuował badania i w 1990 roku przeanalizował 194 przypadki zgonów, podejmując próbę ustalenia związku pomiędzy występowaniem miażdżycy u osób zmarłych a znanymi czynnikami ryzyka tej choroby (stężeniem cholesterolu, cukrzycą oraz nadciśnieniem tętniczym). Stwierdził, że u 74% zmarłych stężenie cholesterolu we krwi było niższe niż 5 mmol/l. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy miażdżycą a pozostałymi analizowanymi w tym badaniu czynnikami ryzyka.

Po 25 latach badacze z Uniwersytetu Tufts i wydziału zdrowia publicznego Uniwersytetu Harvarda ponownie przeanalizowali dane doktora McCully'ego oraz jego pierwotną hipotezę i potwierdzili istnienie silnej zależności przyczynowo-skutko-

wej pomiędzy wysokim stężeniem homocysteiny we krwi a niedokrwieniem mięśnia sercowego.

Badania ostatniej dekady ubiegłego wieku potwierdziły ścisły związek pomiędzy wysokim stężeniem homocysteiny w osoczu krwi a zwiększonym ryzykiem zaburzeń krążenia tętniczego i żylnego.

Prozakrzepowe działanie hiperhomocysteinemii wynika z uszkodzenia komórek śródbłónki oraz szeregu zaburzeń hemostazy, obejmujących nieswoiste hamowanie syntezy prostacykliny (silnego endogennego czynnika przeciwzakrzepowego), aktywację czynnika V układu krzepnięcia, zahamowanie aktywacji białka C (naturalnego antykoagulantu), hamowanie syntezy trombomoduliny oraz upośledzenie wiązania tkankowego aktywatora plazminogenu przez komórki śródbłónki.

Ponadto wysokie stężenia homocysteiny nasilają agregację płytek krwi w następstwie hamowania syntezy tlenu azotu przez śródbłonek oraz stymulacji proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń.

Już w 1991 roku dr J. B. Ubbink z Uniwersytetu w Pretorii przeanalizował stężenia homocysteiny i cholesterolu u 163 mężczyzn z chorobą niedokrwinną serca. U każdego pacjenta wykonano koronarografię w celu określenia stopnia zaawansowania tej choroby. U 42% chorych stwierdzono hiperhomocysteinemię. Co więcej, wzrost stężenia homocysteiny w surowicy (lecz nie cholesterolu!) korelował ze stopniem upośledzenia przepływu wieńcowego oraz liczbą zajętych tętnic. Hipercholesterolemię stwierdzono u 34,9% pacjentów, przy czym nie wykazano żadnej zależności pomiędzy stężeniem cholesterolu a stopniem zaburzenia przepływu wieńcowego⁵¹.

Stężenie homocysteiny we krwi stanowi ilustratywny przykład tego, że wynik badania laboratoryjnego mieszczący się „w granicach normy” nie musi odzwierciedlać rzeczywistego stanu klinicznego pacjenta ani jego rokowania.

W 1994 roku N. Pancharuniti wraz ze współautorami (Uniwersytet Alabamy) podzielił „prawidłowy” zakres stężeń homocysteiny w surowicy u badanych osób na cztery podprzedziały i określał ryzyko choroby niedokrwiennej dla pacjentów z każdego z nich. Okazało się, że przyjmując ryzyko niedokrwienia w podgrupie ze stężeniem homocysteiny poniżej 9 $\mu\text{mol/l}$ za wartość odniesienia (równą 1), już przy poziomie od 9 do 10,2 $\mu\text{mol/l}$ ryzyko to było trzykrotnie wyższe; w podgrupie ze stężeniem homocysteiny od 10,2 do 11,7 $\mu\text{mol/l}$ było ono sześciokrotnie wyższe, natomiast w podgrupie ze stężeniem homocysteiny w surowicy od 11,7 do

⁵¹ Ubbink J. B. et al. The prevalence of homocysteinemia and hypercholesterolemia in angiographically defined coronary heart disease. *Klin. Wochenschr.* 1991;69: 527–534.

13,7 $\mu\text{mol/l}$ było już wyższe 8,3-krotnie. Wszystkie te klinicznie niezwykle istotne różnice obserwowano przy stężeniach homocysteiny mieszczących się w zakresie uznawanym za „prawidłowy”⁵².

Jest całkowicie oczywiste, że stężenia homocysteiny we krwi, które wiążą się z wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca, są obecnie kwalifikowane jako „prawidłowe”. Oczywiście jest zatem, że górną granicę przedziału referencyjnego dla homocysteiny we krwi należałoby obniżyć. Jest to jednak skrajnie mało prawdopodobne, dopóki lekarze nie uświadomią sobie znaczenia klinicznego homocysteiny. Lekarze nie chcą jednak uświadomić sobie tej kwestii, mimo że homocysteina nie jest jedynie czynnikiem ryzyka zmian w sercu i naczyniach, lecz rzeczywistym molekularnym czynnikiem patogenezy tych zmian.

Niestety, dopóki propaganda cholesterolowa będzie się utrzymywać (a nawet nasilać), a klinicyści będą otrzymywać wyłącznie przefiltrowane informacje reklamowe od firm farmaceutycznych, podawane pod pozorem treści profesjonalnych, dopóty nie zaczną myśleć kategoriami fizjologii i biochemii.

