



NAJNOWSZE DONIESIENIA MEDYCZNE **od molekularnych mechanizmów** **do klinicznych zastosowań**

Redakcja:
Alicja Danielewska
Kinga Kalbarczyk

Lublin 2023

**Najnowsze doniesienia medyczne –
od molekularnych mechanizmów do
klinicznych zastosowań**

Najnowsze doniesienia medyczne – od molekularnych mechanizmów do klinicznych zastosowań

Redakcja:
Alicja Danielewska
Kinga Kalbarczyk

Lublin 2023

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

Recenzentami niniejszej monografii byli:

- prof. dr hab. n. med. Grzegorz Bajor
- prof. dr hab. n. med. Maria Majdan
- prof. dr hab. n. farm. Anna Malm
- prof. dr hab. Bożena Waszkiewicz-Robak
- prof. dr hab. Iwona Irena Wybrańska
- dr hab. n. med. Dariusz Szczepanek
- dr n. farm. Ewa Gibuła-Tarłowska
- dr n. o zdr. Mariola Janiszewska
- dr Edyta Kędra
- dr n. med. Wioleta Kowalska
- dr n. farm. Agnieszka Marzec
- dr n. med. Justyna Woś

Wszystkie opublikowane rozdziały otrzymały pozytywne recenzje.

Skład i łamanie:
Monika Maciąg

Projekt okładki:
Marcin Szklarczyk

Korekta:

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

ISBN 978-83-67881-20-3

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

Spis treści

| | |
|--|-----|
| Justyna Mazurek-Popczyk, Dagmara Berlik, Katarzyna Baldy-Chudzik Molekularne podłoże oporności na trimetoprim i sulfametoksazol u uropatogennych szczepów <i>Escherichia coli</i> izolowanych od osób hospitalizowanych z województwa lubuskiego..... | 7 |
| Izabela Oleś Semaglutyd vs. otyłość u osób z cukrzycą typu 2 – przegląd piśmiennictwa | 22 |
| Katarzyna Kania, Izabella Ryguła Zespół Arnolda–Chiarięgo – rzadkie zaburzenie rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego: obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie..... | 30 |
| Dominika Blachut, Michalina Mazurkiewicz, Brygida Przywara-Chowaniec, Beata Morawiec Toczeń rumieniowaty układowy: patogeneza i wczesna profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowych | 39 |
| Dominika Blachut, Michalina Mazurkiewicz, Brygida Przywara-Chowaniec, Beata Morawiec Twardzina układowa: patogeneza i wczesna profilaktyka zaburzeń sercowo-naczyniowych | 52 |
| Julia Kwaśniak, Dorota Bejga, Anna Bieniasiewicz, Jadwiga Wolińska, Beata Łabuz-Roszak Mężczyzna chorujący na zespół Kennedy’ego – opis przypadku | 63 |
| Izabella Ryguła, Katarzyna Kania Choroba von Hippel-Lindaua – rzadki zespół genetycznej predyspozycji do nowotworów | 69 |
| Paweł Siudem Zastosowanie metod dokowania molekularnego w poszukiwaniu inhibitorów kinazy Aurora A – przegląd aktualnych badań..... | 80 |
| Weronika Sławomira Kononowicz, Dominika Wcisło-Dziadecka Laktoferyna i czynniki wzrostu jako aktywne biologicznie substancje zawarte w colostrum – właściwości lecznicze i regeneracyjne. Przegląd literatury z praktycznym ujęciem | 92 |
| Klaudia Czarnul, Patrycja Borecka, Dominika Błażkowska Rola limfocytów T regulatorowych w patogenezie wybranych zaburzeń układu odpornościowego..... | 104 |

| | |
|---|-----|
| Rafał Rajski | |
| Ultrasonografia płuc w protokołach ratunkowych – <i>state of art</i> | 116 |
| Małgorzata Łupina, Marta Kruk-Słomka, Joanna Listos | |
| Nowe kierunki farmakoterapii niewydolności serca | 132 |
| Rafał Rajski | |
| Nowe techniki obrazowania w ultrasonografii płuc – tak, czy nie?..... | 140 |
| Rafał Rajski | |
| Ultrasonografia płuc w kardiologii – możliwości i perspektywy..... | 153 |
| Rafał Rajski | |
| <i>Peer teaching</i> w ultrasonografii płuc dla studentów – badanie pilotażowe..... | 163 |
| Dawid Pajor, Anna Kaczmarska | |
| Leczenie i profilaktyka zaburzeń erekcji u pacjentów po zabiegach prostatektomii radikalnej..... | 179 |
| Michalina Dworak, Marek Misiak, Grażyna Gromadzka | |
| Infekcje u chorych po udarze niedokrwinnym mózgu – zasadność stosowania profilaktyki antybiotykowej..... | 185 |
| Indeks Autorów | 197 |

Molekularne podłoże oporności na trimetoprim i sulfametoksazol u uropatogennych szczepów *Escherichia coli* izolowanych od osób hospitalizowanych z województwa lubuskiego

1. Wprowadzenie

Zakażenia dróg moczowych są jednymi z najczęstszych zakażeń w podstawowej i specjalistycznej opiece zdrowotnej a ich przyczyną w 75-95% przypadków są szczepy *Escherichia coli* [1]. Większość antybiotykoterapii rozpoczyna się empirycznie, zanim dostępne są wyniki antybiogramu. Jako leki pierwszego rzutu powinny być stosowane antybiotyki, w przypadku których notuje się niski odsetek szczepów opornych. Polskie rekomendacje wskazują na stosowanie kotrimoksazolu, czyli skojarzenia trimetoprimu i sulfametoksazolu (TMP-SMX) do terapii empirycznej zakażeń układu moczowego na obszarach, gdzie częstość występowania szczepów opornych na te leki jest na poziomie 20% [1, 2]. Ewolucja oporności bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki powoduje ogromne problemy terapeutyczne i obciążenie publicznych systemów opieki zdrowotnej. Dlatego ciągłe aktualizacje dotyczące oporności bakterii i ich szczególnych wzorców regionalnych mają kluczowe znaczenie dla odpowiedniego podejścia do leczenia chorób zakaźnych.

Oporność narastająca wśród bakterii jest często skutkiem mechanizmów horyzontalnego transferu genów – przenoszenia genów oporności pomiędzy szczepami na mobilnych platformach genetycznych. Niewrażliwość bakterii na TMP-SMX wiąże się głównie z lokalizacją genów oporności w integronach klasy 1 przenoszonych przez plazmidy, co przyczynia się do szerokiego rozprzestrzeniania oporności na te chemioterapeutyki [3, 4]. Molekularna charakterystyka oporności pozwala zrozumieć sposób powstawania i/lub rozprzestrzeniania się oporności wśród szczepów w danym środowisku. Monitorowanie lekooporności jest niezbędne do wprowadzenia racjonalnej polityki stosowania antybiotyków zarówno na poziomie lokalnym, jak i globalnym.

1.1. Zakażenia układu moczowego

Zakażenia układu moczowego (ZUM) dotyczą zapalenia pęcherza moczowego lub odmiedniczkowego zapalenie nerek [5]. Szacunkowo, około połowa kobiet i ok. 12% mężczyzn doświadcza w życiu epizodu zakażenia układu moczowego [1]. Infekcje mogą wystąpić w każdym wieku, przy czym najczęściej dotyczą kobiet, w wieku 16-35 lat i mają charakter nawracający. Kobiety są znacznie bardziej podatne na zakażenia układu

¹ j.mazurek-popczyk@inz.uz.zgora.pl, Katedra Mikrobiologii i Biologii Molekularnej, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski, <https://cm.uz.zgora.pl/>

² 108619@stud.uz.zgora.pl, Koło Mikrobiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski, <https://cm.uz.zgora.pl/>

³ k.baldy-chudzik@inz.uz.zgora.pl, Katedra Mikrobiologii i Biologii Molekularnej, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski, <https://cm.uz.zgora.pl/>

moczowego w porównaniu do mężczyzn. Jest to spowodowane anatomiczną bliskością ujścia dolnych dróg moczowych, układu płciowego i przewodu pokarmowego [6]. W starszym wieku, ogólne obniżenie reaktywności mechanizmów obronnych (menopauza, zmniejszenie aktywności przeciwbakteryjnej wydzieliny gruczołu krokowego, choroby współistniejące) może prowadzić do powikłań w przebiegu ZUM. Natomiast w grupie niemowląt i małych dzieci zakażenia układu moczowego zazwyczaj są powiązane z wadami wrodzonymi układu i/lub zaburzeniami odporności. Szacuje się również, że zakażenia układu moczowego powodują około 30%-40% zakażeń związanych z opieką szpitalną [1, 7]. Spośród nich około 75% jest powiązanych z założonym na stałe cewnikiem moczowym. Obecność cewnika w cewce moczowej prowadzi do upośledzenia naturalnych miejscowych mechanizmów obronnych organizmu. Ponadto, dodatkowym i bardzo istotnym czynnikiem ryzyka infekcji jest szybko tworzący się biofilm bakteryjny w cewnikach moczowych [7]

Do czynników etiologicznych ściśle związanych z ZUM należą bakterie Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, a wśród Gram-dodatnich: *Staphylococcus saprophiticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* (GBS – Group B *Streptococcus*) i *Staphylococcus aureus*. Jednak najbardziej rozpowszechnionym uropatogেনem powodującym 80-90% pozaszpitalnych i 30-50% szpitalnych ZUM jest *Escherichia coli* [1, 8]. Tak wysoka częstość inwazji *E. coli* jest związana z obecnością u określonych szczepów szeregu cech wirulencji, umożliwiających im przedostanie się z przewodu pokarmowego, zasiedlenie i wywoływanie ostrych oraz nawracających infekcji w układzie moczowym. W pęcherzu moczowym uropatogenne *E. coli* przyczepiają się do powierzchniowego nabłonka za pomocą adhezyn fimbrialnych i niefimbrialnych, mogą tworzyć biofilm oraz przedostawać się do nerek, powodując odmiedniczkowe zapalenie nerek [9] a także przedostawać się do krwioobiegu, powodując bakteriemię (urosepsę). Bakterie z gatunku *E. coli* charakteryzuje niezwykle plastyczny genom, co przejawia się dużą zdolnością do nabywania ruchomych elementów genetycznych w tym plazmidów, które niosą geny warunkujące zarówno cechy wirulencji jak też liczne geny oporności na antybiotyki. Konsekwencją takiej plastyczności genetycznej są często odnotowywane trudności w leczeniu wywołanych przez nią infekcji.

Odpowiednia antybiotykoterapia ZUM jest ważna dla pomyślnego zakończenia leczenia i zapobiegania powikłaniom. Terapia tych zakażeń ma zazwyczaj charakter empiryczny a leczenie celowane wprowadzane jest dopiero po uzyskaniu wyniku antybiogramu. Wskazania do leczenia empirycznego ZUM są uzależnione od określonej sytuacji klinicznej i obejmują stosowanie: nitrofurantoiny, trimetoprimu (TMP), kotrimoksazolu, czyli skojarzenia trimetoprimu z sulfametoksazolem (TMP-SMX), fosfomycyny, fluorochinolonów lub beta-laktamów (np. amoksycyliny z kwasem klawulanowym). Należy jednak pamiętać, że europejskie wytyczne zalecają empiryczne leczenie ZUM w oparciu o bieżące obserwacje lokalnych wskaźników oporności uropatogenów [10]. TMP-SMX jest rekomendowany głównie do terapii empirycznej ostrego, niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego a sam TMP w profilaktyce ciągłej nawrotów ZUM [1], jednak z zastrzeżeniem, że częstość występowania patogenów opornych na TMP-SMX w danym regionie nie przekracza 20% [1, 2].

1.2. Trimetoprim, sulfametoksazol

Zarówno trimetoprim, jak i sulfametoksazol są całkowicie syntetycznymi lekami, określanymi jako chemioterapeutyki. Trimetoprim należy do grupy związków diaminopirymidynowych (5-benzyl-2,4-diamino-pirymidyn), sulfametoksazol jest substancją z klasy sulfonamidów, pochodnych para-aminobenzenosulfonamidu [11]. Sulfonamidy odkryto jako klasę środków przeciwbakteryjnych w 1932 roku i wprowadzono do lecznictwa w 1935 roku. Trimetoprim został po raz pierwszy zastosowany w leczeniu infekcji u ludzi w 1962 roku, natomiast w 1968 roku zaczęto stosować go w połączeniu z sulfonamidami. Do profilaktyki infekcji dróg moczowych, TMP został wprowadzony po raz pierwszy w Finlandii w 1972 roku, a następnie w 1979 roku do leczenia pacjentów z ostrymi zakażeniami dróg moczowych [12]. W Polsce sam TMP został wprowadzony do użytku klinicznego pod koniec lat dziewięćdziesiątych, ale w połączeniu z sulfametoksazolem leki te są już stosowane w terapii od 1969 roku [13].

TMP i SMX działają przeciwbakteryjnie hamując działanie enzymów katalizujących poszczególne etapy syntezy kwasu foliowego – istotnego prekursora syntezy kwasów nukleinowych. Sulfametoksazol jest analogiem strukturalnym kwasu p-aminobenzoesowego (PABA) i hamuje enzym syntazę dihydropteranianową (DHPS) podczas syntezy dihydrofolianu. Trimetoprim działa na kolejnym etapie, hamując enzym reduktazę dihydrofolianową (DHFR) przez co zatrzymuje produkcję tetrahydrofolianu do jego aktywnej formy – folianu. TMP hamuje reduktazę 50 000 razy wydajniej u bakterii niż w komórkach eukariotycznych. Bakterie nie są w stanie pobierać kwasu foliowego ze środowiska (w tym od gospodarza w przypadku infekcji) i są zależne od własnej syntezy *de novo* [9]. Sulfonamidy i trimetoprim mogą być stosowane oddzielnie do hamowania wzrostu bakterii działając jedynie bakteriostatycznie. Natomiast stosowane łącznie wykazują silniejsze działanie przez efekt synergistyczny. Przykładem leku skojarzonego jest kotrimoksazol, zawierający sulfametoksazol i trimetoprim w stosunku 5:1 [11]. Wskazania do stosowania TMP-SMX obejmują m.in. ostre infekcyjne zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenie ucha środkowego u dzieci, biegunkę podróżnych. Ze względu na minimalny stopień metabolizowania w wątrobie, leki te są w zasadniczo niezmienniej postaci wydalane z moczem, dlatego też są rekomendowane do leczenia infekcji dróg moczowych [3].

1.3. Oporność na leki przeciwbakteryjne

Leczenie infekcji jest na całym świecie coraz bardziej utrudnione przez pojawianie się i rozprzestrzenianie szczepów opornych na wiele antybiotyków. Istnieje bezpośredni związek między ilością przepisywanych leków przeciwbakteryjnych a rozpowszechnieniem oporności obserwowanym wśród bakterii [14]. Oporność na antybiotyki i chemioterapeutyki jest globalnym wyzwaniem. WHO (ang. *World Health Organization*) wskazuje, że na obszarze Unii Europejskiej co roku ponad 670 000 zakażeń jest powodowanych przez bakterie odporne na antybiotyki, a około 33 000 osób umiera bezpośrednio w wyniku tych infekcji [15].

Uważa się, że geny warunkujące oporność mają naturalne pochodzenie [16] ale masowe stosowanie antybiotyków przez dekady i wywierana presja selekcyjna doprowadziły do powstania mikroorganizmów posiadających nowe rodzaje mechanizmów oporności. Mutacje prowadzące do zmian miejsca docelowego antybiotyków, enzymatyczne mechanizmy modyfikacji leków, zwiększona ekspresja pomp wypływu czy zmieniona

przepuszczalność błony, doprowadzają ostatecznie do oporności wielolekowej [17]. W głównej mierze szybko narastająca oporność w środowisku jest związana z nabywaniem mobilnych elementów genetycznych niosących geny oporności. Dokonuje się to poprzez procesy transdukcji (poprzez bakteriofagi), koniugację (poprzez plazmidy) oraz transformację (poprzez włączanie do chromosomu chromosomalnego DNA, plazmidów i innego DNA z martwych mikroorganizmów). Chociaż transfer genów między mikroorganizmami w obrębie tego samego rodzaju jest powszechny, ten proces zaobserwowano również pomiędzy mikroorganizmami ewolucyjnie odległymi jak bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Platformy genetyczne, które niosą geny oporności w wyniku licznych zdarzeń horyzontalnego transferu, tworzą coraz bardziej złożone struktury, umożliwiające włączenie kolejnych elementów DNA: od kaset genowych, przez integrony, sekwencje insercyjne, transpozony po plazmidy [17].

1.3.1. Oporność na trimetoprim, sulfametoksazol

W 1972 roku, cztery lata po wprowadzeniu TMP-SMX do leczenia, stwierdzono po raz pierwszy, że oporność na te związki może być przenoszona między mikroorganizmami [12]. Oporność na te chemioterapeutyki może być związana z występowaniem kilku mechanizmów: zmianą przepuszczalności ściany komórkowej, aktywnością pomp wypływu, nadekspresją lub zmianą mutacyjną białek kodowanych chromosomalnie czy naturalną niewrażliwością enzymów docelowych. Największe znaczenie ma obecność zmienionych enzymów warunkujących mechanizm oporności typu *by-pass*, kodowanych przez geny niesione na mobilnych elementach genetycznych [12].

Oporność na trimetoprim u *Enterobacteriaceae* występuje prawie wyłącznie poprzez nabycie, związanych z plazmidem, genów *dfr*, które kodują niewrażliwe enzymy DHFR. Wyróżnia się dwie odrębne rodziny enzymów DHFR, które nadają oporność na trimetoprim, DfrA i DfrB, kodowane odpowiednio przez geny *dfrA* i *dfrB*. Białka DfrA są homologiczne do chromosomalnego DHFR i odpowiadają za ~96% wszystkich oporności na TMP u bakterii Gram-ujemnych [18]. Chociaż zidentyfikowano ponad 40 unikalnych genów, pięć dominujących odpowiada za ~85% całej oporności na trimetoprim u *E. coli*: *dfrA1*, *dfrA5*, *dfrA7*, *dfrA12* i *dfrA17* [19]. Te najbardziej rozpowszechnione geny pośredniczą również w wysokim poziomie oporności na TMP wyrażonym w wysokich wartościach MIC (minimalnych stężeń hamujących) [12].

Nabytą oporność na sulfonamidy stwierdzono po raz pierwszy już pod koniec lat pięćdziesiątych XX wieku w Japonii i dotyczyła oporności przenoszonej między gatunkami *E. coli* i *Shigella* [12]. Również w przypadku sulfonamidów główny mechanizm warunkujący ten typ oporności jest związany z niewrażliwymi enzymami (tu- DHPS), jednak inaczej niż przy oporności na trimetoprim – nie obserwuje się tak dużej zmienności i różnorodności genów. W oporności na sulfonamidy, za którą odpowiada horyzontalny transfer genów, pośredniczą geny *sul*. Dwa z nich: *sul1* i *sul2* scharakteryzowano w 1980 roku. Geny te kodują cząsteczki białek wykazujące tylko 57% identyczności pod względem aminokwasów, a ich pochodzenie jest nieznanne. Gen kodujący trzeci wariant syntazy DHP *sul3* – umiejscowiony na plazmidzie zidentyfikowano dopiero w 2003 roku [20], natomiast w 2017 roku, w badaniach przesiewowych wykazano występowanie czwartego genu – *sul4*. Nie jest on jeszcze wykrywany rutynowo ale dane metagenomiczne wskazują, że jest już szeroko rozpowszechniony wśród szczepów w siedmiu krajach Azji

i Europy, a w badaniach laboratoryjnych zapewnia wysoki poziom oporności *Escherichia coli* [21]. Wszystkie wspomniane geny są związane z mobilnymi elementami genetycznymi.

Większość genów *dfr* i *sul* stanowi kasety genowe regionów zmiennych integronów klasy 1 lub 2 [3, 4]. W regionach zmiennych integronów klasy 1 wykrywa się kasety genowe zawierające geny *dfrA1*, *dfrA5*, *dfrA7*, *dfrA12*, *dfrA14*, *dfrA17*, *dfrA22* czy *dfrA27* [22]. Integron klasy 1 zawiera jednocześnie w swoim regionie konserwatywnym 3' gen *sul1*, kodujący oporność na sulfonamidy [23] i prawie wyłącznie zlokalizowany jest na dużych plazmidach koniugacyjnych. Inne omawiane geny są związane z regionami wspólnymi – CR1 (ang. *common region 1*), osadzone poniżej genu *sul1* w integronie klasy 1 lub związane z CR2 (ang. *common region 2*) (gen *sul2*) [16]. Gen *sul2* początkowo był lokalizowany na małych plazmidach niekoniugacyjnych, ale obecnie wykrywa się go także w wielu dużych plazmidach koniugacyjnych, podobnie jak geny *sul3* [24]. Plazmidy odgrywają więc ważną rolę w przenoszeniu i mobilizacji omawianych genów a genetyczna lokalizacja genów *dfr* i *sul* na mobilnych platformach genetycznych, głównie integronach, przyczynia się do szerokiego rozprzestrzeniania się oporności na te chemioterapeutyki [3, 24].

2. Cel pracy

W dążeniu do oszacowania racjonalności stosowania TMP-SMX w terapii empirycznej w regionie, celem pracy była analiza rozpowszechnienia oporności na ten lek u uropatogennych *Escherichia coli* izolowanych od osób hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Zielonej Górze oraz charakterystyka podłoża molekularnego warunkującego ten fenotyp oporności. Poszukiwano genów, które są najbardziej rozpowszechnione u szczepów *E. coli*, warunkujących oporność na TMP, tj. *dfrA1*, *dfrA5*, *dfrA7*, *dfrA12*, *dfrA17* oraz SMX – *sul1*, *sul2*, *sul3*. Charakteryzowano również elementy integronu klasy 1 badając gen integrazy i regiony zmienne integronu zawierające kasety genowe.

3. Metodyka

Materiał do badań stanowiły szczepy *Escherichia coli* izolowane z próbek moczu od pacjentów hospitalizowanych na różnych oddziałach Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze w okresie od marca do maja 2021 r. Pacjenci byli diagnozowani pod kątem zakażenia układu moczowego, próbki moczu pochodziły ze środkowego strumienia moczu lub były pobierane przez cewnikowanie. Identyfikacja czynnika etiologicznego oraz wrażliwość na antybiotyki były wykonywane w Laboratorium Szpitala Uniwersyteckiego przy pomocy automatycznego systemu VITEK2 (Biomerieux). System VITEK2 oznacza wrażliwość na antybiotyki metodą minimalnych stężeń hamujących (MIC) z interpretacją wyników wg. aktualnych rekomendacji [25]. Równocześnie na podstawie wartości granicznych dla cefalosporyn umożliwia wykrycie klinicznie istotnych mechanizmów oporności na beta-laktamy, takich jak ESBL (ang. *extended spectrum beta-lactamases*) czyli szczepów wytwarzających beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym [25].

Zidentyfikowane szczepy *E. coli* były kolekcjonowane a następnie przechowywane (w -80°C) i badane w Katedrze Mikrobiologii i Biologii Molekularnej Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego. Badania uzyskały zgodę komisji etycznej nr 04/86/2018 przy Okręgowej Radzie Lekarskiej w Zielonej Górze.

Obecność genów *dfrA*: *dfrA1*, *dfrA5*, *dfrA7*, *dfrA12* i *dfrA17* wykrywano metodą PCR, z wykorzystaniem starterów i warunków PCR zaprojektowanych przez Grape i wsp. [26] z temperaturą przyłączania 58°C. Identyfikacja genów oporności na SMX: *sul1*, *sul2* oraz *sul3* była prowadzona wg. warunków opisanych przez Kozak i wsp. [27]. Badanie obecności integronów klasy 1 obejmowało identyfikację: 1) genu integrazy *int1* zlokalizowanego w konserwatywnym segmencie (CS, ang. *conservative segment*) 5' integronu, 2) regionu zmiennego w którym mogą być położone kasety genowe oraz 3) położonego w segmencie 3'CS gen *sul1* [28, 29].

Źródłem matrycowego DNA do reakcji PCR były pełne lizaty komórkowe otrzymane metodą lizy termicznej [30]. We wszystkich macierzach PCR uwzględniono kontrole pozytywne i negatywne. Produkty amplifikacji rozdzielano elektroforetycznie w buforze 1 x TBE w żelu agarozowym 1,5%. Żele barwiono barwnikiem Midori Green Advance (Genetics). Rozdział prowadzono przy napięciu 5V/cm. Obraz wizualizowano w świetle UV i dokumentowano w postaci cyfrowej za pomocą oprogramowania BioCapt. Charakterystyka regionów zmiennych polegała na sekwencjonowaniu reprezentatywnych produktów PCR (Genomed, Polska) i porównaniu z sekwencjami zdeponowanymi w bazie danych NCBI.

4. Wyniki

4.1. Fenotyp oporności

Wśród 114 badanych szczepów *Escherichia coli* 33,3% (n = 38) było opornych na TMP-SMX. Szczepy te charakteryzowały wysokie wartości minimalnego stężenia hamującego wzrost – MIC >160 mg/L. Warto zaznaczyć, że wartość graniczna przy której szczep jest określany jako oporny wynosi >4 mg/L [25]. Tak wysoki poziom niewrażliwości na te związki może być związany z nadekspresją kodowanych chromosomalnie enzymów docelowych, ale częściej wskazuje na oporność kodowaną przez geny niesione plazmidowo kodujące niewrażliwe enzymy DHFR i DHPS [12].

Dane literaturowe z Polski z ostatnich lat wskazują, że oporność *E. coli* na TMP-SMX kształtowała się na poziomie ok. 20-30%. Jedną z pierwszych prac dotyczących oporności na TMP w Polsce dotycząca szczepów izolowanych od pacjentów z zakażeniem układu moczowego w latach 1989–1994, na terenie Wrocławia, wskazała 15% oporność na ten związek. Z tego, 72% szczepów wykazywało wysoki poziom oporności na TMP (MIC >1024 mg/L) [13]. W roku 2001 Hryniewicz i wsp. wykazali 20% rozpowszechnienie oporności na TMP-SMX [31]. Wśród szczepów *E. coli* izolowanych od pacjentów hospitalizowanych z lat 2007-2008 r. stwierdzono 23,1% opornych na kotrimoksazol [32]. Podobnie w 2016 roku wśród *E. coli* od pacjentów hospitalizowanych 23,5% szczepów było opornych na TMP-SMX [33]. Natomiast w 2020 r. oporność na TMP-SMX u *E. coli* od pacjentów hospitalizowanych (Warszawa) wynosiła już 30,1% [34]. Jak wspomniano we Wstępie, stosowanie TMP-SMX zalecane w Polsce jest jeśli poziom opornych szczepów jest na poziomie 20% [1]. W innej sytuacji podawanie TMP-SMX osobom z niepowikłanymi zakażeniami układu moczowego wywołanymi przez patogeny odporne na TMP-SMX prowadzi do wysokich wskaźników niepowodzenia klinicznego [2].

Wzrost rozpowszechnienia oporności na kotrimoksazol obserwuje się w ostatnich latach na całym świecie [34, 35,]. Badania w różnych krajach Europy wykazują oporność uropatogennych *E. coli* na poziomie powyżej 20%, w tym: 24,5% w Szwajcarii [36], 30,9% w Hiszpanii [37], czy 37% we Francji [38]. W krajach pozaeuropejskich, szcze-

gólnie w tych o niskim dochodzie, ponad 70% uropatogennych *E. coli* jest oporna na TMP-SMX [39]. Wyniki te wskazują, że TMP-SMX nie powinien być stosowany w empirycznej terapii zakażeń układu moczowego [40]. W dwóch krajach podejmowano wysiłki mające na celu wprowadzenie restrykcji w stosowaniu TMP i SMX aby odwrócić rosnący trend oporności na te leki. Jednak dane z Wielkiej Brytanii wykazały, że zmniejszenie stosowania środków przeciwbakteryjnych w danej społeczności korelowało tylko z niewielkim spadkiem oporności [41]. Podobnie, badania szwedzkie, analizujące znaczne ograniczenie stosowania leków zawierających trimetoprim nie wykazały zmniejszenia rozpowszechnienia oporności *E. coli* na ten lek ani zmiany dystrybucji genów *dfr* wśród tych uropatogenów [18, 42].

Wśród badanej przez nas grupy izolatów, obserwowano również oporność na inne antybiotyki. Trzydzieści sześć z 38 szczepów opornych na TMP-SMX wykazywało równocześnie oporność na ampicylinę, dwadzieścia jeden na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. Odpowiednio 28 oraz 27 szczepów było opornych na fluorochinolony-norfloksacynę i ciprofloksacynę (tab. 1). Osiem izolatów oznaczono jako ESBL – dodatnie, 16 jako patogeny alarmowe, które w przypadku *E. coli* oznaczają pałeczki wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym lub oporne na inne dwie grupy leków.

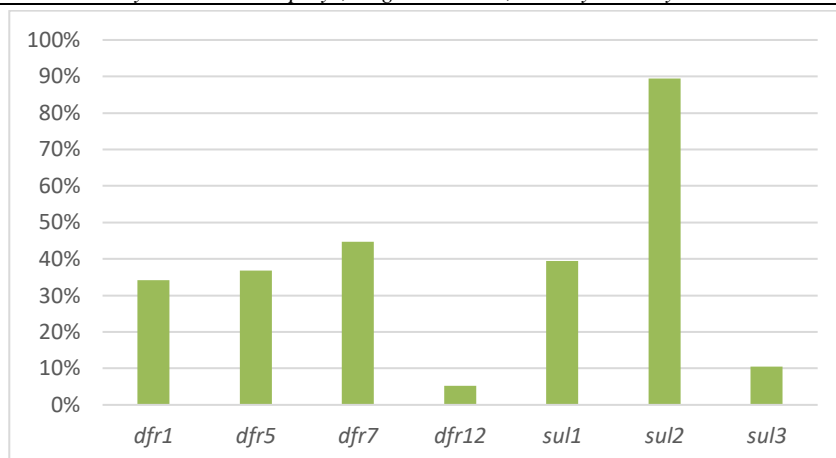
Tabela 1. Profil wrażliwości na antybiotyki uropatogennych *E. coli* opornych na trimetoprim-sulfametoksazol

| Nazwa antybiotyku | Liczba (%) szczepów opornych (n = 38) |
|--------------------------------|---|
| Trimetoprim-sulfametoksazol | 38 (100%) |
| Ampicylina | 36 (95%) |
| Amoksycylina- kwas klawulanowy | 21 (55%) |
| Piperacylina- tazobaktam | 5 (13%) |
| Cefaleksyna | 11 (29%) |
| Cefuroksym | 10 (26%) |
| Cefotakasym | 10 (26%) |
| Amikacyna | 2 (5%) |
| Gentamycyna | 4 (11%) |
| Ciprofloksacyna | 27 (71%) |
| Norfloksacyna | 28 (74%) |
| Nitrofurantoina | 2 (5%) |

Źródło: opracowanie własne.

4.2. Charakterystyka molekularna

W badanym zbiorze szczepów wykryto cztery różne geny oporności na trimetoprim oraz trzy geny oporności na sulfametoksazol. Najczęściej wykrywano gen *dfrA7* – 17 (45%), *dfrA5* – 14 (37%) i *dfrA1* – 13 (34%), najrzadziej gen *dfrA12* – 2 (5%). Gen *sul2* zidentyfikowano wśród 31 (82%) *E. coli*, gen *sul1* u 15 (39%), natomiast *sul3* u 4 (11%) szczepów. Dane obrazuje wykres 1. W pojedynczych szczepach izolowano więcej niż jeden gen warunkujący oporność na dany związek. Dwa różne geny *dfrA* wykryto w 7 izolatach, dwa różne geny *sul* wykryto w 15 izolatach. W 37 szczepach wykryto zarówno geny *dfrA* jaki i *sul*. W przypadku jednego izolatu nie zidentyfikowano żadnego z badanych genów oporności na trimetoprim.



Wykres 1. Rozpowszechnienie genów oporności na TMP-SMX wśród uropatogennych szczepów *E. coli*
 Źródło: opracowanie własne

Zidentyfikowane geny *dfrA* należą do najczęściej identyfikowanych wśród uropatogennych *E. coli* w krajach europejskich [18, 22, 26, 43] z wyjątkiem genu *dfrA17*, którego nie wykryto w badanym zbiorze izolatów. Występowanie genów *sul* było również podobne do prezentowanych w innych badaniach: gen *sul2* był częściej wykrywany niż *sul1*, a gen *sul3* był obserwowany najrzadziej [44-47]. Polskie dane dotyczące molekularnego podłoża oporności na TMP-SMX są nieliczne. Wśród izolatów *E. coli* opornych na TMP z lat 1989-1994 najczęściej wykrywano gen *dfrA1* [13]. W pracy Adamus-Białek i wsp. dotyczących genetycznego podłoża oporności na antybiotyki wśród klinicznych uropatogennych szczepów *Escherichia coli* z kolekcji z 2005-2007 badano jedynie geny oporności na sulfonamidy. W badanym przez nich zbiorze *E. coli* najczęściej identyfikowano gen *sul2* (96%), *sul1* (86%) a następnie *sul3* (33%) [48] i rozkład rozpowszechnienia tych genów jest podobny do wykrytego w naszych badaniach. Ponieważ zakażenie układu moczowego przez *E. coli* ma najczęściej charakter endogenny, a mikrobiota układu pokarmowego jest uważana za jeden z rezerwuarów genów oporności na antybiotyki [30, 44], wyniki prezentowane w niniejszej pracy można zestawiać z rozpowszechnieniem genów wśród komensalnych szczepów. Takie badania były wykonywane przez Bok i wsp. na kałowych izolatach *E. coli* od osób dorosłych i małych dzieci z województwa lubuskiego [30]. Geny *dfrA7* i *sul2* dominowały odpowiednio wśród opornych na TMP-SMX izolatów. Wyniki tu prezentowane wskazują na bardzo podobny obraz rozkładu częstości występowania tych oporności u szczepów klinicznych.

Wykryte w prezentowanych badaniach geny, odpowiadają w 97% fenotypowi oporności *E. coli* (dla jednego izolatu nie zidentyfikowano żadnego z badanych genów oporności na trimetoprim). Przedstawione dane oraz dane literaturowe [49, 50] wskazują, że geny te mogłyby stanowić geny markerowe do szybkiej diagnostyki molekularnej oporności na TMP-SMX. Wykrycie genów *dfrA* i *sul* jest dobrym wskaźnikiem oporności na TMP-SMX przed wykonaniem hodowli i oznaczeniem lekowrażliwości [50]. Przewidywanie fenotypu oporności na antybiotyki na podstawie obecności charakterystycznych genów oporności w materiale diagnostycznym może być wskazówką diagnostyczną w leczeniu ciężkich przypadków (np. urosepsa) wymagających szybkiej ukierunkowanej antybiotykoterapii.

W prezentowanych badaniach wykrywano również obecność elementów integronu klasy 1. Obecność genu integrazy – genu markerowego, wskazującego na obecność integronu – wykryto w 37 (97%) badanych izolatach. Obecność regionu zmiennego stwierdzono w 14 izolatach (37%). Jeden izolat posiadał dwa integrony z różnymi zestawami kaset genowych. Obecność genu *sull* charakterystycznego dla końca 3'CS integronu wykryto w 14 szczepach (37%). Wskazuje to, że w badanych izolatach występowały zarówno pełne integrony klasy 1, jak i ich fragmenty (tab. 2). W regionach zmiennych zidentyfikowano trzy różne zestawy kaset genowych: *dfrA1-aadA1* (1,6 kpz) oraz *dfrA7* (0,8 kpz).

Tabela 2. Rozpowszechnienie i charakterystyka integronów klasy 1 zidentyfikowanych u uropatogennych *E. coli*; 5'CS i 3'CS- regiony konserwatywne integronu; *int1* – gen integrazy

| Integron klasy 1 wśród szczepów <i>E. coli</i> | | | | |
|--|--------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 5'CS | region zmienny | | 3' CS | liczba szczepów |
| | kasety genowe | rozmiar (kpz) | | |
| <i>int1</i> | <i>dfrA1-aadA1</i> | 1,6 | <i>sull</i> | 13 |
| <i>int1</i> | <i>dfrA7</i> | 0,8 | <i>sull</i> | 1 |
| <i>int1</i> | <i>dfrA7</i> | 0,8 | - | 1 |
| <i>int1</i> | - | - | - | 22 |

Źródło: opracowanie własne.

Wykryte złożenia kaset genowych są często identyfikowanymi złożeniami w regionach zmiennych integronów klasy 1 u szczepów *E. coli*, izolowanych od ludzi. Zestawy kaset zawierające geny oporności na trimetoprim: *drfA1-aadA1*, *dfrA17-aadA5*, *dfrA12-orfF-aadA2*, *dfrA5-aadA5* oraz pojedyncze kasety *dfrA5* i *dfrA7* dość konserwatywnie utrzymują się w ewolucji oporności i są opisywane już od ponad 20-tu lat [3, 22, 44, 51, 52]. Te stałe zestawienia kaset genowych, wykrywa się integronach położonych na różnych typach plazmidów [52] co warunkuje ich rozprzestrzenianie. W porównaniu do danych literaturowych, w badanym przez nas zbiorze szczepów uropatogennych nie stwierdzono kasety genowej zawierającej gen *dfrA17*. Gen *dfrA17* jest przenoszony głównie na integronach klasy 1 przez plazmidy koniugacyjne [53], ale dane literaturowe wskazują na zmienne rozpowszechnienie tej kasety genowej [22, 46, 53-56], co może wiązać się ze zróżnicowaniem typowym dla danej populacji.

Otrzymane wyniki wskazują na występowanie aktywnych mechanizmów horyzontalnego transferu genów. W dwudziestu dwóch izolatach zidentyfikowano gen integrazy, ale nie wykryto regionów zmiennych integronu. Kasety genowe są włączane lub wycinane z platformy genetycznej przez integrazę [17] a śladem po tym zdarzeniu jest obecność „pustych” lub niekompletnych integronów [55, 56].

5. Podsumowanie

Oporność na TMP-SMX wśród klinicznych izolatów *E. coli* jest bardzo zróżnicowana, wahając się ok. 20 do 70% w różnych części świata, jednak ciągle obserwujemy trend wzrostowy. Choć nie są to związki o priorytetowym znaczeniu, w przypadku oporności na TMP-SMX kodowanej przez geny niesione na elementach przenoszonych horyzontalnie (plazmidowo) należy spodziewać się współwystępowania oporności również na inne leki przeciwbakteryjne. Wybierając lek alternatywny, należy więc mieć świadomość, że mikroorganizmy odporne na TMP-SMX są na ogół odporne na wiele leków, często wyka-

zując jednocześnie oporność na doustnie podawane antybiotyki beta-laktamowe, co pokazują również niniejsze badania.

Wysiłki, aby zapobiegać i kontrolować oporność na leki przeciwbakteryjne mają zatem kluczowe znaczenie. Racjonalna polityka antybiotykowa powinna opierać się na stosowaniu optymalnych terapii aby nie generować dalszego wzrostu lekooporności. Utrzymanie się oporności w dużym stopniu zależy od profilu genetycznego mikroorganizmów, sposobu przenoszenia i rozprzestrzeniania się determinantów oporności. Stabilność ruchomych elementów genetycznych (plazmidów i integronów) przenoszących geny oporności jest głównym czynnikiem dynamiki zmian w populacji bakterii. Jednak dostosowywanie terapii do bieżących lokalnych danych dotyczących wzorców oporności stwarza szansę na bardziej skuteczną terapię a tym samym zapobiegnie rozprzestrzenianiu się bakterii lekoopornych.

Literatura

1. Hryniewicz W., Holecki M. (red.), *Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych*, Wydawnictwo Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2015.
2. Raz R., Chazan B., Kennes Y., Colodner R., Rottensterich E., Dan M., Lavi I., Stamm W., *Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens*, *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 34, 2002, s. 1165-1169.
3. Li W., Ma J., Sun X., Liu M., Wang H., *Antimicrobial resistance and molecular characterization of gene cassettes from class 1 integrons in Escherichia coli strains*, *Microbial Drug Resistance*, 28, 2022, s. 413-418.
4. Ebrahim-Saraie H.S., Nezhad N.Z., Heidari H., Motamedifar A., Motamedifar M., *Detection of antimicrobial susceptibility and integrons among extended-spectrum β -lactamase producing uropathogenic Escherichia coli isolates in southwestern Iran*, *Oman Medical Journal*, 33, 2018, s. 218-223.
5. Terlizzi M.E., Gribaudo G., Maffei M.E., *UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) infections: Virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies*, *Frontiers in Microbiology*, 8, 2017, s. 1566.
6. Czajkowski K., Broś-Konopielko M., Teliga-Czajkowska J., *Urinary tract infection in women*, *Przegląd Menopauzalny*, 20, 2021, s. 40-47.
7. Chuang L., Tambyah P.A., *Catheter-associated urinary tract infection*, *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27, 2021, s. 1400-1406.
8. Ejrnæs K., *Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by Escherichia coli*, *Danish Medical Bulletin*, 58, 2011, s. B4187.
9. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J., *Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options*, *Nature Reviews Microbiology*, 13, 2015, s. 269-284.
10. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G., *Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*, *Clinical Infectious Diseases*, 52, 2011, s. 103-120.
11. Ovung A., Bhattacharyya J., *Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions*, *Biophysical Reviews*, 29, 2021, s. 259-272.

12. Huovinen P., *Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole*, Clinical Infectious Diseases, 32, 2001, s. 1608-1614.
13. Dworniczek E., Mróz E., Skała J., Przondo-Mordarska A., Goj A, Bortniczuk M. *Trimethoprim resistance in Escherichia coli strains isolated from patients with urinary tract infection in 1989–1994*, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 16, 2007, s. 35-42.
14. McCowan C., Bakhshi A., McConnachie A., Malcolm W., Barry S.J., Santiago V.H., Leanord A., *E. coli bacteraemia and antimicrobial resistance following antimicrobial prescribing for urinary tract infection in the community*, BMC Infectious Diseases, 28, 2022, s. 805.
15. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control, *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022-2020 data*, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022.
16. Aminov R.I., Mackie R.I., *Evolution and ecology of antibiotic resistance genes*, FEMS Microbiology Letters, 271, 2007, s. 147-161.
17. Alekshun M.N., Levy S.B., *Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance*, Cell, 128, 2007, s. 1037-1050.
18. Brolund A., Sundqvist M., Kahlmeter G., Grape M., *Molecular characterization of trimethoprim resistance in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae during a two year intervention on trimethoprim use*, PLoS One, 16, 2010, e9233.
19. Ambrose S.J., Hall R.M., *dfrA trimethoprim resistance genes found in Gram-negative bacteria: compilation and unambiguous numbering*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 76, 2021, s. 2748-2756.
20. Perreten V., Boerlin P., *A new sulfonamide resistance gene (sul3) in Escherichia coli is widespread in the pig population of Switzerland*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 47, 2003, s. 1169-1172.
21. Razavi M., Marathe N.P., Gillings M.R., Flach C.F., Kristiansson E., Joakim Larsson D.G., *Discovery of the fourth mobile sulfonamide resistance gene*, Microbiome, 15, 2017, s. 160.
22. Seputienė V., Povilonis J., Ruzauskas M., Pavilionis A., Suziedėlienė E., *Prevalence of trimethoprim resistance genes in Escherichia coli isolates of human and animal origin in Lithuania*, Journal of Medical Microbiology, 59, 2010, s. 315-322.
23. Stalder T., Olivier B., Casellas M., Dagot Ch., Ploy M.C., *Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance*, Frontiers in Microbiology, 3, 2012, s. 119.
24. Wu S., Dalsgaard A., Hammerum A.M., Porsbo L.J., Jensen L.B., *Prevalence and characterization of plasmids carrying sulfonamide resistance genes among Escherichia coli from pigs, pig carcasses and human*, Acta Veterinaria Scandinavica, 52, 2010, s. 47.
25. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, *Breakpoints tables for interpretation of MICs and zones diameters*. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>
26. Grape M., Motakefi A., Pavuluri S., Kahlmeter G., *Standard and real-time multiplex PCR methods for detection of trimethoprim resistance dfr genes in large collections of bacteria*, Clinical Microbiology and Infection, 13, 2007, s. 1112-1118.
27. Kozak G., Boerlin P., Janecko N., Reid-Smith R.J., Jardine C., *Antimicrobial resistance in Escherichia coli isolates from swine and wild small mammals in the proximity of swine farms and in natural environments in Ontario, Canada*, Applied and Environmental Microbiology, 75, 2009, s. 559-566.
28. Karczmarczyk M., Walsh C., Slowey R., Leonard N., Fanning S., *Molecular characterization of multidrug-resistant Escherichia coli isolates from irish cattle farms*, Applied and Environmental Microbiology, 77, 2011, s. 7121-7127.
29. Koeleman, J.G., Stoof J., Van Der Bijl M.W., Vandenbroucke-Grauls C.M., Savelkoul P.H., *Identification of epidemic strains of Acinetobacter baumannii by integrase gene PCR*, Journal of Clinical Microbiology, 39, 2001, s. 8-13.