Zwiększoną skłonność do hiperhomocysteinemii wykazują osoby palące. Podobnie, spożywanie dużych ilości kawy stanowi jeden z najsilniejszych czynników sprzyjających wzrostowi stężenia homocysteiny we krwi. U osób wypijających ponad sześć filiżanek kawy dziennie stężenie homocysteiny jest o 2–3 $\mu\text{mol/l}$ wyższe niż u osób kawy niespożywających. Zakłada się, że kofeina wpływa na stężenie homocysteiny pośrednio, m.in. poprzez zmiany w funkcji nerek.

Stężenie homocysteiny często wzrasta przy siedzącym trybie życia, natomiast umiarkowana aktywność fizyczna sprzyja obniżeniu hiperhomocysteinemii.

Kolejną grupę czynników sprzyjających wzrostowi stężenia homocysteiny stanowią niektóre choroby określane jako współistniejące. Do najistotniejszych z nich należą stany niedoborów witaminowych oraz niewydolność nerek. Ponadto choroby tarczycy, cukrzyca, łuszczyca oraz białaczki mogą przyczyniać się do istotnego wzrostu stężenia homocysteiny we krwi.

Stężenie homocysteiny ulega podwyższeniu pod wpływem niektórych **preparatów farmakologicznych**.

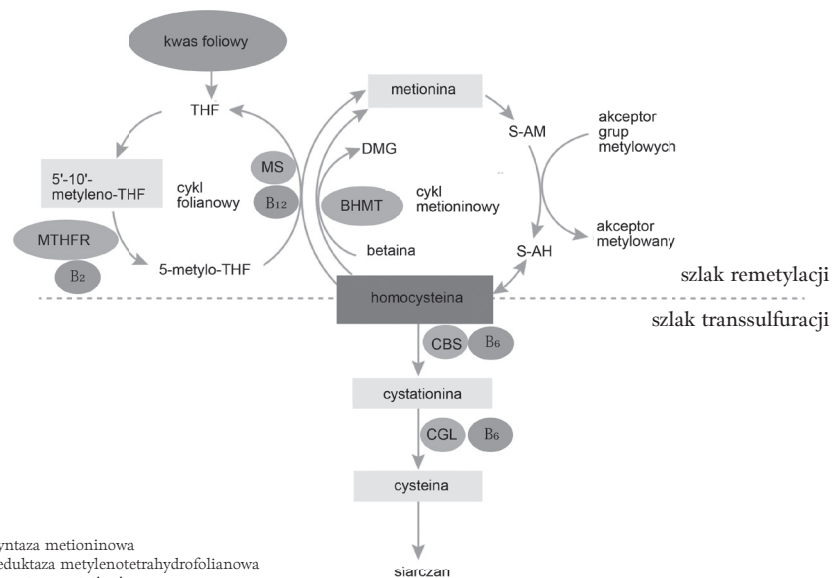
Szczególne znaczenie mają:

- *metotreksat* (antagonista kwasu foliowego, często stosowany w „leczeniu” łuszczycy oraz chorób autoimmunologicznych);

⁵² Pancharuniti N. et al. Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994;59: 940–948.

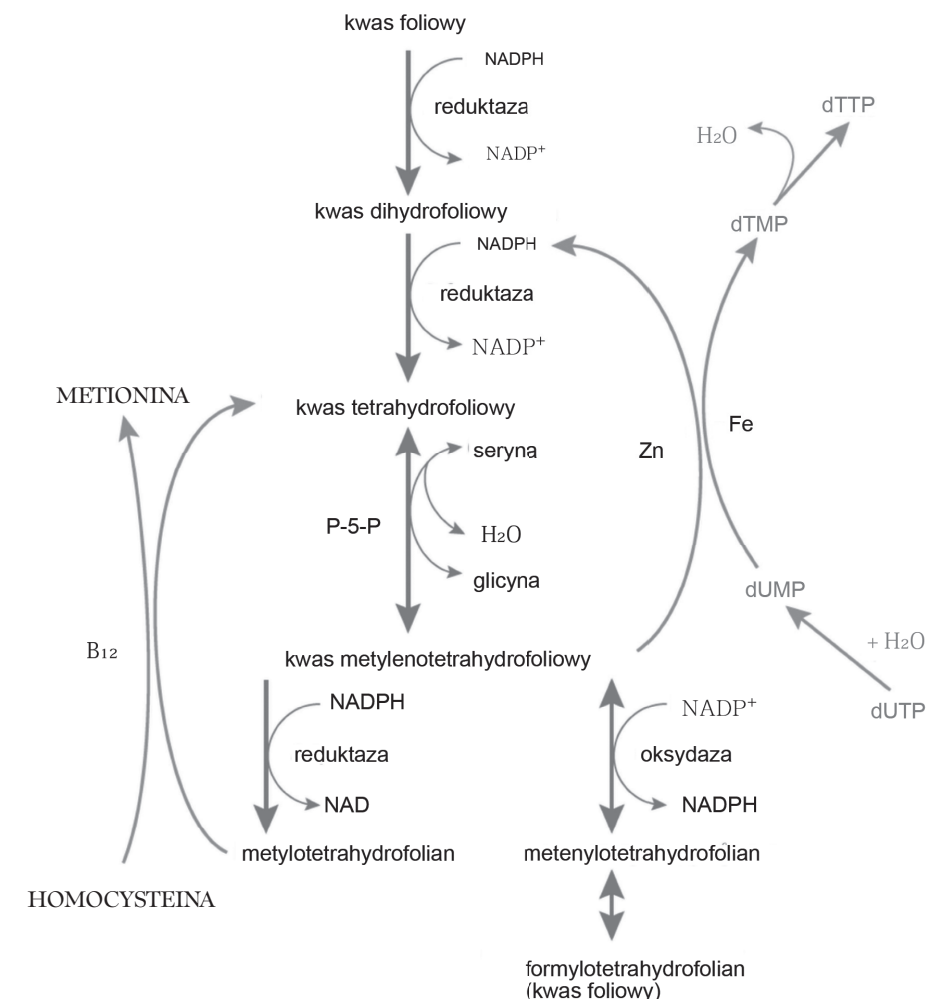
- *leki przeciwdrgawkowe* (fenytoina i inne, obniżające zawartość kwasu foliowego w wątrobie);
- *podtlenek azotu* – środek anestetyczny (inaktywujący witaminę B₁₂);
- *metformina* (preparat stosowany w leczeniu cukrzycy oraz zespołu wielotorbielowości jajników) – zmniejsza wchłanianie witaminy B₁₂ z przewodu pokarmowego oraz obniża stężenie magnezu we krwi i tym samym przyczynia się do powstawania warunków rozwoju problemów sercowo-naczyniowych;
- *antagoniści receptorów H₂* (hamują wchłanianie witaminy B₁₂), euflina (ograniczająca wchłanianie witaminy B₆, często stosowana w oddziałach położniczych w leczeniu toksykozy ciąży);
- *hormonalne środki antykoncepcyjne*.