30. Bok E., Mazurek J., Myc A., Stosik M., Wojciech M., Baldy-Chudzik K., *Comparison of commensal Escherichia coli isolates from adults and young children in Lubuskie Province, Poland: virulence potential, phylogeny and antimicrobial resistance*, International Journal of Environmental Research and Public Health, 28, 2018, s. 617.
31. Hryniewicz K., Szczypa K., Sulikowska A., Jankowski K., Betlejewska K., Hryniewicz W., *Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 47, 2001, s. 773-780.
32. Kot B., Wicha J., Żak-Puławska Z., *Wrażliwość na antybiotyki i chemioterapeutyki szczepów Escherichia coli wyizolowanych od osób z zakażeniami układu Moczowego w latach 2007-2008*, Przegląd Epidemiologiczny, 64, 2010, s. 307-312.
33. Kot B., Wicha J., Gruzewska A., Piechota M., Wolska K., Obrębska M., *Virulence factors, biofilm-forming ability, and antimicrobial resistance of urinary Escherichia coli strains isolated from hospitalized patients*, Turkish Journal of Medical Sciences, 20, 2016, s. 1908-1914.
34. Kot B., Gruzewska A., Szweda P., Wicha J., Parulska U., *Antibiotic resistance of uropathogens isolated from patients hospitalized in district hospital in central Poland in 2020*, Antibiotics (Basel), 16, 2021, s. 447.
35. Cullen I.M., Manecksha R.P., McCullagh E., Ahmad S., O'Kelly F., Flynn R., McDermott T.E., Murphy P., Grainger R., Fennell J.P., Thornhill J.A., *An 11-year analysis of the prevalent uropathogens and the changing pattern of Escherichia coli antibiotic resistance in 38,530 community urinary tract infections, Dublin 1999-2009*, Irish Journal of Medical Science, 182, 2013, s. 81-89.
36. Erb S., Frei R., Tschudin Sutter S., Egli A., Dangel M., Bonkat G., Widmer A.F., *Basic patient characteristics predict antimicrobial resistance in E. coli from urinary tract specimens: a retrospective cohort analysis of 5246 urine samples*, Swiss Medical Weekly, 15, 2018, s. 14660.
37. Kresken M., Körber-Irrgang B., Biedenbach D.J., Batista N., Besard V., Cantón R., García-Castillo M., Kalka-Moll W., Pascual A., Schwarz R., Van Meensel B., Wisplinghoff H., Seifert H., *Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries*, Clinical Microbiology and Infection, 22, 2016, s. 63.e1-63.e5.
38. Lavigne J.P., Bruyère F., Bernard L., Combescure C., Ronco E., Lanotte P., Coloby P., Thibault M., Cariou G., Desplaces N., Costa P., Sotto A., *Resistance and virulence potential of uropathogenic Escherichia coli strains isolated from patients hospitalized in urology departments: a French prospective multicentre study*, Journal of Medical Microbiology, 65, 2016, s. 530-537.
39. Badger-Emeka L.I., Kausar N., Estrella E., Angeles G.B., *A three-year look at the phylogenetic profile, antimicrobial resistance, and associated virulence genes of uropathogenic Escherichia coli*, Pathogens, 30, 2022, s. 631.
40. Bartoletti R., Cai T., Wagenlehner F.M., Naber K., Bjerklund Johansen T.E., *Treatment of urinary tract infections and antibiotic stewardship*, European Urology Supplements, 15, 2016, s. 81-87.
41. Butler C.C., Dunstan F., Heginbothom M., Mason B., Roberts Z., Hillier S., Howe R., Palmer S., Howard A., *Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices*, British Journal of General Practice, 57, 2007, s. 785-792.
42. Sundqvist M., Geli P., Andersson D.I., Sjölund-Karlsson M., Runeheggen A., Cars H., Abelson-Storby K., Cars O., Kahlmeter G. *Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 65, 2010, s. 350-360.

43. Blahna M.T., Zalewski C.A., Reuer J., Kahlmeter G., Foxman B., Marrs C.F., *The role of horizontal gene transfer in the spread of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic Escherichia coli in Europe and Canada*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 57, 2006, s. 666-672.
44. Machado E., Coque T.M., Cantón R., Sousa J.C., Peixe L., *Commensal Enterobacteriaceae as reservoirs of extended-spectrum beta-lactamases, integrons, and sul genes in Portugal*, Frontiers in Microbiology, 8, 2013, s. 80.
45. Bailey J.K., Pinyon J.L., Anantham S., Hall R.M., *Commensal Escherichia coli of healthy humans: a reservoir for antibiotic-resistance determinants*, Journal of Medical Microbiology, 59, 2010, s. 1331-1339.
46. Grape M., Sundstrom L., Kronvall G., *Sulphonamide resistance gene sul3 found in Escherichia coli isolates from human sources*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 52, 2003, s. 1022-1024.
47. Hammerum A. M., Sandvang D., Andersen S. R., Seyfarth A. M., Porsbo L. J., Frimodt-Møller N., *Detection of sul1, sul2 and sul3 in sulphonamide resistant Escherichia coli isolates obtained from healthy humans, pork and pigs in Denmark*, International Journal of Food Microbiology, 106, 2006, s. 235-237.
48. Adamus-Białek W., Baraniak A., Wawszczak M., Głuszek S., Gad B., Wróbel K., Bator P., Majchrzak M., Parniewski P., *The genetic background of antibiotic resistance among clinical uropathogenic Escherichia coli strains*, Molecular Biology Reports, 45, 2018, s. 1055-1065.
49. Moran R.A., Anantham S., Holt K.E., Hall R.M., *Prediction of antibiotic resistance from antibiotic resistance genes detected in antibiotic-resistant commensal Escherichia coli using PCR or WGS*, International Journal of Antimicrobial Agents, 1, 2017, s. 700-704.
50. Somorin Y.M., Weir N.M., Pattison S.H., Crockard M.A., Hughes C.M., Tunney M.M., Gilpin D.F., *Antimicrobial resistance in urinary pathogens and culture-independent detection of trimethoprim resistance in urine from patients with urinary tract infection*, BMC Microbiology, 24, 2022, s. 144.
51. van Essen-Zandbergen A., Smith H., Veldman K., Mevius D., *Occurrence and characteristics of class 1, 2 and 3 integrons in Escherichia coli, Salmonella and Campylobacter spp. in the Netherlands*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 59, 2007, s. 746-750.
52. Sunde M., Simonsen G.S., Slettemeås J.S., Böckerman I., Norström M., *Integron, plasmid and host strain characteristics of Escherichia coli from humans and food included in the Norwegian antimicrobial resistance monitoring programs*, PLoS One, 10, 2015, s. e0128797.
53. Yu H.S., Lee J.C., Kang H.Y., Jeong Y.S., Lee E.Y., Choi C.H., Tae S.H., Lee Y.C., Seol S.Y., Cho D.T., *Prevalence of dfr genes associated with integrons and dissemination of dfrA17 among urinary isolates of Escherichia coli in Korea*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 53, 2004, s. 445-450.
54. Çopur Çiçek A., Sandallı C., Budak E.E., Yağmur G., Çizmecı Z., Ak S., Balcı PÖ., Şay Coşkun S.U., Ay Altıntop Y., Fırat M., Sarı F., Çalışkan A., Yıldız N., Sancaktar M., Özgümüş O.B., *Characterization of class 1 and class 2 integron gene cassettes in Escherichia coli strains isolated from urine cultures: a multicenter study*, Mikrobiyoloji Bülteni, 50, 2016, s. 175-185.
55. Mazurek J., Bok E., Baldy-Chudzik K., *Complexity of antibiotic resistance in commensal Escherichia coli derived from pigs from an intensive-production farm*, Microbes and Environments, 29, 2018, s. 242-248.
56. Oliveira-Pinto C., Diamantino C., Oliveira P.L., Reis M.P., Costa P.S., Paiva M.C., Nardi R.M.D., Magalhães P.P., Chartone-Souza E., Nascimento A.M.A., *Occurrence and characterization of class 1 integrons in Escherichia coli from healthy individuals and those with urinary infection*, Journal of Medical Microbiology, 66, 2017, s. 577-583.

Molekularne podłoże oporności na trimetoprim i sulfametoksazol u uropatogennych *Escherichia coli* izolowanych od osób hospitalizowanych z województwa lubuskiego

Streszczenie

Kotrimoksazol (trimetoprim-sulfametoksazol) oraz trimetoprim to chemioterapeutyki stosowane w leczeniu zakażeń układu moczowego. Nie są jednak zalecane w terapii empirycznej tych zakażeń gdy częstość występowania patogenów opornych w danym regionie przekracza 20%, ponieważ prowadzi to do wysokich wskaźników niepowodzenia klinicznego. Z tego względu istnieje konieczność monitorowania oporności wśród bakterii na te leki. Istotna jest też charakterystyka molekularnego podłoża oporności i określenie sposobu przenoszenia oraz rozprzestrzeniania się determinantów oporności. Najbardziej znaczącym mechanizmem odpowiadającym za oporność bakterii na trimetoprim i sulfametoksazol jest wytwarzanie niewrażliwych enzymów które są celem działania tych chemioterapeutyków a które odpowiadają za syntezę kwasu foliowego. Geny kodujące te enzymy (*dfr* i *sul*) najczęściej znajdują się na mobilnych elementach genetycznych takich, jak integrony.

Celem badań była analiza rozpowszechnienia oporności na kotrimoksazol u uropatogennych *Escherichia coli* izolowanych od pacjentów hospitalizowanych w Szpitalu Uniwersyteckim w Zielonej Górze, oraz charakterystyka podłoża molekularnego oporności na te chemioterapeutyki przez identyfikację genów oporności na trimetoprim (*dfr*) i sulfametoksazol (*sul*) oraz integronu klasy 1. Identyfikację szczepów *E. coli* oraz ich wrażliwość na antybiotyki określono przy pomocy systemu automatycznego VITEK2. Obecność genów oporności oraz elementów integronów przeprowadzono metodą PCR i rozdziału elektroforetycznego. Wśród 114 badanych *E. coli* 33% (n=38) było opornych na kotrimoksazol i charakteryzowały je wysokie wartości minimalnego stężenia hamującego wzrost (MIC >160 mg/L). Dla większości tych szczepów stwierdzono jednocześnie oporność na ampicylinę oraz amoksyycylinę z kwasem klawulanowym, w tym oporność typu ESBL. W badaniach molekularnych najczęściej wykrywano gen *dfrA7* – 17 (45%), *dfrA5* – 14 (37%), następnie *dfrA1* – 13 (34%) i *dfrA12* – 2 (5%). Gen *sul2* zidentyfikowano wśród 31 (82%) *E. coli*, gen *sul1* u 15 (39%), natomiast *sul3* u 4 (11%) szczepów. W 22 (58%) szczepach wykryto więcej niż jeden gen warunkujący oporność na dany związek. Obecność genu integrazy – genu markerowego, wskazującego na obecność integronu – wykryto w 37 (97%) badanych izolatach, w 14 (37%) wykryto kasety genowe: *dfrA1-aadA1* (n = 13), oraz *dfrA7* (n = 2). Gen *sul1* charakterystyczny dla końca 3'CS integronu wykryto w 14 szczepach.

Wyniki rozpowszechnienia oporności na trimetoprim-sulfametoksazol wskazują, że lek ten nie powinien być stosowany w empirycznej terapii zakażeń układu moczowego a jednoczesna oporność na antybiotyki beta-laktamowe wskazuje na konieczność weryfikacji rekomendacji stosowania antybiotyków w terapii pierwszego rzutu. Molekularne podłoże oporności było zróżnicowane, wskazując na kumulację genów oporności u uropatogennych *E. coli*. Ponadto duże powiązanie z mobilnymi elementami genetycznymi wskazuje na dalszą możliwość narastania oporności. Wskazuje to na konieczność monitorowania sytuacji epidemicznej w regionie w celu optymalizacji stosowanych terapii.

Słowa kluczowe: Trimetoprim, sulfametoksazol, kotrimoksazol, zakażenia układu moczowego, *Escherichia coli*, oporność na antybiotyki, geny oporności

Molecular background of resistance to trimethoprim and sulfamethoxazole in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients hospitalized in the Lubuskie Voivodeship

Abstract

Co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole and trimethoprim) are chemotherapeutic agents used in the treatment of urinary tract infections. However, they are not recommended for the empirical treatment when the prevalence of resistant pathogens exceeds 20% in a given region, as this leads to high rates of clinical failure. Therefore, there is a need to monitor the prevalence of bacterial resistance to these agents. It is also important to characterize molecular background of the resistance and to determine the mode of transfer and spread of resistance determinants. The most significant mechanism responsible for the bacterial resistance to trimethoprim and sulfamethoxazole is the production of insensitive target enzymes which are responsible for the synthesis of folic acid. The genes encoding these enzymes (*dfr* and *sul*) are most often found on mobile genetic elements such as integrons.

The aim of the study was to analyze the prevalence of resistance to co-trimoxazole in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients hospitalized at the University Hospital in Zielona Góra, as well as to characterize

the molecular background of resistance by detection genes conferring resistance to trimethoprim (*dfr*) and sulfamethoxazole (*sul*) as well as class 1 integron. Identification of *E. coli* strains and their antibiotic susceptibility was determined using the VITEK2 automated system. The presence of resistance genes and integron elements was determined by PCR and electrophoretic separation. In the results: 33% (n = 38) of the 114 tested *E. coli* were resistant to co-trimoxazole with high minimum inhibitory concentrations (MIC >160 mg/L). Most of these strains have concomitant resistance to ampicillin and amoxicillin/clavulanic acid, including ESBL resistance profile. In molecular tests, the gene *dfrA7* (n = 17,45%), *dfrA5* (n = 14,37%) and *dfrA1* (n = 13,34%) were most frequently detected followed by *dfrA12* (n = 2,5%). The *sul2* gene was identified in 31 (82%) *E. coli* strains, the *sul1* gene in 15 (39%), and the *sul3* gene in 4 (11%) strains. Multiple resistance gene was found in 22 (58%) strains. The presence of the integrase gene – a marker gene indicating the presence of the integron 1 – was detected in 37 (97%) of the tested isolates and in 14 (37%) gene cassettes with trimethoprim resistance genes: *dfrA1-aadA1* (n = 13) and *dfrA7* (n = 2) were detected. The *sul1* gene characteristic for the 3'CS end of the integron was detected in 14 strains.

The results of the prevalence of resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole indicate that this drug should not be used in the empirical treatment of urinary tract infections. In addition, concomitant resistance to beta-lactam antibiotics indicates the need to review the recommendations for the use of antibiotics in first-line therapy. The molecular background of resistance was diverse, indicating the accumulation of resistance genes in uropathogenic *E. coli*. In addition, the high association with mobile genetic elements points to further potential for resistance spreading. This indicates the need to monitor the epidemic situation in the region in order to optimize the therapies.

Keywords: Trimethoprim, sulfamethoxazole, co-trimoxazole, urinary tract infections, *Escherichia coli*, antibiotic resistance, antibiotic resistance genes

Semaglutyd vs. otyłość u osób z cukrzycą typu 2 – przegląd piśmiennictwa

1. Wprowadzenie

Otyłość jest uważana za poważną chorobę społeczną i cywilizacyjną. Jest uznawana za epidemię XXI wieku [1]. Otyłość rozpoznawana jest u dorosłych osób, które osiągają wskaźnik BMI na poziomie powyżej 30. Osoby zmagające się z otyłością, często również zmagają się z innymi chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca, czy nadciśnienie tętnicze. W leczeniu otyłości wykorzystywanych jest współcześnie wiele metod, zaczynając od zmiany stylu życia, diety, aktywności fizycznej, leczenia farmakologicznego, endoskopowego, czy chirurgii bariatrycznej [2-5]. Semaglutyd jest substancją leczniczą stosowaną u pacjentów z cukrzycą typu 2 w przypadku, gdy sama dieta i aktywność fizyczna nie są wystarczające do uzyskania prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Działanie tej substancji polega, m.in. na obniżeniu poziomu glukozy we krwi i wspomaganie redukcji tkanki tłuszczowej [6].

2. Cel pracy, materiały i metody

Celem niniejszej pracy jest ocena wpływu semaglutynu na redukcję masy ciała u osób z cukrzycą typu 2 zmagających się z otyłością. W pracy wykorzystano przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego tej tematyki. Piśmiennictwo pochodziło przede wszystkim z baz danych, takich jak: pubmed, medline oraz google scholar. W pracy posłużono się najświeższymi doniesieniami i wytycznymi do stosowania semaglutynu u osób z cukrzycą typu 2.

3. Cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o powolnym, postępującym przebiegu. Cukrzyca zalicza się do grupy chorób metabolicznych. Zaburzenia funkcjonowania w tej chorobie dotyczą wielu tkanek i narządów. Przede wszystkim mięśni oraz wysp trzustkowych – wysp Langerhansa. Głównymi przyczynami występowania cukrzycy jest spadek wrażliwości na insulinę w tkankach obwodowych, a także upośledzone wydzielanie tego hormonu. Do czynników predysponujących do wystąpienia choroby zaliczany jest wiek, w związku z czym cukrzyca tego typu najczęściej dotyka osoby dorosłe. Bardzo często współistnieje ona z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, a także z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Cukrzyca typu 2 objawia się poprzez: nadmierne pragnienie, ogólne osłabienie, oddawanie dużej ilości moczu i występowanie infekcji układu moczowo-płciowego [7-10].

Aby poprawić wrażliwość tkanek na działanie insuliny, należy zastosować leki obniżające stężenie glukozy. W celu obniżenia insulinooporności stosowane są leki, które podnoszą wrażliwość na insulinę [11, 12].

¹ izabela.oles97@gmail.com, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Szkoła Doktorska, Collegium Medicum.

4. Otyłość

Otyłość to każde zwiększenie masy ciała powyżej wartości prawidłowych. Jest ona warunkowana nadmiernym przyrostem tkanki tłuszczowej. W ujęciu medycznym jest ona definiowana jako stan nadmiernego oraz patologicznego zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej organizmu. Otyłość jest to skomplikowana choroba przewlekła, która powstaje w następstwie zaburzeń bilansu energetycznego. Powstaje ona w wyniku długotrwałego dostarczania do organizmu nadmiaru energii pod postacią pokarmu, która przekracza ilość energii zużywanej przez organizm. Siedzący tryb życia, przekarmianie, niska aktywność fizyczna i automatyzacja populacji sprzyjają rozwojowi otyłości w krajach rozwijających się i rozwiniętych. Otyłość może być również skutkiem spożywania niektórych leków, zaburzeń endokrynologicznych lub uszkodzeń podwzgórza. Może być również warunkowana genetycznie, w około 20% przypadków. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała otyłość za światową epidemię XXI wieku oraz za najczęstszą chorobę metaboliczną. Otyłość rozpoznaje się u dorosłych osób, które osiągają wskaźnik BMI na poziomie powyżej 30. Osoby zmagające się z otyłością, często również zmagają się z innymi chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca, czy nadciśnienie tętnicze [13-17]. Występowanie otyłości predysponuje do wystąpienia wielu poważnych chorób, takich jak:

- cukrzyca,
- nadciśnienia tętniczego,
- chorób układu krążenia,
- chorób pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych,
- bezdechu sennego,
- chorób kości, ścięgien, mięśni, tkanki łącznej i skóry;
- niealkoholowych stłuszczeniowych chorób wątroby,
- niektórych nowotworów, np. jelita grubego [18].

W leczeniu otyłości wykorzystywanych jest wspólnie wiele metod; zaczynając od zmiany stylu życia, diety, aktywności fizycznej, leczenia farmakologicznego, leczenia endoskopowego, czy leczenia operacyjnego [14].

5. Semaglutyd

Semaglutyd jest to peptyd, który jest wytwarzany metodą inżynierii genetycznej z zastosowaniem techniki rekombinacji DNA w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae* [19]. Semaglutyd pełni rolę agonisty naturalnie występującego hormonu glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Wiąże się on z receptorem GLP-1 powodując jego aktywację [19, 20].

GLP-1 jest to fizjologiczny hormon jelitowy, wydzielany w reakcji na spożycie pokarmu. Zwiększa on wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki, blokuje wydzielanie glukagonu, hamuje opróżnianie żołądka i ogranicza łaknienie oraz spożywanie pokarmu. Semaglutyd może być podawany podskórnym w postaci wstrzyknięcia, jak również może być stosowany doustnie – tabletki [20-22].

Doustny semaglutyd (Rybelsus) jest produktem leczniczym przeznaczonym do stosowania u osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Stosowanie tego produktu leczniczego wraz z odpowiednią dietą oraz wysiłkiem fizycznym ma na celu poprawę kontroli glikemii u osób zmagających się z cukrzycą typu 2 [22, 23].

Rybelsus można stosować w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2, jak również jest dopuszczony do stosowania w formie monoterpii [20, 24].

Doustny semaglutyd zmniejsza hiperglikemię poprzez zwiększenie wydzielania insuliny oraz zmniejszenie wydzielania glukagonu [25, 26].

Zadaniem analogów GLP-1 jest normalizacja stężenia glukozy we krwi. Leki te dodatkowo redukują masę ciała, zwiększają stężenie cholesterolu HDL, zmniejszają stężenie cholesterolu LDL i trójglicerydów, jak również poprawiają profil lipidowy pacjentów [25, 26].

6. Badania nad semaglutydem

- **PIONEER** (*Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment*).
- **SUSTAIN** (*Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*).
- **STEP** (*Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*) [6].

6.1. PIONEER

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutylu oceniono w ośmiu randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych – PIONEER. W badaniach oceniono skuteczność produktu pod kątem kontroli glikemii oraz występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [22]. Badania PIONEER dotyczyły zarówno monoterpii semaglutylu, jak również porównano jego działanie do SGLT-2 oraz DPP-4. W badaniu wykonano także porównanie standardowej formy wstrzykiwalnej agonisty GLP-1 oraz terapii insuliną z dodatkowym leczeniem semaglutylu [6, 22, 24, 27-29]. Badania PIONEER dotyczyły łącznie 8842 zrandomizowanych pacjentów. Do badania zostały zakwalifikowane osoby zmagające się z cukrzycą typu 2. Z tej grupy osób 5169 było leczonych semaglutylu. Skuteczność leczenia semaglutylu porównano z placebo lub innymi produktami tj. sitagliptyną, empagliflozyną i liraglutylu. W badaniach wykazano, iż spadek masy ciała oraz hemoglobiny glikowanej (HbA1c) szacował się na znacznie wyższym poziomie, niż efekt placebo. Zmniejszenie wartości HbA1c oraz masy ciała utrzymywało się przez cały czas trwania badania [6, 22, 27-29].

6.2. SUSTAIN

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutylu (podskórnego) oceniono również w programie badań klinicznych SUSTAIN. Badanie SUSTAIN 1 wykazało, iż zastosowanie semaglutylu u osób z cukrzycą typu II zakwalifikowanych do badania znacząco poprawiło poziom HbA1c oraz zmniejszyło masę ciała w porównaniu z placebo [6, 20, 30-32]. Badanie SUSTAIN 2 i 3 wykazało również, iż stosowanie semaglutylu wpływa pozytywnie na redukcję masy ciała, jak i redukcję HbA1c. Zaobserwowano również, iż działanie semaglutylu jest zależne od jego dawki [33, 34]. SUSTAIN 4 wykazało, iż semaglutyd przynosi lepsze efekty leczniczo-terapeutyczne w porównaniu z insuliną glargine. Jego stosowanie powodowało większe zmniejszenie się HbA1c oraz masy ciała osób, z mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii [35]. SUSTAIN 5 wykazało, iż dodawany do insuliny bazowej semaglutyd istotnie obniżał HbA1c i masę ciała u pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo [36]. Badanie SUSTAIN 6 potwierdziło, iż semaglutyd w porównaniu do placebo był klinicznie związany z trwałą utratą masy ciała, obniżeniem skurczowego ciśnienia krwi oraz obniżeniem poziomu HbA1c u osób biorących w badaniu w ciągu dwóch lat [37]. SUSTAIN 7 miało na celu porównanie semaglutylu z dulaglutylu. Badanie dowiodło, że semaglutyd w małych

i dużych dawkach jest lepszy od dulaglutynu. Umożliwia on osiągnięcie klinicznie znaczących docelowych glikemii i utratę masy ciała, przy podobnym profilu bezpieczeństwa u osób z cukrzycą typu 2 [38, 39]. Semaglutyd jest również skuteczniejszy od kanagliflozyny w zmniejszaniu HbA1c oraz masy ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2 [40, 41]. Badania również wykazały, że dodanie semaglutynu do terapii inhibitorem SGLT-2 znacząco poprawia kontrolę glikemii i zmniejsza masę ciała u pacjentów [42]. Badanie SUSTAIN 10 miało na celu ocenę skuteczności semaglutynu w stosunku do liraglutynu. Semaglutyd okazał się być skuteczniejszy w redukcji HbA1c oraz redukcji masy ciała [43]. Badanie SUSTAIN 11 również wykazało, iż produkt ten poprawia kontrolę glikemii oraz zapewnia utratę masy ciała [6, 44].

6.3. STEP

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutynu (podskórnego) oceniono również w programie badań klinicznych STEP. Ten globalny projekt fazy klinicznej IIIa obejmuje 4 badania fazy IIIa i obejmował około 4500 osób dorosłych z nadwagą lub otyłością. Program ten miał na celu ocenę skuteczności semaglutynu, jako leku głównie obniżającego masę ciała pacjentów zakwalifikowanych do badania. Do badania STEP 1 włączono 1961 otyłych lub z nadwagą pacjentów ze współistniejącymi chorobami. Wyniki tego badania wykazały, iż semaglutyd podawany podskórnie w dawce 2,4 mg w porównaniu z placebo redukuje masę ciała u pacjentów. Badanie wykazało istotny efekt kliniczny, pacjenci osiągnęli redukcję masy ciała na poziomie co najmniej 5%. Badanie STEP 2 uwzględniało osoby z nadmierną masą ciała oraz współwystępującą cukrzycą typu 2. Badani zostali podzieleni na trzy grupy, jedni otrzymali semaglutyd 1mg, drudzy semaglutyd 2,4 mg, natomiast trzecia z grup otrzymała placebo. Najlepszy efekt kliniczny był zauważalny w grupie drugiej, redukcja masy ciała w tej grupie była na najwyższym poziomie, natomiast na najniższym w grupie otrzymującej placebo. Badanie STEP 3 wykluczało osoby chorujące z powodu cukrzycy typu II. Badani zostali podzieleni na dwie grupy, jedna otrzymała semaglutyd, druga placebo. Osoby biorące udział w badaniu pozostawały pod stałą kontrolą psychologa, dodatkowym zadaniem osób badanych było wykonywanie aktywności fizycznej w ilości 200minut/tydzień. Redukcja masy ciała w grupie otrzymującej semaglutyd wynosiła 16%. Badanie STEP 4 polegało na podaniu wszystkim zakwalifikowanym do badania przez pierwsze 20 tygodni 2,4 mg semaglutynu. Przez kolejnych 48 tygodni część z osób badanych kontynuowała przyjmowanie leku, natomiast druga otrzymywała placebo. W grupie osób, u której zaprzestano podawanie leku, zaobserwowano stopniowe zwiększanie masy ciała, natomiast w grupie osób, w której w sposób ciągły podawano podskórny semaglutyd osiągnięto dalszą utratę masy ciała. STEP 8 miał na celu porównanie semaglutynu z liraglutydem. Badanie wykazało, iż zastosowanie semaglutynu raz w tygodniu doprowadziło do osiągnięcia lepszych wyników i klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała w porównaniu z liraglutydem [6, 19, 22, 45-47].

7. Podsumowanie

Podsumowując, przeprowadzone programy badań klinicznych nad stosowaniem semaglutynu w leczeniu otyłości u osób z cukrzycą typu 2 wykazały pozytywne efekty zastosowanego leczenia. Należy jednak wspomnieć, iż badania są ograniczone, toteż należałoby wykonać większą liczbę badań celem potwierdzenia pozytywnego wpływu semaglutynu na zmniejszanie wagi ciała i trwałości efektów zastosowanego leczenia.

Literatura

1. Rynkowska S., Tapolska M., Owecki M., *Epidemiologia otyłości w Polsce i na świecie*, Postępy Biologii Komórki, 46(3),2019, s. 235-242.
2. Zgliczyński W.S., *Nadwaga i otyłość w Polsce*, Infos zagadnienia społeczno-gospodarcze, 4, 2017, s. 1-4.
3. Ryan D.H., *Drugs for Treating Obesity*, Handb Exp Pharmacol, 274, 2022, s. 387-414.
4. Brończyk-Puzoń A., Nowak J., Koszowska A., Dittfeld A., Dziąbek E., *Algorytm leczenia otyłości*, Forum Medycyny Rodzinnej, 8, 2014, s. 211-216.
5. Hady H.R., Dadan J., Iwacewicz P., *Ocena skuteczności wybranych metod chirurgicznego leczenia chorych z patologiczną otyłością w materiale własnym*, Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne, 3(2), 2008, s. 39-44.
6. Oleszczuk R., Kozińska I., Gras-Ozimek J., Kozińska U., Oleszczuk A., *Semaglutide for the treatment of obesity*, Journal of Education, Health and Sport, 12(8), 2022, s. 1111-1123.
7. Kazimierska I., *Czy można wyprzedzić cukrzycę typu 2?*, Kurier Medyczny, 7, 2022, s. 16-17.
8. Tessmer K.A., *Leczenie odżywianiem, Cukrzyca typu 2*, Wydawnictwo KobiECE, 1, 2022, s. 1-216.
9. <https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/handle/item/296541> [data dostępu: 22.03.2023].
10. Hohendorff J., Małecki M.T., *Optymalna kontrola glikemii w cukrzycy typu 2 – wytyczne i praktyka kliniczna*, Choroby Serca i Naczyń, 19(2), 2022, s. 75-79.
11. <https://www.mp.pl/cukrzyca/leczenie/66543,insulina> [data dostępu: 28.03.2023].
12. Nasrabadi A.N., Dehkordi L.M., Khoshkesht S., Najafi F., *Nieskuteczne leczenie cukrzycy – badanie jakościowe*, Diabetologia Praktyczna, 7(2), 2021, s. 150-155.
13. <https://www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/typ2/65891,cukrzyca-typu-2> [data dostępu: 29.03.2023].
14. Ratajczak A.E., Zawada A., Rychter A.M., Grzymisławski M., Dobrowolska A., *Diagnostyka i leczenie powikłań otyłości*, Forum Zaburzeń Metabolicznych, 10, 2019, s. 163-170.
15. Shestakova M.V., Shestakova E.A., Sklyanik I.A., Stafeev I.S., *Obesity and diabetes - are they always together?*, Ter Arkh, 94, 2022, s. 1131-1135.
16. Kazimierska I., *Zaburzenia metaboliczne*, Kurier Medyczny, 8, 2022, s. 24-25.
17. Jarosz M., *Otyłość i nadwaga-dlaczego wciąż przegrywamy?*, Żywnienie Człowieka i Metabolizm, 46, 2019, s. 11-12.
18. <https://www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/typ2/65891,cukrzyca-typu-2> [data dostępu: 27.04.2023].
19. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 28.03.2023].
20. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/114/REK/2021%2010%2018%20BP%20Rekomendacja%20nr%20121_2021%20Rybelsus_publicacja_BIP_REOPTR.pdf [data dostępu: 28.04.2023].
21. <https://www.termedia.pl/diabetologia/Semaglutyd-u-pacjentow-z-otyloscia-zmniejszaryzyko-cukrzycy-o-ponad-60-proc-,48544.html> [data dostępu: 26.03.2023].
22. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 28.03.2023].
23. Bando H., *Effective oral formulation of semaglutide (Rybelsus) for diabetes and obesity due to absorption enhancer development*, Int J Endocrinol Diabetes, 5, 2022, s. 130.
24. <https://www.kardiologia-i-diabetologia.pl/artikul/semaglutyd-w-zlozonym-schemacie-leczenia-chorych-na-cukrzyce-typu-2> [data dostępu: 28.03.2023].
25. Semenya A.M., Wilson S.A., *Oral semaglutide (Rybelsus) for the treatment of type 2 diabetes mellitus*, American Family Physician, 102(10), 2020, s. 627-628.

26. Drucker D.J., *Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes*, *Diabetes Care*, 26(10), 2003, s. 2929-2940.
27. Thethi T.K., Pratley R., Meier J.J., *Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: the PIONEER programme*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(8), 2020, s. 1263-1277.
28. Rodbard H.W., Dougherty T., Taddei-Allen P., *Efficacy of oral semaglutide: overview of the PIONEER clinical trial program and implications for managed care*, *The American Journal of Managed Care*, 26, 2020, s. 335-343.
29. Rodbard H.W., Rosenstock J., Canani L.H., Deerochanawong C., Gumprecht J., Lindberg S.Ø., *Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial*, *Diabetes Care*, 42(12), 2019, s. 2272-2281.
30. Aroda V.R., Ahmann A., Cariou B., Chow F., Davies M.J., Jódar E., *Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials*, *Diabetes Metab*, 45(5), 2019, s. 409-418.
31. <https://www.nature.com/articles/s41591-022-02026-4> [data dostępu: 27.03.2023].
32. Sorli C., Harashima S-i., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., *Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial*, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(4), 2017, s. 251-260.
33. Fonseca V.A., Capehorn M.S., Garg S.K., Jódar Gimeno E., Hansen O.H., Holst A.G., *Reductions in Insulin Resistance are Mediated Primarily via Weight Loss in Subjects With Type 2 Diabetes on Semaglutide*, *J Clin Endocrinol Metab*, 104(9), 2019, s. 4078-4086.
34. Rodbard H.W., Bellary S., Hramiak I., Seino Y., Silver R., Damgaard L.H., *Greater combined reductions in hba(1c) $\geq 1.0\%$ and weight $\geq 5.0\%$ with semaglutide versus comparators in type 2 diabetes*, *Endocr Pract*, 25(6), 2019, s. 589-597.
35. Aroda V.R., Bain S.C., Cariou B., Piletič M., Rose L., Axelsen M., *Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial*, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(5), 2017, s. 355-366.
36. Rodbard H.W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D., *Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial*, *J Clin Endocrinol Metab*, 103(6), 2018, s. 2291-2301.
37. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*, *New England Journal of Medicine*, 375(19), 2016, s. 1834-1844.
38. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., *Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial*, *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6(4), 2018, s. 275-286.
39. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., *Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial*, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(4), 2018, s. 275-286.
40. Lingvay I., Catarig A.M., Frias J.P., Kumar H., Lausvig N.L., le Roux C.W., *Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial*, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(11), 2019, s. 834-844.
41. Lingvay I., Catarig A.M., Frias J.P., Kumar H., Lausvig N.L., le Roux C.W., *Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in*

- patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial, *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(11), 2019, s. 834-844.
42. Zinman B., Bhosekar V., Busch R., Holst I., Ludvik B., Thielke D., *Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial*, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(5), 2019, s. 356-367.
 43. Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janez A., Price H.C., Tadayon S., *Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10)*, *Diabetes Metab*, 46(2), 2020, s. 100-109.
 44. Kellerer M., Kaltoft M.S., Lawson J., Nielsen L.L., Strojek K., Tabak Ö., *Effect of once-weekly semaglutide versus thrice-daily insulin aspart, both as add-on to metformin and optimized insulin glargine treatment in participants with type 2 diabetes (SUSTAIN 11): A randomized, open-label, multinational, phase 3b trial*, *Diabetes Obes Metab*, 24(9), 2022, s. 1788-1799.
 45. Bieniasz J., Dendys K., Kazzi M., Puła M., Wychota M., *Current and upcoming methods of pharmacotherapy of obesity*, *Journal of Education, Health and Sport*, 13(4), 2023, s. 241-248.
 46. Anglart G., Dominiak K., Dettlaff K., *Farmakologiczne leczenie otyłości*, *Farm Pol*, 78(11), 2022, s. 654-666.
 47. Mazurek M., Białowąs E., Dybała E., Cuber I., Aghadi A., *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists in the treatment of obesity*, *Journal of Education, Health and Sport*, 13(4), 2023, s. 196-205.

Semaglutyd vs. otyłość u osób z cukrzycą typu 2 – przegląd piśmiennictwa

Streszczenie

Otyłość jest uważana za poważną chorobę społeczną i cywilizacyjną. Jest uznawana za epidemię XXI wieku. Otyłość rozpoznawana jest u dorosłych osób, które osiągają wskaźnik BMI na poziomie powyżej 30. Osoby zmagające się z otyłością, często również zmagają się z innymi chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca, czy nadciśnienie tętnicze. W leczeniu otyłości wykorzystywanych jest wspólnie wiele metod, zaczynając od zmiany stylu życia, diety, aktywności fizycznej, leczenia farmakologicznego, leczenia endoskopowego i operacyjnego. Semaglutyd jest substancją leczniczą stosowaną u pacjentów z cukrzycą typu 2 w przypadku, gdy sama dieta i aktywność fizyczna nie są wystarczające do uzyskania prawidłowego stężenia cukru we krwi. Działanie tej substancji polega, m.in. na obniżeniu poziomu glukozy we krwi i wspomaganie redukcji masy ciała. Celem niniejszej pracy jest ocena wpływu semaglutylu na redukcję masy ciała u osób z cukrzycą typu 2 zmagających się z otyłością. W pracy wykorzystano przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego tej tematyki. Piśmiennictwo pochodziło przede wszystkim z baz danych takich jak: pubmed, medline oraz google scholar. W pracy posłużono się najświeższymi doniesieniami i wytycznymi do stosowania semaglutylu u osób z cukrzycą typu 2. Przykładami oryginalnych, randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych są STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*), SUSTAIN (*Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*) oraz PIONEER (*Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment*). Program STEP wykazuje pozytywny wpływ semaglutylu na redukcję masy ciała. Program PIONEER, jak również Program SUSTAIN wykazują pozytywne efekty stosowania produktu. Badania wykazują, iż wpływa on pozytywnie na redukcję HbA1c oraz redukcję masy ciała. Podsumowując, przeprowadzone programy badań klinicznych nad stosowaniem semaglutylu w leczeniu otyłości u osób z cukrzycą typu 2 wykazały pozytywne efekty zastosowanego leczenia. Należy jednak wspomnieć, iż badania są ograniczone toteż należałoby wykonać większą liczbę badań celem potwierdzenia pozytywnego wpływu semaglutylu na zmniejszanie wagi ciała i trwałości efektów zastosowanego leczenia.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, otyłość, semaglutyd, rybelsus

Semaglutide vs. obesity in people with type 2 diabetes – a review of the literature

Abstract

Obesity is considered a serious social and civilization disease. It is considered an epidemic of the 21st century. Obesity is diagnosed in adults who have a BMI over 30. People struggling with obesity often also struggle with other comorbidities, such as diabetes or hypertension. Nowadays, many methods are used in the treatment of obesity, starting with lifestyle changes, diet, physical activity, pharmacological treatment, endoscopic and surgical treatment. Semaglutide is a medicinal substance used in patients with type 2 diabetes when diet and exercise alone are not enough to control blood sugar levels. The action of this substance consists in lowering blood glucose levels and supporting weight loss. The aim of this study is to assess the effect of semaglutide on weight reduction in people with type 2 diabetes who are struggling with obesity. The work uses a review of the current literature on this subject. The references came mainly from databases such as: pubmed, medline and google scholar. The latest reports and guidelines for the use of semaglutide in patients with type 2 diabetes were used in the study. Examples of original randomized controlled clinical trials are STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity), SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) and PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment). The STEP program shows the positive effect of semaglutide on weight reduction. The PIONEER program as well as the SUSTAIN program show positive effects of using the product. Studies show that it has a positive effect on the reduction of HbA1c and weight loss. To sum up, the conducted clinical trial programs on the use of semaglutide in the treatment of obesity in people with type 2 diabetes have shown positive effects of the treatment. However, it should be mentioned that the studies are limited, so more studies should be performed to confirm the positive effect of semaglutide on reducing body weight and the durability of the effects of the treatment.

Keywords: type 2 diabetes, obesity, semaglutide, ribelsus

Zespół Arnolda–Chiariego – rzadkie zaburzenie rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego: obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie

1. Wstęp

Pod koniec XIX wieku przez dwóch patologów – Juliusza Arnolda i Hansa Chiariego zostało opisane złożone schorzenie w obrębie tylnego dołu czaszki, obejmujące deformację mózdzku i pnia mózgu u dzieci. Współcześnie malformację Arnolda–Chiariego definiuje się jako zespół nieprawidłowości struktur tyłomózgowia (mózdzku, mostu i rdzenia przedłużonego), polegający na ich przemieszczeniu poprzez otwór wielki czaszki w głąb kanału kręgowego [1]. Występujące patologie obejmują przepuklinę migdałków mózdzku przez otwór wielki, całkowity brak mózdzku, czy inne wady wewnątrzczaszkowe i zewnątrzczaszkowe takie jak wodogłowie, przepuklina mózgowia, jamistość rdzenia i inne zespoły wrodzonych wad układu nerwowego [2].

2. Klasyfikacja

Wyróżnia się aktualnie cztery główne typy malformacji Chiari, które klasyfikowane są na podstawie ich morfologii oraz głębokości wad anatomicznych, uwidocznionych poprzez techniki obrazowania [3].

Typ I – jest to najlżejsza postać choroby i zarazem najczęstsza (około 1/1000 urodzeń) [1], często wykrywana przypadkowo. Badania obrazowe uwidoczniają obniżenie jednego bądź dwóch szpiczasto zakończonych migdałków mózdzku o więcej niż 5 mm poniżej otworu wielkiego, przy czym u dzieci z rozpoznaniem ACM typu I we wczesnym stadium może to być mniej niż 3 mm [2, 4]. Do oceny ich wpuklenia konieczne jest wyznaczenie linii McRae – łączy ona przedni brzeg otworu potylicznego (punkt basion) z tylnym (punkt opisthion) [2].

Typ II – Na jej obraz składają się przepuklina pnia mózgu, wydłużony mózdzek z towarzyszącym obniżeniem migdałków i robaka mózdzku, a przyczynę może stanowić otwarta dystalna dysrafia lub przepuklina oponowo-rdzeniowa [2].

Typ III – Wiadomo, że towarzyszy mu przepuklina oponowo-mózgowa górnej części kręgu szyjnego i okolicy potylicznej, wypadanie mózdzku i wodogłowie [5].

Typ IV – Oryginalnie opisany jako hipoplazja mózdzku bez wgłobienia struktur tylnej jamy do otworu wielkiego związana z obecnością bardzo małej tylnej jamy czaszki. Dostępne publikacje naukowe opisujące malformację Chiariego typu IV nie pokrywają się z opisem zespołu dokonanego przez samego Chiariego. W związku z powyższym ACM typu IV rozważany jest obecnie jako osobna jednostka kliniczna [6, 7].

Postuluje się występowanie innych typów malformacji Chiariego, w tym typy 0, 1.5 oraz 5, co wydaje się kontrowersyjne. Chiari 0 charakteryzuje się jamistością rdzenia

¹ katarz123@gmail.com Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² izabella.ryg@gmail.com Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

bez przepukliny tyłomózgowia, podczas gdy Chiari 1,5 jest uważana za progresję Chiari I z większym obniżeniem migdałków mózdzku i zajęciem pnia mózgu w pewnym stopniu [8]. Chiari V, najcięższy wariant, opisany został jako agenezja mózdzku z zejściem płata potylicznego i przepukliną przez otwór wielki [7].

3. Epidemiologia

Malformacja Chiari I jest najczęstszym typem, którego częstość oceniana jest na 1 na 1000 żywych urodzeń [1] i występuje u około 0,5 do 3,5% ogólnej populacji z niewielką przewagą kobiet (1,3: 1) [9, 10]. Prawdopodobnie dochodzi do niedoszacowania ze względu na fakt, iż wielu chorych manifestuje skąpoobjawową postać choroby, która ponadto często ujawnia się klinicznie dopiero w wieku dorosłym. Badania neuroobrazowe sugerują, że w rzeczywistości ACM I może występować z częstością wynoszącą 1% w populacji pediatrycznej [11]. Typ II pojawia się z częstością 0,44/1000 urodzeń. Suplementacja kwasu foliowego przez kobiety w ciąży znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia malformacji. Typy III i IV malformacji Arnolda–Chiariego występują znacznie rzadziej. Częściej obserwowany jest typ III, jednakże stanowi on około 1–4,5% wszystkich rozpoznanych tego zespołu [2].

4. Etiologia

Sugeruje się istnienie co najmniej kilku teorii dotyczących etiologii zespołu Arnolda–Chiariego, w tym molekularną, hydrodynamiczną i mechaniczną [12].

Niektórzy autorzy podają, że nieprawidłowości w obrębie chromosomów 2, 9, 14 oraz 15 mogą stanowić przyczynę występowania malformacji Chiariego typu I [13, 14]. Mutacja genu NKX2-1 (14q13.3), kodującego białko biorące udział w tworzenie struktur przodomózgowia w trakcie wczesnego stadium embriogenezy, została zidentyfikowana u dziewczynki dotkniętej ACM I [15]. Kolejny gen, którego mutacja może mieć związek z występowaniem zespołu Arnolda–Chiariego jest EPAS1 (2p21). Koduje on czynnik indukowany hipoksją (HIF-2 α), biorący udział w kostnieniu śródrzęstnym i śródbłonkowym [16]. Powyższe mutacje genetyczne skutkują prawdopodobnie upośledzeniem rozwoju mezodermy przyosiowej, w wyniku czego wykształca się mały tylny dół czaszki i otwór wielki, co prowadzi do przemieszczenia migdałków mózdzku przez otwór wielki w malformacjach Chiari I [17]. Ich przemieszczenie może być również efektem pociągania rdzenia kręgowego przez nić końcową w przebiegu jego zakotwiczenia [18].

Wykazuje się również udział mutacji w obrębie chromosomów 1 i 22 jako możliwie indukujących dziedziczną hipoplazję tylnego dołu czaszki [17].

Zespół Arnolda–Chiariego typu I może występować również wtórnie do różnych stanów obejmujących zmiany podstawy czaszki, takie jak: przedwczesne zrośnięcie jednego lub wielu szwów czaszki, dysproporcja czaszkowo-mózgowa, płaskopodstawie, wtórne nieprawidłowości procesu neurulacji czy zaburzenia metaboliczne kości. Ten rodzaj wad rozwojowych może wynikać z podwyższonego ciśnienia w mózgu spowodowanego na przykład wodogłowiem lub guzem [19].

Teoria zaproponowana przez McClone'a i Knepper'a mówi, że przyczyną malformacji Chiari typu II jest otwarta wada cewy nerwowej (przepuklina oponowo-rdzeniowa) [20]. Prowadzi do wycieku lub zmiany kierunku przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego, co skutkuje znaczącym przekroczeniem rezerwy objętościowej komory IV. Nadmierne ciśnienie w jej wnętrzu stanowi bezpośrednią przyczynę hipoplazji tylnego dołu czaszki i przepukliny migdałków mózdzku jeszcze za życia płodowego. Prawdopodobnie jest to

również możliwa przyczyna powstania III typu zespołu Arnoldda-Chiariego. Niedobór kwasu foliowego i mutacje reduktazy metylenotetrahydrofolianu zwiększają ryzyko wad cewy nerwowej, a zatem mogą również predysponować do wystąpienia malformacji Chiari II i III [2].