Rozważania nad laboratoryjną normą homocysteiny prowadzą do wniosku, że w ujęciu idealnym powinna ona wynosić 0 (zero). Wydaje się bowiem, iż homocysteina jest potrzebna po to, aby człowiek nie żył wiecznie. Jest to czynnik endogeny, za pomocą którego sami niszczymy własne ciało fizyczne; co więcej, złość oraz inne agresywne emocje bardzo silnie podnoszą jej stężenie. Jeżeli przyjąć stężenie homocysteiny jako punkt odniesienia, to za naprawdę zdrowych ludzi można by uznać chyba jedynie buddystów, potrafiących z równowagą i spokojem przyjmować bieg wydarzeń.



MS	syntaza metioninowa
MTHFR	reduktaza metylenotetrahydrofolianowa
CBS	β-syntaza cystationinowa
CGL	γ-liaza cystationinowa
BHMT	metylotransferaza betaina-homocysteina
DMG	dimetyloglicyna
B2	ryboflawina
THF	tetrahydrofolian
SAM	S-adenozylometionina
SAH	S-adenozylhomocysteina

Jak każdy element metabolizmu homocysteina jest aminokwasem, który po spełnieniu swojej funkcji powinien zostać skutecznie usunięty. Kluczowe staje się zatem pytanie o mechanizm jej eliminacji. Podstawową drogą jest jej ponowne przekształcenie w **metioninę**. Proces ten katalizuje tzw. **syntaza metioninowa** – enzym, którego aktywność zależy od obecności witaminy B₁₂. Jak pamiętamy, homocysteina różni się od metioniny obecnością jednej grupy metylowej (–CH₃). W cząsteczce metioniny grupa ta jest obecna, natomiast w homocysteinie jej brakuje. Powstaje zatem pytanie, skąd pozyskać tę grupę metylową, aby przyłączyć ją do homocysteiny i ponownie przekształcić w metioninę. Źródłem tej grupy jest aktywna forma **kwasu foliowego** – metylenotetrahydrofolian.



Wszystko byłoby w porządku, gdyby aktywna forma kwasu foliowego była w organizmie po prostu dostępna w wystarczającej ilości. Tak jednak wcale nie jest. Metylotetrahydrofolian musi zostać wytworzony ze swojego prekursora, którym jest jego forma utleniona – metylenotetrahydrofolian. Przekształcenie metylenotetrahydrofolianu w metylotetrahydrofolian katalizuje kolejny enzym – **reduktaza metylenotetrahydrofolianowa**, stanowiąca kluczowy element w procesie ponownej konwersji homocysteiny do metioniny.

W genie regulującym syntezę tego enzymu, czyli reduktazy metylenotetrahydrofolianowej, może dochodzić do kilku różnych mutacji. Część z nich ma charakter heterozygotyczny, a część homozygotyczny. Najbardziej niekorzystne z punktu widzenia funkcjonalnego są postacie homozygotyczne. W takich przypadkach stężenie homocysteiny u człowieka może wzrastać nawet do kilkudziesięciu mikromoli na litr. W przypadku jedynie częściowego obniżenia aktywności tego enzymu (gdy jest ona osłabiona, lecz nie zniesiona), możliwe jest jej pobudzenie, na przykład poprzez zastosowanie witaminy B₂.

Istnieje również odmienne podejście terapeutyczne. W warunkach fizjologicznych grupa metylowa z aktywnej formy kwasu foliowego ulega przeniesieniu na witaminę B₁₂. W przypadku zaburzonej aktywności tego enzymu transfer grupy metylowej zostaje zahamowany. Możliwe jest jednak obejście tego etapu poprzez zastosowanie związku zawierającego już grupę metylową bezpośrednio związaną z witaminą B₁₂. Taką aktywną formą witaminy B₁₂ jest **metylkobalamina**, dostępna w postaci suplementu diety. Innymi słowy, nawet w przypadku braku metylacji witaminy B₁₂ na skutek istniejącego bloku metabolicznego – którego nie da się bezpośrednio skorygować – możliwe jest obejście tego ograniczenia poprzez zastosowanie metylkobalaminy (formy aktywnej) zamiast konwencjonalnej witaminy B₁₂.