Etiologia wspomnianych wyżej wariantów ACM pozostaje wciąż przedmiotem dyskusji i nie jest w pełni poznana. Uraz może prowadzić do przepuliny migdałków mózdzku, jednakże w kontekście rozmiaru tylnego dołu czaszki nie odbiegającego od normy, określenie „malformacja Chiari” nie jest poprawne [3].

5. Patofizjologia

Do tej pory zaproponowano wiele teorii wyjaśniających przyczyny powstawania malformacji Arnoldda–Chiariego, jednak żadna z nich nie jest w pełni jasna. Wyróżniono kilka głównych teorii, które przedstawiają próby wyjaśnienia patologii tyłomózgowia widocznych w ACM, mimo to wydaje się, że żadna nieprawidłowość rozwojowa pojedynczo nie wywołuje objawów tego zespołu [3].

Hans Chiari w swojej początkowej teorii przypisał przepuklinę tyłomózgowia wodogłowiu. Teoria głosiła, że ciśnienie śródczaszkowe z powodu wodogłowia i w konsekwencji różnicy ciśnień płynu mózgowo-rdzeniowego w czaszce i rdzeniu kręgowym mogą powodować przepuklinę robaka mózdzku. Model ten nie wyjaśnia jednak kilku cech malformacji Chiari. Od 10% do 20% dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową i ACM nigdy nie rozwija wodogłowia. Co więcej, z badań obrazowania prenatalnego wiadomo, że ACM jest często obecne przed radiograficznym pojawieniem się wodogłowia. Ponadto mały tylny dół czaszki, nisko położony spływ zatok i wysoko „przepuklina” robaka nie są wyjaśnione przez tę teorię [21].

W Chiari typu I główną przyczyną patologii jest wgłobienie migdałków i bezpośredni ucisk struktur neurologicznych w obrębie otworu potylicznego i jego sąsiedztwie, z niedrożnością płynu mózgowo-rdzeniowego i potencjalnie związaną jamistością rdzenia. Ta ostatnia wada rozwojowa, charakteryzująca się powstawaniem cewkowatych jam w rdzeniu kręgowym, zwykle w odcinku szyjnym, z tendencją do rozszerzania się na pozostałe odcinki, jest wykrywalna w 20% do 85% przypadków Chiari I [22].

U pacjentów z występującym Chiari I obserwuje się często słabo rozwinięte kości podstawy czaszki, co skutkuje zmniejszeniem rezerwy objętościowej tylnego dołu i niezdolnością czaszki do pomieszczenia całego mózdzku. W konsekwencji migdałki mózdzku ulegają przemieszczeniu przez otwór wielki [2].

Objętość tylnego dołu czaszki w malformacji Chiariego typu II jest jeszcze bardziej zmniejszona względem typu I. Zbiorniki płynu mózgowo-rdzeniowego są słabo rozwinięte z powodu niedorozwoju komory IV, co jest konsekwencją patologicznych zmian w krążeniu płynu mózgowo-rdzeniowego, a nawet ubytku cewy nerwowej jeszcze podczas życia płodowego. Wszystko to jest źródłem przemieszczenia struktur tyłomózgowia w dół i ich ucisku na otwór wielki czaszki [22].

6. Objawy kliniczne

Objawy związane z zespołem Arnoldda–Chiariego są zróżnicowane. Do najczęściej obserwowanych u tych pacjentów należą bóle głowy i szyi, często związane z zaburzeniami czucia w dermatomie C2. Ból nasila się przy próbie Valsalvy, co ma miejsce przy wykonywaniu czynności takich jak wysiłek fizyczny, kaszel lub kichanie. Stwierdzono,

że ból głowy w ACM I jest spowodowany opadaniem podczas kaszlu migdałków mózdzku, który uciska górne korzenie nerwu szyjnego, [23]. Może być izolowany lub związany z zawrotami głowy, ataksją, osłabieniem kończyn lub drętwieniem [3]. Jednak ból głowy jest często polimorficzny i słabo scharakteryzowany, co wymaga różnicowania np. z chronicznymi bólami głowy, które z kolei mogą występować w przebiegu idiopatycznego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego [24]. Inne z możliwych objawów zespołu Arnolda–Chiarięgo typu I to ucisk pnia mózgu, zespół mózdzkowy czy mielopatia. Kliniczna mielopatia może wynikać z bezpośredniego ucisku górnego rdzenia kręgowego przez przepuklinę migdałków mózdzku lub może być spowodowana obecnością jamistością rdzenia, zgłaszana z częstością między 35 a 75% pacjentów pediatrycznych z Chiari I [25].

Główną różnicą w pediatrycznym obrazie klinicznym między grupami wiekowymi jest częstsze występowanie bezdechu sennego i problemów z karmieniem u młodszych pacjentów: dzieci w wieku poniżej 3 lat miały istotne objawy ze strony jamy ustnej i gardła, podczas gdy u dzieci w wieku powyżej 3 lat częściej występował kaszel i ból głowy i skoliozy [26]. Poza tym objawy kliniczne u dzieci i dorosłych wydają się zbliżone.

Kryteria diagnostyczne bólu głowy przypisanego malformacji Chiari I zostały ustalone w Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Bólu Głowy, wydanie trzecie (ICHD-3, ang. *The International Classification of Headache Disorders – 3*). Kryteria te są dowodem związku przyczynowego wykazany przez co najmniej dwa z następujących trzech kryteriów klinicznych:

- ból głowy rozwinął się w związku czasowym z ACM1 lub doprowadził do jego wykrycia (a), ból głowy ustąpił w ciągu 3 miesięcy po skutecznym leczeniu ACM1 (b), jedno lub oba;
- ból głowy ma jedną lub więcej z następujących trzech cech: wyrażony przez kaszel lub próbę Valsalvy (a), umiejscowiony potylicznie lub podpotylicznie (b), trwający <5 min (c);
- ból głowy jest związany z innymi objawami i/lub objawami klinicznymi dysfunkcji pnia mózgu, mózdzku, dolnego nerwu czaszkowego i/lub odcinka szyjnego rdzenia kręgowego.

Z uwagi na patomechanizmy powstawania malformacji Chiari wyróżnić można 3 główne zespoły objawów przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1. Podział objawów ze względu na patomechanizm w zespole Arnolda–Chiarięgo

| Zespół objawów | Charakterystyka |
|--|---|
| Zespół ucisku na poziomie otworu wielkiego | zaburzenia wszystkich rodzajów czucia i zaburzenia ruchowe (uszkodzenie dróg wewnątrz pnia mózgu); objawy mózdzkowe: zaburzenia równowagi, zaburzenia ruchów precyzyjnych, zawroty głowy; zaburzenia połykania, odkrztuszania (uszkodzenie jąder nerwów czaszkowych wewnątrz pnia mózgu). |
| Zespół centralny rdzenia | rozszczipione zaburzenia czucia- zaburzenia czucia bólu i temperatury z zachowaniem czucia dotyku i czucia proprioceptywnego. |
| Zespół mózdzkowy | ataksja; oczopląs (najczęściej w poziomie); zaburzenia mowy (mowa niewyraźna, przerywana, nierytmiczna – mowa mózdzkowa zwana dyzartią ataktyczną). |

Źródło: [27]

Ze względu na zaangażowanie mózdzku w wyższe funkcje poznawcze, zaobserwowano również, że u pacjentów z zespołem Arnoldda–Chiarięgo mogą wystąpić nieprawidłowości w zakresie funkcjonowania wykonawczego, fluencji słownej, orientacji przestrzennej i przetwarzania pamięci [28].

7. Diagnostyka

Zespół Arnoldda–Chiarięgo, w szczególności typ I, jest często wykrywany przypadkowo w trakcie badania rezonansu magnetycznego, zleconego niejednokrotnie z powodu innych problemów zdrowotnych. Znaczenie zidentyfikowanych zmian zawsze powinno zostać zweryfikowane przez neurologa [29]. Rezonans magnetyczny głowy i kręgosłupa szyjnego jest badaniem z wyboru w ocenie Chiari I. Pozwala na określenie wad anatomicznych oraz ewentualnie współistniejących powikłań takich jak wodogłowie czy jamistość rdzenia. W zależności od rozległości jamistości rdzenia może być konieczne dodatkowe wykonanie rezonansu magnetycznego kręgosłupa piersiowego i/lub lędźwiowego. W przypadku poszerzenia komór można wykonać sekwencje przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego w celu oceny dynamiki przepływu i oceny niedrożności w otworze wielkim [30].

Badanie rezonansu magnetycznego pozwala także na uwidocznienie obniżenia migdałków mózdzku, jak i ich szpiczasty czy wydłużony kształt, zarówno u pacjentów bezobjawowych i z objawami klinicznymi. Występuje korelacja polegająca na tym, że im większy stopień obniżenia migdałków mózdzku, tym większe prawdopodobieństwo, że pacjent jest objawowy [4, 31]. Przyjmuje się, że aby rozpoznać malformację Arnoldda–Chiarięgo obniżeniem jednego lub dwóch, szpiczasto zakończonych migdałków mózdzku musi wynosić więcej niż 5 mm poniżej otworu wielkiego [2]. W przypadku przeciwwskazań lub braku możliwości wykonania MR możliwym jest posłużenie się takimi metodami jak mielografia TK, TK bez kontrastu, RTG czaszki i odcinka szyjnego kręgosłupa [2].

Badania laboratoryjne nie są wykorzystywane do diagnostyki ACM I. Mimo to, wszelkie badania przedoperacyjne wymagają odpowiednich badań wyjściowych, w tym pełnej morfologii krwi, elektrolitów i metabolitów; wraz z radiogramem klatki piersiowej i elektrokardiogramem (EKG) [32].

Ultrasonografia płodu, często wykonywana podczas badania anatomii drugiego trymestru ciąży, ujawnia typowe cechy obrazowe malformacji typu Chiari II i III. Jednym z klasycznych wyników obrazowania ultrasonograficznego jest objaw cytryny na przedniej części czaszki, z utratą normalnej wypukłej krzywizny i spłaszczeniem lub wygięciem do wewnątrz/wypukłością, co daje kształt podobny do cytryny [33]. Natomiast ubytek kręgosłupa, który jest przyczyną przepukliny oponowo-rdzeniowej, wytwarza podciśnienie działające na mózg, w którym z kolei dochodzi do przesunięcia tyłomózgowia do kanału kręgowego. Powoduje to wydłużenie i zniekształcenie mózdzku, który przybiera kształt banana – tak zwany „objaw banana”, charakterystyczny dla malformacji Chiari II typu [34, 35].

8. Leczenie

Ponieważ nie ma jasnych wytycznych i ścisłego algorytmu postępowania w leczeniu zespołu Arnoldda–Chiarięgo, przyjmuje się strategię łączącą postępowanie zachowawcze i chirurgiczne, w zależności od stanu klinicznego pacjenta [2]. Leczenie farmakologiczne

sprowadza się jedynie do leczenia objawowego – stosowane są leki zwiotczające mięśnie, NLPZ na bóle głowy i szyi, czy kołnierze wspierające odcinek szyjny kręgosłupa [2].

Leczenie chirurgiczne stosowane jest u pacjentów prezentujących ciężką postać choroby, którym nasilenie objawów uniemożliwia normalne funkcjonowanie. Jego celem jest przywrócenie przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego przez połączenie czaszkowo-kręgosłupowe i zmniejszenie nacisku na mózdzek i tyłomózgowie poprzez dekompresję tylnego dołu mózgu [36, 37].

Tylko w niektórych przypadkach konieczne jest wykonanie resekcji ektopowych migdałków mózdzku, jeśli są one na tyle obszerne, że uniemożliwiają odpowiednią dekompresję. Po udanej operacji następuje rekonstrukcja zbiornika wielkiego i przywrócenie przepływu płynu rdzeniowego przez otwór wielki. Stopień ryzyka zabiegu jest względnie niski [38].

W rzadkich przypadkach, jeśli podłożem malformacji Chiari typu 1 jest niestabilność szczytowo-osiowa, konieczna może okazać się interwencja stabilizująca w obrębie szyi [39]. W wyjątkowych przypadkach może być ona uzupełniona przednią dekompresją rdzenia przedłużonego z dostępu transoralnego [40].

U chorych z typowymi objawami i obrazem radiologicznym wyniki leczenia chirurgicznego są zazwyczaj dobre, u 73% pacjentów nastąpiła poprawa w okresie krótszym niż 1 rok po operacji, a u 79% w okresie od 1 do 3 lat obserwacji [41]. Dokładna kwalifikacja pacjentów do operacji jest niezbędnym elementem. Pacjentów należy poinformować, że ustąpienie objawów po operacji może zająć dużo czasu. Po operacji możliwe jest utrzymywanie się nudności i zawrotów głowy oraz bóli mięśniowych szyi w wyniku chirurgicznego dostępu do otworu wielkiego [38].

Najczęstszymi powikłaniami pooperacyjnymi są wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego i tworzenie się przepukliny oponowej [42, 7]. Może okazać się konieczna operacja rewizyjna lub wstawienie zastawki [43]. Inne powikłania obejmują aseptyczne i bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, uszkodzenie tętnicy kręgosłupowej i powstawanie krwiaka zewnątrzoponowego [7].

W zestawieniu ze sobą bezpieczeństwa poszczególnych metod chirurgicznych, w analizie retrospektywnej Farber i wsp. stwierdzili, że zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych występowało zwłaszcza w przypadku odbarczenia i duraplastyki wykonywanej przy użyciu heteroprzeszczepu w porównaniu z metodą alloprzeszczepu [42].

9. Podsumowanie

Zespół Arnolda–Chiarięo bywa często wykrywany przypadkowo podczas badania rezonansu magnetycznego. Chorzy wymagają objęcia specjalistyczną, interdyscyplinarną opieką zespołu neurologów, pediatrów i w razie wskazań kwalifikacji do operacji neurochirurgicznej. Wykonany zabieg z dużą skutecznością poprawia jakość życia pacjentów.

Literatura

1. Kular S., Cascella M., *Chiari I Malformation*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 16.01.2021.
2. Hidalgo J.A., Tork C.A., Varacallo M., *Arnold Chiari Malformation*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 04.06.2021.
3. Mancarella C., Delfini R., Landi A., *Chiari Malformations*, Acta Neurochir Suppl, 125, 2019, s. 89-95.

4. Elster A.D., Chen M.Y., *Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal*, Radiology, 183(2), 1992, s. 347-353.
5. Cama A., Tortori-Donati P., Piatelli G.L., Fondelli M.P., Andreussi L., *Chiari complex in children: neuroradiological diagnosis, neurosurgical treatment and proposal of a new classification (312 cases)*, Eur J Pediatr Surg, 5(1), 1995, s. 35-38.
6. Arora R., *Imaging spectrum of cerebellar pathologies: a pictorial essay*, Pol J Radiol, 80, 2015, s. 142-150.
7. Tubbs, R.S., Demerdash, A., Vahedi, P., *Chiari IV malformation: correcting an over one century long historical error*, Childs Nerv Syst, 32, 2016, s. 1175-1179.
8. Iskandar B.J., Hedlund G.L., Grabb P.A., Oakes W.J., *The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression*, J Neurosurg, 89(2), 1998, s. 212-216.
9. Arnautovic A., Splavski B., Boop F.A., Arnautovic K.I., *Pediatric and adult Chiari malformation Type I surgical series 1965-2013: a review of demographics, operative treatment, and outcomes*, J Neurosurg Pediatr, 15(2), 2015, s. 161-177.
10. Langridge B., Phillips E., Choi D., *Chiari Malformation Type I: A Systematic Review of Natural History and Conservative Management*, World Neurosurg, 104, 2017, s. 213-219.
11. Pertl B., Eder S., Stern C., Verheyen S., *The Fetal Posterior Fossa on Prenatal Ultrasound Imaging: Normal Longitudinal Development and Posterior Fossa Anomalies*, Ultraschall Med, 40(6), 2019, s. 692-721.
12. Giammattei L., Borsotti F., Parker F., Messerer M., *Chiari I malformation: surgical technique, indications and limits*, Acta Neurochir (Wien), 160(1), 2018, s. 213-217.
13. Speer M.C., George T.M., Enterline D.S., Franklin A., Wolpert C.M., Milhorat T.H., *A genetic hypothesis for Chiari I malformation with or without syringomyelia*, Neurosurg Focus, 15;8(3):E12, 2000.
14. Abbott D., Brockmeyer D., Neklason D.W., Teerlink C., Cannon-Albright L.A., *Population-based description of familial clustering of Chiari malformation Type I*, J Neurosurg, 128(2), 2018, s. 460-465.
15. Gonçalves D., Lourenço L., Guardiano M., Castro-Correia C., Sampaio M., Leão M., *Chiari Malformation Type I in a Patient with a Novel NKX2-1 Mutation*, J Pediatr Neurosci, 14(3), 2019, s. 169-172.
16. Rosenblum J.S., Maggio D., Pang Y., Nazari M.A., Gonzales M.K., Lechan R.M., Smirniotopoulos J.G., Zhuang Z., Pacak K., Heiss J.D., *Chiari Malformation Type I in EPAS1-Associated Syndrome*, Int J Mol Sci, 20(11), 2019.
17. Milhorat T.H., Bolognese P.A., Nishikawa M., McDonnell N.B., Francomano C.A., *Syndrome of occipitoatlantoaxial hypermobility, cranial settling, and chiari malformation type I in patients with hereditary disorders of connective tissue*, J Neurosurg Spine, 7(6), 2007, s. 601-609.
18. Yan H., Han X., Jin M., Liu Z., Xie D., Sha S., Qiu Y., Zhu Z., *Morphometric features of posterior cranial fossa are different between Chiari I malformation with and without syringomyelia*, Eur Spine J, 25(7), 2016, s. 2202-2209.
19. Hentati A., Badri M., Bahri K., Zammel I., *Acquired Chiari I malformation due to lumboperitoneal shunt: A case report and review of literature*, Surg Neurol Int, 10, 2019, s. 78.
20. McLone D.G., Knepper P.A., *The cause of Chiari II malformation: a unified theory*, Pediatr Neurosci, 15(1), 1989, s. 1-12.
21. Chiari H., *Über Veränderungen des Kleinhirns, der Pons und der Medulla oblongata infolge von congenitaler Hydrocephalie des Grosshirn*, Denkschr Akad Wiss Wien, 63, 1895, s. 71-115.
22. Dlouhy B.J., Dawson J.D., Menezes A.H., *Intradural pathology and pathophysiology associated with Chiari I malformation in children and adults with and without syringomyelia*, J Neurosurg Pediatr, 20(6), 2017, s. 526-541.

23. Pascual J., Oterino A., Berciano J., *Headache in type I Chiari malformation*, *Neurology*, 42, 1992, s. 1519-1521.
24. McGirt M., Nimjee S., Floyd J., Bulsara K., George T., *Correlation of cerebrospinal fluid flow dynamics and headache in Chiari I malformation*, *Neurosurgery*, 56(4), 2005, s. 716-721.
25. Attenello F.J., McGirt M.J., Gathinji M., *Outcome of Chiari-associated syringomyelia after hindbrain decompression in children: analysis of 49 consecutive cases*, *Neurosurgery*, 62(6), 2008, s. 1307-1313.
26. Greenlee J.D., Donovan K.A., Hasan D.M., *Pediatrics*, 110(6), 2001 s. 1212-1219.
27. Ciaramitaro P., Ferraris M., Massaro F., *Clinical diagnosis – part I: what is really caused by Chiari I*, *Childs Nerv Syst*, 35, 2019, s. 1673-1679.
28. García M., Lázaro E., López-Paz J., Martínez O., Pérez M., Berrocoso S., Al-Rashaida M., Amayra I., *Cognitive Functioning in Chiari Malformation Type I Without Posterior Fossa Surgery*, *Cerebellum*, 17(5), 2018, s. 564-574.
29. Greitz D. *Unraveling the riddle of syringomyelia*, *Neurosurg Rev*, 29, 2006, s. 251-263.
30. McVige J., Leonardo J., *Neuroimaging and the clinical manifestations of Chiari Malformation Type I (CMI)*, *Curr Pain Headache Rep*, 19(6), 2015, s. 18.
31. Aboulez A., Sartor K., Geyer C., Gado M., *Position of cerebellar tonsils in the normal population and in patients with Chiari malformation: a quantitative approach with MR imaging*, *J Comput Assist Tomogr*, 9(6), 1985 s. 1033-1036.
32. Iruretagoyena J.I., Trampe B., Shah D., *Prenatal diagnosis of Chiari malformation with syringomyelia in the second trimester*, *J Matern Fetal Neonatal Med*, 23(2), 2010, s. 184-186.
33. Thomas M., *The lemon sign*, *Radiology*, 228(1), 2003, s. 206-207.
34. Chasen S.T., Kalish R.B., *Can early ultrasound reduce the gestational age at abortion for fetal anomalies?*, *Contraception*, 87(1), 2013, s. 63-66.
35. Nicolaides K.H., Campbell S., Gabbe S.G., Guidetti R., *Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs*, *Lancet*, 12;2(8498), 1986, s. 72-74.
36. Lin W., Duan G., Xie J., Shao J., Wang Z., Jiao B., *Comparison of Results Between Posterior Fossa Decompression with and without Duraplasty for the Surgical Treatment of Chiari Malformation Type I: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *World Neurosurg*, 110, 2018, s. 460-475.
37. Giammattei L., Borsotti F., Parker F., Messerer M., *Chiari I malformation: surgical technique, indications and limits*, *Acta Neurochir (Wien)*, 160(1), 2018, s. 213-217.
38. Frič R., Ringstad G., Eide P., *Chiari malformation type I – diagnosis and treatment*, *Journal of the Norwegian Medical Association*, 139(10), 2019.
39. Klekamp J., *Chiari I malformation with and without basilar invagination: a comparative study*, *Neurosurg Focus* 38, 2015, s. 12.
40. Menezes A.H., *Craniovertebral junction abnormalities with hindbrain herniation and syringomyelia: regression of syringomyelia after removal of ventral craniovertebral junction compression*, *J Neurosurg*, 116, 2012, s. 301-309.
41. Greenberg J.K., Yarbrough C.K., Radmanesh A., Godzik J., Yu M., Jeffe D.B., Smyth M.D., Park T.S., Piccirillo J.F., Limbrick D.D., *The Chiari Severity Index: a preoperative grading system for Chiari malformation type I*, *Neurosurgery*, 76(3), 2015, s. 279-285.
42. Rocque B.G., Oakes W.J., *Surgical Treatment of Chiari I Malformation*, *Neurosurg Clin N Am*, 26(4), 2015, s. 527-531.
43. Lei Z.W., Wu S.Q., Zhang Z., Han Y., Wang J.W., Li F., Shu K., *Clinical Characteristics, Imaging Findings and Surgical Outcomes of Chiari Malformation Type I in Pediatric and Adult Patients*, *Curr Med Sci*, 38(2), 2018, s. 289-295.

Zespół Arnolda–Chiariego – rzadkie zaburzenie rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego: obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie

Streszczenie

Zespół Arnolda–Chiariego jest rzadko występującą wadą wrodzoną powstałą przez pierwotne zaburzenia rozwojowe, które pojawiają się na etapie okresu zarodkowego i prowadzą do deformacji podstawy czaszki. Skutkuje to przemieszczeniem struktur tyłomózgowia w kierunku kanału kręgowego. Częstość występowania zespołu oceniana jest na 1 przypadek na około 1000 urodzeń. Ze względu na morfologię i ciężkość wad anatomicznych aktualnie można wyróżnić sześć typów ACM, z pośród których najczęściej występuje typ 1 i 2. Do objawów malformacji Chiariego zaliczyć można bóle głowy oraz szyi, zawroty głowy, zaburzenia koordynacji ruchowej, bradykardię zatokową, oczopląs i wiele innych. Nierzadko zdarzają się pacjenci bezobjawowi z przypadkowo wykrytą zmianą. Rozpoznanie ACM polega na stwierdzeniu charakterystycznych cech morfologicznych ukazanych w badaniu rezonansu magnetycznego. Podstawą leczenia zespołu Arnolda–Chiariego, u chorych ze znaczym nasileniem objawów, jest operacja neurochirurgiczna prowadząca do odbarczenia uciśniętych struktur. Pacjent, u którego rozpoznano schorzenie, wymaga kontroli lekarskiej przez całe życie. Niniejsza praca przeglądowa ma na celu przybliżenie tematyki zespołu Arnolda–Chiariego, z uwzględnieniem etiologii, obrazu klinicznego, diagnostyki oraz stosowanego leczenia.

Słowa kluczowe: zespół Arnolda–Chiariego, mózdzek, wodogłowie, przepuklina oponowo-rdzeniowa

Arnold–Chiari syndrome – a rare developmental disorder of the central nervous system: clinical picture, diagnosis, treatment

Abstract

Arnold–Chiari syndrome is a rare congenital defect caused by a primary developmental disorder that occurs at the embryonic period stage and leads to a deformation of the skull base. It results in displacement of the structures of the posterior cranium toward the spinal canal. The incidence of the syndrome is estimated at 1 case per approximately 1,000 births. Due to the morphology and severity of the anatomical defects, six types of ACM can currently be distinguished, among which types 1 and 2 are the most common. Symptoms of Chiari malformation include headaches and neck pain, dizziness, impaired motor coordination, sinus bradycardia, nystagmus and many others. It is not uncommon to find asymptomatic patients with an incidentally detected lesion. The diagnosis of ACM is based on the characteristic morphological features shown on magnetic resonance imaging. The mainstay of treatment of Arnold–Chiari syndrome, in patients with significant severity of symptoms, is neurosurgery leading to decompression of the compressed structures. A patient diagnosed with the condition requires lifelong medical follow-up. This review paper aims to introduce the subject of Arnold–Chiari syndrome, including etiology, clinical presentation, diagnosis and treatment used.

Keywords: Arnold–Chiari syndrome, cerebellum, hydrocephalus, meningospinal hernia

Toczeń rumieniowaty układuwy: patogeneza i wczesna profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowych

1. Wprowadzenie

Toczeń rumieniowaty układuwy (ang. *Systemic Lupus Erythematosus*, SLE) jest wieloukładową autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej występującą głównie u kobiet. SLE charakteryzuje się zmiennością przebiegu klinicznego pod postacią naprzemiennych okresów remisji i zaostrzeń choroby. SLE charakteryzuje wielonarządowe zajęcie, co wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością ogólną w stosunku do populacji ogólnej. SLE związane jest ponadto ze znacznie zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym w stosunku do populacji ogólnej, a częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych (ang. *Cardiovascular diseases*, CVDs) określa się na ok. 10% i występują 6-krotnie częściej niż w populacji ogólnej [1]. Pacjenci z SLE mają 15-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia miażdżycy oraz 4-krotnie wyższe ryzyko zawału serca niż populacja ogólna. Pierwszy szczyt śmiertelności związany jest z rozpoznaniem i aktywnością choroby i występuje w pierwszych 3 latach od postawienia diagnozy, natomiast drugi od 4 do 20 lat od rozpoznania i związany jest powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Średni wiek, w którym występują choroby układu krążenia dla SLE to 49 lat, gdzie w przypadku populacji ogólnej to 69 lat [2]. Mimo, że obserwuje się istotny postęp leczenia SLE w ostatnich dziesięcioleciach to względne ryzyko śmiertelności pozostaje nadal na wysokim poziomie.

Czynniki związane z większym ryzykiem CVDs w SLE obejmują: starszy wiek w momencie rozpoznania, progresję choroby, czas trwania choroby, czas i dawkę stosowanych glikokortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych czy też hipercholesterolemia i okres pomenopauzalny [3-7]. Przewlekłe przyjmowanie glikokortykosteroidów, nawet w małych dawkach może nasilać procesy prowadzące do uszkodzenia śródbłonna, a leki immunomodulujące, zwłaszcza hydroksychlorochina, mogą wykazywać działanie przeciwmiażdżycowe [8].

Przyspieszona miażdżycza związana jest z zwiększoną ekspresją cytokin prozapalnych, mediatorów prozakrzepowych, produktów stresu oksydacyjnego i nieprawidłowego napięcia ściany naczynia. Należy zwrócić uwagę, że diagnoza SLE wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem obecności subklinicznej miażdżycy oraz stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju CVDs [9, 10].

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

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

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

⁴ beata.morawiec@sum.edu.pl, II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <http://kardiologia.zabrze.sum.edu.pl/>.

Celem niniejszej pracy był przegląd najnowszej literatury oraz przedstawienie najistotniejszych doniesień na temat powikłań sercowo-naczyniowych oraz ich patogenezę i wczesnej profilaktyki CVDs w SLE. Przegląd literatury został przeprowadzony w oparciu o publikacje indeksowane w bazach PubMed oraz ClinicalKey.

2. Patogeneza

Patogeneza SLE nadal pozostaje nieznana, doszukuje się wpływu wielu czynników, w tym środowiskowych czy epigenetycznych. W przypadku CVDs etiologia jest złożona, oprócz tradycyjnych czynników ryzyka, na proces aterogenezy wpływ mają również czynniki genetyczne oraz mechanizmy biorące udział w powstaniu przewlekłego stanu zapalnego oraz uszkodzenia śródbłonka naczyniowego.

Dysfunkcja śródbłonka charakteryzuje się utratą funkcji rozszerzającej naczynia, co związane jest z przewlekłym stanem zapalnym i aktywnością prozakrzepową, które są istotnymi czynnikami w patogenezie miażdżycy i stanowią tym samym ryzyko CVDs. Zaburzenia funkcji śródbłonka przebiega w kilku etapach, w pierwszym dochodzi do aktywacji komórek śródbłonka przez proces zapalny, następnie do przemieszczenia leukocytów do części podśródbłonkowej, które powodują wzrost adhezji cząsteczek, lipoprotein o niskiej gęstości. Dochodzi do utleniania lipoproteiny o niskiej gęstości oraz odkładania, z następczym wzmaganiem stanu zapalnego i tworzeniem blaszki miażdżycowej [11].

Uszkodzenie śródbłonka związane jest adhezją utlenionej lipoproteiny o niskiej gęstości, obecnością czynników prozapalnych (Interleukiny-6, Interleukiny-17A, limfocytów B2, Interferonu- α (INF- α), zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych (ang. *Neutrophil extracellular traps*, NETs), metaloproteinaz macierzy śródbłonka (ang. *The matrix metalloproteinases*, MMP)). NETs mogą powodować degradację kadheryny śródbłonka naczyniowego przez elastazę neutrofilową, z następczym powstawaniem betakateniny, która wykazuje działanie profibrotyczne oraz mogą promować wydzielanie INF- α przez komórki dendrytyczne. INF- α może uszkadzać komórki progenitorowe śródbłonka, prowadząc do dysfunkcji śródbłonka, zaburzać funkcję płytek krwi przez ich aktywację oraz wpływać na wytwarzanie tlenku azotu (NO) poprzez transkrypcję ekspresji śródbłonkowej syntazy NO. Aktywowane płytki krwi mogą promować procesy prozapalne w komórkach śródbłonka za pośrednictwem interleukiny-1 β . Aktywacja metaloproteinazy macierzy śródbłonka 2 (ang. *The matrix metalloproteinase-2*, MMP-2) zwiększa apoptozę komórek śródbłonka. Limfocyty T również gromadzą się w blaszce miażdżycowej, gdzie syntetyzują mediatory prozapalne, takie, jak iFN- γ .

Za dysfunkcje śródbłonka odpowiadają również przeciwciała, w tym przeciwciała przeciwko komórkom śródbłonka, przeciwciała antyfosfolipidowe, przeciwciała antykardiolipinowe, przeciwciała przeciw beta-2-glikoproteinie (ang. *Anti-beta2-glycoprotein I antibodies*, anty-b2GP1) oraz antykoagulant toczeniowy, które mogą prowadzić do uszkodzenia śródbłonka oraz biorą udział w procesie prozakrzepowym. Przeciwciała anty-b2GP1 zwiększają ekspresję cząsteczek komórek adhezyjnych, takich jak E-selektyna, pierwszej cząstki adhezyjnej śródbłonka naczyniowego (ang. *Vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1), międzykomórkowej molekuly adhezyjnej-1 (ang. *Intercellular Adhesion Molecule 1*, ICAM-1). Dodatkowo przeciwciała anty-b2GP1 z reaktywnymi formami tlenu biorą udział w tworzeniu kompleksów z utlenioną lipoproteiną o niskiej gęstości (oxLDL) i ułatwiają w ten sposób tworzenie komórek piankowatych. Przeciw-

ciała anty-b2GPI hamują z kolei aktywność czynnika von Willebranda, zwiększając ryzyko prozakrzepowe. Przeciwciała anty-dsDNA są związane z dysfunkcją śródbłonka i przyspieszoną miażdżycą, poprzez nieprawidłową aktywację komórek, w szczególności monocytów i neutrofilów, indukując NETs w neutrofilach, apoptozę w monocytach i wpływ na powstanie stanu zapalnego. Przeciwciała przeciw komórkom śródbłonka (ang. *Anty-endothelial cell antibodies*, AECA) występują w SLE z częstością od 15 do 88% i są związane z zapaleniem naczyń, indukują uwalnianie czynników prozapalnych (takich jak: E-selektyna, ICAM-1, VCAM-1, cytokiny (IL-1, IL-6, IL-8) i chemokiny MCP-1 (ang. *Monocyte Chemoattractant Protein-1*) i cząsteczek adhezyjnych poprzez aktywację szlaku NF- κ B. Autoprzeciwciała IgG przeciwko lipoproteinie o wysokiej gęstości i apolipoproteinie A-I powodują destabilizację blaszki miażdżycowej przez modyfikację mieloperoksydazy w neutrofilach [12].

Dodatkowo obecność aktywowanego składnika dopełniacza C4d w śródbłonku, może powodować progresję blaszki miażdżycowej w SLE. Upośledzenie procesów naprawczych śródbłonka również przyczynia się do przyspieszonej miażdżycy. W przypadku chorób naczyniowych istotny związek stanowi aktywacja genu czynnika transkrypcyjnego 4 (ang. *The signal transducer and activator of transcription 4*, STAT4) [3, 13].

3. Epidemiologia

SLE jest rzadką chorobą, a częstość występowania szacuje się od 0,3/100 000 do 23,2/100 000 osobolat, najwyższy współczynnik dotyczył Ameryki Północnej, a najniższy Europy. Kobiety stanowią 90% pacjentów w SLE. Głównymi przyczynami zwiększonej śmiertelności są uszkodzenie nerek, najczęściej pod postacią toczniowego zapalenia nerek i jego powikłania, choroby układu krążenia i infekcje [14]. Wśród kobiet w średnim wieku od 44 do 50 lat wzrost ryzyka zawału mięśnia sercowego jest 50-krotnie większy niż w stosunku do grupy w tym samym wieku i płci, a ogólne ryzyko choroby wieńcowej jest ponad siedmiokrotnie wyższe w SLE. W pierwszym roku od postawienia diagnozy SLE chorzy mają nawet sześciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego i na podobnie wysokim poziomie utrzymuje się przez pierwsze pięć lat od rozpoznania [15].

Pomimo poprawy w zakresie rozpoznania, wprowadzenia nowych leków do terapii, intensyfikacji leczenia, ogólna śmiertelność SLE zmniejszała się o niecałe 3% rocznie, od 1999 do 2013 roku, mimo to ogólne wskaźniki śmiertelności pozostają bardzo wysokie. SLE stanowiło jedną z 20 najczęstszych przyczyn zgonów kobiet w wieku 50-64 lata w latach 2000-2015 [16-18]. Częstość występowania oraz śmiertelność z powodu chorób układu krążenia zostały podsumowane w tabeli numer 1 [14, 15, 17, 19].

Tabela 1. Częstość występowania i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia w SLE

| Jednostka chorobowa | Częstość występowania [%] | Śmiertelność [%] | Częstość występowania w stosunku do populacji ogólnej |
|---------------------------------|---------------------------|------------------|---|
| Choroby układu krążenia | 25-30 | 21-39 | 3-6:1 |
| Nadciśnienie tętnicze | 70 | b/d ¹ | b/d ¹ |
| Zapalenie mięśnia sercowego | 0,4-16 (do 25) | 20 | 0,3:0,08 |
| Zapalenie osierdzia i wsierdzia | 20-50 | b/d ¹ | b/d ¹ |

| | | | |
|------------------------------|-----------------------------|------------------|---------------------------|
| Zaburzenia rytmu serca | 15 do 96 (średnio 34-70) | b/d ¹ | 8:1 |
| Choroba wieńcowa | 30 | 30 | 3-50:1 (średnio 3-4:1) |
| Niewydolność serca | 10 | 25 | 3:1 (do 7:1) |
| Tętnicze nadciśnienie płucne | 1 do 14 (do prawie 18) | 25-50 | b/d ¹ |
| Zaburzenia zastawek serca | 16-44 | b/d ¹ | b/d ¹ |

Źródło: Opracowanie własne. ¹b/d – brak danych.

4. Choroby sercowo-naczyniowe

W ciągu pierwszego roku od postawienia diagnozy SLE chorzy mają znacznie zwiększone ryzyko CVDs. Progresa miażdżycy związana jest z wieloczynnikową patogenezą w tym: obecnością przeciwciał, zaburzeniami metabolizmu lipoprotein, które wraz z tradycyjnymi czynnikami ryzyka CVDs mogą być przyczyną procesów zapalnych i dysfunkcji śródbłonna naczyniowego.

Głównymi tradycyjnymi czynnikami ryzyka związanymi z CVDs w SLE są starszy wiek, nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny i wysokie stężenie cholesterolu w surowicy krwi [11, 20, 21].

U pacjentów z SLE w związku z przewlekłym stanem zapalnym i zaburzeniami układu immunologicznego, procesy te mogą prowadzić do zajęcia zastawek serca, zapalenia mięśnia sercowego, zwłóknienia mięśnia sercowego, zapalenia osierdzia, miażdżycy i jej powikłań oraz zmian zakrzepowo-zatorowych, prowadząc nieuchronnie do choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności serca. Badania chorych podczas sekcji zwłok wykazały, że zajęcie mięśnia sercowego występuje u prawie 50% pacjentów z SLE, a tylko około 10% chorych było klinicznie zdiagnozowanych [22].

4.1. Nadciśnienie tętnicze (ang. *arterial hypertension*, HA)

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych CVDs w SLE. Jest głównym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności serca. HA prowadzi do progresji miażdżycy związanym z pośrednim uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego, zwiększając przepuszczalność dla utlenionych lipoprotein o małej gęstości do błony wewnętrznej i zwiększając adhezję monocytów. W SLE, nadciśnienie tętnicze może być też związane z toczniowym zapaleniem nerek. HA stanowi również wskaźnik sztywności tętnic, które wiąże się z obecnością subklinicznej miażdżycy [18, 23].

4.2. Zapalenie mięśnia sercowego

Zapalenie mięśnia sercowego w SLE jest rzadką, ale potencjalnie ciężką manifestacją, objawia się bólem w klatce piersiowej, niewydolnością serca, arytmiami, a w niektórych przypadkach nawet nagłym zgonem sercowym. Toczniowe zapalenie mięśnia sercowego występuje u 0,4-16% pacjentów SLE. Śmiertelność wynosi około 20% [24].

4.3. Zapalenie osierdzia i wsierdzia

Zapalenie osierdzia jest jednym z najczęstszych powikłań kardiologicznych w SLE. Częstość występowania szacuje się na 20–50% w ciągu całego życia tych pacjentów. Najczęstszą postacią jest wysiękowe zapalenie osierdzia. Wśród najcięższych objawów można wymienić tamponadę serca, której patogenezą w SLE związana jest niskim poziomem składników dopełniacza [25].

Zapalenie wsierdzia Libmana-Sacksa w SLE w większości przypadków przebiega bezobjawowo. Jest częstym powikłaniem CVDs w toczeniu rumieniowatym układowym i może być przyczyną wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W wegetacjach obecnych na zastawkach serca odkładają się immunoglobuliny IgG, IgM i IgA, przeciwciała przeciwko kardiolinie i składniki dopełniacza C1q, C3 i C4 [26, 27].

4.4. Zaburzenia rytmu serca

W SLE zaburzenia rytmu serca są częstym problemem CVDs, do najczęstszych zaburzeń należą: tachykardia zatokowa, migotanie przedsionków i dodatkowe pobudzenia nadkomorowe. Zaburzenia rytmu mogą dotyczyć nawet 85% pacjentów z SLE. Obserwuje się wydłużenie odstępu QT do 15% przypadków wszystkich zaburzeń rytmu. SLE związane jest zwiększonym ryzykiem migotania przedsionków od 85% do nawet 96%. Obecność przeciwciał przeciwjądrowych anty-SS-B (La) oraz anty-SS-A (Ro) mogą być związane z uszkodzeniem układu bódźco-przewodzącego [7, 28].

4.5. Choroba wieńcowa

Choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą przyczyną śmierci w SLE, szacuje się, że odpowiada za prawie 30% zgonów. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego szacuje, że jest 2-3 razy wyższa niż w populacji ogólnej, a średnio występuje o 7 lat wcześniej niż w grupie w dopasowanej do płci i wieku [11, 29]. Wśród kobiet przed menopauzą w wieku od 35 do 44 lat częstość zawału mięśnia sercowego jest bardzo wysokie, jedno badanie wykazało nawet 50-krotny wzrost zachorowania w tym przedziale wiekowym [7, 13].

Patogeneza choroby wieńcowej jest wieloczynnikowa, oprócz tradycyjnych czynników ryzyka, występują również przewlekły stan zapalny, obecność przeciwciał i przewlekła terapia glikokortykosteroidami [30]. W przypadku starszych pacjentów głównymi czynnikami ryzyka są: wiek, tradycyjne czynniki CVDs, wyższa punktacja w skali SLEDAI-2K, hiperurykemia i stosowanie glikokortykosteroidów. U młodszych pacjentów natomiast czynnikami ryzyka są: tradycyjne czynniki CVDs oraz obecność przeciwciał antyfosfolipidowych. W przypadku stosowania glikokortykosteroidów częstość występowania choroby wieńcowej wzrasta o około 25% i występuje 5-razy częściej w SLE [31]. Niedokrwienie mięśnia sercowego wśród pacjentów z SLE związane jest głównie z dysfunkcją mikronaczyniową z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym, a nie jakby się wydawało tylko z miażdżycą [20].

Potencjalne wyższe ryzyko choroby wieńcowej może być związane z obecnością choroby autoimmunologicznej, wykazano zwiększenie narastania miażdżycy w tętnicach wieńcowych w reumatoidalnym zapaleniu stawów [32]. Obecność blaszek miażdżycowych wiązała się z zwiększoną aktywnością choroby obserwowano [29]. W obserwacji grupy badawczej po przeszłokornej angioplastyce wieńcowej zarówno dla stabilnej choroby wieńcowej, jak i ostrych zespołów wieńcowych, nie było różnicy w śmiertelności, ale pacjenci z chorobą tkanki łącznej byli związani ze wzrostem ryzyka ostrego uszkodzenia nerek i przedłużenia hospitalizacji [33]. SLE może stanowić niezależny czynnik wewnątrzszpitalnego zgonu po przeszłokornej angioplastyce wieńcowej, powtórnej rewaskularyzacji i niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych [33, 34].

4.6. Niewydolność serca (ang. *Heart Failure*, HF)

Częstość występowania niewydolności serca (HF) szacowana jest na ponad 10% i występuje 3 razy częściej niż w populacji ogólnej. Patogeneza związana z chorobą wieńcową dotyczy tylko około 1/5 przypadków. Do czynników ryzyka HF należą aktywna choroba, inne powikłania sercowo-naczyniowe (w tym: zapalenie naczyń, zaburzenia przewodzenia, arytmie lub zapalenie mięśnia sercowego), stosowanie przewlekłe leków o potencjalnym wpływie na mięsień sercowy (tj. glikokortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, hydroksychlorochiny).

Przewlekły stan zapalny prowadzi do kardiomiopatii niedokrwiennej i następnie może być przyczyną zapalenia mięśnia sercowego, które prowadzi nieuchronnie do HF. Czas trwania choroby koreluje istotnie z zaburzeniem funkcji rozkurczowej lewej komory SLE. Subkliniczna dysfunkcja lewej komory może występować przy prawidłowej frakcji wyrzutowej [26, 35].

4.7. Tętnicze nadciśnienie płucne (PHT)

Pierwszymi objawami w tętnicznym nadciśnieniu płucnym są postępujące pogorszenie tolerancji wysiłku, duszność, przewlekłe zmęczenie. Do czynników przyczyniających się do rozwoju i progresji PHT należy zapalenie opłucnej lub osierdzia, obecność przeciwciał przeciw rybonukleoproteinie (anty-RNP), przeciwciał antyfosfolipidowych, śródmiąższowa choroba płuc i choroba naczyń obwodowych. Częstość występowania tego schorzenia w SLE określa się na 1 do 14%, a nawet prawie 18%. Obecność przeciwciał anty-RNP wiąże się z gorszym rokowaniem PHT [24, 36, 37]. W jednym badaniu terapia immunosupresyjna cyklofosfamidem i prednizolonem w SLE wykazała dobrą odpowiedź kliniczną u 50% pacjentów, ale oceną objęta była bardzo niewielka grupa badacza. W jednym badaniu kohortowym ukazano wyższy odsetek przeżycia pacjentów leczonych hydroksychlorochiną [38, 39].

5. Terapia

Stosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z nawet 60-80% większym ryzykiem CVDs niż w populacji ogólnej [3]. W przypadku stosowania prednizolonu w dawce >10 mg/dzień wskaźnik śmiertelności istotnie wzrastał. Należy również pamiętać, że glikokortykosteroidy zwiększają ryzyko CVDs, przez wpływ na modyfikowalne czynniki ryzyka takie jak: hiperglikemia, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i obecność otyłości czy zespołu metabolicznego [40, 41].