Bardzo dobre preparaty metylkobalaminy produkują firmy Solgar, Thorne Research (USA), Puromedica (Polska; ta firma oferuje preparat nawet w postaci roztworu) oraz Bioteekki (Finlandia). Dawkę należy dobierać indywidualnie – podobnie jak czas trwania suplementacji. Średnia dobową dawką dla osób dorosłych wynosi 1000–3000 µg, natomiast przeciętny czas stosowania – od jednego do dwóch miesięcy.

Istnieje jeszcze inna istotna substancja pochodzenia naturalnego, stanowiąca źródło grup metylowych – **betaina** (określana również jako trimetyloglicyna). Może ona również przekazywać swoje grupy metylowe homocysteinie, jednak proces ten wymaga udziału zupełnie innego enzymu – **metylotransferazy betaina-homocysteina**. Enzym ten przenosi grupy metylowe z betainy bez udziału witaminy

B₁₂ bezpośrednio na homocysteinę, co prowadzi do jej ponownego przekształcenia w metioninę. Enzym ten funkcjonuje w komórkach wątroby.

Tym samym do przekształcenia homocysteiny w metioninę niezbędna jest albo betaina, albo metylkobalamina. Chociaż homocysteina może być przekształcana z powrotem w metioninę, ilości metioniny powstające w tym procesie są zbyt małe, aby pokryć zapotrzebowanie organizmu; w konsekwencji metionina pozostaje aminokwasem funkcjonalnie niezbędnym, wymagającym podaży wraz z pożywieniem.

Zadziwiająco rozpowszechnione jest wśród lekarzy zalecenie: „Należy stosować preparaty lipotropowe (ciekawe, co właściwie kryje się pod tym pojęciem?) w chorobach wątroby”. W piśmiennictwie fachowym oraz opisach farmakologicznych do tej grupy preparatów zalicza się również metioninę. Jednocześnie zdaje się nikt nie niepokoić fakt, że z gramowych ilości metioniny przyjmowanej codziennie organizm może z łatwością wytworzyć homocysteinę. W rzeczywistości stosowanie metioniny w dawkach rzędu kilku gramów na dobę stanowi poważny absurd. W przypadku podwyższonego stężenia homocysteiny we krwi (a w konsekwencji również w tkankach) stosowanie metioniny – określanej w tym kontekście jako „preparat lipotropowy” – prowadzi do dalszego pogorszenia stanu układu sercowo-naczyniowego. Farmaceutyczna metionina ulegnie bowiem przekształceniu w homocysteinę. Z tego względu zalecanie metioniny bez uprzedniego oznaczenia stężenia homocysteiny we krwi jest skrajnie niebezpieczne.

Drugą drogą metabolizmu homocysteiny jest jej ostateczne przekształcenie w **cysteinę**, a następnie w **siarczan**. Szlak ten katalizowany jest przez enzymy zależne od witaminy B₆, a ściślej – od jej formy aktywnej. Stymulacja tego szlaku jest wymagana znacznie rzadziej, a zasadność jej stosowania oceniana jest głównie u pacjentów z ciężkimi postaciami chorób sercowo-naczyniowych. Najbardziej zasadnym postępowaniem jest stosowanie nie samej witaminy B₆, lecz jej aktywnej formy – **5'-fosforan pirydoksalu**.

Wszystko, co zostało powiedziane powyżej, w żadnym razie nie oznacza, że przyjmowanie preparatów multiwitaminowych jest w stanie rozwiązać wszystkie problemy pacjenta. W żadnym wypadku. Po pierwsze dlatego, że preparaty multiwitaminowe w większości przypadków zawierają jednocześnie składniki pożądanego oraz takie, których obecność jest wysoce niewskazana – jak toksyczne sztuczne substancje słodzące (np. aspartam), syntetyczne barwniki o działaniu toksycznym czy kancerogenne stabilizatory itd. Po drugie, zawartość witamin w preparatach multiwitaminowych jest znikoma – wręcz symboliczna (na przykład witamina B₁₂

w dawce 1-3 µg, podczas gdy zapotrzebowanie może sięgać 3000–5000 µg na dobę). Dawek terapeutycznych, rzeczywiście wykazujących działanie biologiczne, w takich preparatach się nie spotyka – z nielicznymi wyjątkami (np. w produktach firm Solgar, Puromedica czy Bioteekki).

Z tego względu zawsze konieczne jest zidentyfikowanie konkretnej witaminy, w jej ściśle określonej postaci chemicznej, której niedobór występuje u danego pacjenta. Doskonałym narzędziem umożliwiającym taką identyfikację jest kinezyologiczny test mięśniowy.

W tym kontekście naturalnie pojawia się pytanie o realne, terapeutyczne dawki innych witamin uczestniczących w tych procesach – w szczególności witaminy B₆. W praktyce dawki początkowe wynoszą około 20 mg; najczęściej stosowany zakres mieści się pomiędzy 20 a 50 mg, a w niektórych przypadkach dawka dobową może sięgać nawet 100 mg. Wynika to z faktu, że dawki terapeutyczne witamin istotnie – i jakościowo – różnią się od tzw. dawek higienicznych, zwykle stosowanych w preparatach multiwitaminowych.

Na tym jednak nie kończy się znaczenie zagadnień związanych z metabolizmem witamin. Istnieje jeszcze jeden, wyjątkowo istotny obszar o charakterze praktycznym, związany z przemianami kwasu foliowego w organizmie (schemat na s. 121). Przypomnijmy: kwas foliowy dostarczany z pożywieniem ulega redukcji o dwa atomy wodoru do *kwasy dihydrofoliowego*, następnie o kolejne dwa atomy wodoru – do *kwasy tetrahydrofoliowego*; dalej powstaje *metylenotetrahydrofolian*, z którego tworzy się *metylotetrahydrofolian*. W równoległym, uzupełniającym szlaku metabolicznym dochodzi do powstania tzw. *kwasy folinowego*.