Hydroksychlorochina, mimo, że ma potencjalne działanie zmniejszające ryzyko CVDs, była również związana z działaniami niepożądanymi, takimi jak zaburzenia przewodzenia i kardiomiopatii. Aczkolwiek opisywano, również potencjalne działanie zmniejszające ryzyko wystąpienia migotania przedsionków [42-44].

Azatiopryna wykazywała związek z dysfunkcją naczyń obwodowych, obecnością blaszki miażdżycowej i zwiększonym ryzykiem CVDs [45].

Talidomid, który może być stosowany w toczeniu skórny, wykazuje powikłania CVDs w postaci wzrostu ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza u pacjentów onkologicznych [41, 46].

6. Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia

W SLE należy, dokładnie ocenić tradycyjne czynniki ryzyka CVDs i ukierunkować profilaktykę na ich modyfikację, tak samo jak w populacji ogólnej. Styl życia i jego modyfikacja, są głównym celem u wszystkich pacjentów z SLE. Wykazano, że zaprzestanie palenia papierosów, regularna umiarkowana aktywność fizyczna i suplementacja witaminy D zmniejszają ryzyko CVDs i poprawiają rokowanie i jakość życia chorych, redukując również najczęstsze objawy ogólne, takie jak zmęczenie i osłabienie [47].

W przypadku skal oceniających ryzyko CVDs, większość nie bierze pod uwagę obecności chorób autoimmunologicznych jako potencjalnego czynnika zwiększającego istotnie obecność przedwczesnej miażdżycy i zwiększającego ryzyko szybszego zachorowania na CVDs. W przypadku trzech najczęściej stosowanych skal do oceny ryzyka CVDs stosowanych w populacji ogólnej, w stosunku do SLE, to skala Framingham Risk Score (FRS) – nie bierze pod uwagę wcale oceny chorób autoimmunologicznych. W przypadku skali Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) ocena ryzyka śmiertelności u ponad połowy pacjentów z SLE była znacząco niedoszacowana, dlatego w niektórych publikacjach sugerowano, żeby wynik mnożyć razy dwa. A w przypadku QRISK3, jako jedyna skala obejmowała pacjentów z SLE, ale nadal brakuje badań walidacyjnych [48, 49]. Utrzymywanie remisji choroby, wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia CVDs. Większa aktywność choroby oceniona za pomocą punktacji w skali Systemic Lupus Erythematosus Diseases Activity Index (SLEDAI-2K) była związana z wyższym ryzykiem wystąpienia CVDs [50, 51].

U pacjentów z SLE zalecane docelowe wartości ciśnienie tętniczego poniżej <130/80 mmHg, wiązały się istotnie z mniejszą częstością incydentów sercowo-naczyniowych, a zalecaną grupą leków hipotensyjnych pierwszego rzutu były inhibitory konwertazy angiotensyny.

Wyższe stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o małej gęstości miały związek z wyższym ryzykiem zawału mięśnia sercowego oraz udaru niedokrwinnego mózgu w SLE. Leczenie zaburzenia metabolizmu lipoprotein powinno być zgodne z zaleceniami stosowanymi w populacji ogólnej. Jedno badanie wykazało istotne zmniejszenie ryzyka CVDs w przypadku długoterminowego stosowania statyn [52- 54].

W przypadku profilaktyki pierwotnej w postaci stosowania kwasu acetylosalicylowego, pacjenci z SLE z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych mogą odnieść potencjalnie korzyści w zapobieganiu CVDs, a zalecana dawka dzienna to 75-100 mg [48, 55].

Jedynym lekiem stosowanym w terapii SLE, który wykazał zmniejszenie ryzyka CVDs jest hydroksychlorochina, w grupie badawczej zmniejszyła ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych nawet o 49%. Pacjenci z SLE, którzy byli na przewlekłej terapii hydroksychlorochiną i niskich dawkach kwasu acetylosalicylowego wykazywali lepszą pierwotną profilaktykę CVDs, niż prowadzeni tylko na monoterapii kwasem acetylosalicylowym [42, 48, 56-58].

Stosowanie najniższej skutecznej dawki glikokortykosteroidów zmniejsza ryzyko CVDs [48, 51, 59, 60]. Średnie dawki 30 mg/dobę lub większe prednizonu związane były ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych zarówno w badaniach kohortowych, jak i kliniczno-kontrolnych [61, 62]. W badaniu retrospektywnym stwierdzono, że dawki dobowe prednizonu >10 mg na dobę stosowane przewlekłe były istotnie związane z ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego [63].

Badania leków immunosupresyjnych sugerują, że stosowanie metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny oraz rytuksymabu nie wpływało w żaden sposób na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, aczkolwiek samo zmniejszenie przewlekłego stanu zapalnego będącego jedną z przyczyn proaterogennych zaburzeń, oraz remisja choroby, mogą istotnie poprawić rokowanie i obniżyć ryzyko CVDs [64- 66].

7. Podsumowanie

Toczeń rumieniowaty układowy charakteryzuje się bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, które związane jest zarówno z tradycyjnymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, jak również z przewlekłym procesem zapalnym oraz zaburzeniami immunologicznymi. SLE sam w sobie stanowi ważny problem kliniczny i powinien być ujęty jako czynnik ryzyka CVDs. Istotnym aspektem jest ujęcie odpowiedzi immunologicznej w patogenezie miażdżycy. Profilaktyka i terapia CVDs w SLE, powinny być ukierunkowane na optymalizację leczenia oraz utrzymywanie jak najdłuższej remisji choroby.

Literatura

1. Sciatti E., Cavazzana I., Vizzardi E., Bonadei I., Fredi M., Taraborelli M., Ferizi R., Metra M., Tincani A., Franceschini F., *Systemic Lupus Erythematosus and Endothelial Dysfunction: A Close Relationship*, Current rheumatology reviews, 15(3), 2019, s. 177-188.
2. Urowitz M.B., Ibañez D., Gladman D.D., *Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors*, The Journal of rheumatology, 34(1), 2007, s. 70-75.
3. Ferguson L.D., Sattar N., McInnes I.B., *Managing Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatic Disease*, Rheumatic Disease Clinics of North America, 48(2), 2022, s. 429-444.
4. Stojan G., Petri M., *Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 62(3), 2013, s. 255-262.
5. Urowitz M.B., Su J., Gladman D.D., *Atherosclerotic vascular events in systemic lupus erythematosus: An evolving story*, Journal of Rheumatology, 47(1), 2020, s. 66-71.
6. Mason J.C., Libby P., *Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: Mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions*, European Heart Journal, 36(8), 2015, s. 482-489.
7. Schmidt T., Mankad R., *Assessment of Cardiac Risk in Women with Autoimmune Disease*, Current Cardiology Reports, 24(7), 2022, s. 775-784.
8. Kostopoulou M., Nikolopoulos D., *Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and Prevention*, Current Vascular Pharmacology 18, 2020, 549-565.
9. Mahtta D., Gupta A., Ramsey D.J., Rifai M. Al, Mehta A., Krittanawong C., Lee M.T., Nasir K., Samad Z., Blumenthal R.S., Jneid H., Ballantyne C.M., Petersen L.A., Virani S.S., *Autoimmune Rheumatic Diseases and Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease: An Analysis From the VITAL Registry*, American Journal of Medicine, 133(12), 2020, s. 1424-1432.
10. Lim S.Y., Bae E.H., Han K.D., Jung J.H., Choi H.S., Kim H.Y., Kim C.S., Ma S.K., Kim S.W., *Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cardiovascular disease: a nationwide, population-based study in Korea*, Lupus, 27(13), 2018, s. 2050-2056.
11. Richter P., Cardoneanu A., Rezus C., Burlui A.M., *Non-Traditional Pro-Inflammatory and Pro-Atherosclerotic Risk Factors Related to Systemic Lupus Erythematosus*, 2022.

12. Guzmán-Martínez G., Marañón C., *Immune mechanisms associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A path to potential biomarkers*, *Frontiers in Immunology*, 13(November), 2022, s. 1-14.
13. Oliveira C.B., Kaplan M.J., *Cardiovascular disease risk and pathogenesis in systemic lupus erythematosus*, *Seminars in Immunopathology*, 44(3), 2022, s. 309-324.
14. Wu X. yao, Yang M., Xie Y. sheng, Xiao W. guo, Lin J., Zhou B., Guan X., Luo C. nan, Che N., Liu X. zhen, Wang C., Teng J. lin, Cheng X. bing, Ye J. na, Su Y. tong, Shi H., Yin Y. feng, Liu M. ru, Sun Y., *Causes of death in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year multicenter nationwide Chinese cohort*, *Clinical Rheumatology*, 38(1), 2019, s. 107-115.
15. Frostegård J., *Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease*, *Journal of Internal Medicine*, 2022.
16. Frostegård J., *The role of PCSK9 in inflammation, immunity, and autoimmune diseases*, *Expert Review of Clinical Immunology*, 18(1), 2022, s. 67-74.
17. Yen E.Y., Singh R.R., *Brief Report: Lupus—An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000-2015*, *Arthritis and Rheumatology*, 70(8), 2018, s. 1251-1255.
18. Elfving P., Kautiainen H., Virta L.J., Kaipainen-Seppänen O., Puolakka K., *Usage of drugs for cardiovascular diseases is increased in systemic lupus erythematosus (SLE) patients already before diagnosis of SLE*, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 40(1), 2022, s. 39-43.
19. Chrzanowska A., Irzyk K., Dudzik-Niewiadomska I., Bienias P., Czurzyński M., *Zmiany w układzie krążenia u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym*, *Folia Cardiologica*, 11(2), 2016, s. 111-118.
20. Jha S.B., Rivera A.P., Flores Monar G.V., Islam H., Puttagunta S.M., Islam R., Kundu S., Sange I., *Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease*, *Cureus*, 14(2), 2022, s. e22027.
21. Forte F., Buonaiuto A., Calcaterra I., Iannuzzo G., Ambrosino P., Di Minno M.N.D., *Association of systemic lupus erythematosus with peripheral arterial disease: A meta-analysis of literature studies*, *Rheumatology (United Kingdom)*, 59(11), 2020, s. 3181-3192.
22. Gegenava T., Gegenava M., Steup-Beekman G.M., Huizinga T.W.J., Bax J.J., Delgado V., Marsan N.A., *Left Ventricular Systolic Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Its Association with Cardiovascular Events*, *Journal of the American Society of Echocardiography*, 33(9), 2020, s. 1116-1122.
23. Lu X., Wang Y.H., Zhang J., Pu D., Hu N., Luo J., An Q., He L., *Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: A systematic review and Meta-analysis*, *International Immunopharmacology*, 94(October 2020), 2021.
24. Tani C., Elefante E., Arnaud L., Barreira S.C., Bulina I., Cavagna L., Costedoat-Chalumeau N., Doria A., Fonseca J.E., Franceschini F., Fredi M., Iaccarino L., Limper M., Majnik J., Nagy G., Pamfil C., Rednic S., Reynolds J.A., Tektonidou M.G. et al., *Rare clinical manifestations in systemic lupus erythematosus: A review on frequency and clinical presentation*, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 40(5), 2022, s. 93-102.
25. Rosenbaum E., Krebs E., Cohen M., Tiliakos A., Derk C.T., *The spectrum of clinical manifestations, outcome and treatment of pericardial tamponade in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study and literature review*, *Lupus*, 18(7), 2009, s. 608-612.
26. Yafasova A., Fosbøl E.L., Schou M., Baslund B., Faurschou M., Docherty K.F., Jhund P.S., McMurray J.J.V., Sun G., Kristensen S.L., Torp-Pedersen C., Køber L., Butt J.H., *Long-Term Cardiovascular Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus*, *Journal of the American College of Cardiology*, 77(14), 2021, s. 1717-1727.

27. Roldan C.A., Sibbitt W.L., Greene E.R., Qualls C.R., Jung R.E., *Libman-Sacks endocarditis and associated cerebrovascular disease: The role of medical therapy*, *PLoS ONE*, 16(2 February), 2021, s. 1-17.
28. Chen Y., Fu L., Pu S., Xue Y., *Systemic lupus erythematosus increases risk of incident atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis*, *International Journal of Rheumatic Diseases*, 25(10), 2022, s. 1097-1106.
29. Samuelsson I., Parodis I., Gunnarsson I., Zickert A., Hofman-Bang C., Wallén H., Svenungsson E., *Myocardial infarctions, subtypes and coronary atherosclerosis in SLE: A case-control study*, *Lupus Science and Medicine*, 8(1), 2021, s. 1-9.
30. Wassif H., Saad M., Desai R., Hajj-Ali R.A., Menon V., Chaudhury P., Nakhla M., Puri R., Prasada S., Reed G.W., Ziada K., Kapadia S., Desai M., Mentias A., *Outcomes Following Acute Coronary Syndrome in Patients With and Without Rheumatic Immune-Mediated Inflammatory Diseases*, *Journal of the American Heart Association*, 11(18), 2022.
31. Ci W., Zhao J., Qi W., Gao N., Qian J., Zhang G., Wang Y., Pan L., Li M., *Characteristics and risk factors of severe coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: A multicenter, Chinese Rheumatism Date Center database study*, *International Journal of Rheumatic Diseases*, 25(10), 2022, s. 1186-1195.
32. Moore J., Lakshmanan S., Manubolu V.S., Kinninger A., Stojan G., Goldman D.W., Petri M., Budoff M., Karpouzas G.A., *Coronary plaque progression is greater in systemic lupus erythematosus than rheumatoid arthritis*, *Coronary artery disease*, 34(1), 2023, s. 52-58.
33. Alliu S., Ugwu J., Babalola O., Obiagwu C., Moskovits N., Ayzenberg S., Hollander G., Frankel R., Shani J., *Outcomes of percutaneous coronary intervention (PCI) among patients with connective tissue disease: Propensity match analysis*, *International Journal of Cardiology*, 304, 2020, s. 29-34.
34. Lai C.H., Lai W.W., Chiou M.J., Lin W.C., Yang Y.J., Li C.Y., Tsai L.M., *Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: An 11-year nationwide cohort study*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(7), 2016, s. 1350-1356.
35. Agha H.M., Othman M.A., El-Saiedi S., El Zahrae Hassan F., Taher H., El-Sisi A., Sobhy R., AbdelMassih A., *Early onset left ventricular remodeling in juvenile systemic lupus erythematosus; Insight from 3-dimensional speckle tracking echocardiography*, *Lupus*, 30(13), 2021, s. 2114-2123.
36. Kim J.S., Kim D., Joo Y.B., Won S., Lee J., Shin J., Bae S.-C., *Factors associated with development and mortality of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus patients*, *Lupus*, 27(11), 2018, s. 1769-1777.
37. Lei Y., Zhang X., Feng Y., Wang J., Luo R., *Risk factors of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus*, *Cardiology in the Young*, 2021
38. Huang C., Li M., Liu Y., Wang Q., Guo X., Zhao J., Lai J., Tian Z., Zhao Y., Zeng X., *Baseline Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus Patients*, *Medicine*, 95(10), 2016, s. e2761.
39. Vonk M.C., Vandecasteele E., van Dijk A.P., *Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges*, *European Journal of Clinical Investigation*, 51(4), 2021, s. 1-12.
40. Lai C.C., Sun Y.S., Chen W.S., Liao H.T., Chen M.H., Tsai C.Y., Huang D.F., Chou C.T., Chang D.M., *Risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients: Analysis of adult and pediatric cohorts in Taiwan*, *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 85(11), 2022, s. 1044-1050.
41. Shams-Eldin A.N., Yafasova A., Faurschou M., Schou M., Sun G., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Fosbøl E.L., Køber L., Butt J.H., *Long-term risk of adverse cardiovascular outcomes associated with cutaneous lupus erythematosus: a nationwide cohort study*, *Clinical Rheumatology*, 41(11), 2022, s. 3525-3536.

42. Weidman-Evans E., Porter M., *The cardiac effects of hydroxychloroquine in immune-mediated rheumatologic diseases*, JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants, 35(4), 2022, s. 51-53.
43. Gupta A., Shields K.J., Manzi S., Wasko M.C., Sharma T.S., *Association of Hydroxychloroquine Use With Decreased Incident Atrial Fibrillation in Systemic Lupus Erythematosus*, Arthritis Care and Research, 73(6), 2021, s. 828-832.
44. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.T., *Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus*, Annals of the Rheumatic Diseases, 80(1), 2021, s. 14-25.
45. Choi M.Y., Li D., Feldman C.H., Yoshida K., Guan H., Kim S.C., Everett B.M., Costenbader K.H., *Comparative risks of cardiovascular disease events among SLE patients receiving immunosuppressive medications*, Rheumatology (Oxford, England), 60(8), 2021, s. 3789-3798.
46. Guo L.N., Nambudiri V.E., *Cutaneous lupus erythematosus and cardiovascular disease: current knowledge and insights into pathogenesis*, Clinical Rheumatology, 40(2), 2021, s. 491-499.
47. Kus K.J.B., LaChance A.H., Vleugels R.A., *Recognition and Management of Cutaneous Connective Tissue Diseases*, Medical Clinics of North America, 105(4), 2021, s. 757-782.
48. Drosos G.C., Vedder D., Houben E., Boekel L., Atzeni F., Badreh S., Boumpas D.T., Brodin N., Bruce I.N., González-Gay M.Á., Jacobsen S., Kerekes G., Marchiori F., Mukhtyar C., Ramos-Casals M., Sattar N., Schreiber K., Sciascia S., Svenungsson E. et al., *EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome*, Annals of the rheumatic diseases, 81(6), 2022, s. 768-779.
49. Sivakumaran J., Harvey P., Omar A., Tayer-Shifman O., Urowitz M.B., Gladman D.D., Anderson N., Su J., Touma Z., *Assessment of cardiovascular risk tools as predictors of cardiovascular disease events in systemic lupus erythematosus*, Lupus Science and Medicine, 8(1), 2021, s. 1-8.
50. Przywara-Chowaniec B., Blachut D., Harpula J., Bereś M., Nowak A., Nowalany-Kozielska E., *Systemic Lupus Erythematosus, Its Impact on Selected Cardiovascular Risk Factors, and Correlation with Duration of Illness: A Pilot Study*, Cardiology Research and Practice, 2020
51. Magder L.S., Petri M., *Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus*, American Journal of Epidemiology, 176(8), 2012, s. 708-719.
52. Ballarano C.A., Frishman W.H., *Cardiovascular Disease in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Potential for Improved Primary Prevention With Statins*, Cardiology in review, 29(6), 2021, s. 323-327.
53. Iudici M., Fasano S., Gabriele Falcone L., Pantano I., La Montagna G., Migliaresi S., Valentini G., *Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A long-term retrospective cohort study*, Rheumatology (United Kingdom), 55(9), 2016, s. 1623-1630.
54. Yu H.H., Chen P.C., Yang Y.H., Wang L.C., Lee J.H., Lin Y.T., Chiang B.L., *Statin reduces mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus patients with hyperlipidemia: A nationwide population-based cohort study*, Atherosclerosis, 243(1), 2015, s. 11-18.
55. Kuhn A., Bonsmann G., Anders H.J., Herzer P., Tenbrock K., Schneider M., *The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus*, Deutsches Arzteblatt international, 112(25), 2015, s. 423-432.
56. Aringer M., Johnson S.R., *Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century*, Rheumatology (United Kingdom), 59, 2020, s. 4-11.

57. Barros Edington F.L., de Rezende D.F., dos Santos L.F.S., Garcia R.V., Gadelha S.R., Santiago M.B., *Efficacy of hydroxychloroquine in the prevention of thromboembolic events: A systematic review and meta-analysis*, *Lupus*, 31(2), 2022, s. 238-245.
58. Fasano S., Pierro L., Pantano I., Iudici M., Valentini G., *Longterm hydroxychloroquine therapy and low-dose aspirin may have an additive effectiveness in the primary prevention of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus*, *Journal of Rheumatology*, 44(7), 2017, s. 1032-1038.
59. Blachut D., Przywara-Chowaniec B., Harpula J., Tomasik A., Nowalany-Kozielska E., Morawiec B., *The effects of glucocorticoid treatment on cardiovascular system in patients with systemic lupus erythematosus*, *Archives of Rheumatology*, 37(4), 2022, s. 495-503.
60. Blachut D., Przywara-Chowaniec B., Morawiec B., Tomasik A., Nowalany-Kozielska E., *Effect of treatment on the hemodynamics system in systemic lupus erythematosus patients*, *European Heart Journal*, 42(Supplement_1), 2021, s. 2759.
61. Siricheepchaiyan W., Narongroeknawin P., Pakchotanon R., Asavatanabodee P., Chaiamnuay S., *Lupus damage and waist circumference as the independent risk factors for cardiovascular disease in SLE patients from Phramongkutklao hospital*, *Journal of the Medical Association of Thailand*, 99(3), 2016, s. 290-300.
62. Fasano S., Margiotta D.P.E., Pierro L., Navarini L., Riccardi A., Afeltra A., Valentini G., *Prolonged remission is associated with a reduced risk of cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study*, *Clinical Rheumatology*, 38(2), 2019, s. 457-463.
63. Chen H.L., Shen L.J., Hsu P.N., Shen C.Y., Hall S.A., Hsiao F.Y., *Cumulative burden of glucocorticoid-related adverse events in patients with systemic lupus erythematosus: Findings from a 12-year longitudinal study*, *Journal of Rheumatology*, 45(1), 2018, s. 83-89.
64. Hinojosa-Azaola A., Romero-Diaz J., Vargas-Ruiz A.G., Nuñez-Alvarez C.A., Cicero-Casarrubias A., Ocampo-Torres M.C., Sanchez-Guerrero J., *Venous and arterial thrombotic events in systemic lupus erythematosus*, *Journal of Rheumatology*, 43(3), 2016, s. 576-586.
65. Fernández-Nebro A., Rúa-Figueroa Í., López-Longo F.J., Galindo-Izquierdo M., Calvo-Alén J., Olivé-Marqués A., Ordóñez-Cañizares C., Martín-Martínez M.A., Blanco R., Melero-González R., Ibáñez-Rúan J., Bernal-Vidal J.A., Tomero-Muriel E., Uriarte-Isacelaya E., Horcada-Rubio L., Freire-González M., Narváez J., Boteanu A.L., Santos-Soler G., *Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry*, *Medicine*, 94(29), 2015, s. 1183.
66. Smržová A., Horák P., Skácelová M., Žurek M., Fryšáková L., Vymětal J., Vaverková H., *Cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus*, *Cor et Vasa*, 56(2), 2014, s. 0-7.

Toczeń rumieniowaty układowy: patogeneza i wczesna profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowych

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest wieloukładową autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej występującą głównie w populacji kobiety. Wiąże się ze znacznie większym ryzykiem sercowo-naczyniowym w stosunku do populacji ogólnej, a częstość występowania określa się na ok. 10%. SLE związany jest z 15-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia miażdżycy oraz 4-krotnie wyższym ryzykiem zawału serca niż w populacji ogólnej. Szczyt śmiertelności z powodu powikłań sercowo-naczyniowych występuje po 4 do 20 lat od rozpoznania. Przyspieszona miażdżycą związana jest z zwiększoną ekspresją cytokin prozapalnych, mediatorów prozakrzepowych, produktów stresu oksydacyjnego i nieprawidłowego napięcia ściany naczyń. Należy zwrócić uwagę, że samo rozpoznanie SLE związane jest z obecnością przedwczesnej subklinicznej miażdżycy. Celem niniejszej pracy był przegląd najnowszych doniesień na temat patogenezy i powikłań sercowo-naczyniowych w toczniu ruminowanym układowym.

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, miażdżycy, choroby sercowo-naczyniowe, dysfunkcja śródbłonna

Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and early prevention of cardiovascular diseases

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease of the connective tissue occurring mainly in the female population. It is associated with a much higher cardiovascular risk compared to the general population, and the incidence is estimated at about 10%. SLE is associated with a 15 times higher risk of atherosclerosis and a 4 times higher risk of myocardial infarction than in the general population. Mortality due to cardiovascular complications peaks 4 to 20 years after diagnosis. Accelerated atherosclerosis is associated with increased expression of pro-inflammatory cytokines, prothrombotic mediators, oxidative stress products and abnormal vascular tone. It should be noted that the diagnosis of SLE itself is associated with the presence of premature subclinical atherosclerosis. The aim of this study was to review the latest reports on the pathogenesis and cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus.

Keywords: systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, cardiovascular disease, endothelial dysfunction

Twrdzina układowa: patogeneza i wczesna profilaktyka zaburzeń sercowo-naczyniowych

1. Wprowadzenie

Twrdzina układowa (SSc) jest rzadką autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, charakteryzującą się przewlekłym stanem zapalnym, waskulopatią oraz zwłóknieniem tkanek wielu narządów. Proces chorobowy dotyczy m.in. serca, a także naczyń krwionośnych, co ma istotne znaczenie w aspekcie powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów chorujących na SSc. Najczęstsze „sercowe manifestacje” obejmują nadciśnienie płucne i wtórną do tego dysfunkcję prawej komory, zawał mięśnia serowego w przebiegu choroby wieńcowej oraz zaburzenia rytmu serca, gdyż proces zwłóknienia obejmuje zarówno mięsień sercowy, osierdzie, jak i układ bódźcoprzewodzący [1, 2]. Układ sercowo-naczyniowy jest jednym z najczęściej dotkniętych procesem zapalnym układów, szacuje się, że zajęcie występuje u 70% pacjentów, a choroby sercowo-naczyniowe (CVD) występują 3-5 razy częściej niż w populacji ogólnej. Śmiertelność z powodu CVD wynosi 20-40% [3]. Klinicznie zajęcie serca wiąże się ze złym rokowaniem, gdyż śmiertelność sięga do 70% w ciągu 5 lat. Generalnie wskaźnik ten jest najwyższy w przypadku SSc w porównaniu do innych chorób tkanki łącznej. SSc w kontekście bezobjawowego lub subklinicznego zajęcia serca przez lata wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu z powodu arytmii, dysfunkcji skurczowej czy niewydolności serca. Należy zaznaczyć, że subkliniczne wykrywanie zajęcia mięśnia serowego pozostaje trudnym wyzwaniem, ponieważ wyniki mogą być niespecyficzne [4-6].

Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za ryzyko CVD jest przewlekły stan zapalny, który prowadzi do rozwoju miażdżycy i jej późnych powikłań. Na rozwój mikro- i makroangiopatii mają wpływ oprócz tradycyjnych czynników ryzyka, takich jak nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i cukrzyca, również stan zapalny, stres oksydacyjny, obecność przeciwciał i cytokin prozapalnych oraz wtórnymie zmiany w śródbłonku [7]. Miażdżycza tętnic jest przewlekłą chorobą, w której zaangażowane są mechanizmy immunologiczne i przewlekłe zapalenie. Miażdżycza prowadzi do dysfunkcji i rozszerzenia naczyń, a także zmian strukturalnych ich ściany, zakrzepicy i niedrożności. Obecność miażdżycy w SSc jest ważnym czynnikiem powodującym znaczną chorobowość i śmiertelność. Zmiany makroangiopatyczne mają wczesny początek związany z zmianami

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

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

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

⁴ beata.morawiec@sum.edu.pl, II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <http://kardiologia.zabrze.sum.edu.pl/>.

strukturalnymi naczynia i leczeniem glikokortykosteroidami, które powodują dyslipoproteinemię prowadzącą do miażdżycy [5-8].

Zaburzenia mięśnia sercowego są często późnym powikłaniem miażdżycy. Zajęcie mięśnia serca jest częstym powikłaniem i złym czynnikiem prognostycznym. Zwłóknienie mięśnia sercowego obecne w SSc, prowadzi do arytmii, dysfunkcji, a następnie niewydolności serca [8].

Celem pracy był przegląd najnowszej literatury oraz przedstawienie najistotniejszych doniesień na temat powikłań sercowo-naczyniowych ich patogenezy oraz wczesnej profilaktyki w SSc. Przegląd literatury został przeprowadzony w oparciu o publikacje indeksowane w bazach PubMed oraz ClinicalKey.

2. Epidemiologia i czynniki ryzyka

SSc występuje częściej w populacji kobiecej w proporcjach od 3 : 1 do 14 : 1, a średni wiek rozpoznania wynosi około 50 lat [4]. Częstość występowania szacuje się na 1 : 10000. Najczęstszymi przyczynami śmierci były CVD odpowiadające 31% przypadków, następnie choroby płuc 18%, choroby zakaźne 11% oraz przyczyny onkologiczne w ok. 9% [9]. Czynniki genetycznych nie udało się do końca ustalić, ze względu na rzadkość występowania samej choroby, jak występowania wśród bliźniąt jednojajowych. Wpływ środowiska doszukuje się w narażeniu na organiczne chemikalia lub pestycydy. Przypadki chorób podobnych do SSc były związane z ekspozycją na monomer chłorku winylu i rozpuszczalniki organiczne, aczkolwiek nie udowodniono jednak związku z SSc. Natomiast uważa się, że taksany i gemcytabina, chemioterapeutyki, Gadolin, L-tryptofan krzemionka, oraz radioterapia mogą być związane z SSc [10, 11].

3. Diagnostyka i symptomatologia

Rozpoznanie ostateczne wymaga spełnienia kryteriów klasyfikacji European League Against Rheumatism (EULAR) oraz American College of Rheumatology (ACR) z 2013 roku. Do kryteriów należą: zajęcie skóry (pogrubienie skóry paliczek dłoni, obrzęk paliczek, sklerodaktylia paliczek, owrzodzenia, blizny, teleangiektazje, nieprawidłowości naczyń włosowatych wału paznokciowego w kapilaroskopii), naciśnienie płucne lub śródmiąższowa choroba płuc, objaw Raynauda oraz obecność przeciwciał (przeciwciała przeciwko centromerom (ACA), przeciwciała przeciwko topoizomerazie I (anty-Scl-70) i przeciwciała przeciw RNA polimerazie III). Do wczesnych objawów SSc należą mało swoiste skargi pacjentów takie jak osłabienie, przewlekłe zmęczenie, utrata masy ciała, nużliwość mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe. Mogą wystąpić również wzrost napięcia i świąd skóry, neuralgia nerwu trójdzielnego lub językowo-gardłowego, neuropatia, obrzęki kończyn dolnych oraz duszność wysiłkowa [9, 12].

4. Patofizjologia i mechanizmy komórkowe

Zajęcie układu sercowo-naczyniowego dotyczy głównie małych tętniczek i mikro-naczyń, ale może również dotyczyć naczyń o większej średnicy. Mechanizm powstawania zmian w mikrokrążeniu opiera się głównie na aktywacji komórek śródbłonna, nadekspresji cząsteczek adhezyjnych, proliferacji fibroblastów i zwłóknienia błony wewnętrznej [1]. W przyczynie zajęcia mięśnia sercowego w tej jednostce chorobowej doszukuje się głównie nieprawidłowej wazoreaktywności i przebudowy w mikrokrążeniu, powodujących skurcze naczyń wieńcowych co prowadzi do ogniskowego niedokrwienia [13].

Początkowo dochodzi do obrzęku komórek śródbłonna oraz apoptozy komórek śródbłonna z równoczesną ekspresją białek adhezyjnych i cytokin. Przewlekłe niedotlenienie i aktywność reaktywnych form tlenu powodują uszkodzenie śródbłonna naczyń. Następnie dochodzi do proliferacji komórek mięśni gładkich, pogrubienia błony wewnętrznej [14]. Proces prowadzi do obstrukcji naczyń, poszerzenia naczyń obocznych oraz niedokrwienia tkanek i zwłóknienia. Dodatkowo miażdżyca i proliferacja błony środkowej błony wewnętrznej powoduje zarostową waskulopatię, zmianę właściwości sprężystych dużych naczyń tętniczych, które ulegają większej sztywności [15].

Waskulopatia SSc związana jest z aktywacją cytokin prozapalnych, w tym czynnika martwicy nowotworu-alfa oraz interleukin i komórek śródbłonna z następczym ich uszkodzeniem, zwłóknieniem i proliferacją fibroblastów. W patogenezie dochodzi do adhezji leukocytów, cząsteczek adhezyjnych komórek naczyniowych 1 (VCAM-1), czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego i cytokin. Cytokiny prozapalne, takie, jak interleukina-4 (IL-4), interleukina-6 (IL-6), interleukina-13 (IL-13) i czynnik martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa) powodują dalszy naciek leukocytów, proliferację, i aktywację w śródbłonna. Jednocześnie dochodzi do hamowania syntezy kolagenaz, takich jak metaloproteinaza-1 (MMP-1) i MMP-3 oraz inhibitora tkankowego metaloproteinazy (TIMP) [16, 17]. Aktywacja komórek odpornościowych i fibroblastów jest indukowana przez fosforylację białek SMAD prowadząc do ekspresji genów za pośrednictwem SMAD432 i może aktywować kinazy białkowe aktywowanej mitogenami (MAPK). W początkowym etapie choroby obserwuje się aktywację monocytów i makrofagów M1 i M2 oraz ich naciekanie na skórę, co jest charakterystycznym procesem w SSc. Makrofagi M1 i M2 oraz neutrofile są zdolne do wytwarzania dużych ilości czynników fibrogennych, takich jak TGF β , IL-4 i IL-13 i IL-6 oraz reaktywnych form tlenu [18].

Układ immunologiczny nabyty, bierze również udział procesie zapalnym śródbłonna, poprzez produkcję limfocytów T, cytokin immunoregulujących i przeciwciał zaangażowanych w progresję blaszki miażdżycowej. Lipoproteina o małej gęstości (LDL) ulega utlenieniu i odkładaniu w ścianie naczyń, razem z białkami szoku cieplnego, glikoproteiną beta2 1b. Zaburzenia układu immunologicznego powodują progresję dysfunkcji śródbłonna [19, 20].

Zajęcie mięśnia sercowego wiąże się głównie z nieprawidłową wazoreaktywnością i zaburzeniami mikronaczyniowymi powodującymi przejściowy skurcz tętnic wieńcowej z następczym niedokrwieniem mięśnia. Powtarzające się miejscowe uszkodzenie niedokrwienne powoduje nieodwracalne zwłóknienie mięśnia sercowego, które prowadzi do niewydolności serca. Obserwuje się obniżony poziom śródbłonnkowej syntezy tlenu azotu i wtórnie niższego poziomu azotu [17].

Przeciwciała antyfosfolipidowe występujące w SSc pełnią rolę w aktywacji śródbłonna i przyspieszeniu subklinicznej miażdżycy [21].

Chociaż dokładne molekularne i patogenetyczne mechanizmy nadal nie są znane w SSc, wiele dowodów wskazuje na związek między chorobą tkanki łącznej i upośledzeniem funkcji układu naczyniowego [20].

5. Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zajęcie serca w SSc klasyfikuje się na pierwotne i wtórne, związane z tętniczym nadciśnieniem płucnym lub twardzinowym przełomem nerkowym. Pierwotne zajęcie serca jest częstym powikłaniem, dotyczy zaburzeń osierdzia, układu naczyniowego,

układu przewodzącego i mięśnia sercowego. Cechą charakterystyczną postmortem zaburzeń mięśnia sercowego w SSc jest zwłóknienie mięśnia sercowego, wykrywane w późnym stadium choroby, dla którego brakuje celowanego leczenia [22].

Bezobjawowe zajęcie serca często jest przyczyną nagłej śmierci. Częstość występowania CVD związanej z twardziną układową jest niedoszacowana, ponieważ przez długi czas pozostaje ona bezobjawowa. Badania pokazują, że 23-32% pacjentów z SSc wykazuje kliniczne powikłania sercowe, a nawet do 100% pacjentów z SSc ma subkliniczne zajęcie układu sercowo-naczyniowego [23]. Patofizjologia CVD w SSc nie została dotychczas w pełni poznana. Przewlekły stan zapalny, śródbłonna oraz zaburzenia immunologiczne mogą prowadzić do przyspieszonej miażdżycy, stanów prozakrzepowych, a następnie makroangiopatii. Zwłóknienie mięśnia sercowego może potencjalnie prowadzić do upośledzenia skurczu mięśnia sercowego, arytmii i/lub zaburzeń przewodzenia [8, 24, 25].

W diagnostyce oprócz łatwo dostępnych badań obrazowych typu echokardiografia przezklatkowa, RTG czy tomografia komputerowa, coraz częściej sięga się po rezonans magnetyczny serca czy SPECT [25].

5.1. Choroba wieńcowa

SSc charakteryzuje się 3-krotnie wyższą częstością występowania choroby wieńcowej w stosunku do populacji ogólnej, a pacjenci są w 40% ryzyku wystąpienia przedwczesnej CVD. Współistnienie choroby zapalnej jest jednym z głównych czynników predysponujących do miażdżycy i następnie choroby wieńcowej, a obecność tradycyjnych czynników ryzyka CVD nie wyjaśnia częstszego występowania CVD w SSc. W ostatnich 20 latach zwiększyła się diagnostyka CVD, które są wykrywane na wcześniejszym etapie. Oprócz najbardziej swoistego badania jakim jest koronarografia, co raz częściej wykonuje się badania tomografii komputerowej naczyń wieńcowych i wskaźnika Calcium Score [8, 23, 26-28].

5.2. Zapalenie mięśnia sercowego i zwłóknienie mięśnia sercowego

W SSc jako powikłanie w wyniku immunosupresji może wystąpić wirusowe zapalenie mięśnia sercowego. Częstość jego występowania szacuje się na ok 30% wszystkich chorób sercowo-naczyniowych, najczęściej występują po około 5 latach od rozpoczęcia choroby lub też może być pierwszym objawem SSc [22].

Brakuje wiarygodnych danych klinicznych pozwalających przewidzieć, którzy pacjenci są bardziej narażeni na zwłóknienie mięśnia sercowego. Zwłóknienie mięśnia sercowego w SSc często nie zajmuje wsierdza, obszaru, który w miażdżycowej chorobie niedokrwiennej serca ulega przebudowie. Włóknienie związane jest z zaburzeniami mikroperfuzji z uszkodzeniem reperfuzyjnym, a rozlane włóknienie mięśnia sercowego jest charakterystyczną cechą SSc [29, 30].

5.3. Niewydolność serca

Ostatnie badania wykazują częstość występowania dysfunkcji rozkurczowej na poziomie 18–62% w SSc, w porównaniu z populacją ogólną 1,4–38,1%. Zgony z powodu niewydolności serca związanych z SSc wynoszą około 26% spośród wszystkich przyczyn CVD [31].

Dysfunkcja rozkurczowa związana jest z postępującą sztywnością lewej komory prowadzącą do upośledzenia relaksacji i niewydolności rozkurczowej serca. Diagnostyka stawiana jest za pomocą echokardiografii przezklatkowej. Wraz z upływem czasu

dochodzi do powiększenia przedsionków, arytmii i podwyższonych ciśnień napełniania lewej komory. Otyłość niezależnie wiązana była z ponad 4,5-krotnym wzrostem ryzyka dysfunkcji rozkurczowej w SSc. Stężenie NT-proBNP był niezależnym predyktorem gorszego rokowania. Dysfunkcja skurczowa jest rzadziej opisywana w SSc, ale jeśli występuje, jest zwykle konsekwencją choroby wieńcowej [32, 33].

W przypadku postępowania zwłóknienia mięśnia sercowego ulega zmniejszeniu funkcja rozkurczowa lewej komory i może to prowadzić do rozwoju niewydolności serca z zachowaną funkcją skurczową (HFpEF). Pierwszymi objawami mogą być: upośledzenie wydolności fizycznej, duszność, obrzęki obwodowe. Ponadto udowodniono, że HFpEF może być związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu [34].

5.4. Zapalenie osierdzia

Zaburzenia osierdzia jest obserwowane u 5-16%, najczęściej pod postacią wysięku, nawet u 40% pacjentów. Może być związane z włóknistym zapaleniem osierdzia, wysiękiem osierdziowym, a rzadko tamponadą osierdzia lub zaciskającym zapaleniem osierdzia. Brak jest nadal dowodów, że zapalenie osierdzia występuje istotnie częściej w SSc niż w populacji ogólnej [29].

5.5. Zaburzenia przewodzenia

Zaburzenia przewodzenia stanowią około 4-51% zaburzeń sercowych, są wykrywane w elektrokardiogramie lub w 24-godzinnym monitorowaniu metodą Holtera. Najczęstszym zaburzeniem przewodzenia jest blok lewej odnogi pęczka Hisa, następnie blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia. Mechanizmy odpowiedzialne za zaburzenia przewodnictwa mają wieloczynnikowe podłoże, związane są z zaburzeniami mikrokrążenia, następczego zwłóknienia i dysfunkcji układu autonomicznego. Charakterystyczne zwłóknienie w SSc obejmuje mięsień sercowy i może objawiać się zaburzeniami rytmu lub nawet nagłą śmiercią [29, 30, 35].

5.6. Nadciśnienie płucne (PAH)

PAH definiuje się jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej >20 mmHg, ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych ≤ 15 mm Hg i opór naczyniowy płucny ≥ 3 Wood w pomiarach ciśnienia prawego serca. PAH jest jednym z najczęstszych powikłań CVD, częstość występowania ocenia się na 12-15%. PAH związane jest z wysoką śmiertelnością w SSc, stanowi 1/3 przyczyn śmierci z powodu CVD, a średnia przeżycia wynosi 3 lata po rozpoznaniu. PAH występujące w SSc ma gorszą odpowiedź na terapię i wykazuje gorsze wyniki odległe w porównaniu z pierwotnym PAH. Etiologia PAH w tej jednostce chorobowej nie jest do końca jasna. Nierównowaga między mediatorami proliferacyjnymi, a antyproliferacyjnymi wraz ze stanem zapalnym śródbłonna prowadzi do jego dysfunkcji. W konsekwencji powoduje to zarostową waskulopatię w gałęziach tętnicy płucnej. Pozostałe współlistniejące mechanizmy takie jak nadczynność współczulna, hipoksemia czy uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne dodatkowo sprzyjają włóknieniu i przebudowie naczyń, prowadząc do zwiększonego oporu naczyniowego płuc, nadciśnienia płucnego i wzrostu ciśnienia w prawej komorze [36, 37].

W diagnostyce PAH oczywiście w pierwszej kolejności należy wykluczyć inne przyczyny takie jak choroba śródmiąższowa płuc, choroby lewego serca, czy też przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH), będące powikłaniem niedrożności lub zwężeń tętnic płucnych przez zorganizowane skrzepliny [36, 38]. Pierwszymi mani-

festacjami choroby mogą być zmęczenie, duszność i zawroty głowy, które postępują prowadząc do omdleń wysiłkowych, kołatania serca czy bólu w klatce piersiowej. W badaniu przedmiotowym zwraca uwagę wypełnienie tętnic szyjnych, szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej oraz obrzęki kończyn dolnych. Wskazana jest regularna kontrola echokardiograficzna w celu oceny oraz funkcji prawej i lewej komory serca. Natomiast złotym standardem rozpoznania pozostaje cewnikowanie prawego serca [12, 39].

6. Powikłania związane z terapią

Główną terapię stanowią leki immunosupresyjne, takie jak glikokortykosteroidy i metotrexat, do których działań niepożądanych należy przyspieszenie powstawania miażdżycy, a tym samym również CVD. Upośledzenie mikrokrążenia może być związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów [3, 20, 40]. Jeśli chodzi o Cyclofosfamid zgłoszono kilka przypadków dysfunkcji serca, chociaż przy dużych dawkach obserwowano ostrą kardiotoxycyzość. W SSc opisano wirusowe zapalenia mięśnia sercowego w wyniku immunosupresji. W przypadku mykofenolanu nie zgłoszono żadnych specyficznych zaburzeń sercowych u pacjentów z SSc. W przypadku Metotrexatu wskazano możliwość wystąpienia zapalenia osierdzia, wysięku osierdziowego, niedociśnienia i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [29]. Należy zwrócić uwagę, że powszechnie stosowane beta-adrenolityki są niewskazane ze względu na progresję objawu Raynauda [41].

7. Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych

Żadna z dostępnych skal ryzyka CVD (np. *Framingham Risk Score (FRS)*, *QRISK3* czy *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)*), które poparte są badaniami na populacji ogólnej i dużymi kohortami nie oceniała przewidywania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z SSc, ani nie brała SSc pod uwagę jako czynnik ryzyka CVD. Patogeneza choroby nie wyjaśnia w jakim stopniu zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych wynika ze zwiększonej częstości występowania modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka CVD [41].

W profilaktyce CVD oprócz ogólnych zaleceń takich jak odpowiednia, zbilansowana dieta, umiarkowana aktywność fizyczna, zakaz palenia papierów i innych wyrobów tytoniowych czy odpowiednie poziomy lipidogramu, w badaniach doszukuje się również odpowiedzi na prowadzone terapie. Tylko w jednym dużym badaniu kohortowym DeSSciper dotyczącym SSc stwierdzono ochronne działanie blokerów kanału wapniowego, inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora angiotensyny na komorowe zaburzenia rytmu. Zauważono również, że stosowanie niskich dawek kwasu acetylosalicowego związane były z mniejszą częstością występowania bloków serca, patologicznych załamek Q oraz mniejszą częstością implantacji kardiostymulatora. Również stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny wykazało długoterminową poprawę funkcji skurczowej lewej komory [42, 43]. Obserwuje się również pozytywny efekt stosowania statyn i utrzymywanie gospodarki lipidowej na odpowiednim poziomie [44]. Wykazano, że adiponektyna może działać ochronnie w stosunku do włóknienia serca [45].

W ocenie stosowania Iloprost, wykazano że może on stanowić czynnik stabilizacji połączeń adhezyjnych śródbłonna oraz zapobiegać rozwojowi PAH, co prawda działa wieloczynnikowo i działanie nie jest do końca poznane, ale wczesne badania są obiecujące [46]. Metotrexat, Etanercept, Infliksymab lub Tocilizumab jako leki immunosupresyjne

stosowane w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów powodując hamowanie stanu zapalnego, zmniejszały ryzyko dysfunkcji śródbłonna, ale brakuje takich badań w stosunku do SSc [47]. W badaniu STABILITY u pacjentów ze stabilną miażdżycą tętnic leczonych Darapladibem wykazano zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, aczkolwiek nie było ono istotne statystycznie [48]. Nintedanibem jest inhibitorem receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu, receptora czynnika wzrostu fibroblastów oraz kinaz tyrozynowych receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego. Lek jest w trakcie badania klinicznego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, wykazuje się potencjalne działanie zmniejszające nadciśnienie płucne, hamujące mikroangiopatie oraz włóknienie płuc i skóry [49].

Głównym celem nadal pozostaje utrzymanie remisji choroby za pomocą możliwie najniższych dawek glikokortykosteroidów. W jednym badaniu wykazano, że stosowanie dodatkowo innego leku immunosupresyjnego oprócz glikokortykosteroidów jest czynnikiem ochronnym CVD, a stosowanie glikokortykosteroidów w niskich dawkach może stanowić również czynnik ochronny wczesnej miażdżycy, który obserwuje się w innych chorobach tkanki łącznej [50, 51, 52]. Należy znaleźć złoty środek między zwiększonym ryzykiem CVD związanym z wyższymi dawkami glikokortykosteroidów a progresją choroby [4].

8. Podsumowanie

Twardzina układowa jest rzadką chorobą autoimmunologiczną obejmującą wiele narządów, powodującą liczne powikłania narządowe, w tym sercowo-naczyniowe. Brak dużych badań prospektywnych czy wielośrodkowych ogranicza dostępność danych klinicznych. Na przestrzeni ostatnich lat jest niewiele publikacji zajmujących się tematem powikłań w SSc, a także samej choroby. Lepsze zrozumienie patogenezы zaburzeń sercowych i samej choroby może pomóc we wczesnym wykrywaniu SSc i poprawie rokowania. Wczesna diagnostyka, leczenie i monitorowanie ma istotne znaczenie dla lepszej opieki i poprawy jakości życia pacjentów z SSc.

Literatura

1. Psarras A., Soulaïdopoulos S., Garyfallos A., Kitas G., Dimitroulas T., *A critical view on cardiovascular risk in systemic sclerosis*, *Rheumatology international*, 37(1), 2017, s. 85-95.
2. Meune C., Vignaux O., Kahan A., Allanore Y., *Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies*, *Archives of cardiovascular diseases*, 103(1), 2010, s. 46-52.
3. Kurmann R.D., Sandhu A.S., Crowson C.S., Matteson E.L., Osborn T.G., Warrington K.J., Mankad R., Makol A., *Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerotic Cardiovascular Events Among Incident Cases of Systemic Sclerosis: Results From a Population-Based Cohort (1980-2016)*, *Mayo Clinic Proceedings*, 95(7), 2020, s. 1369-1378.
4. Mani P., Gonzalez D., Chatterjee S., Faulx M.D., *Cardiovascular complications of systemic sclerosis: What to look for*, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86(10), 2019, s. 685-695.
5. Ozen G., Inanc N., Unal A.U., Korkmaz F., Sunbul M., Ozmen M., Akar S., Deniz R., Donmez S., Pamuk O.N., Atagunduz P., Tigen K., Direskeneli H., *Subclinical Atherosclerosis in Systemic Sclerosis: Not Less Frequent Than Rheumatoid Arthritis and Not Detected With Cardiovascular Risk Indices*, *Arthritis Care and Research*, 68(10), 2016, s. 1538-1546.

6. Sedky Abdou M.M., El Desouky S.M., Helmy El Kaffas K.M., Ahmed Hassan A.M., *Premature atherosclerosis in systemic sclerosis patients: Its relation to disease parameters and to traditional risk factors*, International Journal of Rheumatic Diseases, 20(3), 2017, s. 383-389.
7. Sciarra I., Vasile M., Carboni A., Stefanantoni K., Iannace N., Angelelli C., Scarno A.G., Valesini G., Riccieri V., *Subclinical atherosclerosis in systemic sclerosis: Different risk profiles among patients according to clinical manifestations*, International Journal of Rheumatic Diseases, 24(4), 2021, s. 502-509.
8. Pagkopoulos E., Arvanitaki A., Daoussis D., Garyfallos A., Kitas G., Dimitroulas T., *Comorbidity burden in systemic sclerosis: beyond disease-specific complications*, Rheumatology International, 39(9), 2019, s. 1507-1517.
9. Denton C.P., Khanna D., *Systemic sclerosis*, The Lancet, 390(10103), 2017, s. 1685-1699.
10. Ingegnoli F., Ughi N., Mihai C., *Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis*, Best practice & research. Clinical rheumatology, 32(2), 2018, s. 223-240.
11. Elhai M., Meune C., Boubaya M., Avouac J., Hachulla E., Balbir-Gurman A., Riemekasten G., Airò P., Joven B., Vettori S., Cozzi F., Ullman S., Cziráj L., Tikly M., Müller-Ladner U., Caramaschi P., Distler O., Iannone F., Ananieva L.P., *Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis*, Annals of the Rheumatic Diseases, 76(11), 2017, s. 1897-1905.
12. Morrisroe K., Stevens W., Sahhar J., Rabusa C., Nikpour M., Proudman S., Hill C., Lester S., Rischmueller M., Walker J., Nash P., Ngian G., Roddy J., Strickland G., Thakkar V., Zochling J., *Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: Results from a real-life screening programme*, Arthritis Research and Therapy, 19(1), 2017, s. 1-10.
13. Kahan A., Nitenberg A., Foulst J.M., Amor B., Menkes C.J., Devaux J.Y., Blanchet F., Perennec J., Lutfalla G., Roucayrol J.C., *Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial disease*, Arthritis and rheumatism, 28(6), 1985, s. 637-646.
14. Rosendahl A.H., Schönborn K., Krieg T., *Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma)*, Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 38(3), 2022, s. 187-195.
15. Dimitroulas T., Giannakoulas G., Karvounis H., Garyfallos A., Settas L., Kitas G.D., *Micro- and macrovascular treatment targets in scleroderma heart disease*, Current pharmaceutical design, 20(4), 2014, s. 536-544.
16. González-Martín J.J., Novella-Navarro M., Calvo-Aranda E., Cabrera-Alarcón J.L., Carrión O., Abdelkader A., Aramburu F., Alcocer P., Sainz F., de la Peña P.G., *Endothelial dysfunction and subclinical atheromatosis in patients with systemic sclerosis*, Clinical and Experimental Rheumatology, 38, 2020, s. S48-S52.
17. Hsieh M.C., Chen H.H., Chou T.Y., Su T.W., Lin C.L., Kao C.H., *Association between systemic sclerosis and peripheral arterial disease: A nationwide observation retrospective claim records cohort study in Taiwan*, BMJ Open, 11(9), 2021, s. 1-8.
18. Meiszerics Z., Timár O., Gaszner B., Faludi R., Kehl D., Cziráj L., Szűcs G., Komócsi A., *Early morphologic and functional changes of atherosclerosis in systemic sclerosis-a systematic review and meta-analysis*, Rheumatology (United Kingdom), 55(12), 2016, s. 2119-2130.
19. Dimitroulas T., Baniotopoulos P., Pagkopoulos E., Soulaïdopoulos S., Nightingale P., Sandoo A., Karagiannis A., Douglas K., Sachinidis A., Garyfallos A., Kitas G., *Subclinical atherosclerosis in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: a comparative matched-cohort study*, Rheumatology International, 40(12), 2020, s. 1997-2004.
20. Au K., Singh M.K., Bodukam V., Bae S., Maranian P., Ogawa R., Spiegel B., McMahon M., Hahn B., Khanna D., *Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis*, Arthritis and rheumatism, 63(7), 2011, s. 2078-2090.

21. Mankad R., *Atherosclerotic Vascular Disease in the Autoimmune Rheumatologic Patient*, *Current Atherosclerosis Reports*, 17(4), 2015, s. 1-10.
22. Tipparot T., Foocharoen C., Mahakkanukrauh A., Suwannaroj S., Nanagara R., Pussadhamma B., Chaosuwannakit N., *Clinical and laboratory predictions of myocardial inflammation as detected by cardiac magnetic resonance imaging in patients with systemic sclerosis: A pilot study*, *International Journal of Rheumatic Diseases*, 22(12), 2019, s. 2125-2133.
23. Afifi N., Khalifa M.M.M., Al Anany A.A.M.M.M., Hassan H.G.E.M.A., *Cardiac calcium score in systemic sclerosis*, *Clinical Rheumatology*, 41(1), 2022, s. 105-114.
24. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.T., *Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(1), 2021, s. 14-25.
25. Saketkoo L.A., Frech T., Varjú C., Domsic R., Farrell J., Gordon J.K., Mihai C., Sandorfi N., Shapiro L., Poole J., Volkman E.R., Lammi M., McAnally K., Alexanderson H., Pettersson H., Hant F., Kuwana M., Shah A.A., Smith V. et al., *A comprehensive framework for navigating patient care in systemic sclerosis: A global response to the need for improving the practice of diagnostic and preventive strategies in SSc*, *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 35(3), 2021, s. 101707.
26. Lai E.C.C., Huang Y.C., Liao T.C., Weng M.Y., *Premature coronary artery disease in patients with immune-mediated inflammatory disease: A population-based study*, *RMD Open*, 8(1), 2022, s. 10-12.
27. Martinez S.C., Mohamed M., Potts J., Abhishek A., Roddy E., Savage M., Bharadwaj A., Kwok C.S., Bagur R., Mamas M.A., *Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis*, *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(9), 2020, s. 2512-2522.
28. Colaci M., Giuggioli D., Spinella A., Vacchi C., Lumetti F., Mattioli A.V., Coppi F., Aiello V., Perticone M., Malatino L., Ferri C., *Established coronary artery disease in systemic sclerosis compared to type 2 diabetic female patients: a cross-sectional study*, *Clinical Rheumatology*, 38(6), 2019, s. 1637-1642.
29. Bissell L.A., Anderson M., Burgess M., Chakravarty K., Coghlan G., Dumitru R.B., Graham L., Ong V., Pauling J.D., Plein S., Schlosshan D., Woolfson P., Buch M.H., *Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: Management of cardiac disease in systemic sclerosis*, *Rheumatology (United Kingdom)*, 56(6), 2017, s. 912-921.
30. Ross L., Costello B., Brown Z., Hansen D., Lindqvist A., Stevens W., Burns A., Prior D., Nikpour M., La Gerche A., *Myocardial fibrosis and arrhythmic burden in systemic sclerosis*, *Rheumatology*, 61(11), 2022, s. 4497-4502.
31. Hinze A.M., Perin J., Woods A., Hummers L.K., Wigley F.M., Mukherjee M., Shah A.A., *Diastolic Dysfunction in Systemic Sclerosis: Risk Factors and Impact on Mortality*, *Arthritis and Rheumatology*, 74(5), 2022, s. 849-859.
32. Fontes Oliveira M., Rei A.L., Oliveira M.I., Almeida I., Santos M., *Prevalence and prognostic significance of heart failure with preserved ejection fraction in systemic sclerosis*, *Future cardiology*, 18(1), 2022, s. 17-25.
33. Terrier B., Dechartres A., Gouya H., Ben Arfi M., Bérézne A., Régent A., Dunogué B., London J., Cohen P., Guillevin L., Le Jeune C., Legmann P., Vignaux O., Mouthon L., *Cardiac Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging With T1 Mapping to Assess Myocardial Perfusion and Fibrosis in Systemic Sclerosis: Association With Cardiac Events From a Prospective Cohort Study*, *Arthritis and Rheumatology*, 72(9), 2020, s. 1571-1580.
34. Porpáczy A., Nógrádi Á., Vértes V., Tökés-Füzesi M., Czirják L., Komócsi A., Faludi R., *Left atrial stiffness is superior to volume and strain parameters in predicting elevated NT-*

- proBNP levels in systemic sclerosis patients*, International Journal of Cardiovascular Imaging, 35(10), 2019, s. 1795-1802.
35. De Luca G., Campochiaro C., De Santis M., Sartorelli S., Peretto G., Sala S., Canestrari G., De Lorenzis E., Basso C., Rizzo S., Thiene G., Palmisano A., Esposito A., Selmi C., Gremese E., Della Bella P., Dagna L., Bosello S.L., *Systemic sclerosis myocarditis has unique clinical, histological and prognostic features: A comparative histological analysis*, Rheumatology (United Kingdom), 59(9), 2020, s. 2523-2533.
 36. Chatterjee S., *Pulmonary hypertension in systemic sclerosis*, Seminars in arthritis and rheumatism, 41(1), 2011, s. 19-37.
 37. Chaisson N.F., Hassoun P.M., *Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension*, Chest, 144(4), 2013, s. 1346-1356.
 38. Steen V.D., Medsger T.A., *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002*, Annals of the rheumatic diseases, 66(7), 2007, s. 940-944.
 39. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., Denton C.P., Gatzoulis M.A., Krowka M., Williams P.G., Souza R., *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*, European Respiratory Journal, 53(1), 2019
 40. Ciccone M.M., Scicchitano P., Zito A., Cortese F., Rotondo C., Coladonato L., Gesualdo M., Notarnicola A., Iannone F., *Evaluation of differences in carotid intima-media thickness in patients affected by systemic rheumatic diseases*, Internal and Emergency Medicine, 10(7), 2015, s. 823-830.
 41. Drosos G.C., Vedder D., Houben E., Boekel L., Atzeni F., Badreh S., Boumpas D.T., Brodin N., Bruce I.N., González-Gay M.Á., Jacobsen S., Kerekes G., Marchiori F., Mukhtyar C., Ramos-Casals M., Sattar N., Schreiber K., Sciascia S., Svenungsson E. et al., *EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome*, Annals of the rheumatic diseases, 81(6), 2022, s. 768-779.
 42. Valentini G., Huscher D., Riccardi A., Fasano S., Irace R., Messiniti V., Maticci-Cerinic M., Guiducci S., Distler O., Maurer B., Avouac J., Tarner I.H., Frerix M., Riemekasten G., Siegert E., Czirájk L., Lóránd V., Denton C.P., Nihtyanova S. et al., *Vasodilators and low-dose acetylsalicylic acid are associated with a lower incidence of distinct primary myocardial disease manifestations in systemic sclerosis: results of the DeSScipher inception cohort study*, Annals of the Rheumatic Diseases, 78(11), 2019, s. 1576-1582.
 43. Bütikofer L., Varisco P.A., Distler O., Kowal-Bielecka O., Allanore Y., Riemekasten G., Villiger P.M., Adler S., *factor for scleroderma renal crisis-a EUSTAR analysis*, Arthritis research & therapy, 22(1), 2020, s. 59.
 44. Ladak K., Pope J.E., *A review of the effects of statins in systemic sclerosis*, Seminars in arthritis and rheumatism, 45(6), 2016, s. 698-705.
 45. Yamashita T., Lakota K., Taniguchi T., Yoshizaki A., Sato S., Hong W., Zhou X., Sodin-Semrl S., Fang F., Asano Y., Varga J., *An orally-active adiponectin receptor agonist mitigates cutaneous fibrosis, inflammation and microvascular pathology in a murine model of systemic sclerosis*, Scientific Reports, 8(1), 2018, s. 1-14.
 46. Tsou P.S., Palisoc P.J., Flavahan N.A., Khanna D., *Dissecting the Cellular Mechanism of Prostacyclin Analog Iloprost in Reversing Vascular Dysfunction in Scleroderma*, Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.), 73(3), 2021, s. 520-529.
 47. Faccini A., Kaski J.C., Camici P.G., *Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases*, European Heart Journal, 37(23), 2016, s. 1799-1806.
 48. White H.D., Held C., Stewart R., Tarka E., Brown R., Davies R.Y., Budaj A., Harrington R.A., Steg P.G., Ardissino D., Armstrong P.W., Avezum A., Aylward P.E., Bryce A., Chen H., Chen M.-F., Corbalan R., Dalby A.J., Danchin N. et al., *Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease*, The New England journal of medicine, 370(18), 2014, s. 1702-1711.

49. Huang J., Maier C., Zhang Y., Soare A., Dees C., Beyer C., Harre U., Chen C.-W., Distler O., Schett G., Wollin L., Distler J.H.W., *Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis*, *Annals of the rheumatic diseases*, 76(11), 2017, s. 1941-1948.
50. Gale S., Wilson J.C., Chia J., Trinh H., Tuckwell K., Collinson N., Dimonaco S., Jick S., Meier C., Mohan S. V., Sarsour K., *Risk Associated with Cumulative Oral Glucocorticoid Use in Patients with Giant Cell Arteritis in Real-World Databases from the USA and UK*, *Rheumatology and Therapy*, 5(2), 2018, s. 327-340.
51. Blachut D., Przywara-Chowaniec B., Morawiec B., Tomasik A., Nowalany-Kozielska E., *Effect of treatment on the hemodynamics system in systemic lupus erythematosus patients*, *European Heart Journal*, 42(Supplement_1), 2021, s. 2759.
52. Blachut D., Przywara-Chowaniec B., Harpula J., Tomasik A., Nowalany-Kozielska E., Morawiec B., *The effects of glucocorticoid treatment on cardiovascular system in patients with systemic lupus erythematosus*, *Archives of Rheumatology*, 37(4), 2022, s. 495-503.

Twardzina układowa: patogeneza i wczesna profilaktyka zaburzeń sercowo-naczyniowych

Streszczenie

Twardzina układowa (SSc) jest rzadką autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, charakteryzującą się przewlekłym stanem zapalnym, waskulopatią oraz zwłóknieniem tkanek wielu narządów. Układ sercowo-naczyniowy jest jednym z najczęściej dotkniętych procesem zapalnym układów, a choroby sercowo-naczyniowe (CVD) występują 3-5 razy częściej niż w populacji ogólnej. Śmiertelność z powodu CVD wynosi 20-40%. Klinicznie zajęcie serca wiąże się ze złym rokowaniem, ze śmiertelnością do 70% w ciągu 5 lat. Należy zaznaczyć, że subkliniczne wykrywanie zajęcia serca pozostaje trudnym wyzwaniem, ponieważ wyniki mogą być niespecyficzne. Częstość zajęcia układu sercowo-naczyniowego pozostaje nadal niedoszacowane w SSc. Chociaż dokładne molekularne i patogenetyczne mechanizmy nadal nie są znane w SSc, wiele dowodów wskazuje na związek między chorobą tkanki łącznej i upośledzeniem funkcji układu naczyniowego. Celem niniejszej pracy był przegląd najnowszych doniesień na temat patogenezy i powikłań sercowo-naczyniowych w twardzinie układowej.

Słowa kluczowe: twardzina układowa, choroby sercowo-naczyniowe, dysfunkcja śródbłonna, miażdżycy

Systemic sclerosis: pathogenesis and early prevention of cardiovascular disorders

Abstract

Systemic sclerosis (SSc) is a rare autoimmune connective tissue disease characterized by chronic inflammation, vasculopathy and fibrosis of multiple organ tissues. The cardiovascular system is one of the systems most frequently affected by inflammation, and cardiovascular diseases (CVD) are 3-5 times more common than in the general population. Mortality due to CVD is 20-40%. Clinically, cardiac involvement is associated with a poor prognosis, with a mortality rate of up to 70% within 5 years. It should be noted that subclinical detection of cardiac involvement remains a difficult challenge as the results may be non-specific. The incidence of cardiovascular involvement remains underestimated in SSc. Although the exact molecular and pathogenetic mechanisms are still unknown in SSc, ample evidence points to a link between connective tissue disease and impaired vascular function. The aim of this study was to review the latest reports on the pathogenesis and cardiovascular complications in systemic sclerosis.

Keywords: systemic scleroderma, cardiovascular diseases, endothelial dysfunction, atherosclerosis

Mężczyzna chorujący na zespół Kennedy’ego – opis przypadku

1. Wprowadzenie

Choroby neurozwyrodnieniowe stanowią grupę wrodzonych lub nabytych chorób obejmujących układ nerwowy i są związane z postępującym uszkodzeniem struktur i funkcji neuronów. Rzadką chorobą neuronu ruchowego jest zespół Kennedy’ego (opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni; SBMA; ang. *spinal and bulbar muscular atrophy*). Jest chorobą dziedziczną recesywnie, w sprzężeniu z chromosomem X. Z tego względu chorują wyłącznie mężczyźni, natomiast kobiety mogą być nosicielkami. Występowanie szacuje się na 1:40 000 mężczyzn, jednak liczba ta może być niedoszacowana ze względu na dużą liczbę pacjentów niezdiagnozowanych. Przyczyna schorzenia leży we wzroście liczby powtórzeń polimorficznych trinukleotydów CAG w pierwszym eksonie genu dla receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*), co skutkuje ekspansją szlaku glutaminowego, tworzeniem toksycznych białkowych agregatów i śmiercią komórek. Liczba powtórzeń mutacji jest wprost proporcjonalnie zależna do ciężkości przebiegu choroby [1]. Objawy rozwijają się w wieku dorosłym i postępują powoli. Pacjenci doświadczają osłabienia mięśni twarzy, języka oraz mięśni proksymalnych, któremu towarzyszą skurcze, drżenie zamiarowe i fascykulacje. W dalszym etapie pogorszeniu ulega mowa, mobilność oraz połykanie, co wpływa na fakt, że zachłystowe zapalenie płuc jest częstą przyczyną zgonu pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Kennedy’ego. Dodatkowo obserwuje się objawy łagodnej niewrażliwości na androgeny, zaburzenia metaboliczne i sensoryczne [2]. Podstawę rozpoznania stanowi wynik badania genetycznego [3].

Celem pracy było przedstawienie przypadku 49-letniego mężczyzny, z omówieniem ścieżki diagnostycznej oraz prowadzonej terapii, a także dyskusja z uwzględnieniem aktualnego piśmiennictwa.

2. Opis przypadku

49-letni mężczyzna został przyjęty do oddziału neurologii z powodu zaburzeń nerwowo-mięśniowych. Dotychczasowy wywiad chorobowy nie był obciążony, nie był nigdy hospitalizowany, a jego rozwój psychoruchowy w dzieciństwie i młodości przebiegał prawidłowo. Mężczyzna od kilku lat doświadczał okresowo nasilających się

¹ SKN przy Klinice Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole.

² SKN przy Klinice Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole.

³ Klinika Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole oraz Oddział Neurologii i Udarowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Jadwigi w Opolu.

⁴ Klinika Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole oraz Oddział Neurologii i Udarowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Jadwigi w Opolu.

⁵ Klinika Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole oraz Oddział Neurologii i Udarowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Jadwigi w Opolu.

skurczy mięśni szkieletowych, które ustępowały po dłuższym odpoczynku. Stan chorego zaczął pogarszać się od roku, a objawy nasiliły się w ciągu ostatnich czterech miesięcy: skurcze mięśni były znacznie bardziej odczuwalne, dotyczyły każdej grupy mięśni szkieletowych, także żwaczy, towarzyszyły im miokimie, widoczne na całym ciele. Ponadto, mimo odpoczywania przez dłuższy czas, objawy nie wycofywały się.

Wywiad rodzinny pacjenta wskazywał na obciążenie rodzinne w kierunku chorób nerwowo-mięśniowych – u brata pacjenta na podstawie badania genetycznego rozpoznano chorobę Kennedy’ego. Natomiast siostra wykazywała symptomy choroby nerwowo-mięśniowej (doświadczała podobnych objawów jak bracia, jednak były one znacznie mniej nasilone), nie poddała się jednak badaniu genetycznemu.

Podczas badania neurologicznego pacjent był zorientowany autopsychicznie i allopsychicznie, wykonywał wszystkie polecenia i odpowiadał na pytania. Jego stan ogólny został oceniony jako dobry, negował występowanie duszności oraz zaburzeń połykania, zarówno pokarmów stałych, jak i płynów (testy diagnostyczne w kierunku dysfagii wypadły ujemnie). W obrębie mięśni szkieletowych na całym ciele obserwowano miokimie, a także masywne skurcze wielu grup mięśni (przede wszystkim w zakresie mięśni kończyn oraz mięśni ksobnych). Mężczyzna nie wykazywał hipertrofii ani zaników mięśniowych. Kończyny górne i dolne unosił samodzielnie, symetrycznie, siła mięśniowa była w granicach normy, zarówno proksymalnie, jak i dystalnie. Z uwagi na silne skurcze mięśni u pacjenta, wywołanie odruchów głębokich było trudne. Nie obserwowano objawów patologicznych ani zaburzeń czucia powierzchownego i głębokiego. Nie stwierdzono niezdolności, zarówno kończyn górnych, jak i dolnych. Chód mężczyzny był prawidłowy, próba Romberga ujemna.

W badaniu laboratoryjnym surowicy krwi wykazano wysoką aktywność kinazy fosfokreatynowej (ang. *creatine phosphokinase*, CPK) – 1000 IU/L. Poziom ten uległ obniżeniu w stosunku do pomiaru wykonanego w warunkach ambulatoryjnych (1500 IU/L); przyczyną najprawdopodobniej był odpoczynek. Pod koniec hospitalizacji aktywność CPK była jeszcze niższa. Wykazano również podwyższoną aktywność innych enzymów mięśniowych: aminotransferazy alaninowej (AlAT; 44 IU/L) oraz aminotransferazy asparaginowej (AsPAT; 53,5 IU/L). Ponadto wykryto zaburzenia gospodarki lipidowej – stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 220,6 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL – 60,4 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL – 140,8 mg/dl, a cholesterolu nie-HDL – 160,2 mg/dl. Stężenie glukozy na czczo, kreatyniny, sodu oraz potasu wypadły prawidłowo.

W rezonansie magnetycznym (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) głowy uwidocznione zostały drobne ogniska hiperintensywne w istocie białej w obrębie sklepiści obu płatów czołowych. RTG kręgosłupa odcinka szyjnego i lędźwiowo-krzyżowego wykazał zmiany zwyrodnieniowe.

Następnie u pacjenta wykonano badania elektrofizjologiczne. Elektroneurografia (ENG) zmian nie wykazała (latencje oraz frekwencje fal F badanych nerwów, jak również parametry czuciowe oraz ruchowe górnego i dolnego neuronu ruchowego były w granicy normy), natomiast badanie elektromiograficzne (EMG) potwierdziło cechy nadpobudliwości komórek mięśniowych, okresowe miokimie, duże zmiany neurogenne przewlekłe z reinerwacją. Wykonano ponadto elektromiograficzną próbę tężyczkową, która wypadła dodatnio, jak również elektromiograficzną próbę miasteniczną, która również była dodatnia.

Podczas hospitalizacji u mężczyzny stosowano karbamazepinę, dzięki której stan pacjenta poprawił się – natężenie skurczów mięśni uległo zmniejszeniu.

Pacjent został wypisany po 7 dniach hospitalizacji w stanie ogólnym dobrym, z zaleceniem kontynuowania farmakoterapii, stosowania diety przeciwmiażdżycowej, regularnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi oraz prowadzenia zdrowego stylu życia, unikania używek, stosowania umiarkowanej aktywności fizycznej. Mężczyzna otrzymał skierowanie do poradni neurologicznej oraz genetycznej.

Wykonane ambulatoryjnie badanie genetyczne wykazało obecność mutacji dynamicznej – ekspansji powtórzeń trójnukleotydu odcinka CAG (o liczbie 44) w genie receptora androgenowego, która jest charakterystyczna dla zespołu Kennedy'ego.

Pacjent pozostaje pod opieką poradni neurologicznej. Stan jego jest stabilny.

3. Dyskusja

Zespół Kennedy'ego jest bardzo rzadką chorobą. Trudności diagnostyczne wynikają z niespecyficzności objawów, ich różnorodności, przyczynia się do tego również mała liczba opisanych przypadków, dostępnych w literaturze. Chorzy mają dostęp do terapii objawowej oraz rehabilitacji, leczenie przyczynowe z uwagi na etiologię choroby obecnie nie jest dostępne. Z uwagi na wolny postęp schorzenia oraz brak wpływu na długość życia rokowanie jest dobre. Diagnostyka opiera się na badaniach laboratoryjnych oraz elektrofizjologicznych. Natomiast potwierdzeniem choroby jest wynik badania genetycznego [3].

Choroba Kennedy'ego jest schorzeniem występującym prawie wyłącznie u mężczyzn, jednak w dostępnej literaturze opisane są także przypadki chorujących kobiet. Dochodzi do tego w sytuacji, gdy matka była nosicielką wadliwego genu, a ojciec był chory. Wówczas potomek w linii żeńskiej może być homozygotą.

W piśmiennictwie dostępny jest opis takiej sytuacji. Muller i wsp. przedstawili dwie siostry (w wieku 74 oraz 83 lat), których ojciec cierpiał na zespół Kennedy'ego, ponadto wielu innych mężczyzn w tej rodzinie było chorych. Młodsza siostra, obciążona cukrzycą typu 2 i dyslipidemią, trafiła po raz pierwszy do oddziału neurologii w wieku 53 lat z powodu fasykulacji mięśni proksymalnych i dystalnych kończyn górnych, ponadto skurczy mięśni oraz bólu pleców i ramion. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie aktywności enzymów mięśniowych. Wykonane badanie genetyczne potwierdziło zespół Kennedy'ego. Starsza z siostr, która w przeszłości była leczona z powodu raka piersi oraz raka jelita grubego, do neurologa trafiła w wieku 62 lat. Jej objawy zaczęły się około 10 lat wcześniej. Kobieta odczuwała ból w ramionach, plecach, a także w łydkach i udach. Ponadto doznawała fasykulacji w obrębie mięśni twarzy i kończyn. Badanie elektromiograficzne wykazało zmiany neurogenne w ocenianych mięśniach. Podobnie jak siostra, na podstawie przeprowadzonego badania genetycznego, została ona pozytywnie zdiagnozowana pod kątem zespołu Kennedy'ego [4].

Z uwagi na mało charakterystyczne objawy opisywanego schorzenia, często bywa ono mylone z innymi chorobami, a także nie jest prawidłowo leczone. Potwierdza to przypadek 58-letniego mężczyzny z Chin, który od 10 lat odczuwał osłabienie mięśni. Z czasem objawy narastały coraz bardziej, zwłaszcza w ostatnich 4 latach przed ostateczną diagnozą. Pojawiło się także drżenie kończyn. Pacjent zgłosił się do lekarza, w badaniu fizykalnym obecne były powiększone węzły chłonne, ginekomastia oraz powiększona tarczyca. Wykonano badania laboratoryjne krwi oraz moczu. W surowicy stwierdzono

podwyższony poziom gamma-globulin. U pacjenta początkowo zdiagnozowano atypowy zespół POEMS (nie wykryto bowiem białka M ani w moczu ani w surowicy krwi). Zespół ten charakteryzuje się współwystępowaniem gammopatii monoklonalnej, polineuropatii i ognisk osteosklerotycznych; akronim pochodzi od: polineuropatii (ang. *polyneuropathy*, P), powiększenia wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych (ang. *organomegaly*, O), endokrynopatii (ang. *endocrinopathy*, E), obecności białka M (ang. *monoclonal protein*, M), zmian skórnych (ang. *skin changes*, S). Przez 6 miesięcy był on leczony deksametazonem oraz cyklofosamidem bez efektu terapeutycznego. Ponadto podczas leczenia objawy uległy nasileniu, pojawiły się trudności z poruszaniem, niestabilność chodu, problem z obracaniem się, obrzęk kończyn dolnych. W badaniu neurologicznym u mężczyzny stwierdzono dyzartrię, brak odruchów gardłowych, osłabienie mięśni twarzy (niemożność pełnego zamknięcia powieki po stronie prawej, brak umiejętności gwizdania) oraz apokamnozę mięśni. Aktywność kinazy kreatynowej w surowicy była podwyższona (765,8 IU/l). Także stwierdzono wysokie stężenie estradiolu (50,48 pg/ml) oraz prolaktyny (28,39 ng/ml). Badanie elektromiograficzne wykazało rozległe uszkodzenie nerwowo-mięśniowe oraz zapis miogenny w badanych mięśniach. Z uwagi na obraz kliniczny oraz wyniki badań dodatkowych przeprowadzono diagnostykę genetyczną, która wykazała zwielokrotnioną liczbę powtórzeń trójnukleotydu odcinka CAG ($n = 47$) w obrębie genu receptora androgenowego, co wskazywało na zespół Kennedy'ego [5].

Piśmiennictwo opisuje istotną korelację pomiędzy liczbą powtórzeń trójki nukleotydów CAG i wiekiem manifestacji objawów (im większa liczba powtórzeń, tym młodszy wiek wystąpienia objawów). Nie zaobserwowano natomiast bezpośredniego związku pomiędzy liczbą powtórzeń a ewolucją choroby, a także czasem od pojawienia się pierwszych objawów do zgonu [6].

Badania wykazały ponadto korelację pomiędzy liczbą powtórzeń CAG, a wiekiem wystąpienia objawów motorycznych, natomiast nie stwierdzono powiązań z wiekiem pojawienia się objawów pozaruchowych [6].

W różnicowaniu zespołu Kennedy'ego należy uwzględnić przede wszystkim stwardnienie zanikowe boczne (ang. *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS). Podejrzewa się, że około jeden na dwudziestu pięciu pacjentów zdiagnozowanych jako stwardnienie zanikowe boczne w rzeczywistości choruje na zespół Kennedy'ego. Wiadomo, że ALS dotyczy zarówno górnego, jak i dolnego neuronu ruchowego, co skutkuje hiperrefleksją i spastycznością, których nie obserwuje się u pacjentów z SBMA. ALS jest chorobą postępującą szybciej, zajmującą duże grupy mięśni. Czynnikiem różnicującym jest także niewrażliwość na androgeny, która występuje u pacjentów z opuszkowo-rdzeniowym zanikiem mięśni, a której nie obserwuje się u chorych z ALS. W badaniu fizykalnym może objawiać się np. jako ginekomastia. Wrażliwość na androgeny u pacjentów jest różna, czego dowodzi opisywany przez nas przypadek, który nie prezentował takich objawów jak ginekomastia czy niepłodność.

Badania wykazały, że jednym z pierwszych obserwowanych objawów zespołu Kennedy'ego jest drżenie rąk, które pojawia się zwykle około 33 roku życia. Następnym objawem jest osłabienie mięśni, głównie w zakresie kończyn dolnych, charakterystyczne średnio dla wieku 44 lat. Badani zgłaszali potrzebę użycia poręczy podczas wchodzenia po schodach (średnio w wieku 49 lat), zaburzenia mowy (50 lat), zaburzenia połykania (54 lata), potrzebę używania laski przy chodzeniu (59 lat), potrzebę korzystania z wózka inwalidzkiego (61 lat). Główną przyczyną zgonu było najczęściej zachyłkowe zapalenie płuc (8 z 15 pacjentów zmarło z tego powodu) [6].

Pierwszym objawem, który zgłosił pacjent opisany w pracy było ogólne osłabienie, które wystąpiło w 49. roku życia. Wydaje się więc, że w tym przypadku choroba będzie miała łagodny przebieg.

Podobnie jak opisywany w niniejszym artykule pacjent, przypadek opisany przez badaczy z Brazylii, miał rodzeństwo cierpiące na podobne objawy. Chory miał 10 braci i 6 siostr, z których dwóch braci cierpiało na takie objawy, jak trudności z chodzeniem i wchodzeniem po schodach. Ze względów finansowych jedynie dwóch braci zostało zbadanych genetycznie pod kątem SBMA i jeden otrzymał pozytywną diagnozę genetyczną (44 powtórzeń CAG). Cierpiał z powodu osłabienia siły mięśni proksymalnych w kończynach dolnych oraz ginekomastii. Ta sytuacja podkreśla wagę wywiadu rodzinnego, zwłaszcza po stronie męskiej, u chorych diagnozowanych w kierunku choroby Kennedy'ego [6].

W badaniach klinicznych dowiedziono, że leuproleina posiada potencjał terapeutyczny w leczeniu SBMA. Jest to agonista receptorów gonadoliberyny (GnRH). Przy stałym podawaniu octanu leuproleiny, receptory gonadoliberyny ulegają tachyfilaksji, co prowadzi do zmniejszenia wydzielania przez przysadkę hormonu luteinizującego oraz hormonu folikulotropowego. Prowadzi to do zmniejszenia wydzielania testosteronu [7].

Badania *post mortem* wykazały, że terapia leuproleina może zmniejszać agregację toksycznego uszkodzonego genu androgenowego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Chorzy leczeni octanem leuproleiny wykazują mniejsze problemy z polykaniem [7].

4. Podsumowanie

Zespół Kennedy'ego jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym, która objawia się progresywnym uszkodzeniem mięśni. Dostępne piśmiennictwo dotyczące opuszkoworodzeniowego zaniku mięśni oraz wzrastająca świadomość szerokiego wachlarza objawów prezentowanych przez pacjentów, wpływają na coraz szybsze diagnozowanie chorych, gdyż różnicowanie schorzeń neuronu ruchowego obejmuje wiele rzadkich i trudnych do rozpoznania zespołów. Podstawę rozpoznania stanowi potwierdzenie występowania mutacji w genie receptora androgenowego. Mimo zgłębiania podstaw genetycznych i molekularnych zjawiska na modelach zwierzęcych oraz podejmowanych interwencji w badaniach klinicznych, pacjenci chorzy na SBMA wciąż nie mogą liczyć na efektywne leczenie [2].

Literatura

1. Gogia N., Ni L., Olmos V., Haidery F., Luttik K., Lim J., *Exploring the role of posttranslational modifications in spinal and bulbar muscular atrophy*, Front Mol Neurosci, 15: 931301, 2022. doi: 10.3389/fnmol.2022.931301. PMID: 35726299; PMCID: PMC9206542.
2. Sengupta M., Pluciennik A., Merry D.E., *The role of ubiquitination in spinal and bulbar muscular atrophy*, Front Mol Neurosci, 15: 1020143, 2022. doi: 10.3389/fnmol.2022.1020143. PMID: 36277484; PMCID: PMC9583669.
3. Gorzelnik K., Zagrajek M., Bilińska M., Lewczuk K., Sułek A.M., Paradowski B., *Choroba Kennedy'ego — opis przypadku*, Pol Prz Neuroł, 11 (3), 2015, s. 132-135.
4. Müller K.I., Nilssen Ø., Nebuchenykh M., Løseth S., Jonsrud C., Hoem G., Van Ghelue M., Arntzen K.A., *Kennedy disease in two sisters with biallelic CAG expansions of the androgen receptor gene*, Neuromuscul Disord, 32(1), 2022, s. 75-79. doi: 10.1016/j.nmd.2021.11.007. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34922802.
5. Yuan M., Chen W., Zhou H., Xiao Z., Wang W., Wang W., Yin X., Xu L., *Kennedy Disease misdiagnosed as Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal*

Gammopathy, and Skin Changes (POEMS) Syndrome: A Case Report, Med Princ Pract, 25(3), 2016, s. 286-289. doi: 10.1159/000442822. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26618536; PMCID: PMC5588369.

6. Alves C.N., Braga T.K.K., Somensi D.N., Nascimento B.S.V.D., Lima J.A.S., Fujihara S., *X-linked spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): the first case described in the Brazilian Amazon. Einstein (Sao Paulo)*, 16(2):eRC401, 2018.
7. Arnold F.J., Merry D.E., *Molecular mechanisms and therapeutics for SBMA/Kennedy's Disease*, Neurotherapeutics, 16(4), 2019, s. 928-947. doi: 10.1007/s13311-019-00790-9. PMID: 31686397; PMCID: PMC6985201.

Mężczyzna chorujący na chorobę Kennedy'ego – opis przypadku

Streszczenie

Zespół Kennedy'ego (opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni, SBMA, ang. *spinal and bulbar muscular atrophy*) jest rzadką chorobą genetyczną neuronu ruchowego, której dziedziczenie jest recesywne i sprzężone z chromosomem X. Występowanie określa się jako 1-2 : 1 000 000 osób. Podstawę molekularną stanowi ekspansja powtórzeń trójnukleotydowych CAG w obrębie pierwszego eksonu genu kodującego receptor androgenowy (AR, ang. *androgen receptor*), co prowadzi do jego dysfunkcji.

Obraz kliniczny obejmuje faszyculacje, hiporeflexję, osłabienie oraz zanik mięśni, a także progresywną atrofię rdzenia kręgowego. Wiek manifestacji schorzenia określa się jako 30-40 lat. Prezentowane objawy są mało specyficzne, z reguły bóle mięśniowe, ich kurcze, drżenia pozycyjne kończyn górnych. Dodatkowo pacjenci prezentują objawy niewrażliwości na androgeny, która przejawia się m.in. ginekomastią i azoospermia. W EMG stwierdza się cechy uszkodzenia komórek rogów przednich rdzenia kręgowego. U większości chorych, badania laboratoryjne opisują podwyższony poziom CPK, ASPAT, ALAT, opisują zaburzenia lipidowe oraz węglowodanowe.

Choroba nie postępuje szybko – rokowanie jest dobre, jako że skrócenie życia jest nieznaczne. W ostatnim stadium choroby pacjenci nie mogą samodzielnie poruszać się, oddychać oraz przełykać. Jedną z głównych przyczyn zgonu stanowi zachyłkowe zapalenie płuc.

Leczenie przyczynowe jest niedostępne. Obiecujące terapie na modelach zwierzęcych u ludzi wypadły negatywnie. Pacjentom można zaoferować leczenie objawowe obejmujące rehabilitację, leczenie hormonalne oraz stosowanie leków przeciwko objawom mięśniowym. Ponadto, dostępna jest diagnostyka prenatalna w kierunku obecności zespołu Kennedy'ego

W opisie przypadku przedstawiony jest mężczyzna, pozytywnie zdiagnozowany pod kątem Kennedy'ego. Ponadto był on obciążony wywiadem rodzinnym. W pracy tej zebrana jest wiedza na temat możliwości terapeutycznych oraz diagnostycznych tej choroby.

Słowa kluczowe: zespół Kennedy'ego, opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni, SBMA

Kennedy's disease: case report

Abstract

Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA) is a rare inherited disorder with a prevalence of 1-2 : 100 000. It is an x-linked recessive disease caused by a mutation of an androgen receptor (AR) gene, more specifically trinucleotide CAG repeat expansions in exon 1 of the AR gene.

SBMA consists of symptoms such as muscle fasciculation, decreased or absent deep tendon reflexes, muscle weakness, muscle atrophy and progressive atrophy of the spinal cord. The manifestation appears usually between the age of 30 and 40 years. Early symptoms are not specific and include muscle pain, cramps and tremor. This is followed by mild androgen insensitivity, which presents as gynecomastia and azoospermia. The EMG scanning displays damage characteristics of the anterior horn. Laboratory tests show elevated levels of CPK, AspPAT, ALAT, carbohydrate and lipid metabolic disturbances.

There is a lack of casual treatment. Rehabilitation, hormonal treatment and symptom managing are available as a supportive care strategy. In the final stage, the patients are not capable of breathing and swallowing on their own. Kennedy's disease progresses gradually - the estimated life span is usually normal. Moreover, prenatal care allows early recognition.

The paper presents a case of a 49-year-old patient diagnosed with Kennedy's disease, with positive family history. Based on this representative, current knowledge of the disorder, diagnostics and treatment were gathered.

Keywords: Kennedy's disease, spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA

Choroba von Hippa-Lindaua – rzadki zespół genetycznej predyspozycji do nowotworów

1. Wstęp

Zespół von Hippa-Lindaua, zwany również zespołem VHL, jest rzadką jednostką chorobową przebiegającą z zajęciem wielu narządów [1]. Zespół ten jest dziedziczony w sposób autosomalny dominujący oraz należy do chorób z grupy fakomatoz [2]. Fakomatozą określa się zaburzenie rozwojowe tkanek, wywodzących się ze wszystkich trzech listków zarodkowych, a ich charakterystyczną cechą jest koincydencja zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), w układzie naczyniowym i zmian skórnych wraz z uszkodzeniami narządów wewnętrznych [3]. Za przyczynę zespołu von Hippa-Lindaua uznaje się mutacje germinalne genu supresorowego VHL, zlokalizowanego na krótkim ramieniu chromosomu 3 [4]. Należy podkreślić, że u osób z rodzinną naczyniakowatością siatkówkowo-mózdzkową występuje predyspozycja do rozwoju zarówno łagodnych, jak i złośliwych nowotworów oraz torbieli [4]. Podstawą rozpoznania VHL jest badanie kliniczne, obrazowanie i testy genetyczne [5, 6]. Konsekwentne badania przesiewowe i odpowiednio wczesne leczenie profilaktyczne zmian chorobowych są kluczowe dla pacjentów dotkniętych chorobą VHL [7].

2. Rys historyczny

Zespół został opisany w przez Treacher Collins w 1894 roku. Nazwa choroby VHL została ukuta w 1936 roku i pochodzi od pierwotnego opisu angiomatozy siatkówki w 1904 roku przez Eugena von Hippela oraz mózdzku i rdzenia w 1927 roku przez Arvida Lindau. Termin ten jest w użyciu od lat 70 XX wieku [8].

3. Epidemiologia

Częstość występowania choroby von Hippa-Lindaua waha się od 1 na 36000 do 1 na 50000 żywych urodzeń [4, 9, 10]. Zazwyczaj VHL jest rozpoznawane w drugiej dekadzie życia. W momencie wykrycia u 50% chorych stwierdza się objawy kliniczne [11]. Głównymi objawami są: hemangioblastomy OUN i siatkówki, raki nerek, torbiele nerek, obustronne guzy chromochłonne, torbielowate i lite guzy trzustki, torbielaki najądrza, guzy worka endolimfatycznego. Rzadko spotyka się wszystkie objawy u jednego pacjenta, a w przypadkach rodzinnych do 50% pacjentów ma tylko jeden objaw [12]. Analiza kilkudziesięciu holenderskich pacjentów z VHL sugeruje, że u przeszło 95% osób z mutacją w genie VHL, pierwsze objawy choroby zostaną stwierdzone przed 34. rokiem życia [13]. Inne badania donoszą, że średni wiek pierwszego rozpoznania guza wynosi 26 lat [9]. Na uwagę zasługuje fakt, że odnotowuje się coraz młodszy wiek zachorowania oraz stosunkowo cięższy przebieg zespołu von Hippa-Lindaua w kolejnych pokoleniach. Zjawisko to jest znane jako antycypacja genetyczna i spowodowane jest skróceniem dłu-

¹ izabella.ryg@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

² katarz123@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurochirurgii Katedry Neurochirurgii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, <https://sum.edu.pl/>.

gości telomerów [14, 15]. Niestety, oczekiwana długość życia dla osób zmagających się z VHL znacząco różni się od danych dla populacji ogólnej i wynosi: 67 lat dla mężczyzn oraz 60 lat dla kobiet [16]. Główną przyczyną śmierci są naczyniaki krwionośne OUN lub rak nerkowokomórkowy (RCC) [17, 18]. Warto podkreślić, że 73% zgonów wśród pacjentów zmagających się z VHL jest ściśle związana właśnie z tym zespołem genetycznym [16].