Przekształcenie kwasu dihydrofoliowego w kwas tetrahydrofoliowy – proces fizjologicznie niezbędny, zachodzący poprzez przyłączenie dwóch atomów wodoru – zostaje przerwane pod wpływem **metotreksatu**. Tym samym metotreksat, będący środkiem do tłumienia odpowiedzi immunologicznej, staje się jednocześnie czynnikiem głęboko uszkadzającym układ sercowo-naczyniowy. W przypadku braku kwasu tetrahydrofoliowego nie może powstać metyltetrahydrofolian, a homocysteina ulega niekontrolowanej kumulacji. Z tego względu choroby sercowo-naczyniowe są jednym z „działań niepożądanych” metotreksatu – które, nazywając rzeczy po imieniu, powinno się określać działaniem toksycznym.

Poniżej została zamieszczona pełna lista **toksycznych efektów** tego „immunomodulatora”⁵³:

- ze strony *układu pokarmowego*: możliwe są wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, anoreksja, zapalenie dziąseł, zapalenie gardła, nudności; rzadziej – biegunka, stolce smoliste, zapalenie jelit, zapalenie trzustki; w pojedynczych przypadkach (przy długotrwałym codziennym stosowaniu) – martwica wątroby, marskość wątroby, stłuszczeniowy zanik mięszu oraz włóknienie okołowrotne wątroby;
- ze strony *układu krwiotwórczego*: leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia;
- ze strony *układu rozrodczego*: zaburzenia oogenezy i spermatogenezy, oligospermia, zaburzenia cyklu miesięczkowego, obniżenie libido, impotencja;
- ze strony *układu moczowego*: krwimocz, zapalenie pęcherza moczowego, istotne zaburzenia czynności nerek;
- *reakcje alergiczne*: dreszcze, obniżenie odporności na zakażenia; rzadko – pokrzywka, toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona;
- ze strony *układu sercowo-naczyniowego*: niezbyt często – zapalenie naczyń, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca, obniżenie ciśnienia tętniczego, powikłania zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica naczyń mózgowych i zakrzepica tętnicza, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył siatkówki, zatorowość płucna);
- ze strony *krwi i układu limfatycznego*: często – leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość; rzadziej – pancytopenia, agranulocytoza, zaburzenia hematopoezy; rzadko – niedokrwistość megaloblastyczna; bardzo rzadko – ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna, powiększenie węzłów chłonnych, choroby limfoproliferacyjne (częściowo odwracalne), eozynofilia, neutropenia;
- ze strony *układu immunologicznego*: niezbyt często – reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, immunosupresja; choroby zakaźne: sepsa, zakażenia oportunistyczne (**w niektórych przypadkach mogące prowadzić do zgonu**), zakażenia wywołane przez Cytomegalovirus; częstość nieznana – opisywano przypadki nokardiozy, histoplazmozy oraz kryptokokowych zakażeń grzybiczych, a także postaci rozsianej zakażenia wirusem opryszczki pospolitej;
- ze strony *układu nerwowego*: często – bóle głowy, zwiększona męczliwość, senność; niezbyt często – depresja, splątanie, zawroty głowy, drgawki; rzadko – zmiany nastroju, ból, osłabienie mięśniowe lub parestezje kończyn, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostry jałowy meningitis z objawami oponowymi (porażenie, wymioty), bezsenność; częstość nieznana – szumy uszne;
- ze strony *narządu wzroku*: **ciężkie zaburzenia widzenia**; bardzo rzadko – zapalenie spojówek, retinopatia;

⁵³ https://www.vidal.ru/drugs/methotrexate__21055 – stan na grudzień 2022 r.

- *nowotwory łagodne, złośliwe oraz o nieokreślonym charakterze*: niezbyt często – pojedyncze przypadki rozwoju chłoniaków;
- ze strony *układu oddechowego*: często – powikłania płucne w następstwie śródmiąższowego zapalenia płuc / zapalenia pęcherzyków płucnych, **w tym o przebiegu śmiertelnym**, niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem (typowe objawy: złe samopoczucie; suchy, nieproduktywny kaszel; duszność postępująca aż do duszności spoczynkowej; ból w klatce piersiowej; gorączka); niezbyt często – zwłóknienie płuc; rzadko – zapalenie gardła, bezdech, astma oskrzelowa, duszność, nieprawidłowe wyniki badań instrumentalnych oceniających czynność płuc; bardzo rzadko – zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii* oraz inne zakażenia płuc, utrudnione oddychanie, przewlekła obturacyjna choroba płuc, wysięk opłucnowy;
- ze strony *układu pokarmowego*: bardzo często – zmniejszenie apetytu, nudności, wymioty (szczególnie w ciągu pierwszych 24-48 godzin po podaniu metotreksatu), bóle brzucha, stany zapalne i owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja; często – biegunka (zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po zastosowaniu metotreksatu); niezbyt często – owrzodzenia oraz krwawienia z przewodu pokarmowego; rzadko – zapalenie jelit, stolce smoliste, zapalenie dziąseł, zespół złego wchłaniania; bardzo rzadko – krwawe wymioty, toksyczne rozdęcie okrężnicy;
- ze strony *wątroby i dróg żółciowych*: bardzo często – wzrost aktywności enzymów wątrobowych (ALT, AST), wzrost aktywności fosfatazy zasadowej (ALP), zwiększenie stężenia bilirubiny; niezbyt często – stłuszczenie wątroby, włóknienie wątroby, marskość wątroby (może wystąpić nawet w sytuacji regularnego monitorowania prawidłowych wartości aminotransferaz wątrobowych); rzadko – ostre zapalenie wątroby oraz hepatotoksyczność; bardzo rzadko – reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby, ostra dystrofia wątroby, niewydolność wątroby (najczęściej obserwuje się zapalenie wątroby wywołane wirusem opryszczki pospolitej, przebiegające z niewydolnością wątroby);
- ze strony *układu kostno-mięśniowego*: niezbyt często – bóle stawów, bóle mięśniowe, osteoporoza; rzadko – złamania przeciążeniowe, martwica kości;
- ze strony *układu moczowego*: niezbyt często – zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (z możliwym krwimoczem), dyzuria; rzadko – **niewydolność nerek**, oliguria, anuria, azotemia; bardzo rzadko – białkomocz;
- ze strony *układu płciowego*: niezbyt często – zapalenie pochwy; rzadko – oligospermia, zaburzenia cyklu miesięczkowego; bardzo rzadko – obniżenie libido, impotencja, upławy pochwowe, niepłodność, ginekomastia; częstość nieznana – zaburzenia oogenezy i spermatogenezy, działanie teratogenne;