4. Etiologia i patogeneza

Zespół von Hippa-Lindaua jest schorzeniem dziedzicznym autosomalnie dominującym [9]. Związany jest z germinalną mutacją jednego z alleli genu supresorowego zlokalizowanego na chromosomie 3p25-26 [17]. W około 20% przypadków zespół VHL występuje sporadycznie, spowodowany jest zmianą genetyczną *de novo*, która powstaje podczas tworzenia się komórek rozrodczych lub we wczesnym stadium embriogenezy. Warto zaznaczyć, że najnowsze badania ujawniły, że istnieje kilka funkcjonalnych izoform VHL. Potwierdzono, że dwie najczęściej izolowane izoformy, VHL30 lub VHL213 oraz VHL19 lub VHL160 są biologicznie aktywne i ulegają ekspresji we wszystkich tkankach. Białko VHL pracuje w kompleksie z elonginą B, elonginą C i Culiną 2, zwanym dalej kompleksem VBC-CUL2, który asocjuje z ligazą ubikwitynową E3. Ligaza rozpoznaje podjednostkę α czynnika indukującego hipoksję (HIF), kierując ją do degradacji przez proteasom na drodze ubikwitynacji [19]. Białka HIF pełnią rolę najważniejszych czynników transkrypcyjnych w komórce w warunkach hipoksji, ponieważ przyczyniają się do transkrypcji genów kodujących następujące czynniki wzrostu: TGF- α , PDGF, VEGF. Mutacja w genie VHL skutkuje utratą funkcji białka VHL i dysfunkcją VBC-CUL2. W związku z tym HIF pozostają aktywne niezależnie od wartości stężenia ciśnienia parcjalnego tlenu w komórce co prowadzi do hiperprodukcji czynników wzrostu oraz stymulacji angiogenezy [20-23].

5. Typy choroby

Fenotypowa heterogenność w VHL została po raz pierwszy wykazana w 1991 roku [8]. Ze względu na obraz kliniczny można wyróżnić dwa główne typy (1 i 2) zespołu von Hippa-Lindaua. Zasadniczą różnicę między nimi stanowi obecność guza chromochłonnego, którego stwierdza się w typie drugim choroby. Dodatkowo, typ drugi ulega podziałowi na trzy kolejne podkategorie, co przedstawiono w Tabeli 1 [4]. Chociaż klasyfikacja ta ułatwia badania genotypowo-fenotypowe, ma ograniczoną użyteczność kliniczną ponieważ rodziny mogą przechodzić między podtypami, na przykład z typu 1 do typu 2 lub z typu 2C do typu 2B [8].

Tabela 1. Typy choroby von Hippa-Lindaua podzielone ze względu na obraz kliniczny

| Typ | Obraz kliniczny |
|--|---|
| 1 Zmniejszone ryzyko guza chromochłonnego | naczyniak zarodkowy siatkówki; naczyniak zarodkowy ośrodkowego układu nerwowego; nowotwory i cysty trzustki; rak nerkowokomórkowy. |
| 2 Zwiększone ryzyko guza chromochłonnego | |

| | |
|--|---|
| 2A Zmniejszone ryzyko raka nerkowokomórkowego | guz chromochłonny; naczyniak zarodkowy siatkówki; naczyniak zarodkowy ośrodkowego układu nerwowego. |
| 2B Zwiększone ryzyko raka nerkowokomórkowego | guz chromochłonny; naczyniak zarodkowy siatkówki; naczyniak zarodkowy ośrodkowego układu nerwowego; rak nerkowokomórkowy; nowotwory i cysty trzustki. |
| 2C | guz chromochłonny. |

Źródło: [4].

6. Kryteria diagnostyczne

Diagnoza stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego i badań genetycznych. Chorobę von Hippa-Lindaua można potwierdzić u następujących grup chorych:

- pacjent z wywiadem obciążonym rodzinnym występowaniem VHL, który rozwinął naczyniaka zarodkowego siatkówki lub OUN, guza chromochłonnego lub raka nerkowokomórkowego;
- pacjent bez wywiadu rodzinnego w kierunku VHL, który rozwinął co najmniej dwa naczyniaki zarodkowe siatkówki lub OUN;
- pacjent bez wywiadu rodzinnego w kierunku VHL, który rozwinął jednego naczyniaka siatkówki lub OUN oraz guza trzewnego typowego dla tej choroby [2, 5, 20, 24].

Testy genetyczne przydatne są w trudnych przypadkach do badań przesiewowych członków rodziny pacjenta z chorobą VHL, u których istnieje ryzyko wystąpienia choroby bez zmian trzewnych [25].

7. Implikacje zespołu von Hippa-Lindaua

U pacjentów z chorobą Lindaua stwierdza się zwiększoną predyspozycję do rozwoju zarówno łagodnych i złośliwych nowotworów. Najczęściej diagnozowanymi nowotworami jest naczyniak zarodkowy OUN, naczyniak siatkówki i rak nerkowokomórkowy, natomiast stosunkowo rzadziej występują guzy worka endolimfatycznego lub guz chromochłonny, co przedstawiono w tabeli 2 [4, 26]. Guzy rozwijające się w zespole VHL są często wieloogniskowe i obustronne, ale warto zaznaczyć, że stosunkowo rzadko są złośliwe [27, 28].

Tabela 2. Częstość występowania poszczególnych nowotworów w zespole von Hippa-Lindaua

| Nowotwór | Częstość (%) | Średni wiek występowania (lata) |
|---|--------------|---------------------------------|
| Naczyniaki zarodkowe OUN | 60-80% | 30 (9-78) |
| Naczyniaki zarodkowe siatkówki | 49-62% | 25 (1-67) |
| Rak nerkowokomórkowy lub torbiele | 30-70% | 39 (16-67) |
| Guzy neuroendokryne trzustki lub torbiele | 35-70% | 36 (1-70) |
| Guz chromochłonny | 10-20% | 30 (5-58) |
| Guz worka endolimfatycznego | 6-15% | 31 (12-50) |
| Torbiele najądrza | 25 – 60% | Nieznany (16-40) |

Źródło: [4].

7.1. Nowotwory centralnego układu nerwowego

7.1.1. Naczyniaki zarodkowe ośrodkowego układu nerwowego

Naczyniaki zarodkowe OUN są najbardziej typową cechą zespołu VHL i występują w około o 60-80% przypadków [4, 29]. Z powodu mutacji germinalnej naczyniaki (HB, ang. *Hemangioblastoma*) ośrodkowego układu nerwowego czasami rozwijają się przed urodzeniem i są diagnozowane stosunkowo wcześnie – często przed 10. rokiem życia [23]. Symptomatologia jest ściśle zależna od umiejscowienia guza oraz jego rozmiaru. Objawy HB w zależności od lokalizacji ukazano w tabeli 3. Pomimo histologicznej łagodności tych guzów, mogą one wykazywać złośliwość kliniczną poprzez uciskanie kluczowych dla życia człowieka struktur. Czujność powinny wzbudzić następujące symptomy:

- osłabienie;
- otępienie;
- drętwienie kończyn;
- bóle i zawroty głowy;
- nudności oraz wymioty [2, 23].

W ciągu 5-letniej obserwacji średnio połowa zmian ulega rozrostowi [24]. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się podwyższoną liczbę erytrocytów spowodowaną nadprodukcją erytropoetyny po uprzednim zwiększeniu ilości czynników transkrypcyjnych HIF [23].

Złotym standardem w diagnostyce HB ośrodkowego układu nerwowego jest obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) z podaniem kontrastu [30]. W sekwencji T1 możliwe jest uwidocznienie naczyniaków zarodkowych o wielkości zaledwie 2 mm, natomiast sekwencja T2 oraz FLAIR pozwala na wykrycie obrzęku lub torbieli [31]. Istotną rolę odgrywa również arteriografia, dzięki której można ocenić zaopatrzenie i drenaż naczyń krwionośnych w przypadku dużych guzów [32, 33].

Małe i bezobjawowe guzy wymagają jedynie uważnej obserwacji. W przypadku zmian objawowych lub zlokalizowanych w regionach ważnych życiowo, jak np. w mózdzku lub w pobliżu nerwów wzrokowych należy przeprowadzić odpowiednie leczenie [31]. Leczeniem z wyboru naczyniaków zarodkowych OUN są zabiegi mikrochirurgiczne. W większości przypadków można przeprowadzić bezpieczną i całkowitą resekcję tej zmiany [33-35]. W przypadku guzów trudno dostępnych dla leczenia chirurgicznego, możliwe jest zastosowanie metody stereotaktycznej, do której zalicza się *Gamma Knife* [31].

Tabela 3. Objawy naczyniaka zarodkowego OUN w zależności od jego lokalizacji

| Lokalizacja | Objawy |
|-------------|--|
| Mózdzek | zaburzenia chodu; ból głowy; zawroty głowy; dysmetria; diplopia; wymioty. |
| Pień mózgu | zaburzenia chodu; osłabienie czucia dotyku; dysfagia; dysmetria; hiperrefleksja. |

| | |
|---------------|---|
| Rdzeń kręgowy | osłabienie czucia dotyku; zaburzenia chodu; ból; nietrzymanie moczu i stolca; hiperrefleksja. |
|---------------|---|

Źródło: [36].

7.1.2. Naczyniaki zarodkowe siatkówki

Zespół VHL odnotowuje się wśród 30 – 58% pacjentów chorujących na naczyniaka zarodkowego siatkówki (RH, ang. *Retinal hemangioblastoma*) [25]. RH rozwija się w siatkówce obwodowej lub w okolicy brodawkowej. Jest on histopatologicznie podobny do naczyniaka zarodkowego OUN i składa się z trzech typów komórek: komórek śródbłonka, pericytów oraz komórek zrębu [37, 38]. RH jest najszybciej diagnozowaną patologią. Zmiany są często obustronne i wieloogniskowe, a pacjenci u których wykryto pojedynczą zmianę, z dużą pewnością rozwiną kolejną przed 56. rokiem życia. Naczyniaki zarodkowe siatkówki mogą prowadzić do ślepoty lub poważnych deficytów wzroku u 5-8% pacjentów z VHL [2, 5].

Podstawą diagnostyki jest zbadanie dna oka przy użyciu oftalmoskopu po uprzednim rozszerzeniu źrenic, badanie w lampie szczelinowej, angiografia fluoresceinowa, angiografia w zieleni indocyjaninowej oraz ultrasonografia [25]. Osoby, u których stwierdzono VHL powinni być pod stałą kontrolą okulisty już od pierwszego roku życia poprzez uczęszczanie na wizyty kontrolne nie rzadziej niż raz do roku [24, 39].

Leczeniem z wyboru jest fotokoagulacja laserowa, krioterapia, radioterapia, terapia fotodynamiczna. W zmianach o dużej średnicy zaleca się przeprowadzenie wtrektomii, polegającej na mikrochirurgicznym wycięciu ciała szklistego [25].

7.1.3. Guzy worka endolimfatycznego

Guzy worka endolimfatycznego (ELST, ang. *Endolymphatic sac tumors*) wywodzą się z nabłonka endolimfatycznego worka śródchłonki będącego częścią błędniaka błoniastego [40]. Guzy te wykrywa się stosunkowo rzadko w populacji ogólnej, ale występują nawet u 6-15% pacjentów z VHL. Należy podkreślić, że obustronne ELST występują jedynie w zespole von Hippa-Lindau [2, 41].

Wśród objawów ELST wyróżnić można upośledzenie lub utratę słuchu, szумы uszne, zawroty głowy, zaburzenia równowagi oraz porażenie nerwu twarzowego. Małe guzy całkowicie znajdują się w worku endolimfatycznym, natomiast po osiągnięciu większego rozmiaru definitywnie atakują i erodują otaczającą kość skroniową i rozszerzają się na tylną część kręgow szyjnych [22, 42].

Diagnostyka guzów worka endolimfatycznego obejmuje badania obrazowe: tomografię komputerową o wysokiej rozdzielczości kości skroniowej oraz rezonans magnetyczny z kontrastem wewnętrznych kanałów słuchowych [41].

Leczenie obejmuje całkowitą resekcję chirurgiczną guza. Zabieg ten w większości przypadków pozwala złagodzić objawy przedsiorkowo-słuchowe i zachować słuch, a ryzyko nawrotu zmiany jest minimalne i wynosi 3% [5].

7.2. Zmiany zlokalizowane poza centralnym układem nerwowym

7.2.1. Rak nerkowokomórkowy i torbiele nerkowe

Poza zmianami guzopodobnymi, w przebiegu zespołu VHL mogą występować liczne zmiany torbielowe w rozmaitych lokalizacjach. Szacuje się, iż zajęcie nerek dotyczy może ponad 75% osób zmagających się z chorobą Lindau'a. Zmiany te są często obustronne, a w każdej nerce zlokalizowane może być nawet 1100 cyst [2, 23]. Pojedyncze torbiele są stosunkowo bezpieczne i nie wymagają leczenia, jednak złożone torbiele wymagają intensywnego nadzoru, gdyż w ich obrębie rozwinąć się może rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) [23]. Co ciekawe, histologicznie aż 80% guzów należących do RCC to raki jasnokomórkowe.

Torbiele nerkowe są często bezobjawowe i wykrywane przypadkowo. Również RCC przez długi czas nie daje żadnych symptomów, dopiero po osiągnięciu odpowiednio dużego rozmiaru zaobserwować można następujące sygnały:

- okresowy krwimocz;
- utrata masy ciała;
- ból w okolicy lędźwiowej;
- okresowa gorączka ze zlewnymi, nocnymi potami;
- osłabienie;
- żylaki powrózka nasiennego;
- obrzęki kończyn dolnych.

Co ciekawe, klasyczna triada objawów – triada Virchowa, czyli: krwimocz, ból w okolicy lędźwiowej i guz wyczuwalny przez powłoki dotyczy zaledwie około 5% pacjentów. U 30% chorych stwierdza się zespoły paranowotworowe, które mogą być pierwszym objawem procesu rozrostowego [43].

Aż 40-60% guzów nerki wykrywane jest przypadkowo podczas badania ultrasonograficznego wykonywanego z innych wskazań. Najczulszą metodą służącą do oceny stopnia zaawansowania zmian w nerkach jest tomografia komputerowa z kontrastem jamy brzusznej i miednicy [5, 43].

Podstawową metodę leczenia raka nerki jest leczenie chirurgiczne. Operacja nerkooszczędzająca przy wielkości guza 3-4 cm jest obecnie standardem leczenia, zastępując nefrektomię radykalną, która upośledzała czynność nerek i powodowała konieczność wczesnej dializoterapii [44]. Klasyczna chemioterapia jest bezskuteczna u większości chorych, natomiast immunoterapia potrafi znacznie poprawić rokowanie w zaawansowanej postaci RCC [43].

7.2.2. Guz chromochłonny

Guzy chromochłonne w przebiegu VHL mogą być mnogie i obustronne. Zmiany te najczęściej lokalizują się w rdzeniu nadnerczy i mają zdolność do wydzielania katecholamin [5, 23]. Pheochromocytoma różnicuje typy choroby von Hippa-Lindaua, ponieważ jego występowanie pozwala zakwalifikować pacjenta do pierwszego lub drugiego typu. U pacjentów, u których potwierdzono typ 2C choroby, guz ten jest jedyną manifestacją zespołu [2].

Do objawów guza chromochłonnego zaliczyć można:

- bóle głowy;
- zlewne poty;

- nudności;
- napady niepokoju i pobudzenia;
- kołatanie serca;
- bladość skóry;
- napadowe lub przetrwałe nadciśnienie tętnicze [2, 23].

Warto zaznaczyć, że przewlekłe nadciśnienie tętnicze w przebiegu guza chromochłonnego stwierdza się częściej u dzieci, w przeciwieństwie do osób dorosłych, u których występują okresowe epizody nadciśnienia tętniczego [45, 46].

Rozpoznanie guza chromochłonnego opiera się na badaniach laboratoryjnych i obrazowych. Obecność tej zmiany można wykryć dzięki oznaczeniu stężenia katecholamin w dobowej zbiórce moczu. Jednak warto mieć na uwadze, że badanie to może dać fałszywie ujemny wynik, dlatego znacznie czulszą i użyteczniejszą metodą jest pomiar stężenia metoksykatecholamin w osoczu [23]. Złotym standardem w obrazowaniu pheochromocytomy jest badanie tomografii komputerowej [20].

Leczeniem z wyboru guzów chromochłonnych jest resekcja chirurgiczna, najlepiej pod postacią chirurgii laparoskopowej, która wykonywana jest coraz częściej w ramach wyluszczenia guza lub adrenalektomii by zachować funkcję nadnerczy na jak najlepszym poziomie [2, 23].

7.2.3. Torbiele trzustki i guzy z komórek wysp trzustkowych

U chorych na chorobę Lindau'a można rozpoznać również torbiele trzustki lub guzy neuroendokrynne (PNET, ang. *Pancreatic neuroendocrine tumors*). Średni wiek wykrycia PNET trzustce wynosi 36 lat i występuje częściej u kobiet [4, 47]. U pacjentów z VHL mogą również rozwijać się inne nieprawidłowości w obrębie trzustki, w tym torbiele, torbielakoguczolaki oraz guzy mieszane, co należy uznać za pułapkę diagnostyczną [47].

Złotym standardem diagnozowania PNET jest MRI trzustki wzmocnione gadolinem, a u osób z przeciwwskazaniem do przeprowadzenia MRI – trójfazowa tomografia komputerowa.

U pacjentów z VHL, PNET o średnicy <1,5 cm wiąże się z niskim ryzykiem i jeżeli obraz jest stabilny w dwóch kolejnych badaniach obrazowych to postępowanie polega na kontroli zmiany co 2 lata. Warto zaznaczyć, że jeżeli średnica PNET wynosi 3 cm lub więcej to zmiana powinna zostać wycięta. Resekcja chirurgiczna powinna zostać rozważona, jeśli PNET jest o średnicy od 2 cm do 3 cm i znajduje się w głowie trzustki [47].

7. Podsumowanie

Zespół von Hippa-Lindaua jest rzadką, lecz niezwykle złożoną jednostką chorobową, w której nie istnieje możliwość przyczynowego leczenia. Chorzy wymagają dobrze wyszkolonej wielospecjalistycznej opieki przez całe życie, a nosiciele zmutowanego genu – intensywnego nadzoru. Nowe spojrzenie na mechanizm powstawania nowotworów oraz dokładniejsze badania diagnostyczne, zarówno laboratoryjne, jak i obrazowe, powinny wpłynąć na szybsze wykrywanie poszczególnych zmian, a co za tym idzie – poprawę jakości życia i wydłużenie oczekiwanej długości życia osobom zmagającym się z VHL.

Literatura

1. Brzeziński P., *Based to clinical case. Von Hippel-Lindau Syndrome*, N Dermatol Online, 2, 2011, s. 14-17.
2. Lonser R., Glenn G., McClellan W., Chew E., Libutti S., Linehan W., Oldfield E., *von Hippel-Lindau disease*, The Lancet, 361, 2003, s. 2059-2067.
3. Świeca K., Jaracz J., Raczkowski L., Rybakowski J., *Case report Neuropsychiatric and neuropsychological aspects of Jadassohn syndrome – literatur review and a case report*, Neuropsychiatria i Neuropsychologia/Neuropsychiatry and Neuropsychology, 7, 2012, s. 97-106.
4. Varshney N., Kebede A.A., Owusu-Dapaah H., Lather J., Kaushik M., Bhullar J.S., *A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome*, Journal of kidney cancer and VHL, 4(3), 2017, s. 20-29.
5. Chittiboina P., Lonser R.R., *Von Hippel-Lindau disease*, Handb Clin Neurol., 132, 2015, s. 139-156.
6. Sgambati M.T., Stolle C., Choyke P.L., Walther M.M., Zbar B., Linehan W.M., Glenn G.M., *Mosaicism in von Hippel-Lindau disease: lessons from kindreds with germline mutations identified in offspring with mosaic parents*, Am J Hum Genet, 66, 2000, s. 84-91.
7. Gläsker S., Vergauwen E., Koch C.A., Kutikov A., Vortmeyer A.O., *Von Hippel-Lindau Disease: Current Challenges and Future Prospects*, Onco Targets Ther., 13, 2020, s. 5669-5690
8. Gossage L., Eisen T., Maher E.R., *VHL, the story of a tumour suppressor gene*, Nature reviews. Cancer, 15(1), 2015, s. 55-64.
9. Ganeshan D., Menias C.O., Pickhardt P.J., Sandrasegaran K., Lubner M.G., Ramalingam P., Bhalla S. *Tumors in von Hippel-Lindau Syndrome: From Head to Toe-Comprehensive State-of-the-Art Review*, Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc, 38(3), 2018, s. 849-866.
10. Evans D.G., Howard E., Giblin C., Clancy T., Spencer H., Huson S.M., Lalloo F., *Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service*, Am J Med Genet A., 152, 2010, s. 327-332.
11. Poulsen M.L., Budtz-Jørgensen E., Bisgaard M.L., *Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL)*, Clin Genet, 77, 2010, s. 49-59.
12. Crespigio J., Berbel L.C.L., Dias M.A., Berbel R.F., Pereira S.S., Pignatelli D., Mazzucco T.L., *Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors*, Journal of endocrinological investigation, 41(1), 2018, s. 21-31.
13. Kruizinga R.C., Sluiter W.J., de Vries E.G.E., Zonnenberg B.A., Lips C.J., *Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel-Lindau-related manifestations*, Endocr Relat Cancer, 21, 2014, s. 63-71.
14. Ning X.H., Zhang N., Li T., Wu P. J., Wang X., Li X. Y., Peng S. H., Wang J. Y., Chen J. C., Gong K., *Telomere shortening is associated with genetic anticipation in Chinese Von Hippel-Lindau disease families*, Cancer Res., 74, 2014, s. 3802-3809.
15. Zhang K., Qiu J., Yang W., Ma K., Li L., Xie H., Xu Y., Gong Y., Zhou J., Cai L., Gong K., *Clinical characteristics and risk factors for survival in affected offspring of von Hippel-Lindau disease patients*, J Med Genet, 59, 2022, s. 951-956.
16. Binderup M.L., Galanakis M., Budtz-Jørgensen E., Kosteljanetz M., Bisgaard M.L., *Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark*, Eur J Hum Genet, 25, 2017, s. 301-307.
17. Kondo K., Yao M., Yoshida M., Kishida T., Shuin T., Miura T., Moriyama M., Kobayashi K., Sakai N., Kaneko S., Kawakami S., Baba M., Nakaigawa N., Nagashima Y., Nakatani Y., Hosaka M., *Comprehensive mutational analysis of the VHL gene in sporadic renal cell*

- carcinoma: relationship to clinicopathological parameters*, Genes Chromosomes Cancer, 34, 2002, s. 58-68.
18. Lonser R.R., Butman J.A., Huntoon K., Asthagiri A.R., Wu T., Bakhtian K.D., Chew E.Y., Zhuang Z., Linehan W.M., Oldfield E.H., *Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease*, J Neurosurg, 120, 2014, s. 1055-1062.
 19. Hudler, P., Urbancic, M., *The Role of VHL in the Development of von Hippel-Lindau Disease and Erythrocytosis*, Genes, 13(2), 2022, s. 362.
 20. Shuin T., Yamasaki I., Tamura K., Okuda H., Furihata M., Ashida S., *Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment*, Japanese Journal of Clinical Oncology, 36, 2006, s. 337-343.
 21. Kaelin W.G. Jr., *Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome*, Nat Rev Cancer, 9, 2002, s. 673-682.
 22. Findeis-Hosey J.J, McMahon K.Q., Findeis S.K., *Von Hippel-Lindau Disease*, J Pediatr Genet, 5, 2016, s. 116-123.
 23. Ben-Skowronek I., Kozaczuk S., *Von Hippel-Lindau Syndrome*, Horn Res Paediatr, 84, 2015, s. 145-152.
 24. Al Varshney N., Kebede A., Owusu-Dapaah H., Lather J., Kaushik M., Bhullar J., *A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome*, I Kidney Cancer, 4, 2017, s. 20-29.
 25. Karimi, S., Arabi, A., Shahraki, T., Safi, S., *Von Hippel-Lindau Disease and the Eye*, Journal of ophthalmic & vision research, 15(1), 2020, s. 78-94.
 26. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=892.
 27. Hippel E., *Die anatomische Grundlage der von mir beschriebenen „sehr seltenen Erkrankung der Netzhaut“*, Graefe's Archiv für Ophthalmologie, 79, 1911, s. 350-377.
 28. Jiménez C., Cote G., Arnold A., Gagel R.F., *Review: should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes?*, J Clin Endocrinol Metab, 91, 2006, s. 2851-2858.
 29. Sharma P., Dhull V.S., Bal C., Malhotra A., Kumar R., *Von Hippel-Lindau syndrome: demonstration of entire disease spectrum with 68Ga-DOTANOC PET-CT*, Korean J Radiol, 15, 2014, s. 169-172.
 30. Filling-Katz M.R., Choyke P.L., Patronas N.J., Gorin M. B., Barba D., Chang R., Doppman J.L., Seizinger B., Oldfield E.H., *Radiologic screening for von Hippel-Lindau disease: the role of Gd-DTPA enhanced MR imaging of the CNS*, J Comput Assist Tomogr, 13, 1989, s. 743-755.
 31. Butman J.A., Linehan W.M., Lonser R.R., *Neurologic manifestations of von Hippel-Lindau disease*, JAMA, 300, 2008, s. 1334-1342.
 32. Wind J.J., Bakhtian K.D., Sweet J.A., Mehta G.U., Thawani J.P., Asthagiri A.R., Oldfield E.H., Lonser R.R., *Long-term outcome after resection of brainstem hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease*, J Neurosurg, 114, 2011, s. 1312-1318.
 33. Peyre M., David P., Van Effenterre R., François P., Thys M., Emery E., Redondo A., Decq P., Aghakhani N., Parker F., Tadić M., Lacroix C., Bhangoo R., Giraud S., Richard S., French NCI Network VHL Disease and Inherited Predisposition to Kidney Cancer, *Natural history of supratentorial hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease*, Neurosurgery, 67, 2010, s. 577-587.
 34. Lonser R.R., Weil R.J., Wanebo J.E., DeVroom H.L., Oldfield E.H., *Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease*, J Neurosurg, 98, 2003, s. 106-116.
 35. Weil R.J., Lonser R.R., DeVroom H.L., Wanebo J.E., Oldfield E.H., *Surgical management of brainstem hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease*, J Neurosurg, 98, 2003, s. 95-105.

36. Maher E., Neumann H., Richard S., *von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review*, Eur J Hum Genet, 19, 2011, s. 617-623.
37. Gläsker S., Vergauwen E., Koch C.A., Kutikov A., Vortmeyer A.O., *Von Hippel-Lindau Disease: Current Challenges and Future Prospects*, OncoTargets Ther, 13, 2020, s. 5669-5690.
38. Takada S., Hojo M., Takebe N., Tanigaki K., Miyamoto S., *Stromal cells of hemangioblastomas exhibit mesenchymal stem cell-derived vascular progenitor cell properties*, Brain Tumor. Pathol., 35, 2018, s. 193-201.
39. Wiley H., Krivosic V., Gaudric A., Gorin M., Shields C., Shields J., Aronow M., Chew E., *Management of retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease*, Retina, 39, 2019, s. 2254-2263.
40. Lonser R.R., Baggensos M., Kim H.J., Butman J.A., Vortmeyer A.O., *The vestibular aqueduct: site of origin of endolymphatic sac tumors*, J Neurosurg., 108, 2008, s. 751-756.
41. Butman J.A., Kim H.J., Baggensos M., Ammerman J.M., Dambrosia J., Patsalides A., Patronas N.J., Oldfield E.H., Lonser R.R., *Mechanisms of morbid hearing loss associated with tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease*, JAMA, 298, 2007, s. 41-48.
42. Lonser R.R., Kim H.J., Butman J.A., Vortmeyer A.O., Choo D.I., Oldfield E.D., *Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease*, The New England Journal of Medicine, 350, 2004, s. 2481-2486.
43. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.10>.
44. Kim E., Zschiedrich S., (2018). *Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease- From Tumor Genetics to Novel Therapeutic Strategies*, Frontiers in pediatrics, 6, 2018, s. 16.
45. Sporny S., Musiał J., *Markers of malignancy in pheochromocytomas (in Polish)*, Endokrynol Pol, 56, 2005, s. 946-951.
46. Bissada N.K., Safwat A.S., Seyam R.M., Sobhi S.A., Hanash K.A., Jackson R.J., Sakati N., Bissada M.A., *Pheochromocytoma in children and adolescents: a clinical spectrum*, J Pediatr Surg, 43, 2008, s. 540-543.
47. Laks S., van Leeuwaarde, R., Patel, D., Keutgen, X. M., Hammel, P., Nilubol, N., Links, T.P., Halfdanarson, T.R., Daniels, A.B., Tirosh, A., *Pancreatic Manifestations Recommendations Development Subcommittee of the VHL Alliance, [w:] Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease*, Cancer, 128(3), 2022, s. 435-446.

Choroba von Hippla-Lindaua – rzadki zespół genetycznej predyspozycji do nowotworów

Streszczenie

Zespół von Hippla-Lindaua (VHL) jest rzadką jednostką chorobową, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, należąca do grupy fakomatoz. Częstość występowania tej choroby określa się na poziomie 1 na około 36 tysięcy żywych urodzeń. Za powstanie rodzinnej naczyniakowatości siatkówkowo-mózdkowej odpowiedzialna jest mutacja germinalna w genie supresorowym, znajdującym się na chromosomie 3p25, kodującym białko VHL. Mutacja ta skutkuje inaktywacją białka VHL i nadprodukcją czynników wzrostu: VEGF, PDGF i TGF- α . Choroba Lindau`a charakteryzuje się zwiększoną predyspozycją do rozwoju łagodnych i złośliwych nowotworów, w tym naczyniaków krwionośnych siatkówki i ośrodkowego układu nerwowego, raka jasnokomórkowego nerki, guzów chromochłonnych nadnerczy, guzów worka endolimfacyjnego oraz guzów neuroendokrynych trzustki. Nowotwory te są zazwyczaj obustronne, wielogniskowe i pojawiają się w stosunkowo młodszym wieku niż w przeciętnej populacji. Diagnoza VHL opiera się na badaniu klinicznym, obrazowaniu i testach genetycznych. Postępowanie w przypadku choroby von Hippla-Lindaua polega głównie na chirurgicznej resekcji guzów objawowych, guzów powodujących objawy hormonalne lub guzów podatnych na przerzuty. Nie istnieją możliwości przyczynowego leczenia tego zespołu. W niniejszym opracowaniu przedstawiam przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej patofizjologii, genetyki i objawów klinicznych, a także możliwości diagnostycznych choroby Lindau`a.

Słowa kluczowe: zespół von Hippla-Lindaua, VHL, choroba Lindau`a

Von Hippel-Lindau disease – a rare genetic cancer predisposition syndrome

Abstract

Von Hippel-Lindau syndrome (VHL) is a rare disease entity, inherited in an autosomal dominant manner, belonging to the phakomatosis group. The incidence of the disease is set at 1 in about 36,000 live births. A germline mutation in the suppressor gene, located on chromosome 3p25, encoding the VHL protein, is responsible for the development of von Hippel-Lindau syndrome. This mutation results in inactivation of VHL protein and overproduction of the growth factors VEGF, PDGF and TGF- α . Lindau's disease is characterized by an increased predisposition to the development of benign and malignant neoplasms, including hemangiomas of the retina and central nervous system, clear cell carcinoma of the kidney, pheochromocytoma, endolymphatic sac tumors and neuroendocrine tumors of the pancreas. These tumors are usually bilateral, multifocal and appear at a relatively younger age than in the average population. Diagnosis of VHL is based on clinical examination, imaging and genetic testing. Management of von Hippel-Lindau disease consists mainly of surgical resection of symptomatic tumors, tumors causing hormonal symptoms or tumors prone to metastasis. There are no causal treatment options for this syndrome. In this review, I provide an overview of current knowledge regarding the pathophysiology, genetics and clinical manifestations, as well as diagnostic options for Lindau disease.

Keywords: von Hippel-Lindau syndrome, VHL, Lindau's disease

Zastosowanie metod dokowania molekularnego w poszukiwaniu inhibitorów kinazy Aurora A – przegląd aktualnych badań

1. Wprowadzenie

Kinazy Aurora (typ A, B i C) należą do rodziny kinaz serynowo-treoninowych odpowiedzialnych za kontrolę podziałów komórkowych podczas procesów mitozy i mejozy. Oprócz regulowania progresji mitotycznej zaobserwowano, że w rozwoju chorób nowotworowych często występuje nadekspresja kinaz Aurora [1]. Nadekspresja kinazy Aurora A (Aurka) powoduje zwiększenie fosforylacji białka p53, co prowadzi do zwiększenia degradacji tego białka (ważnego w regulacji procesów apoptozy) [2]. Zaobserwowano również, że sam niedobór białka p53 zwiększa też ekspresję kinazy Aurora A poprzez hamowanie wytwarzania ligazy zaangażowanej w degradację białka [3]. Wskazuje się też, że wysoce inwazyjne guzy pierwotne charakteryzujące się zmutowaną wersją białka p53 również wykazywały nadekspresję Aurory A [4].

Kinaza Aurora A stanowi potencjalny cel dla leków przeciwnowotworowych. W ostatnich latach badano nowe, potencjalne, małowcząsteczkowe inhibitory kinaz Aurora, chociaż tylko kilka z nich jest selektywnych dla Aurka. Stanowią one obiecujące leki hamujące progresję chorób nowotworowych [5].

W obecnych czasach rozwój metod teoretycznych stwarza możliwość badania aktywności biologicznej cząsteczek jeszcze przed ich syntezą, wykorzystując metody komputerowe, jak dokowanie molekularne [6]. Dokowanie molekularne opiera się o badanie zachowania małych cząsteczek (ligandów) w miejscu aktywnym białka. Wymaga to nie tylko struktury drobnocząsteczkowego ligandu, lecz również cyfrowej struktury krystalicznej badanego białka. W obecnych czasach coraz więcej struktur białek jest określanych eksperymentalnie za pomocą krystalografii rentgenowskiej (XRD) lub spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), stąd dokowanie molekularne może być coraz częściej wykorzystywane jako narzędzie do badania aktywności biologicznej. W internetowych bazach białek (*Protein Data Bank*, PDB) obecne są nie tylko struktury określone eksperymentalnie, lecz również tzw. modele homologiczne (również opracowane w oparciu o metody teoretyczne) [7].

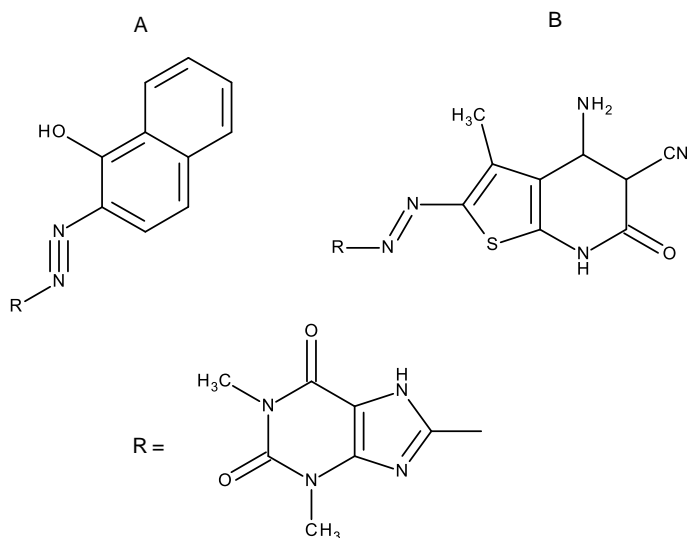
Obecnie istnieje wiele programów umożliwiających przeprowadzenie dokowania molekularnego i każdy program wykorzystuje specyficzne algorytmy, a uzyskany wynik wyrażony jako wartość funkcji oceniającej zależy również od specyfiki oprogramowania.

Metody dokowania molekularnego są powszechnie wykorzystywane jako etap poprzedzający badania *in vitro* i *in vivo* ze względów ekonomicznych (stosunkowo niskie koszty przeprowadzenia eksperymentu i krótszy czas badania). Odnosi się to również do poszukiwań nowych inhibitorów kinazy Aurora A. W tej pracy zostaną przedstawione i omówione wybrane badania inhibitorów kinazy Aurora A wykorzystujące metody dokowania molekularnego z ostatnich 5 lat.

¹ pawel.siudem@wum.edu.pl, Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

2. Zastosowanie dokowania molekularnego w poszukiwaniu inhibitorów kinazy Aurora A

Badanie, które przeprowadził M.E. Khalifa dotyczyło syntezy dziewięciu nowych związków purynowych o spodziewanej aktywności względem kinazy Aurora A [8]. Otrzymane związki przetestowano pod kątem ich aktywności względem kinazy stosując program do dokowania MOE 2015.10 (D.S. BIOVIA Molecular Operating Environment). Niestety autor opracowania nie podał numeru struktury zaczerpniętej z bazy PDB. Ograniczył się jedynie do informacji o zastosowaniu typowego protokołu MOE. Uzyskane wyniki przedstawiono w postaci funkcji Energy Score (ES, kcal/mol). Jako związek referencyjny o znanej aktywności wykorzystano rewersynę [9], dla której uzyskano ES -6,90 kcal/mol. Spośród badanych związków wybrano dwie molekuły o najlepszej wartości ES (odpowiednio -6,95 i -6,54 kcal/mol) oraz RMSD (odpowiednio 0,732 i 0,849; *Root-Mean-Square Deviation*, odchylenie wartości średniokwadratowej pokazujące różnice geometrii różnych pozycji przyjmowanych przez ligand w miejscu aktywnym białka). Wzory dwóch najlepszych ligandów przedstawione są na rysunku 1.

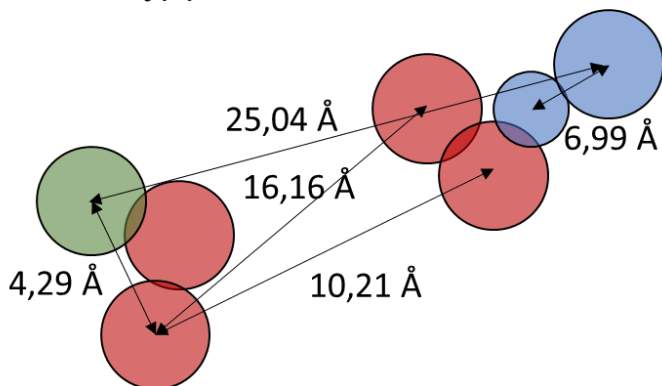


Rysunek 1. Wzory związków, które w badaniu M.E. Khalifa uzyskały najlepsze rezultaty podczas dokowania molekularnego [8]

Dla tych związków oraz związku odniesienia rewersyny przeprowadzono analizę miejsca wiązania z białkiem. W przypadku pierwszego związku (rys. 1A) zaobserwowano oddziaływania atomów wodoru z pierścienia z Lys180 i Leu99. Związek B (rys. 1) podczas dokowania umiejscowił się w tej samej kieszeni wiążącej, ale oddziaływał z innymi aminokwasami (m.in. wiązania wodorowe z Asp234, Glu177, Ala173 i oddziaływania π - π Leu223 i Val107). Prawdopodobnie większa liczba oddziaływań stabilizowała cząsteczkę, przez co uzyskała lepszy wynik wartości ES.

Związki te uzyskały również najlepsze wyniki w testach na komórkach *in vitro*. Należy podkreślić, że najlepsze wyniki otrzymano w przypadku linii komórkowych raka piersi (SKBR3). Jest to istotne, ponieważ nadekspresja Aurory A jest często łączona z rozwojem raka piersi.

Swamy i wsp. w przeciwieństwie do poprzedniego badania, wykonali analizę jedynie komputerową, bez poparcia jej esperymentem *in vitro*, jednak przeprowadzili bardziej kompleksowe poszukiwania [10]. Pracę rozpoczęli od przeanalizowania znanych inhibitorów kinazy Aurora A aby ustalić farmakofor odpowiedzialny za wysoką aktywność tych związków względem badanej kinazy (rys. 2). Następnie przeszukali bazę miniMaybridge z której wybrali związki posiadające w swojej strukturze farmakofor odpowiedzialny za aktywność hamującą Aurka.



Rysunek 2. Farmakofor odpowiedzialny za aktywność kinazy Aurora A opisany przez Swam i wsp. Niebieski kolor oznacza akceptora wiązań wodorowych, czerwony ugrupowania aromatyczne, a zielony część hydrofobową, opracowanie własne na podstawie [10]

Zbiór związków z bazy ograniczono do tych wykazujących najlepszą aktywność ($IC_{50} < 50$ nM). Następnie spośród nich wybrano cząsteczki najbardziej zbliżone budową do znanych inhibitorów Aurka. Następnie zastosowano regułę 5 Lipińskiego [11], którą stosuje się rutynowo w ocenie potencjalnych substancji leczniczych. Dopiero względem tych związków przeprowadzono dokowanie molekularne wsparte dynamiką molekularną. Rysunek 3 pokazuje jak na kolejnych etapach badania zmniejszała się liczba cząsteczek, aby w końcu w oparciu o dokowanie molekularne wskazać 5 związków o przewidywanej najlepszej aktywności.

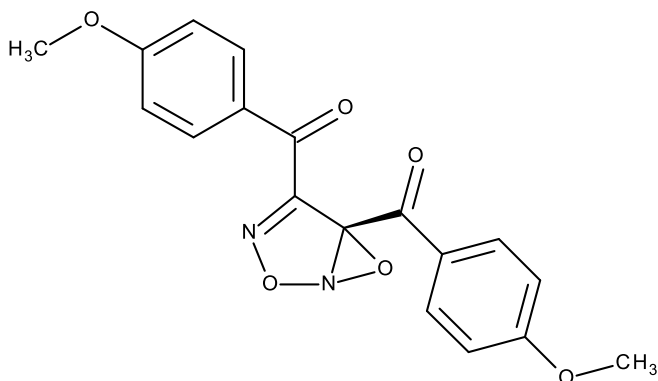
Do dokowania molekularnego wybrano białko 2NP8 z bazy PDB. Zastosowano program Discovery Studio 3.5, a do dynamiki molekularnej GROMACS w wersji online „WebGRO for Macromolecular Simulations” (<https://simlab.uams.edu/index.php>). Wszystkie 5 związków zadokowało się w kieszeni aktywnej zbudowanej przez Leu263, Gly216, Leu139, a także biorące udział w tworzeniu wiązań wodorowych Ala213, Arg137 i Pro214. Jako konkluzję ze swoich badań autorzy zasugerowali syntezę i poszukiwanie nowych inhibitorów Aurka wśród pochodnych diazolowych, tiazolowych, imidazolowych pirymidyny.



Rysunek 3. Kolejne filtry stosowane przez Swamy i wsp. w poszukiwaniu inhibitorów kinazy Aurora A, opracowanie własne na podstawie [10]

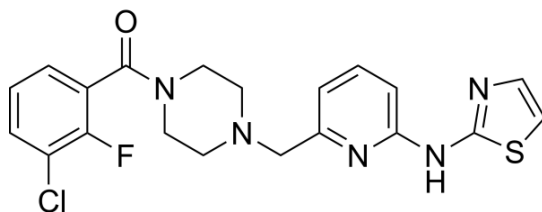
W innym badaniu Hijjawi i wsp. poszukiwali potencjalnych inhibitorów kinazy Aurora A wśród 79 związków z bazy ChEMBL (baza danych European Bioinformatics Institute) [12]. W tym badaniu analizowano 79 potencjalnych inhibitorów kinazy Aurora A. Obliczenia wykonano dokując ligandy w kieszeni wiążącej struktury krystalicznej białka kinazy Aurora A (kod PDB 3W2C). Zastosowano program LibDock [13]. Ligandy dokowano w dwóch stanach hydratacji w miejscu wiązania (bezwodny – usunięto cząsteczki wody z centrum aktywnego i uwodniony – z pozostawionymi cząsteczkami wody w miejscu wiązania). Ocena dokowania odbyła się w oparciu o siedem funkcji oceniających oraz w oparciu o algorytm dbCICA (*docking-based Comparative Intermolecular Contacts Analysis*). Jest to nowoczesne podejście do badania trójwymiarowej zależności struktura-aktywność (QSAR, *Quantitative Structure–Activity Relationship*), które zostało opracowane w celu budowy farmakoforów opartych na strukturze po zweryfikowaniu najlepszych konfiguracji dokowania. Najlepsze modele dbCICA wykorzystano jako szablony do tworzenia farmakoforów, które były później używane jako zapytanie do wyszukiwania i do przeszukiwania bazy danych NCI (*National Cancer Institute*). Farmakofory uzyskane w tym badaniu było zbliżone do tych opisanych przez Swamy i wsp. [10] (patrz rysunek 2). Najlepsze koformacje tworzyły wiązanie wodorowe z Arg137, oraz oddziaływały z aromatycznymi aminokwasami Tyr212 i Phe 144. Widoczne były też interakcje hydrofobowe z Leu210, Lys162, Val 147. Pięć najlepszych związków wybrane na podstawie dokowania przetestowano testem enzymatyczny opartym na kinazie Z'-LYTE oraz na liniach komórkowych.

Najsilniejszy, wiodący inhibitor (NCI 14040, rys. 4) osiągnął wartości połowy maksymalnego stężenia hamującego (IC_{50}) wynoszące $3,5 \mu\text{M}$ wobec PANC1 (gruczolakorak trzustki), $8,2 \mu\text{M}$ PC-3 (gruczolakorak prostaty), $8,8 \mu\text{M}$ T-47D (rak przewodowy piersi) i $11,0 \mu\text{M}$ MDA-MB-231 (gruczolakorak piersi). W badaniu potwierdzono również korzystny profil bezpieczeństwa (IC_{50} $27,5 \mu\text{M}$ na komórkach fibroblastów). Badanie to kompleksowo pokazało, że zastosowanie metod *in silico* przed badaniami *in vitro* ma głęboki sens i ułatwia wybór właściwych związków do testów biologicznych.



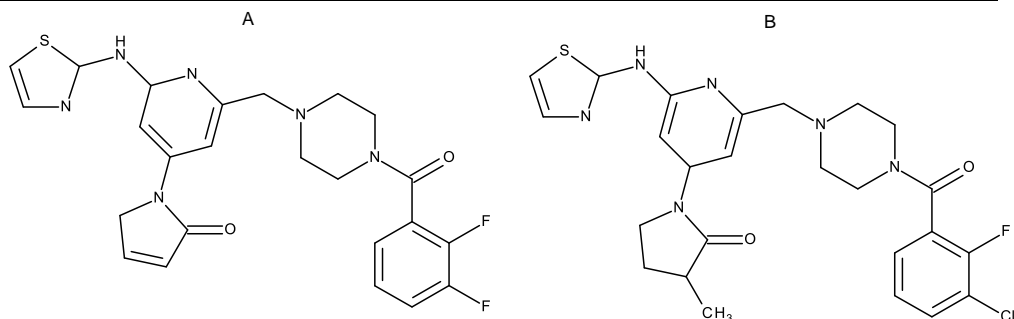
Rysunek 4. Struktura związku NCI 14040, która uzyskała najlepsze wyniki w badaniach Hijjawi i wsp. [12]

Badanie przeprowadzone przez A. Almilaibary dotyczyło poszukiwania nowych inhibitorów kinazy Aurora A w oparciu o strukturę znanego inhibitora [14]. Związkiem referencyjnym wybranym przez autora był MK-8745 (rys. 5).



Rysunek 5. Wzór znanego inhibitora MK-8745 wykorzystanego w badaniu A. Almilaibary [14]

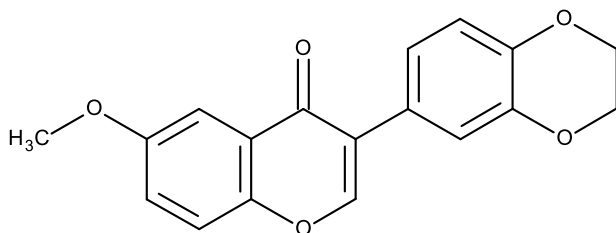
W bazie PubMed znaleziono 100 związków podobnych strukturalnie do inhibitora MK-8745. Następnie wybrane związki przeanalizowano pod kątem budowy typowej dla cząsteczek leków (spełnienie reguły 5 Lipińskiego), oraz stosując narzędzie online wykonano analizę ADMET (określającą parametry farmakokinetyczne cząsteczek – absorpcję, dystrybucję, metabolizm, usuwanie i toksyczność). Do dokowania wybrano strukturę z bazy PDB (kod: 5DT4), a jako program wykorzystano AutoDock 4.2.6. W oparciu o wyniki dokowania wybrano dwa związki wykazujące najniższą energię wiązania. Związek A uzyskał wartość energii wiązania (rys. 6) $-10,4 \text{ kcal/mol}$ i wartość stężenia hamującego K_i $0,21 \mu\text{M}$. Z kolei związek B energię wiązania $-10,1 \text{ kcal/mol}$ i K_i $0,73 \mu\text{M}$. W przypadku związku A odnotowano w miejscu aktywnym interakcje alkilowe z aminokwasami Lys143, Ala213, Arg220 Leu263 oraz utworzenie wiązania wodorowego z Leu139. Z kolei związek B tworzył oddziaływania alkilowe z Leu139, Val147, Ala160 i Ala213, a wiązanie wodorowe z Asp274.



Rysunek 6. Wzory dwóch związków, które uzyskały najlepsze rezultaty w dokowaniu w badaniu A. Almilaibary [14]

Dynamikę molekularną zastosowano dla tych dwóch ligandów o najlepszym wyniku z dokowania, stosując Desmond 2020.1 (Schrödinger). Wykazano, że kompleks z ligandem był stabilny. Dlatego autor jako konkluzję wskazał na możliwość dalszych badań wybranych związków jako potencjalnych inhibitorów kinazy Aurora A ze względu na obiecujące wyniki w eksperymentach *in silico*.

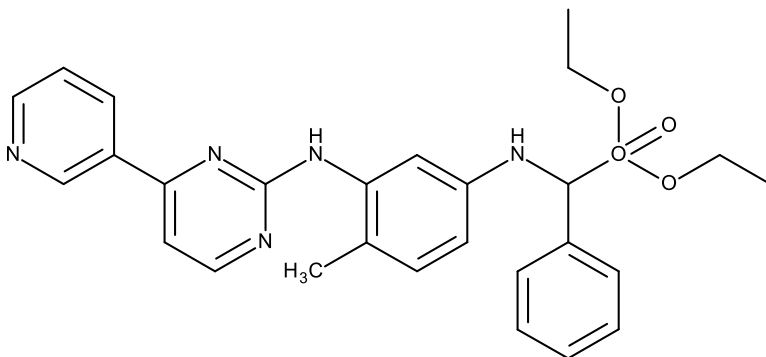
W badaniu Ahn i wsp. skupiono się na związkach z grupy izoflawonoidów [15]. Przeprowadzono syntezę nowego związku 3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioksyn-6-yl)-6-metoksy-4H-chromen-4-on (rys. 7).



Rysunek 7. Pochodna izoflawonoidowa zsyntetyzowana przez Ahn i wsp. [15]

Określono strukturę krystaliczną tego związku metodami eksperymentalnymi wspartymi obliczeniami DFT. Następnie stosując metody dokowania molekularnego zbadano powinowactwo nowo zsyntetyzowanego związku do kinaz Aurora A i B. Jako cel molekularny wybrano z bazy PDB strukturę Aurka 3UOD. Dokowanie przeprowadzono stosując program Sybyl, a uzyskane konformacje charakteryzowały się energią wiązania w zakresie $-22,45$ do $-17,66$ kcal/mol. W miejscu aktywnym występowały oddziaływania hydrofobowe z Leu139, Val147, Ala160, Lys162, Leu194, Leu210, Glu211, Pro214, Gly216, Arg220 i Leu263. Wytworzyły się również wiązania wodorowe stabilizujące kompleks ligand receptor i dotyczyły aminokwasów Arg137, Tyr212 i Ala213. Autorzy wskazali na duże podobieństwo wiązania się z białkiem nowego związku i znanych inhibitorów, przez co wskazywali na duże prawdopodobieństwo hamownia przez badany związek kinazy Aurora A. Potwierdzeniem działania przeciwnowotworowego pochodnej izoflawonoidowej były badania na komórkach ludzkiego raka okrężnicy HCT116. Określono stężenie hamujące wzrost komórek nowotworowych GI50 na poziomie $24,9 \mu\text{M}$, co potwierdza zdaniem autorów przeciwnowotworowe właściwości otrzymanego przez nich związku.

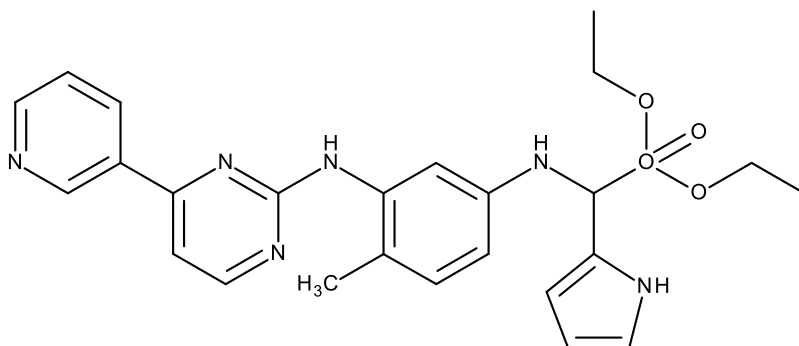
Kolejne badanie wykonane przez Tiwari i wsp. rozpoczęto od przeanalizowania struktury znanych inhibitorów kinazy Aurora A (VX-680, MLN 8054, CYC-116, AZD 1152 [16]). Wskazano ugrupowania obecne w tych związkach, jak pierścienie pirydyny i pirymidyny oraz grupę fosfonianową, przez co zasugerowali wygląd modelowej cząsteczki – potencjalnego inhibitora kinazy Aurora A (rys. 8).



Rysunek 8. Szkielet potencjalnego inhibitora Aurka zaproponowany przez Tiwari i wsp. [16]

Zsyntetyzowano 17 nowych pochodnych pirydynowo-pirymidynowych z grupą fosfonianową, które następnie przebadano pod kątem aktywności przeciwnowotworowej na liniach komórkowych ludzkiego raka płuc A549, ludzkiego raka wątrobowokomórkowego Hep-G2, ludzkiego raka nabłonka szyjki macicy HeLa, ludzkiego raka piersi MCF-7 i ludzkiej linii komórkowej białaczki HL-60. Zbadano również toksyczność względem zdrowych komórek linii hepatocytów LO2. Jako związek referencyjny wykorzystano znany inhibitor Aurka VX-680.

Najsilniejsze właściwości przeciwnowotworowe wykazywał związek przedstawiony na rysunku 9. W badaniu odnotowano odpowiednio wartości IC_{50} wynoszące $13,62 \mu\text{M}$ wobec A549, $17,49 \mu\text{M}$ względem Hep-G2, $5,81 \mu\text{M}$ w odniesieniu do HeLa, $1,59 \mu\text{M}$ na linii MCF-7 oraz $2,11 \mu\text{M}$ w badaniu na HL-60. Zaobserwowano również, że związek ten był bardziej selektywny względem komórek nowotworowych wątroby niż zdrowych komórek (IC_{50} wobec LO2 $95,33 \mu\text{M}$).

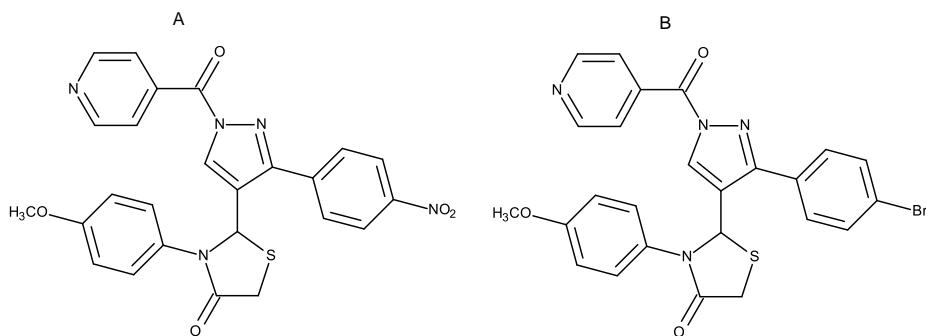


Rysunek 9. Związek o najwyższej aktywności przeciwnowotworowej z badania Tiwari i wsp. [16]

W celu wyjaśnienia działania przeciwnowotworowego otrzymanych związków, przeprowadzono dokowanie molekularne do kinazy Aurora A (kod PDB 1MQ4) i B (4B8M). Wykorzystano program Smina oparty na AuroDock, a w celu walidacji metody wykonano dokowanie ligandów zaczerpniętych ze struktur PDB. Niska różnica geometrii uzyskanych z dokowania i struktur PDB wskazywała na wysoką wiarygodność przeprowadzonych symulacji. Uzyskane wyniki funkcji oceniającej (autorzy nie podali jaka funkcja doskądnie została wybrana, podają ją bez jednostki) były najlepsze dla ligandu, który uzyskał najlepsze wyniki w badaniach na komórkach. Co ciekawe, wartość ta była nawet korzystniejsza niż dla związku referencyjnego VX-680 (-8,866 wobec -6,316). Konformacje ligandów w miejscu aktywnym stabilizowały wiązania wodorowe tworzone z Lys141, Lys143, Lys162, Ala213, Glu260. Dobre wyniki uzyskano również w dokowaniu do kinazy Aurora B.

We wnioskach autorzy wskazują, że zarówno wyniki *in vitro*, jak i *in silico* wskazują na ligand przedstawiony na rysunku 9 może być potencjalnym związkiem o działaniu przeciwnowotworowym poprzez oddziaływanie z kinazą Aurora.

Beniwal i wsp. [17] przeprowadzili syntezę 21 związków pochodnych pirazolowych o spodziewanej aktywności inhibitora kinazy Aurora A. Struktura powstałych produktów została potwierdzona metodami spektroskopowymi (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR i spektrometria mas). Następnie badano skuteczność otrzymanych związków przeciwko różnym ludzkim liniom komórkowym raka (rak piersi-MCF-7 i rak jelita grubego-HCT116). Największą aktywność cytotoksyczną wykazywały związki P-6 i P-20 (rys. 10) ($\text{IC}_{50} = 0,39\text{--}0,56\ \mu\text{M}$). Zauważono, że związek P-6 jest nieco bardziej aktywny niż związek P-20, mając $\text{IC}_{50} = 0,37 \pm 0,15\ \mu\text{M}$ dla HCT116 i $\text{IC}_{50} = 0,44 \pm 0,06\ \mu\text{M}$ dla MCF-7, porównywalne z kontrolą pozytywną VX-680 mającą $\text{IC}_{50} = 0,32 \pm 0,05\ \mu\text{M}$ dla HCT116 i $\text{IC}_{50} = 0,40 \pm 0,03\ \mu\text{M}$ odpowiednio dla komórek MCF-7.

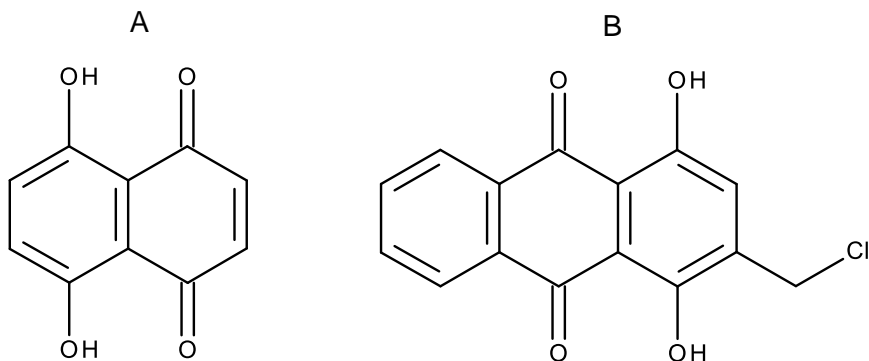


Rysunek 10. Dwa najsilniej działające związki wybrane w badaniu Beniwal i wsp [17].
Związek A – P-6 i B – P-20

Te dwa związki zostały wybrane następnie do dokowania molekularnego. Przeprowadzono badania dokowania w celu oceny korelacji i interakcji wiązania względem kinazy Aurora A (PDB: 2BMC) przy użyciu programów Auto Dock Vina i Auto Dock. Oba związki wiążą się w miejscu aktywnym, co określono przez wolną siłę wiązania (ΔG) i preferowany tryb wiązania (-16,7 kcal/mol dla P-6, -14,8 kcal/mol dla P-20 i -25,6 kcal/mol dla VX-680). Do analizy konformacji wybrano tylko najlepszy ligand – P-6 i porównano go z VX-680. Porównanie konformacji związku P-6 i ligandu PDB wykazało, że wybrany związek ma takie samo ułożenie struktury jak współkryształizo-

wany ligand i ma te same typy wiązań. Związek P-6 jest związany z miejscem wiązania ATP kinazy Aurora A za pomocą wiązania hydrofobowego, a wiązanie jest stabilizowane wiązaniem wodorowym. Atom tlenu grupy OCH_3 utworzył pojedyncze wiązanie wodorowe z atomem wodoru aminowego Asp404 (długość wiązania: 1,79 Å). Podobieństwo do liganda PDB wskazuje, że P-6 może działać jako inhibitor kinazy Aurora A.

Farquan i wsp. wskazali z kolei na grupę chinonów jako potencjalne związki hamujące aktywność kinazy Aurora A [18]. Opisali badanie przesiewowe małej grupy chinonów (11 związków) w teście biochemicznym, który doprowadził do zidentyfikowania kilku kinaz Aurora. Określono wartość IC_{50} względem kinaz Aurora A i B, wskazujące na hamowanie obu kinazy z selektywnością w kierunku Aurora A. Dwa ze związków (1 i 11, rys. 11), silnie hamowały proliferację różnych linii komórek nowotworowych: m.in. HCT116, K562, MCF-7. Potwierdzono również bezpośrednie wiązanie obu związków z kinazą Aurora A, poprzez analizę NMR.



Rysunek 10. Dwa najsilniej działające związki wybrane w badaniu Farquan i wsp [18].
Związek A – 1 i B – 11

Badania dokowania przewidywały wiązanie obu związków do kieszeni wiążącej ATP kinazy Aurora A. Zastosowano program AutoDock Vina, dokując oba chinony do struktury kinazy Aurora A z bazy PDB (5ONE). Oba związki 1 i 11 wykazywały tworzyły oddziaływania wodorowe z Ala 213 obecną w miejscu aktywnym. Ponadto związek 11 jest w stanie wejść głębiej do miejsca aktywnego i grupa hydroksylowa obecna w cząsteczce tworzy wiązanie wodorowe z Glu 211. W badaniu tym nie przedstawiono wartości funkcji oceniających, a jedynie skupiono się na analizie sposobu i miejsca wiązania badanych związków.

3. Podsumowanie

Kinaza Aurora A jest ważnym celem molekularnym w projektowaniu leków przeciwnowotworowych. Ostatnie lata pokazują, że w poszukiwaniu takich inhibitorów coraz większą rolę zaczyna odgrywać również dokowanie molekularne. Przedstawione w tym opracowaniu artykuły wykorzystywały albo same metody teoretyczne (często wzbogacając je o dodatkowe analizy np. dynamikę molekularną), albo stosowały je jako metodę objaśniającą lub badania wstępne do eksperymentów *in vitro*. Prace te bardzo czytelnie pokazują, jak stosując metody *in silico* można wychodząc z bardzo dużej liczby badanych związków, zredukować liczbę potencjalnie aktywnych cząsteczek do minimum, odrzucając te które nie dają pozytywnych rezultatów w czasie symulacji. Pozwala to

uniknąć kosztów zarówno finansowych, czasowych, jak i nakładu pracy laboratoryjnej. Metody dokowania molekularnego stanowią przyszłość projektowania leków jako wstępny filtr pozwalający ocenić prawdopodobieństwo zachowania się danej cząsteczki jak cząsteczka bioaktywna.

Należy jednak podkreślić jednocześnie ograniczenia wynikające ze stosowania tych badań. Jednym z nich jest trudność porównywania wyników uzyskanych przez różnych autorów. Jest to spowodowane m.in. przez:

- Stosowanie przez autorów badań różnych programów do dokowania;
- Wykorzystywanie różnych struktur z bazy PDB (o różnej rozdzielczości, z różnymi ligandami);
- Różne przygotowanie białka do dokowania (wstępna optymalizacja, usuwanie cząsteczek wody z miejsca aktywnego lub jej pozostawienie);
- Podawanie jako wyniku różnych rodzajów funkcji oceniających oznaczających różne parametry fizykochemiczne (np. stała dysocjacji kompleksu ligand-receptor, energia wiązania).

Dodatkowym problemem jest fakt, że autorzy zamiennie traktują badania *in silico* jako weryfikację testów *in vitro* lub odwrotnie – testy *in vitro* do weryfikacji wyników *in silico*. W tym pierwszym przypadku często do badań dokowania molekularnego używa się wyłącznie jeden, dwa związki które uzyskały najlepsze rezultaty w eksperymencie. Nie można więc porównać czy wyniki z dokowania i eksperymentu są ze sobą zgodne. Czasem autorzy stosują metody dokowania molekularnego wyłącznie w celu zbadania sposobu wiązania ligandu w miejscu aktywnym (a nie jego powinowactwa do białka).

Wiele prac stosuje wyłącznie eksperymenty *in silico*, ale nie oznacza to wcale ich niskiej wartości naukowej, ponieważ zwykle stosują kilka metod weryfikujących wyniki (najczęściej dokładniejszą analizę dynamiki molekularnej).

Omówiony tutaj przegląd prac dotyczących dokowania molekularnego wskazuje, że jest to metoda rozwijająca się, której potencjał w przyszłych latach będzie wzrastać. Wciąż pozostaje wiele problemów związanych z metodami *in silico*, które wymagają większego usystematyzowania, wprowadzenia pewnych standardowych algorytmów stosowanych w badaniach tak by wyniki mogły być porównywalne i powtarzalne.

Podziękowania

Praca powstała w ramach działania Miniatura 5 finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (NCN 2021/05/X/NZ7/00150).

Literatura

1. D'Assoro A.B., Haddad T., Galanis E., *Aurora-A kinase as a promising therapeutic target in cancer*, *Frontiers in Oncology*, 5, 2016, s. 1-8.
2. Karthigeyan D., Prasad S.B.B., Shandilya J., Agrawal S., Kundu T.K., *Biology of Aurora A kinase: implications in cancer manifestation and therapy*, *Medicinal Research Reviews*, 31(5), 2011, s. 757-793.
3. Wu C.C., Yang T.Y., Yu C.T.R., Phan L., Ivan C., Sood A.K., Hsu S.L., Lee M.H., *p53 negatively regulates Aurora A via both transcriptional and posttranslational regulation*, *Cell Cycle*, 11(18), 2012, s. 3433-3442.
4. Takahashi T., Futamura M., Yoshimi N., Sano J., Katada M., Takagi Y., Kimura M., Yoshioka T., Okano Y., Saji S., *Centrosomal kinases, HsAIRK1 and HsAIRK3, are*

- overexpressed in primary colorectal cancers*, Japanese Journal of Cancer Research, 91(10), 2000, s. 1007-1014.
5. Malumbres M., De Castro I.P., *Aurora kinase A inhibitors: promising agents in antitumoral therapy*, Expert Opinion on Therapeutic Targets, 18(12), 2014, s. 1377-1393.
 6. Meng X.Y., Zhang H.X., Mezei M., Cui M. *Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery*, Current Computer-Aided Drug Design, 7(2), 2011, s. 146-157.
 7. Cavasotto C.N., Phatak S.S., *Homology modeling in drug discovery: current trends and applications*, Drug Discovery Today, 14(13-14), 2009, s. 676-683.
 8. Khalifa M.E., *Design, synthesis and molecular docking study of new purine derivatives as Aurora kinase inhibitors*, Journal of Molecular Structure, 1229, 2021, s. 1-10.
 9. D'Alise A.M., Amabile G., Iovino M., Di Giorgio F.P., Bartiromo M., Sessa F., Villa F., Musacchio A., Cortese R., *Reversine, a novel Aurora kinases inhibitor, inhibits colony formation of human acute myeloid leukemia cells*, Molecular Cancer Therapeutics, 7(5), 2008, s. 1140-1149.
 10. Swamy P.M.G., Abbas N., Dhiwar P.S., Singh E., Ghara A., Das A., *Discovery of potential Aurora-A kinase inhibitors by 3D QSAR pharmacophore modeling, virtual screening, docking, and MD simulation studies*, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 41(1), 2023, s. 125-146.
 11. Pollastri M.P., *Overview on the Rule of Five*, Current Protocols in Pharmacology, 49(1), 2010, s. 1-8.
 12. Hijjawi M.S., Abutayeh R.F., Taha M.O., *Structure-based discovery and bioactivity evaluation of novel aurora-A kinase inhibitors as anticancer agents via docking-based comparative intermolecular contacts analysis (dbCICA)*, Molecules, 25(24), 2020, s. 1-29.
 13. Diller D.J., Merz Jr K.M., *High throughput docking for library design and library prioritization*, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 43(2), 2001, s. 113-124.
 14. Almilaibary A., *Targeting aurora kinase a (AURKA) in cancer: molecular docking and dynamic simulations of potential AURKA inhibitors*, Medical Oncology, 39(12), 2022, s. 1-15.
 15. Ahn S., Sung J., Lee J.H., Yoo M., Lim Y., Shin S.Y., Koh D., *Synthesis, single crystal X-ray structure, Hirshfeld surface analysis, DFT computations, docking studies on aurora kinases and an anticancer property of 3-(2, 3-dihydrobenzo [b][1, 4] dioxin-6-yl)-6-methoxy-4H-chromen-4-one*, Crystals, 10(5), 2020, s. 1-15.
 16. Tiwari S.V., Sarkate A.P., Lokwani D.K., Pansare D.N., Gattani S.G., Sheaikh S.S., Jain S.P., Bhandari S.V., *Explorations of novel pyridine-pyrimidine hybrid phosphonate derivatives as aurora kinase inhibitors*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 67, 2022, s. 1-7.
 17. Beniwal M., Jain N., Jain S., Aggarwal N., *Design, synthesis, anticancer evaluation and docking studies of novel 2-(1-isonicotinoyl-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenylthiazolidin-4-one derivatives as Aurora-A kinase inhibitors*, BMC Chemistry, 16(1), 2022, s 1-17.
 18. Furqan M., Fayyaz A., Firdous F., Raza H., Bilal A., Saleem R.S.Z., Shahzad-ul-Hussan S., Wang D., Youssef F.D., Al Musayeib N.M., Ashour M.L., Hussain H., Faisal A., *Identification and Characterization of Natural and Semisynthetic Quinones as Aurora Kinase Inhibitors*, Journal of Natural Products, 85(6), 2022, s 1503-1513.

Zastosowanie metod dokowania molekularnego w poszukiwaniu inhibitorów kinazy Aurora A – przegląd aktualnych badań

Streszczenie

Kinaza Aurora A jest jedną z kinaz fizjologicznie regulujących procesy podziałów komórkowych. Zaobserwowano też, że jej nadekspresja jest również obecna w rozwoju wielu chorób nowotworowych, a hamowanie jej aktywności może być jednym z kierunków zwalczania rozwoju tych chorób. Obecnie poszukuje się nowych związków mogących wykazywać aktywność inhibitorów kinazy Aurora A. Stosunkowo nową i wciąż

rozwijaną metodą badania nowych substancji leczniczych jest dokowanie molekularne. Wykorzystuje ono teoretyczne symulacje do przewidywania oddziaływań związków z białkowym celem molekularnym. W tej pracy podsumowano i omówiono wyniki prac opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat wykorzystujące metody dokowania molekularnego w badania ligandów kinazy Aurora A.

Słowa kluczowe: Aurora A, dokowanie molekularne, *in silico*, choroby nowotworowe

Application of molecular docking methods in the search for Aurora A kinase inhibitors – an overview of current research

Abstract

Aurora A kinase is one of the kinases physiologically regulating the processes of cell division. It has also been observed that its overexpression is present in the development of many types of cancer. Inhibition of its activity may be one of the directions of treatment of these diseases. At present, new compounds with the activity of Aurora A kinase inhibitors are searched. Molecular docking is a relatively new and still developing method of testing new bioactive substances. It uses theoretical simulations to predict the interactions of compounds with a protein molecular target. This paper summarizes and discusses the results of papers published in the last 5 years using molecular docking methods in the study of Aurora A kinase ligands.

Keywords: Aurora A, molecular docking, *in silico*, cancer

Laktoferyna i czynniki wzrostu jako aktywne biologicznie substancje zawarte w colostrum – właściwości lecznicze i regeneracyjne.

Przegląd literatury z praktycznym ujęciem

1. Wprowadzenie

Colostrum to naturalna wydzielina gruczołów mlecznych ssaków powstająca w okresie okołoporodowym, która systematycznie przekształca się w mleko. W odróżnieniu od mleka, colostrum ma żółtą barwę, większą gęstość i lekko kwaśny odczyn (pH 6,4), ale przede wszystkim wyróżnia się ogromną zawartością biologicznie aktywnych substancji i składników odżywczych – białek, czynników wzrostu, hormonów, cytokin, enzymów, immunoglobulin, polipeptydów, pochodnych kwasów nukleinowych i aminokwasów, witamin i soli mineralnych [1, 2].

Wśród składników biologicznie aktywnych w colostrum wyróżniamy m.in.: laktoferynę i czynniki wzrostu: insulinopodobny czynnik wzrostu typu I i II (IGF-1, IGF-2, ang. *insulin-like growth factor*), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, ang. *epidermal growth factor*), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, ang. *fibroblast growth factor*), transformujący czynnik wzrostu typu $\beta 1$ i $\beta 2$ (TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$, ang. *transforming growth factor*) oraz płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, ang. *platelet-derived growth factor*), które wykazują właściwości sprzyjające miejscowemu leczeniu i regeneracji tkanek [1, 2].

Pozytywne rezultaty wykorzystania colostrum zostały potwierdzone w wielu badaniach dotyczących terapii gojenia ran, co wskazuje na leczniczy potencjał substancji w przypadku defektów dermatologicznych, które wymagają miejscowego działania preparatami bioaktywnymi o właściwościach przeciwzapalnych, antybakteryjnych, immunomodulujących i zdolnościach do proliferacji komórek skóry.

2. Charakterystyka wybranych biologicznie aktywnych składników zawartych w colostrum – laktoferyna i czynniki wzrostu

2.1. Laktoferyna

Laktoferyna jest naturalnie występującym bioaktywnym białkiem w mleku ludzkim i krowim, a także w płynach ustrojowych (ślina, pot, łzy, nasienie, wydzieliny surowicze i śluzowe) oraz w komórkach odpornościowych (w neutrofilach). Dotychczasowe badania wskazują, że największe ilości laktoferyny znajdują się w colostrum. Należy ono do frakcji białek serwatkowych i stanowi, aż 30% suchej masy białkowej z colostrum. Posiada właściwości immunoregulujące, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciw-

¹ d201077@365.sum.edu.pl, Szkoła Doktorska Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Zakład Kosmetologii, Katedra Kosmetologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

² dziadecka@sum.edu.pl, Zakład Kosmetologii, Katedra Kosmetologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

grzybicze, przeciw pasożytnicze – profilaktycznie zapobiega wystąpieniu infekcji, wspomaga leczenie już istniejących oraz wspiera prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego [3]. Wykazuje działanie przeciwzapalne co wspomaga terapię wielu chorób o podłożu zapalnym, w tym także choroby skóry [4]. Ponadto znajduje zastosowanie w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania jelit i jej mikroflory [5]. Laktoferyna, w początkowym etapie infekcji, stymuluje układ odpornościowy do szybkiego wychwytywania czynnika infekcyjnego, regulacji odpowiedzi immunologicznej oraz hamuje absorpcję wirusa do komórek ludzkich. Chroni przed zakażeniem m.in. *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. W jelitach, działanie przeciwbakteryjne laktoferyny ogranicza się do flory patogennej, natomiast w przypadku bakterii fizjologicznych wspiera rozwój m.in. *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, czyli wykazuje działanie prebiotyczne, bifidogenne. Laktoferyna zwiększa aktywność antybakteryjną lizozymu wobec np. *Vibrio cholerae* i *Escherichia coli* oraz antybiotyków przeciwko m.in. *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* i *Klebsiella pneumoniae* [2]. Przypuszcza się, że laktoferyna może mieć także właściwości przeciwnowotworowe.

Laktoferyna to glikoproteina będąca wielofunkcyjnym białkiem z grupy transferryn (białek istotnych dla metabolizmu żelaza) wykazująca duże powinowactwo do jonów żelaza Fe^{3+} , dzięki czemu pełni rolę regulatora wchłaniania tego pierwiastka w organizmie. Związane żelazo z laktoferyną jest trudniej dostępne dla bakterii patogennych, co przekłada się na zmniejszenie namnażania drobnoustrojów [2].

Szczególną uwagę zwraca zastosowanie laktoferyny w leczeniu farmakologicznym oraz synergicznym działaniu zwiększającym skuteczność antybiotyków przeciwko *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [6-8]. To sugeruje, że laktoferyna może wspomagać terapię trądziku różowatego wywołanego zakażeniem *Helicobacter pylori* [9].

2.2. Czynniki wzrostu

Skład colostrum, pod względem występowania czynników wzrostu oraz ich funkcji biologicznych, jest obecnie bardzo dobrze poznany. Publikacja Pouliot, Gauthiera i in. (2006) wskazuje, że w składzie colostrum znajdziemy wiele czynników wzrostu, takich jak: insulinopodobny czynnik wzrostu typu I i II (IGF-1, IGF-2), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF), podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów i czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, FGF-2), transformujący czynnik wzrostu typu $\beta 1$ i $\beta 2$ (TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$) oraz płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF) [1, 10, 11]. Należy zwrócić szczególną uwagę, że wymienione czynniki wzrostu odgrywają szczególną rolę w procesach zachodzących w skórze, które zostały opisane w tabeli 1.

Tabela 1. Znaczenie czynników wzrostu z colostrum w procesach zachodzących w skórze

| Czynnik wzrostu | Funkcje w aspekcie skóry |
|-----------------|--|
| IGF-1 IGF-2 | bierze udział w tworzeniu, odbudowie i regeneracji wielu typów komórek; stymuluje proliferację fibroblastów; hamuje apoptozę komórek i biosyntezę cytokin prozapalnych; pozytywnie wpływa na proces gojenia ran – wspomaga epitelializację. |
| EGF | odpowiada za tworzenie naskórka i nabłonka; stymuluje: - proliferację naskórka (proliferyzację i migrację keratynocytów); - fibroblasty do produkcji kolagenu; bierze udział w procesach gojenia ran – stymuluje fazę epitelializacji. |

| | |
|------------------|--|
| bFGF FGF-2 | odgrywa ważną rolę w proliferacji, różnicowaniu i przeżyciu wielu typów komórek – fibroblasty, miofibroblasty, śródbłónka, keratynocyty; indukuje angiogenezę; bierze udział w procesie gojenia ran – stymuluje tworzenie ziarniny, przebudowę macierzy i epitelializację. |
| TGF-β1 TGF-β2 | stymuluje wzrost komórek – głównie w tkance łącznej; stymuluje proliferację i różnicowanie fibroblastów, miofibroblastów mezenchymalnych komórek macierzystych; bierze udział w procesie gojenia ran i procesach angiogenezы; pośredniczy w tworzeniu białek macierzy zewnątrzkomórkowej (ecm) – stymuluje produkcję kolagenu I, kolagenu III, fibronektyny, integryny; wspomaga tworzenie ziarniny i jej wytrzymałość na rozciąganie. |
| PDGF | bierze udział w: - angiogenezы – tworzeniu naczyń krwionośnych; - chemotaksji komórek mezenchymalnych – fibroblastów, komórek mięśni gładkich, makrofagów, monocytów, neutrofilii, płytek krwi; - proliferacji i migracji fibroblastów; aktywuje makrofagi do uwalniania czynników wzrostu; wspomaga produkcję macierzy zewnątrzkomórkowej. |

Źródło: opracowanie własne na podstawie [11-14].

Dotychczasowe badania wskazują na efektywne zastosowanie czynników wzrostu w gojeniu i regeneracji tkanek. Badania przeprowadzone przez João De Masi EC i in. (2016) wykazały, że zastosowanie czynników wzrostu przyspiesza gojenie ran i dojrzewanie kolagenu oraz stymuluje proces angiogenezы [15].

3. Dotychczasowe zastosowanie colostrum w leczeniu miejscowym

Szerokie właściwości białek i czynników wzrostu sprawia, że colostrum ma ogromny potencjał w leczeniu miejscowym. Pierwsze zastosowania lokalnego leczenia z wykorzystaniem colostrum dotyczyło terapii trudno gojących się ran owrzodzeniowych i ran pooparzeniowych.

Badania przeprowadzone przez Hewitt i in. (2019) wykazały, że połączenie laktoferyny i białek serwatkowych mogą być potencjalnie wykorzystane w inżynierii tkankowej w celu głębokiej regeneracji skóry, w przebiegu oparzeń i trudno gojących się ran. Wykorzystali nową technikę druku 3D, czyli metodę melt-electrowriting, tworząc rusztowanie z polikaprolaktonu (bioresorbowany, biokompatybilny, syntetyczny polimer) i umieścili w nim bioaktywne białka mleka. Następnie ocenili jego aktywność biologiczną na modelu skóry *in vitro* z ludzkimi keratynocytami i fibroblastami. Wyniki badań wykazały znaczny wzrost komórek skóry, a charakterystyka fizyczna rusztowania z białkami wskazała na niską degradację i szybkie uwalnianie białek [16].

Doniesienie naukowe opracowane przez hiszpańskich naukowców – Torre C. i in. (2006) – dotyczyło oceny wpływu odtłuszczonej i liofilizowanej siary bydlęcej (zawierającej składniki bioaktywne, takie jak: immunoglobuliny, naturalne czynniki wzrostu i hormony) jako stymulatora fibroblastów na modelach *in vitro* z wyizolowanych psich komórek skóry. Badania wykazały istotny wzrost psich fibroblastów już w 24-godzinnej inkubacji siarą bydlęcą sugerujące działania proliferacyjne poprzez bezpośredni kontakt z komórkami docelowymi. Wyniki te potwierdzają możliwość efektywnego wykorzystania siary bydlęcej w leczeniu ran oraz prawdopodobnie innych schorzeń, w zastosowaniach miejscowych [17].

Podobną skuteczność wykazały badania opublikowane już na początku lat 2000. Australijscy naukowcy – Rayner T.R i in. – przeprowadzili badania z mitogennym ekstraktem z serwatki bydlęcej zawierającym znane czynniki wzrostu (m.in. TGB- β , IGF-1, PDGF, FGF, EGF), na modelach skóry *in vitro* od szczurów i naciętych ranach *in vivo*. Zaobserwowano zwiększoną wytrzymałość rany po cięciu u zdrowych szczurów oraz odwrócony spadek wytrzymałości u zwierząt po leczeniu sterydami. Wykazano także zwiększoną liczbę fibroblastów zarówno u szczurów zdrowych, jak i tych po leczeniu steroidowym. Badania te wskazały, że czynniki wzrostu skutecznie działają na komórki w procesie regeneracji skóry, poprawiając gojenie w przebiegu normalnych i upośledzonych ran [18].

Mając na uwadze wyniki powyższych badań dotyczące wykorzystania colostrum w miejscowym leczeniu ran, możemy zaproponować terapię transdermalną w wybranych zmianach dermatologicznych, takich jak: atopia, łuszczyca czy trądzik.

Opracowany patent z roku 2020 autorstwa koreańskich naukowców dotyczył zastosowania sfermentowanej siary końskiej w leczeniu miejscowym atopowego zapalenia skóry. W tych badaniach siarę potraktowano bakteriami kwasu mlekowego (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*; *Streptococcus thermophilus*; *Lactobacillus rhamnosus GG*) i wykazano znaczne działanie przeciwzapalne i nawilżające. Skuteczność tego badania sugeruje możliwość zastosowania miejscowego colostrum w chorobach skóry związanych z atopią [19].

Przeprowadzone badanie przez Saraceno R. i in. (2014) na grupie 22 pacjentów z umiarkowaną łuszczycą zwykłą (plackowatą) potwierdziły skuteczność leczenia miejscowego zmian przy użyciu maści z 10% i 20% laktoferyny. Wykazano zmniejszenie zmian łuszczycowych – rumienia i łuszczenia się [20].

Kolejnym przykładem, w którym wykorzystano colostrum w niwelowaniu miejscowych infekcji bakteryjnych jest badanie wykonane przez Cosentino C. i in. (2018). Wykazali oni redukcję bakteryjnego zakażenia rąk o 98% u pacjentów, którzy myli ręce mydłem w płynie zawierającym 5% mleko krowie. Uznali, że skuteczność wynikała z obecności w mleku bioaktywnych białek: laktoferyny, lizozymu i laktoperoksydazy [21].

Z kolei, badania przeprowadzone przez Su Y. i in. (2020) wskazują na terapeutyczny wpływ laktoferyny w leczeniu infekcji bakteryjnych. Wykazały one zmniejszenie stanu zapalnego wywołanego przez *Cutibacterium acnes* (w publikacji *Propionibacterium acnes*) [22].

Mając na uwadze fakt, że laktoferyna wykazała skuteczne działanie w leczeniu farmakologicznym trądziku różowatego, którego jednym z czynników wywołujących był *Helicobacter pylori* sugerować można, że terapia miejscowa mogłaby wspomóc leczenie antybiotykowe takiego przypadku. Jednak w tym konkretnym zakresie literatura jest ograniczona [6-9].

Celem pracy było przedstawienie najważniejszych składników colostrum – laktoferyny i czynników wzrostu oraz ich możliwego wykorzystania w leczeniu miejscowym chorób dermatologicznych. Dotychczasowe wyniki badań w zakresie zastosowania colostrum dotyczą suplementacji doustnej i leczenia ran. W pracy natomiast zaproponowano możliwości wykorzystania colostrum w terapii miejscowej zmian dermatologicznych takich jak: atopowe zapalenie skóry, łuszczyca, trądzik pospolity i trądzik różowaty, w oparciu o dotychczasowe doniesienia naukowe. Przedstawiono, także doświadczenia własne związane z efektywnością zastosowania preparatu z 7% i 5% colostrum w miejscowym leczeniu zmian trądzikowych.

4. Wstępne rezultaty badań własnych z zastosowaniem miejscowym colostrum w terapii zmian dermatologicznych

W okresie zimowo-wiosennym 2023 roku, przebadano przypadek 24-letniej pacjentki z trądzikiem, który towarzyszył jej od dzieciństwa. W badaniu podmiotowym pacjentka nie zgłaszała nieprawidłowości w stanie zdrowia, nie przyjmowała żadnych leków, parametry laboratoryjne krwi były w normie oraz prowadziła zdrowy tryb życia (regularna dieta i aktywność fizyczna). Badanie fizykalne wykazało zmiany skórne o charakterze rozsianych wykwitów rumieniowo-grudkowych zlokalizowanych na twarzy, które zostały przedstawione na rysunkach 1a, 2a i 3a. Badanie diagnostyczne wykonano urządzeniem do analizy parametrów biofizycznych, których wyniki opisano w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie parametrów biofizycznych skóry przed terapią transdermalną

| Parametr biofizyczny skóry | Wynik badania | Interpretacja | Normy* |
|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|---|
| NATŁUSZCZANIE | 67,13% | Skóra przetłuszczająca się | 0-10,99% – skóra sucha 11-14,99% – skóra z tendencją do przesuszania się 15-20,99% – prawidłowe natłuszczenie skóry 21-25,99% – skóra z tendencją do przetłuszczania się 26-100% – przetłuszczająca się |
| ZŁUSZCZANIE | 4,94% | Dobre | 0-11,99% – dobre 12-20,99% – w normie 21-100% – nadmierne Standardowy poziom złuszczenia dla dobrze pielęgnowanej skóry jest pomiędzy 6 a 10%. |
| UJŚCIA GRUCZOŁÓW ŁOJOWYCH | 0,20 mm | Rozszerzone ujścia gruczołów łojowych | 0-0,1 mm – pory małe 0,11-0,15 mm – normalne pory powyżej 0,16 mm – rozszerzone pory |
| ZMIANY NACZYNIOWE | 1,52 mm ² | Skóra dobrze unaczyniona | 0-2 mm ² – skóra zdrowa 2,01-10 mm ² – źle unaczyniona powyżej 10 mm ² – bardzo źle unaczyniona z tendencją do trądziku różowatego |
| MELANINA | 30,49% | Przebarwienia naskórkowe, pozapalne | 0-10% – skóra zdrowa z prawidłową ilością i rozmieszczeniem melaniny 11-55% – przebarwienia naskórkowe 56-100% – przebarwienia skórne |
| NAWILŻENIE (STREFA T) | 28% | W granicach normy | 0-19,99% – niskie 20-39,99% – w granicach normy |
| NAWILŻENIE (STREFA U) | 28% | W granicach normy | 40-59,99% – dobre 60% i powyżej – bardzo dobre |

Źródło: badania własne. * Niniejsze normy są przydzielone dla typu urządzenia (Analizator skóry Nati V3), którym wykonano badania.

Badanie eksperymentalne polegało na miejscowej terapii transdermalnej preparatem profesjonalnym, będącym bioaktywnym hydrożelem na bazie 7% colostrum 1 raz co 30 dni. Pacjentce zalecono stosowanie codziennie rano i wieczorem preparatu z 5% colostrum. Badanie trwało 5 miesięcy.

Niniejsze badanie wykazało skuteczność terapii transdermalnej z miejscowym zastosowaniem preparatów bioaktywnych z 7% i 5% colostrum. W badaniu fizykalnym zaobserwowano istotną poprawę stanu zdrowia i kondycji skóry, szybką regenerację tkanki oraz redukcję zmian skórnych, które zostały przedstawione na rysunkach 1b, 2b i 3b.



Rys. 1a.



Rys. 1b.

Rysunek 1a. przedstawia prawy bok twarzy pacjentki ze zmianami trądzikowymi przed rozpoczęciem terapii. Rysunek 1b. obrazuje stan skóry (prawy bok twarzy) po zakończeniu terapii z miejscowym zastosowaniem colostrum. Źródło: własne



Rys. 2a.

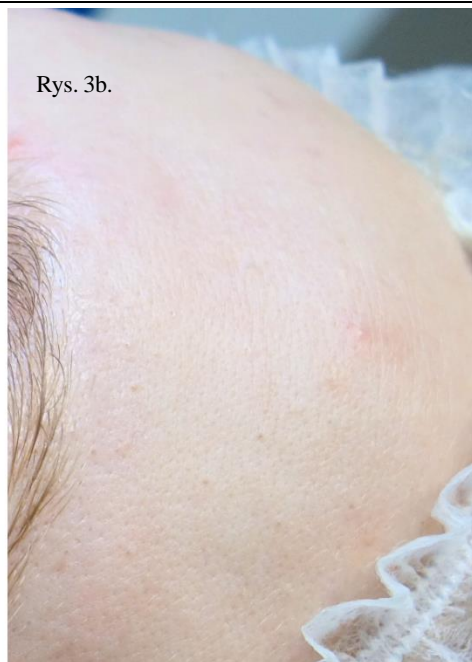


Rys. 2b.