- ze strony *układu endokrynnego*: częstość nieznana – cukrzyca, zaburzenia metaboliczne.

Częstość oraz nasilenie działań niepożądanych *metotreksatu* zależą od dawki oraz częstości jego stosowania. Ryzyko wystąpienia **ciężkich działań niepożądanych, także przy niskich dawkach**, uzasadnia konieczność regularnych kontroli lekarskich prowadzonych w krótkich odstępach czasu⁵⁴.

Nie sposób pozostać obojętnym wobec powyższej charakterystyki; trudno zaakceptować jako „leczenie” środek, w którego spektrum „działań niepożądanych” wymieniane są również zgony. Takiego „postępowania leczniczego” nie sposób uznać za dopuszczalne ani rekomendowane. Tym bardziej niepokojący pozostaje fakt coraz powszechniejszego stosowania *metotreksatu* w praktyce klinicznej, w tym także u dzieci.

W ostatnim czasie tzw. cud-doktorzy zaczęli rutynowo łączyć *metotreksat* z podawaniem kwasu foliowego, deklarując jako cel „zmniejszenie działań niepożądanych”. Trudno o bardziej sugestywny przykład farmaceutycznej „genialności”. Skoro *metotreksat* blokuje przemiany kwasu foliowego, jego jednoczesne podawanie nie może przynieść żadnego realnego efektu. Elementarne rozumowanie prowadzi do jednoznacznego wniosku: taki zabieg nie zmienia niczego. Logiką farmaceutyczną rządzi jednak inne prawo.

Oczywiście najlepszą spośród nieaktywowanych (niekofaktorowych) form witaminy B₁₂ jest **hydroksykobalamina**. Cyjanokobalamina jest w istocie substancją sztuczną, będącą produktem ubocznym procesu ekstrakcji witaminy B₁₂ z tkanek. Hydroksykobalamina natomiast – niestety – nie jest obecnie wytwarzana. Co prawda, w schyłkowym okresie istnienia Związku Radzieckiego dostępny był preparat farmakologiczny – oksykobalamina w postaci roztworu do wstrzykiwań. Preparat *znakomit*; ale – jedynie był. Radzieckie osiągnięcia farmakologiczne – w szczególności w zakresie preparatów o charakterze naturalnym – zostały w latach 90. celowo zlikwidowane w interesie zachodnich koncernów farmaceutycznych, a kraj przekształcono w rynek zbytu dla ich trzeciorzędnych „preparatów” jako kolejny „nowoafrykański” rynek zbytu. Zamysł ten – jak wiadomo – został zrealizowany z pełnym powodzeniem.

Homocysteina powoduje nie tylko zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego. W perspektywie ogólnej homocysteina stanowi jeden z kluczowych czynników patogenetycznych *osteoporozy, cukrzycy, zaburzeń pamięci i procesów myślowych, agresywnych reakcji emocjonalnych, chorób neurodegeneracyjnych oraz patologii ciąży*.

⁵⁴ https://www.vidal.ru/drugs/methotrexate__21055 – stan na grudzień 2022 r.

Tym samym homocysteina nie jest wyłącznie wskaźnikiem laboratoryjnym, lecz molekularnym czynnikiem patogeny – nie tylko w odniesieniu do chorób sercowo-naczyniowych. Pogarda lub obojętność, z jaką odnosi się do niej większość lekarzy na całym świecie, wynika wyłącznie z niewiedzy oraz gotowości do zastępowania wiedzy przyswajaniem „przefiltrowanej paszy”, rozpowszechnianej przez firmy farmaceutyczne jako rzekomo profesjonalna (dez)informacja na temat cholesterolu.

Na zakończenie kilka słów o współczesnym, rzekomo uniwersalnym „panaceum”: **statynach** – obecnie najpowszechniej stosowanych „lekach hipolipemizujących”.

W Stanach Zjednoczonych statyny (przede wszystkim Lipitor) przyjmuje co czwarty mieszkaniec powyżej 45. roku życia, w ramach **pierwotnej** profilaktyki zawału mięśnia sercowego oraz udaru mózgu. Innymi słowy, po przełożeniu tej koncepcji na język prosty i jednoznaczny: aby w populacji nie dochodziło do zawałów i udarów, całe społeczeństwo – bez wyjątku – powinno przyjmować statyny. Zgodnie z tą koncepcją oczywiste jest, że zawały i udary są następstwem niedoboru statyn w organizmie. Wydaje się, że jest to osobliwy sposób rozumowania.

W Wielkiej Brytanii statyny przyjmuje niemal 10 milionów pacjentów. Rocznie wystawia się tam około 80 milionów recept na te preparaty, a ponadto wielu pacjentów nabywa je w niskich dawkach jako leki bez recepty. Już 10 lat temu Wielką Brytanię określano mianem „statynowej stolicy Europy”⁵⁵.

Statyny są inhibitorami syntezy cholesterolu, na czym opiera się absurdalna idea „leczenia”, a nawet „zapobiegania” chorobom sercowo-naczyniowym za pomocą tych substancji chemicznych. W konsekwencji dochodzi do ograniczenia syntezy cholesterolu – jednak nie wyłącznie jego.

Statyny hamują również syntezę koenzymu Q₁₀ – jedyne go rozpuszczalnego w tłuszczach antyoksydantu wytwarzanego endogennie (pozostałe muszą być dostarczane z dietą lub w postaci suplementów). W rezultacie pojawiają się poważne zaburzenia regulacji reakcji oksydacyjnych w mitochondriach. Najwyższe stężenia koenzymu Q₁₀ występują w mięśniu sercowym; w konsekwencji to właśnie on ulega uszkodzeniu w pierwszej kolejności, co stanowi patofizjologiczną podstawę rozwoju zastoinowej niewydolności serca indukowanej przez statyny.

Uszkodzeniu ulegają również mięśnie szkieletowe, które charakteryzują się dużą zawartością mitochondriów. Z tego powodu statyny prowadzą do martwicy włókien mięśniowych. Te „działania niepożądane” określane są eufemistycznie mia-

⁵⁵ <https://www.dailymail.co.uk/health/article-2529283/UK-statins-capital-Europe-With-1-8-taking-cholesterolbusting-drugs-used-replacement-healthier-living.html> – stan na grudzień 2022 r.

nem „bólów mięśniowych”. W rzeczywistości jednak w mięśniach szkieletowych, na skutek stosowania statyn, dochodzi do powstawania ognisk martwicy; rabdomioliza jest najczęstszym toksycznym efektem stosowania statyn.

Doktor Beatrice Golomb (Uniwersytet Medyczny Kalifornii) poświęciła wiele lat badaniom toksyczności statyn. Znamienne jest stanowisko producentów tych preparatów, według których tylko w jednej opublikowanej pracy odnotowano bóle mięśni oraz drgawki u pacjentów stosujących statyny.

Dr Golomb wykazała, że uszkodzenia tkanki mięśniowej występowały u 98% pacjentów przyjmujących Lipitor oraz u 33% osób stosujących Mevacor, przy czym wspomniane zmiany obserwowano szczególnie często w grupie pacjentów w podeszłym wieku⁵⁶. W niektórych przypadkach u pacjentów dochodziło do ostrej martwicy mięśni szkieletowych już po przyjęciu pojedynczej dawki statyny⁵⁷.

Badaniem laboratoryjnym potwierdzającym rozpad tkanki mięśniowej (rabdomiolizę) jest wzrost aktywności kinazy kreatynowej w surowicy. Jednak u wielu pacjentów, u których aktywność tego enzymu we krwi nie jest podwyższona, w trakcie stosowania statyn występują bóle mięśniowe oraz osłabienie, będące niewątpliwymi objawami uszkodzenia tkanki mięśniowej. Jest to kolejne potwierdzenie, że przy „prawidłowych” wynikach badań laboratoryjnych można być w rzeczywistości poważnie chorym.

Polineuropatia statynowa (neuropatia obwodowa) charakteryzuje się osłabieniem mięśni, uczuciem pieczenia i bólem rąk oraz stóp, a także zaburzeniami chodu. Przyczyną tej patologii jest również hamowanie syntezy koenzymu Q₁₀ przez statyny oraz niedobór cholesterolu, niezbędnego do syntezy lipidów budujących osłonki nerwowe.

Badanie obejmujące 500 tysięcy Duńczyków wykazało, że polineuropatia stanowi częste powikłanie stosowania statyn. Stosowanie statyn przez jeden rok zwiększa częstość uszkodzeń pni nerwowych o 15%, natomiast przy stosowaniu przez dwa lata i dłużej – o 26%⁵⁸.

Szczegółowa analiza toksycznych efektów statyn wykracza poza ramy niniejszego opracowania. Problematyka ta zostanie podjęta odrębnie, w jednym z kolejnych wykładów pt. „Wybrane zagadnienia problemów sercowo-naczyniowych w kinezyologii stosowanej”. Jedną kwestię można jednak wskazać na zakończenie niniejszego zagadnienia.

⁵⁶ Golomb B. A. Implications of statin adverse effects in the elderly. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005;4(3): 389–397.

⁵⁷ Jamil S., Iqbal P. Rhabdomyolysis induced by a single dose of a statin. *Heart* 2004;90(1): e3.

⁵⁸ Gaist D. et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002;58: 1333–1337.

W 2008 roku dr Beatrice Golomb, wraz z dr. M. A. Evansem, opublikowała obszerny, znakomity przegląd poświęcony destrukcyjnemu oddziaływaniu statyn, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na mitochondria⁵⁹.

Nie ma potrzeby szczegółowego omawiania w tym miejscu całego artykułu; warto jednak zwrócić uwagę na jeden fakt. Wykaz literatury przeanalizowanej na potrzeby tego przeglądu obejmuje 893 pozycje. Oznacza to, że do 2008 roku różne aspekty toksycznego działania statyn zostały opisane w 893 pracach naukowych. Rodzi się więc pytanie, czy nie stanowi to wystarczającej podstawy do rewizji przekonań dotyczących zasadności – oraz bezpieczeństwa – „leczenia”, a tym bardziej „profilaktyki” chorób z wykorzystaniem statyn. Po pominięciu uproszczeń powtarzanych w przekazach telewizyjnych i internetowych przez pseudomedyczne autorytety wnioski stają się oczywiste.

Powracając do zagadnienia podwyższonego ryzyka zakrzepicy naczyniowej u chorych na miażdżycę, należy podkreślić, że również procesy zakrzepowe **nie są wywoływane** przez cholesterol. Co więcej, 90–95% przypadków zakrzepicy nie wynika również z nadmiernej krzepliwości osocza.

Kardiolodzy skutecznie przekonują jednak pacjentów po zawale mięśnia sercowego do stanowiska przeciwnego, przepisując im warfarynę – inhibitor czynników II, VII, IX i X osocza – na resztę życia. Przekaz bywa dodatkowo wzmacniany sugestią, że odstąpienie od dożywnotnego przyjmowania preparatu będzie skutkować zgonem – na skutek kolejnego zawału, bądź zakrzepicy. Innymi słowy, kolejny zawał lub zakrzepica mają się rozwinąć wskutek niedoboru warfaryny w organizmie – farmakologicznego odpowiednika trucizny na szczury. Jest to przykład marketingowego triumfu firm farmaceutycznych, na który układ hemostazy pozostaje jednak obojętny. W istocie bowiem 90–95% zakrzepów wynika z nadmiernej aktywności **nie hemostazy wtórnej** (osoczowej), lecz **hemostazy pierwotnej** (naczyniowo-płytkowej), a więc z zaburzeń funkcji ściany naczyniowej oraz nadmiernej aktywności płytek krwi. Niestety, we współczesnej praktyce laboratoryjnej **funkcja** płytek krwi i ściany naczyniowej nie jest w ogóle oceniana. Ogranicza się ona jedynie do oznaczenia **liczby** płytek, bez analizy ich funkcji. Jest to postępowanie zdecydowanie niewystarczające.

Do tych zagadnień – wraz z omówieniem prostych, choć rzadko dostrzeganych rozwiązań – powrócimy w osobnym wykładzie poświęconym biochemii i diagnostyce laboratoryjnej zaburzeń hemostazy. Będzie to temat wymagający czasu i uwagi: rozległy, interesujący i daleki od uproszczeń.

⁵⁹ Golomb B. A., Evans M. A. Statin adverse effects: A review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2008; 8(6): 373–418.

Zakończenie

Z największym ubolewaniem należy stwierdzić, że dominującym od kilkudziesięciu lat kierunkiem rozwoju klinicznej diagnostyki laboratoryjnej pozostaje jej automatyzacja, robotyzacja, informatyzacja, tworzenie sieci laboratoriów oraz redukcja kosztów (co właśnie tłumaczy fakt, iż nawet w dużych sieciach laboratoriów diagnostycznych dopuszcza się dziś stosowanie tanich, niskiej jakości chińskich odczynników). To właśnie te procesy – a nie rozwój nowych metod diagnostycznych, rzeczywiście niezbędnych dla **poprawy jakości opieki nad pacjentem**, a nie dla długofalowej maksymalizacji zysków, także poprzez wprowadzanie w błąd zarówno lekarzy prowadzących, jak i samych pacjentów – stały się osią obecnego modelu.

Wystarczy przypomnieć sobie nasz przykład o „obniżonym poziomie ferrytyny”.

Jest wysoce nieprawdopodobne, by w warunkach postępującej transformacji medycyny (w tym diagnostyki laboratoryjnej) w sprawnie funkcjonujące przedsiębiorstwo handlowe sytuacja ta mogła ulec poprawie w przewidywalnej przyszłości.

W tym kontekście szczególnie interesujące są prace chińskich klinicystów, podejmujących próby identyfikacji nowych obszarów zastosowania już istniejących metod diagnostyki laboratoryjnej, w tym również ich wzajemnych powiązań. Przykładowo, w niedawnych doniesieniach wykazano⁶⁰, iż obniżenie stosunku albumin do globulin w surowicy stanowi wczesny wskaźnik zaburzeń gospodarki lipidowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów oraz u osób w podeszłym wieku, a także dysregulacji metabolizmu cytokin prozapalnych.

Inna grupa badaczy opracowała nowy wskaźnik diagnostyczny – stosunek bezwzględnej liczby limfocytów do stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL)⁶¹.

Autorzy wykazali, że wskaźnik ten umożliwia rozpoznawanie stanu zapalnego oraz ocenę ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego.

Pozytywnie należy jednak ocenić wzrost liczby publikacji o takiej tematyce.

Krytyczna reinterpretacja nawet zgromadzonych już danych pozwala na zwiększenie klinicznej użyteczności badań laboratoryjnych. Daje to załączek nadziei, że mimo postępującej całkowitej komercjalizacji medycyny, zwykły pacjent nadal będzie dostrzegany – i to nie wyłącznie jako płatnik. Oby tak się stało.

⁶⁰ Chen Y. et al. Albumin/globulin ratio as Yin-Yang in rheumatoid arthritis and its correlation to inflamm-aging cytokines. *J. Inflammation Res.* 2021;14: 5501–5511.

⁶¹ Chen H. et al. Lymphocyte to high-density lipoprotein ratio as a new indicator of inflammation and metabolic syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2019;12: 2117–2123.