Rysunek 2a. przedstawia zmiany trądzikowe zlokalizowane na czole pacjentki ujęte z prawej strony przed rozpoczęciem terapii. Rycina 2b. obrazuje stan skóry (czoło ujęte z prawej strony) po zakończeniu terapii z miejscowym zastosowaniem colostrum. Źródło: własne



Rys. 3a.



Rys. 3b.

Rysunek 3a. przedstawia zmiany trądzikowe zlokalizowane na czole pacjentki ujęte z lewej strony przed rozpoczęciem terapii. Rysunek 3b. obrazuje znaczącą poprawę stanu skóry (czoło ujęte z lewej strony) po zakończeniu terapii z miejscowym zastosowaniem colostrum. Źródło: własne

Badanie diagnostyczne parametrów biofizycznych po zakończonym leczeniu wykazało znaczącą poprawę stanu skóry, których wyniki opisano w tabeli 3.

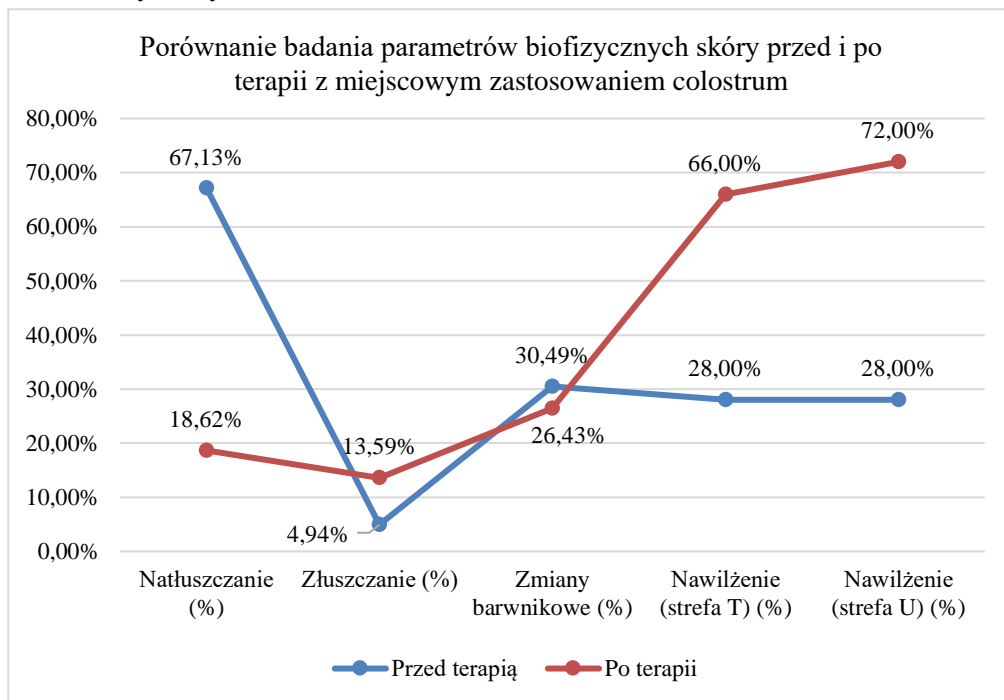
Tabela 3. Badanie parametrów biofizycznych skóry po terapii transdermalnej

| Parametr biofizyczny skóry | Wynik badania | Interpretacja | Normy* |
|----------------------------|----------------------|------------------------------------|---|
| NATŁUSZCZANIE | 18,62% | Prawidłowe natłuszczenie skóry | 0-10,99% – skóra sucha 11-14,99% – skóra z tendencją do przesuszania się 15-20,99% – prawidłowe natłuszczenie skóry 21-25,99% – skóra z tendencją do przetłuszczania się 26-100% – przetłuszczająca się |
| ZŁUSZCZANIE | 13,59% | W normie | 0 -11,99% – dobre 12-20,99% – w normie 21-100% – nadmierne Standardowy poziom złuszczenia dla dobrze pielęgnowanej skóry jest pomiędzy 6 a 10%. |
| UJŚCIA GRUCZOŁÓW ŁOJOWYCH | 0,12 mm | Normalne ujścia gruczołów łojowych | 0-0,1 mm – pory małe 0,11-0,15 mm – normalne pory powyżej 0,16 mm – rozszerzone pory |
| ZMIANY NACZYNIOWE | 1,37 mm ² | Skóra dobrze unaczyniona | 0-2 mm ² – skóra zdrowa 2,01-10 mm ² – źle unaczyniona powyżej 10 mm ² – bardzo źle unaczyniona z tendencją do trądziku różowatego |

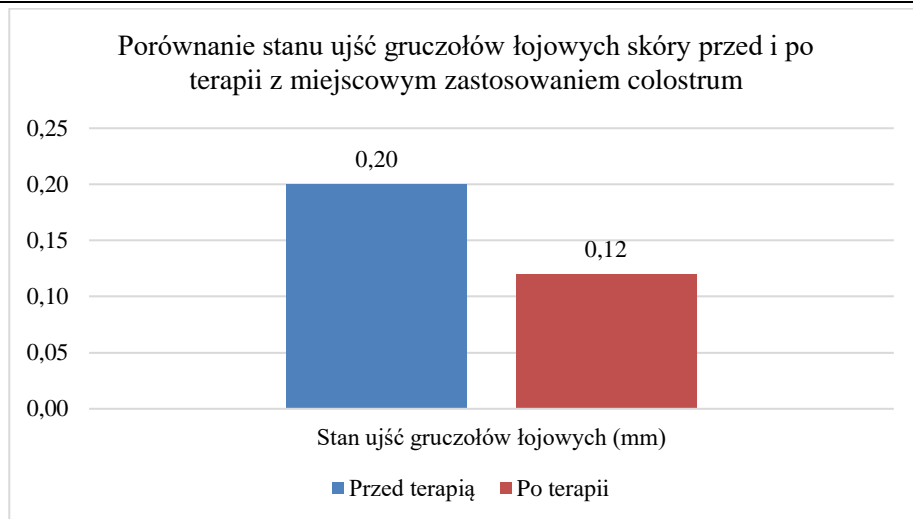
| | | | |
|-----------------------|--------|-------------------------------------|--|
| MELANINA | 26,43% | Przebarwienia naskórkowe, pozapalne | 0-10% – skóra zdrowa z prawidłową ilością i rozmieszczeniem melaniny 11-55% – przebarwienia naskórkowe 56-100% – przebarwienia skóme |
| NAWILŻENIE (STREFA T) | 66% | Bardzo dobre | 0-19,99% – niskie 20-39,99% – w granicach normy |
| NAWILŻENIE (STREFA U) | 72% | Bardzo dobre | 40-59,99% – dobre 60% i powyżej – bardzo dobre |

Źródło: badania własne. * Niniejsze normy są przydzielone dla typu urządzenia (Analizator skóry Nati V3), którym wykonano badania.

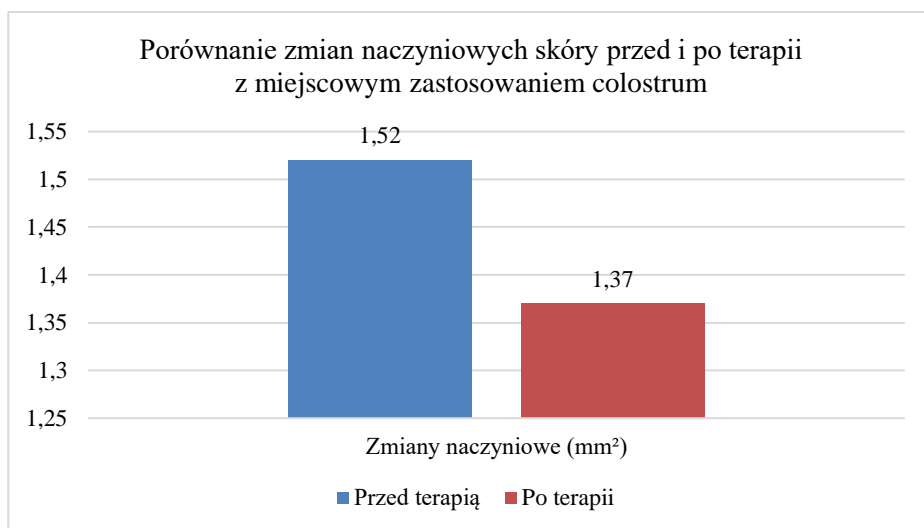
Dokonano porównania otrzymanych wyników przed i po terapii miejscowej z colostrum na rysunkach 4, 5 i 6, w celu zobrazowania i oceny skuteczności terapii. Wyniki wskazują na skuteczne zmniejszenie łojotoku i rogowacenia skóry, niewielkie ograniczenie zmian barwnikowych oraz znaczne zwiększenie nawilżenia skóry w strefach T (czoło, nos, broda) i strefy U (policzki, żuchwa) po zakończeniu terapii. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie obwodu ujść gruczołów łojowych o 0,08 mm i powierzchni zmian naczyńniowych o 0,15 mm².



Rysunek 4. Porównanie badania parametrów biofizycznych skóry przed i po terapii z miejscowym zastosowaniem colostrum. Źródło: badanie własne



Rysunek 5. Porównanie stanu ujść gruczołów łojowych skóry przed i po terapii z miejscowym zastosowaniem colostrum. Źródło: badanie własne



Rysunek 6. Porównanie zmian naczyniowych skóry przed i po terapii z miejscowym zastosowaniem colostrum. Źródło: badanie własne

Zaobserwowano, że w ciągu 10 dni od zastosowania miejscowego colostrum zmiany ustępują szybciej niż przed terapią. Pacjentka nie odczuwała podrażnienia, świądu podczas leczenia i nie doświadczyła działań niepożądanych po zastosowanym preparacie.

Powyższe wstępne badanie pilotażowe sugeruje, iż wdrożenie innowacyjnego, skutecznego, ale przede wszystkim bezpiecznego leczenia preparatem z colostrum do aplikacji zewnętrznej w specjalistycznej praktyce dermatologicznej, może przyczynić się do znacznej poprawy stanu zdrowia i ograniczenia objawów u pacjentów ze zmianami trądzikowymi. Wyniki tego badania dają także nadzieję na skuteczność leczenia miejscowego preparatem z colostrum w innych dermatozach zapalnych.

5. Podsumowanie

Składniki biologicznie aktywne zawarte w colostrum wykazują ogromny potencjał we wspomaganiu leczenia chorób dermatologicznych i regeneracji skóry ze względu na jego szerokie właściwości. Laktoferyna, występująca w wysokich stężeniach w colostrum, charakteryzuje się działaniem przeciwzapalnym, przeciwbakteryjnym, przeciwwirusowym oraz synergicznym, czyli zwiększającym skuteczność leczenia antybiotyków, a także immunomodulującym, wspierającym prawidłowe funkcjonowanie mikrobiomu. Pomimo iż, większość dotychczasowych badań na temat zastosowania laktoferyny z colostrum dotyczyła stosowania doustnego, można przypuszczać, że podobne działanie zostanie osiągnięte w terapii miejscowej. Analogiczne sugestie dotyczą czynników wzrostu obecnych w sianie bydłowej, które są dobrze poznane względem procesu gojenia i regeneracji skóry. Jednak, aby to potwierdzić potrzebne jest przeprowadzenie badań z wykorzystaniem colostrum w terapii transdermalnej.

Zainteresowanie colostrum wynika z możliwości zastosowania biokompatybilnych białek aktywnych i czynników wzrostu, które występują tylko naturalnie u żywej, zdrowej i młodej istoty, których nie sposób odtworzyć – nie można otrzymać takich stężeń ze składników roślin czy syntetycznie w procesie laboratoryjnym. Wiedza ta prawdopodobnie zainteresowała naukowców w dziedzinie medycyny do odkrywania szerokich zastosowań colostrum. Proponowana terapia transdermalna mogłaby przyczynić się do leczenia chorób dermatologicznych i przyspieszyć regenerację, a jego stosowanie byłoby bezpieczne dla człowieka, ponieważ składniki biologicznie aktywne zawarte w sianie bydłowej wykazują bardzo wysokie podobieństwo do tych składników, które regulują organizm ludzki – stąd niskie ryzyko występowania alergii czy nietolerancji, niż w przypadku substancji syntetycznych.

Naukowcy wskazują, że potrzebnych jest więcej badań dotyczących miejscowego stosowania colostrum. Konieczne jest określenie stężenia składu, dawki terapeutycznej, czasu i formy leczenia (opatrunków, preparatu hydrożelowego, kremów, maści) czy ewentualnych skutków ubocznych, aby uznać terapię colostrum za efektywną i bezpieczną procedurę leczniczą. Proponowane są także badania naukowe dla różnych jednostek chorobowych skóry, ponieważ potencjał colostrum wskazuje na skuteczność redukcji wielu problemów skórnych w dermatologii.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować Panu Radosławowi Czapplejewiczowi – Prezesowi Genoscope Sp. z o.o., Sp. k. z siedzibą w Warszawie, za udzielenie wsparcia technicznego wiążącym się z przekazaniem preparatów „Dermfactor 1 – bioaktywny żel” oraz „Dermfactor 2 – bioaktywny krem” w celu przeprowadzenia badania pilotażowego.

Literatura

1. Kazimierska K., Kalinowska-Lis U., *Milk Proteins-Their Biological Activities and Use in Cosmetics and Dermatology*, *Molecules*, 26(11), 2021, s. 32-53.
2. Hałasa M. (red.), *Colostrum naturalny regulator układu immunologicznego*, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin 2021, s. 13-64.
3. Poonia A., Shiva., *Bioactive compounds, nutritional profile and health benefits of colostrum: a review*, *Food Prod Process and Nutrition*, 4(1), 2022, article number 26.
4. Gajda-Morszewski P., Śpiewak K., *Medyczne zastosowanie laktoferyny*, [w:] Śpiewak K., Klimczyk W., Regiel-Futyr A. (red.), *Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów*

Uniwersytetu Jagiellońskiego. *Nauki Ścisłe*, Towarzystwo Doktorantów UJ, 11(2), Kraków 2015, s. 67-75.

5. Artym J., Zimecki M., *Korzystne działanie laktoferyny na mikrobiotę przewodu pokarmowego*, *Postępy mikrobiologii*, 59(3), 2020, s. 277-290.
6. Garza-González E., Perez-Perez G.I., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J., *A review of Helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication*, *World Journal of Gastroenterology*, 20(6), 2014, s. 1438-1449.
7. Ciccaglione A.F., Di Giulio M., Di Lodovico S., Di Campli E., Cellini L., Marzio L., *Bovine lactoferrin enhances the efficacy of levofloxacin-based triple therapy as first-line treatment of Helicobacter pylori infection: an in vitro and in vivo study*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(4), 2019, s. 1069-1077.
8. Hablass F.H., Lashen S.A., Alsayed E.A., *Efficacy of Lactoferrin with Standard Triple Therapy or Sequential Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Randomized Controlled Trial*, *Turkish Journal of Gastroenterology*, 32(9), 2021, s. 742-749.
9. Yang X., *Relationship between Helicobacter pylori and Rosacea: review and discussion*, *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 2018, article number 318.
10. Pouliot Y., Gauthier S.F., *Milk growth factors as health products: Some technological aspects*, *International Dairy Journal*, 16(11), 2006, s. 1415-1420.
11. Gauthier S.F., Pouliot Y., Maubois J.L., *Growth factors from bovine milk and colostrum: composition, extraction and biological activities*, *Lait*, 86(2), 2006, s. 99-125.
12. Jogi R., Tager M.J., Perez D., Tsapekos M., *Bovine Colostrum, Telomeres, and Skin Aging*, *Journal of Drugs in Dermatology*, 20(5), 2021, s. 538-545.
13. Fabi S., Sundaram H., *The potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation*, *Facial Plastic Surgery*, 30(2), 2014, s. 157-171.
14. Park J.W., Hwang S.R., Yoon I.S., *Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration*, *Molecules*, 22(8), 2017, 1259.
15. João De Masi E.C., Campos A.C., João De Masi F.D., Ratti M.A., Ike I.S., João De Masi R.D., *The influence of growth factors on skin wound healing in rats*, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 82(5), 2016, s. 512-521.
16. Hewitt E., Mros S., McConnell M., Cabral J.D., Ali A., *Melt-electrowriting with novel milk protein/PCL biomaterials for skin regeneration*, *Biomedical Materials*, 14(5), 2019, 055013.
17. Torre C., Jeusette I., Serra M., Brazis P., Puigdemont A., *Bovine colostrum increases proliferation of canine skin fibroblasts*, *The Journal of Nutrition*, 136(7 Suppl), 2006, s. 2058-2060.
18. Rayner T.E., Cowin A.J., Robertson J.G., Cooter R.D., Harries R.C., Register G., Smithers G.W., Goddard C., Belford D.A., *Mitogenic whey extract stimulates wound repair activity in vitro and promotes healing of rat incisional wounds*, *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(6), 2000, s. 1651-1660.
19. Kwak T., Kim K.I., Kim J.H., Jung M.G., An Y., Park S.J., *Composition for Improving Atopic Skin of Fermented Product of Colostrum*, KR Patent No. 20200034217A, 31 March 2020.
20. Saraceno R., Gramiccia T., Chimenti S., Valenti P., Pietropaoli M., Bianchi L., *Topical lactoferrin can improve stable psoriatic plaque*, *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, 149(3), 2014, s. 335-340.
21. Cosentino C., Elshafie H.S., Labella C., D'Adamo C., Pecora G., Musto M., Paolino R., Camele I., Freschi P., *Study on the Protective Effect of an Innovative Cow Milk-Based Product against Some Human Skin-Bacterial Pathogens*, *Journal of Biological Research*, 91(1), 2018, s. 35-39.
22. Su Y., Cui W., Wei H., *Influence of lactoferrin on Propionibacterium acnes-induced inflammation in vitro and in vivo*, *Dermatologic Therapy*, 33(6), 2020, e14483.

Laktoferyna i czynniki wzrostu jako aktywne biologicznie substancje zawarte w colostrum – właściwości lecznicze i regeneracyjne. Przegląd literatury z praktycznym ujęciem

Streszczenie

Colostrum zawiera w składzie m.in. aktywne biologicznie białka, czynniki wzrostu hormony, cytokiny, enzymy, immunoglobuliny, polipeptydy, pochodne kwasów nukleinowych i aminokwasów, które wykazują wysoki potencjał w leczeniu chorób dermatologicznych ze względu na naturalne pochodzenie i biokompatybilność w stosunku to komórek ludzkiej skóry. To składniki posiadające właściwości immunomodulujące, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe oraz biorące udział w prawidłowym procesie gojenia i regeneracji skóry.

Celem pracy było przedstawienie najważniejszych składników colostrum – laktoferyny i czynników wzrostu oraz ich możliwego wykorzystania w leczeniu miejscowym chorób dermatologicznych. Dotychczasowe wyniki badań w zakresie zastosowania colostrum dotyczą suplementacji doustnej i leczenia ran. W pracy natomiast zaproponowano możliwości wykorzystania colostrum w terapii miejscowej zmian dermatologicznych takich jak: atopowe zapalenie skóry, łuszczyca, trądzik pospolity i trądzik różowaty, w oparciu o dotychczasowe doniesienia naukowe. Przedstawiono, także doświadczenia własne związane z efektywnością zastosowania preparatu z 7% i 5% colostrum w miejscowym leczeniu zmian trądzikowych.

Publikacja będzie wartościowym materiałem z zakresu możliwości zastosowania colostrum w leczeniu miejscowym chorób skóry, gdyż obecna literatura w tym temacie jest ograniczona, a ilość przeprowadzonych dotychczas badań jest niewystarczająca, aby uznać terapię colostrum jako procedurę leczniczą w praktyce dermatologicznej.

Słowa kluczowe: colostrum, laktoferyna, czynniki wzrostu, leczenie miejscowe, choroby dermatologiczne

Lactoferrin and growth factors as biological active substances contained in colostrum – medicinal and regenerating properties. Literature review with a practical approach

Abstract

Colostrum contains in its composition actively biological proteins, growth factors, hormones, cytokines, enzymes, immunoglobulins, polypeptides, derivatives of nucleic acids and amino acids, which show high potential in the treatment of dermatological diseases due to their natural origin and biocompatibility with human skin cells. These are ingredients with immunomodulatory, antibacterial, antifungal, antiviral properties and are involved in the proper healing and regeneration of the skin.

The aim of the study was to present the most important components of colostrum - lactoferrin and growth factors, and their possible use in topical treatment of dermatological diseases. The results of previous researches on the use of colostrum were aimed on oral supplementation and wound healing. In this article it was proposed the possibility of using colostrum in the topical therapy of dermatological changes such as: atopic dermatitis, psoriasis, acne vulgaris and acne rosacea, based on previous scientific reports. Own experience related to the effectiveness of preparations based on 7% and 5% colostrum in the topical treatment of acne lesions was also presented.

The publication will be a valuable material in the field of the possibility of using colostrum in the topical treatment of skin diseases, because the current literature on this topic is limited, and the number of previously performed researches is insufficient to recognize colostrum therapy as a treatment procedure in dermatological practices.

Keywords: colostrum, lactoferrin, growth factors, local treatment, skin diseases

Rola limfocytów T regulatorowych w patogenezie wybranych zaburzeń układu odpornościowego

1. Wprowadzenie

Limfocyty T regulatorowe (fenotyp CD4+CD25+) stanowią 1-2% populacji limfocytów T obwodowych [1]. Limfocyty T regulatorowe zostały podzielone na indukowane (iTreg), naturalne (nTreg), limfocyty T CD8 w tym CD8+CD28-, CD11c+CD8+ i CD8+CD122+, Treg wytwarzające IL-10 (Tr1) oraz iT_R35 [1, 2]. Wymienione limfocyty T regulatorowe posiadają cechy wspólne, do których należy ekspresja transformującego czynnika wzrostowego beta (*Transforming growth factor*, TGF-β) oraz interleukina 2 (*interleukin 2*, IL-2) i interleukina 10 (*interleukin 10*, IL-10) [1]. Do czynników transkrypcyjnych kontrolujących różnicowanie oraz funkcje limfocytów Treg należy FOXP3 (*ang. Forhead box P3*, FOXP3) [3]. Jest on obecnie najbardziej dostępnym oraz najlepszym markerem dla Treg [4]. Do funkcji limfocytów T regulatorowych należy wyłączanie aktywności komórek należących do układu immunologicznego, rozpoznawanie antygenów, hamowanie stanów zapalnych oraz migracja do uszkodzonych tkanek [5]. Zapewniają one ochronę w ograniczonej od miejsca zapalenia odległości przed trwającym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek spowodowanych czynnikami zewnętrznymi lub autoagresją [6]. Wiele badań wskazuje, że terapeutyczne działanie wielu leków immunosupresyjnych stosowanych rutynowo zależy od stymulacji limfocytów T regulatorowych [7,8].

2. Limfocyty T regulatorowe

Jednym z najbardziej istotnych typów limfocytów Treg są nTreg, które produkują TGF-β, Interleukina 35 (*interleukin 35*, IL35) oraz interleukina 10 (*interleukin 10*, IL-10) [9]. Receptorami tych komórek są: CD25, CD3, CD4, FOXP3, GITR (*glucocorticoid-induced tumor necrosis factor*) oraz CTLA4 (*cytotoxic T cel antygen 4*) [2]. Limfocyty nTreg (naturalne/pochodzące z grasicy) mogą działać w sposób supresorowy lub regulatorowy w infekcjach dróg oddechowych na odpowiedź związaną z limfocytami Th1 i Th2 [10]. Jedną z funkcji tych limfocytów jest indukcja śmierci limfocytów B oraz hamowanie syntezy przeciwciał [11]. Zwiększona ilość Treg występuje u kobiet w ciąży ze względu na obecność antygenów pochodzących od ojca dziecka oraz u ludzi chorych na cukrzycę typu I [12]. Katepsyna E i receptory toll-podobne, czyli TLR2, TLR4, TLR5, TLR7, TLR8, TLR9 oraz TLR10 (*ang. toll-like receptors*, TLR) wpływają na działanie limfocytów nTreg [13,14]. Cytokiny blokujące w wyniku oddziaływania na komórki APC powodują zmniejszenie odpowiedzi układu odpornościowego. Jest to immunosupresyjna aktywność limfocytów T regulatorowych naturalnych [15].

¹ klaudiacz25188@wp.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Immunologii i Serologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

² patrycja.borec@interia.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Immunologii i Serologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

³ domi.blazkowska@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Immunologii i Serologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

Obwodowo indukowanymi limfocytami T regulatorowymi przez kwas retinowy (wytwarzany przez komórki dendrytyczne oraz makrofagi) i TGF- β są iTreg [16, 17]. Do receptorów tych limfocytów należą: CTLA4, CD3, CD4, CD25, a także GITR [18]. Do rozróżniania iTreg od nTreg pomocna jest min. neuropilina-1, która ulega znacznej ekspresji w limfocytach nTreg [19]. Ze względu na wytwarzanie interferonu gamma (IFN- γ) i IL-17 (*interleukin 17, IL17*) oraz możliwość utraty ekspresji FOXP3, limfocyty iTreg są stabilne w mniejszym stopniu niż nTreg [20].

Limfocyty Tr1 wytwarzające IL-10 nie są zależne od FOXP3. Dodatkowymi specyficznymi markerami dla Tr1 są LAG3 oraz CD49b [21-23]. Do funkcji IL-10 należy hamowanie wytwarzania komórek prezentujących antygen, cytokin, eozynofili, komórek tucznych, bazofili, komórek dendrytycznych, a także hamowanie limfocytów Th2 i Th17. Wspiera ona również limfocyty B w indukcji komórek regulatorowych typu I (Tr1) oraz IgG4, który blokuje wiązanie alergenu poprzez IgE, co skutkuje zmniejszoną reakcją alergiczną [24]. Limfocyty te uczestniczą w odnowie tolerancji immunologicznej w alergiach [25]. Komórki Tr1 są aktywne we wtórnych zakażeniach w przeciwieństwie do nTreg, które aktywne są w początkowej fazie zakażenia [26].

Limfocyty iT_R35 ulegają regulacji poprzez interleukinę 35 (*interleukin 35, IL-35*). Nie wydzielają cytokin takich, jak iL-10 oraz transformujący czynnik wzrostu beta, które są swoiste dla limfocytów T regulatorowych. Limfocyty iT_R35 regulują odpowiedź układu immunologicznego na zakażenia oraz uczestniczą w progresji choroby nowotworowej [27-29].

Limfocyty T CD8+CD28 – oprócz posiadania swoistego antygeny CD8 ma zdolność do zmniejszania ekspresji antygenów powierzchniowych CD86 na komórkach dendrytycznych, a także CD40 oraz CD80 na limfocytach Th [30]. Na homeostazę układu odpornościowego wpływają limfocyty T CD8+CD122+. Charakteryzują się one ekspresją antygenów CD8 jak również CD122 [2, 31]. Cd11c oraz CD8 są swoistymi antygenami dla limfocytów T regulatorowych CD11c+CD8+. W badaniach potwierdzono ich korzystny wpływ na przebieg zapalenia stawów [32].

3. Udział limfocytów Treg w gojeniu ran

Limfocyty T regulatorowe uczestniczą w regeneracji tkanek, które zostały uszkodzone przez patogeny lub inne czynniki [33]. Limfocyty te kumulują się w miejscu, w którym występuje stan zapalny oraz tłumią nadmierne reakcje układu odpornościowego, które mogłyby spowodować uszkodzenie tkanek [34]. Badania wykazały, że rekrutacja limfocytów Treg promowana jest przez interleukinę 33 (*Interleukin 33, IL-33*) [35]. Limfocyty te posiadają wiele mechanizmów promujących regenerację komórkową [36]. Do jednych z tych mechanizmów zalicza się pośredniczenie w różnicowaniu komórek progenitorowych oraz mielinizacji ośrodkowego układu nerwowego, a także uwalnianie cząsteczek takich jak CFS2, PDGFA, interleukinę 17A (*interleukin 17A, IL-17A*) oraz interleukinę 22 (*interleukin 22, IL-22*) w celu zwiększenia szybkości gojenia ran [36, 37]. Amfiregulina (AREG) to istotny czynnik, który przyczynia się do odporności organizmu na infekcje pasożytnicze [38]. Wydzielana jest ona przez limfocyty T regulatorowe i może indukować tolerancję układu odpornościowego poprzez wspomaganie tkanek uszkodzonych przez stan zapalny (ostry lub przewlekły) [38, 39]. Badania wykazały, że Amfiregulina po zakażeniu wirusem grypy, kumuluje się w płucach, może również kumulować się w uszkodzonych mięśniach [35, 39].

4. Znaczenie limfocytów T regulatorowych w ciąży

W pierwszych miesiącach ciąży zaobserwowano wzrost liczby limfocytów Treg w organizmie kobiety [40, 41]. Badania wykazały wysoką specyficzność limfocytów T regulatorowych wobec komórek pochodzących od ojca dziecka. Świadczyć to może o znaczeniu tych limfocytów w zapewnieniu ochrony komórkom pochodzącym od ojca dziecka przed układem odpornościowym matki dziecka. [40, 42, 43]. Badania wykazały korelację pomiędzy zmniejszoną ilością limfocytów T regulatorowych w organizmie a spontanicznymi poronieniami [44]. Wykazano również związek pomiędzy zmniejszoną liczbą limfocytów Treg, a nawracającymi poronieniami, co ma związek z alloimmunizacją [45]. Zmiany hormonalne w czasie ciąży wpływają na ilość limfocytów Treg. Udowodniono, wpływ estrogenu na zwiększenie liczby Treg [46]. Komórki CD4+CD25+FOXP3+ w zwiększonej ilości znaleziono u kobiet w fazie folikularnej cyku miesięczkowego. Wykazano korelację dodatnią pomiędzy wzrostem ilości tych komórek, a wzrostem stężenia estradiolu [47]. W czasie dni płodnych kobiety dochodzi do zwiększenia liczby Treg oraz ich kumulacji, co może ułatwić implantację zarodka [47, 48]. Podczas badań na myszach wykazano, że brak Treg powoduje nieprawidłowy przebieg ciąży natomiast ich obecność zapobiega poronieniom. Komórki te zapewniają tolerancję immunologiczną, która zapobiega odrzuceniu płodu poprzez interakcję z min. komórkami dendrytycznymi oraz komórkami NK, a także poprzez indukcję ekspresji cząsteczek takich jak TGF- β [48].

5. Rola limfocytów T regulatorowych w patogenezie wybranych zaburzeń układu odpornościowego

5.1. Alergie

Limfocyty T regulatorowe hamują aktywnie powstawanie odpowiedzi Th2 u osób zdrowych, natomiast u osób z alergią ich działanie jest upośledzone [49]. Czynnikiem chroniącym przed rozwojem alergii jest zachowanie tolerancji limfocytów Treg na antygeny pochodzące ze środowiska. Przyczyną wtórnego upośledzenia tolerancji obwodowej limfocytów T regulatorowych jest nieprawidłowa aktywacja limfocytów Th2. Treg, IL-10, TGF- β są antygenowo specyficzne dla limfocytów T, przez co uczestniczą w tolerancji obwodowej tych limfocytów. Świadczy to o korzyściach płynących z immunoterapii alergenowej [50]. Badania wykazały korelację pomiędzy obniżoną aktywnością Treg po urodzeniu a rozwojem alergii [51]. Do jednych z funkcji Treg wlicza się tłumienie stanów zapalnych spowodowanych alergią w wyniku bezpośredniego oddziaływania na granulocyty kwasochłonne i zasadochłonne, a także komórki tuczne [52, 53]. Kolejną funkcją tych komórek jest wpływ na limfocyty B, co powoduje hamowanie tworzenia swoistych IgE [54].

5.2. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH, *Autoimmune hepatitis*) charakteryzuje się hipergammaglobulinemią, specyficznym obrazem zapalenia wątroby w badaniu histologicznym oraz obecnością swoistych autooprzeciwciał. W zależności od rodzaju autooprzeciwciał wyróżnia się dwa podtypy AIH: AIH typu 1 oraz AIH typu 2. Dotychczas wiele badań wykazało upośledzenie funkcji limfocytów Treg w etapach inicjacji i progresji uszkodzenia tkanek w AIH. W okresie remisji choroby, limfocyty Treg wykazują tendencję do przywrócenia funkcjonalności, a co za tym idzie – potencjału tych

komórek do odnowy, mającej kluczowe znaczenie w celach terapeutycznych. Przeprowadzone badanie z użyciem anti-CD3/anti-CD28 i wysokiego stężenia IL-2 wykazały możliwość wykorzystania limfocytów Treg w terapii. W trakcie badania limfocyty Treg zachowały swój konwencjonalny fenotyp oraz funkcję supresorową, nawet w AIH. Z kolei ekspozycja tych komórek na czynniki takie jak anti-CD3/anti-CD28 spowodowała wytwarzanie limfocytów Treg z komórek efektorowych CD4+CD25-. Fakty te przemawiają za tym, że limfocyty Treg mogą być wytwarzane nie tylko z istniejącej puli limfocytów, ale również wytwarzane *de novo* z komórek efektorowych CD4+CD25-. Inne badanie, polegające na hamowaniu IL-17 wykazało, że działanie to sprzyja różnicowaniu nowo powstałych limfocytów Treg z komórek efektorowych CD4+CD25-, co miało miejsce w następstwie ekspansji poliklonalnej. W przypadku AIH typu 2 cennym narzędziem byłoby wytworzenie limfocytów Treg o specyficzności autoantygenów, co zapewniłoby ich lepszą regulację na autoreaktywne limfocyty T. Krytycznym elementem dla zachowania swoistej dla limfocytów Treg supresji, jest posiadanie odpowiedniej cząsteczki HLA-DR i rozpoznanie specyficznej sekwencji CYP2D6 autoantygenów. Brak nawet jednego z tych czynników powoduje mniejszą kontrolę limfocytów Treg nad proliferacją autoreaktywnych limfocytów T oraz wydzielaniem cytokin prozapalnych. Pewnym „rozwiązaniem” mogłoby być zastosowanie kwasu ATRA (*all-trans-retinoic acid*). Przypuszcza się, że ATRA może zapewniać pewnego rodzaju stabilizację dla dojrzałych, swoistych antygenowo limfocytów Treg, poprzez hamowanie ekspresji czynników transkrypcyjnych Th1 i Th17, a także osłabienie funkcji tych limfocytów, na skutek działania cytokin prozapalnych, takich, jak iL-1 i IL-6 [55]. Badacze Oo YH i wsp. wykazali właściwość wątroby jako dobrego celu terapeutycznego w przypadku terapii komórkami Treg. Wyniki badań wykazują, że limfocyty Treg po wyizolowaniu i ponownym wprowadzeniu do krwioobiegu mają tendencję powracania do wątroby, w której mogą przebywać nawet do 72 godzin, co również stanowi ważny aspekt wykorzystania w terapii AIH [56].

5.3. Reumatoidalne zapalenie stawów

RZS, czyli reumatoidalne zapalenie stawów (RA, *Rheumatoid arthritis*) stanowi chorobę autoimmunologiczną, w której charakterystyczną cechą jest utrzymujący się, przewlekły stan zapalny obejmujący staw/y i skutkujący zapaleniem błony maziowej, uszkodzeniem chrząstek i kości. We wczesnym stadium choroby u osób z RZS w porównaniu z osobami zdrowymi stwierdza się istotny spadek ilości limfocytów Treg. Komórki te występują również w płynie maziowym u chorych na RA, jednakże ich funkcje supresyjne ulegają upośledzeniu. W mazi stawowej pacjentów z RA wykazano zwiększoną liczbę limfocytów Treg, jednak dochodzi do zaburzenia regulacji aktywacji i dojrzewania komórek dendrytycznych. W RA znane jest również upośledzenie hamowania proliferacji limfocytów T efektorowych przez limfocyty Treg. Niedobór i dysregulacja limfocytów Treg mają istotne znaczenie w patogenezie RA. W związku z dużą ilością przypadków braku poprawy leczenia konwencjonalnymi środkami terapeutycznymi osób z RA, obiecująca jest terapia komórkami Treg. W przeprowadzonych badaniach przedklinicznych wykazano m.in., że terapia komórkami Treg przyczynia się do opóźnienia progresji choroby, ale terapia ta wymaga dalszych badań. Do wad terapii należą: uzyskanie odpowiedniej liczby tych komórek od pacjentów, labilność limfocytów Treg w przypadku braku stymulujących cytokin oraz mała specyficzność w stosunku do

komórek docelowych. Utrudnieniem jest także opracowanie specyficznie działających komórek CAR-T, z uwagi na unikalne profile ekspresji autoantygenów chorych na RZS. Możliwe jest jednak opracowanie spersonalizowanych komórek CAR-T dla pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, ale są to kosztowne działania. Konieczne jest dokładniejsze opracowanie terapii CAR-T, celem sprawdzenia jej skuteczności na mysich modelach oraz *in vivo* u chorych na RZS [57].

5.4. Cukrzyca typu I

Cukrzyca typu 1 (T1D, *Type 1 Diabetes*) jest schorzeniem charakteryzującym się autoimmunologicznym procesem destrukcyjnym komórek β trzustki. Istotną rolę w niszczeniu komórek β trzustki odgrywają komórki T efektorowe CD4+ i CD8+ specyficznie działające na autoantygeny wysp trzustkowych. Zwykle te autoreaktywne limfocyty T usuwane są w grasicy oraz wyłapywane w ustroju przez regulatorowe limfocyty T (Treg). Limfocyty Treg pełnią ważną rolę w kontrolowaniu autoreaktywnych limfocytów, dlatego przypisuje się im duże znaczenie kliniczne w patofizjologii cukrzycy typu 1. Przeprowadzone badania wykazały zwiększoną aktywność limfocytów efektorowych CD4+ i CD8+ przy istniejącej dysfunkcji limfocytów Treg. Obecny schemat leczenia T1D obejmuje podawanie w iniekcji egzogennej insuliny oraz kontroli stężenia glukozy w krwi. Opcja leczenia polegająca na przeszczepieniu wysepek β bądź całej trzustki sprawdza się tylko u niewielu pacjentów, u których także występują powikłania, takie jak wystąpienie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi czy uszkodzenie narządu związane z niedotleniem. Obiecujące stają się terapie wykorzystujące zmodyfikowane komórki, których zadaniem jest zastąpienie uszkodzonych komórek β trzustki i podjęcie tej samej funkcji w ustroju. Dotychczas prowadzono wiele badań nad opracowaniem skutecznej immunoterapii dla pacjentów chorujących na T1D [58]. Ostatnimi czasy zostały przeprowadzone badania z zastosowaniem poliklonalnych i autologicznych limfocytów Treg łącznie z rekombinowaną ludzką IL-2 w niskich dawkach. Wyniki badań początkowo były satysfakcjonujące, jednak wielokierunkowe działanie IL-2 podkreśla potrzebę opracowania białek, które precyzyjniej będą działały na limfocyty Treg. Efektem ubocznym zastosowania niskich dawek IL-2 było zwiększenie ilości limfocytów Treg jak również limfocytów CD8+ oraz komórek NK. Badacze Dong S. i inni opracowali przeciwciała sprzężone z IL-2 oraz zmodyfikowaną IL-2, których zadaniem jest zwiększenie ilości wyłącznie limfocytów Treg, co także jest obiecujące w ulepszeniu terapii limfocytami Treg. Cenną informacją byłoby również zrozumienie indywidualnych autoreaktywnych limfocytów u pacjentów z T1D celem przewidywania wpływu użycia IL-2 łącznie z limfocytami Treg w przyszłych badaniach [59].

5.5. Zespół Sjorgena

Zespół Sjorgena (SS, *Sjogren's syndrome*) jest chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu, której występuje nasilona infiltracja limfocytów T CD8+ w gruczołach zewnątrzwydzielniczych (ślinowych, łzowych), co w konsekwencji prowadzi do zapalenia i uszkodzenia. Toczący się proces zapalny może prowadzić do choroby ogólnoustrojowej, jak i proliferacji limfocytów B. SS dzieli się na dwa typy. „Pierwotnym” określanym jest zespół Sjorgena stanowiący pojedynczą jednostkę chorobową, a „wtórny” jeśli pojawił się w wyniku innych chorób autoimmunologicznych. We wczesnych stadiach choroby limfocyty T CD8+ mają zmniejszoną tolerancję na własne antygeny

i zaczynają wydzielać cytokiny prozapalne, zapoczątkowując stan zapalny. Rola limfocytów Treg w fizjologii i patologii w SS wciąż pozostaje niejasna. W badaniach nie wykazano zmniejszenia liczby krążących limfocytów Treg ani upośledzonej ekspansji klonalnej i dysfunkcji [60]. Jednakże w SS, limfocyty Treg i Th17 mogą być indukowane przez TGF- β wydzielany przez autoreaktywne limfocyty. Z uwagi na przeciwstawne działanie tych komórek, przypuszcza się, że istnieje pomiędzy nimi pewna równowaga. Natomiast zaburzenie równowagi pomiędzy limfocytami Th17 a Treg został udowodniony w chorobach takich jak: nieswoiste zapalenie jelit, RZS czy łuszczyca. W tych schorzeniach dochodzi do upośledzenia funkcji oraz labilności limfocytów Treg, natomiast komórki Th17 wykazują nieprawidłową indukcję i proliferację, co wiąże się z stymulacją ostrej reakcji autoimmunologicznej. Jedną z eksperymentalnych strategii leczenia SS jest zastosowaniem komórek Treg/Th17. Komórki Treg specyficzne dla antygenów SSA/Ro mogą przyczyniać się do zmniejszenia produkcji IFN- γ przez limfocyty T CD4+ i hamować naciekanie komórkami zapalnymi objętego schorzeniem gruczołu. Potencjalnie nową strategię immunoterapeutyczną stanowi zastosowanie skojarzonego leczenia mysimi przeciwciałami anti-CD4 i autoantygenowym peptydem Ro480, co przyczynia się do indukcji *in vivo* specyficznych limfocytów Treg skierowanych do antygenów SSA/Ro i hamowania wydzielania IFN- γ [61].

5.6. Limfocyty T regulatorowe w nowotworach

Badania *in vivo* na modelach myszy wskazują, że Treg regulują odporność przeciwnowotworową, poprzez hamowanie cytotoksyczności komórek NK, proliferacji limfocytów T CD4 + i CD8 + oraz hamują wydzielanie interferonu (IFN)- γ przez komórki odpornościowe, prowadząc w ten sposób do upośledzenia skutecznej przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej [62]. W różnych typach nowotworów wysokie stężenie limfocytów Treg i niski stosunek limfocytów T CD8 + do limfocytów Treg wiąże się zwykle z niekorzystnym rokowaniem. Istnieją jednak nowotwory, takie jak rak jelita grubego, czerniak, w którym obecność dużej liczby tych limfocytów odpowiada lepszemu rokowaniu [63,64].

Odporność przeciwnowotworową można wzmocnić poprzez redukcję komórek Treg, które są odpowiedzialne za tłumienie odpowiedzi immunologicznej przeciwko wielu nowotworom. Istnieje wiele środków terapeutycznych, które oprócz działania przeciwnowotworowego, dodatkowo zmniejszają liczbę Treg poprzez hamowanie immunologicznych punktów kontrolnych, CD25 i niektórych receptorów chemokin (np. CCR5), które indukują rekrutację Treg do guza. Podobnie podawanie przeciwciał monoklonalnych (mAb) przeciw receptorowi kwasu foliowego również skutecznie zmniejsza liczbę limfocytów Treg. Immunoterapia oparta na przeciwciałach anti-GITR lub agonistach anti-OX40 stymuluje również przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną poprzez blokowanie indukowanej przez Treg immunosupresji, co skutkuje wyeliminowaniem guzów [62].

Limfocyty Treg pochodzące z grasicy preferencyjnie rozpoznają własne antygeny przez TCR o wysokim powinowactwie i klonalnie namnażają się w guzie. Tam zaś istnieje wiele autoantygenów związanych z nowotworem, które są rozpoznawane przez limfocyty Treg, a nie przez efektorowe i pamięciowe limfocyty T. Komórki Treg są komórkami rozpoznającymi obce antygeny. W takiej sytuacji dochodzi do aktywacji i proliferacji komórek Treg, przyczyniając się do rozwoju immunosupresyjnego nowo-

tworu. Cytokiny immunosupresyjne wytwarzane przez komórki nowotworowe i komórki układu odpornościowego również zwiększają liczbę komórek Treg [64].

W raku jelita grubego komórki Treg mogą tłumić reakcje zapalne promujące nowotwór, wywołane przez mikroflorę jelitową. Limfocyty Treg mogą również mieć wpływ na przewidywanie odpowiedzi na immunoterapię. Innym przykładem jest fakt, że wyższe poziomy krążących komórek Treg przed leczeniem wiązały się z poprawą przeżycia u pacjentów z czerniakiem leczonych ipilimumabem. Podobnie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Komórki Treg mogą tłumić przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną za pomocą kilku różnych mechanizmów. Wysoki poziom ekspresji łańcucha IL-2R α może pozbawić lokalne środowiska IL-2 i negatywnie wpłynąć na funkcję i ekspansję efektorowych komórek T. Modulacja poziomów IL-2 przez komórki Treg ma również ważne konsekwencje dla homeostazy i funkcji komórek NK. Komórki Treg mają wpływ na ekspresję komórek prezentujących antygen. Może to częściowo wynikać z zależnej od CTLA-4 regulacji ekspresji CD80 i CD86 w procesie określanym, jako trans-endocytoza. Cytoliza komórek docelowych, jako środek do supresji za pośrednictwem komórek Treg została po raz pierwszy zasugerowana, podczas gdy odkryto, że w ludzkich komórkach Treg granzym A może być indukowany przez kombinację stymulacji CD3 i CD4. U myszy granzym B i perforyna wytwarzane przez komórki Treg mogą prowadzić do śmierci komórek T NK i CD8 +, a także zahamowania usuwania guza. CD39 i CD73 na limfocytach Treg mogą wpływać na nowotwór, z dominującą martwiczą śmiercią komórek związaną z uwalnianiem ATP, ponieważ ułatwiają konwersję ATP i opracowanie adenozyiny. Sygnalizacja adenozyinowa, która jest inicjowana przez komórki Treg nie tylko bezpośrednio hamuje proliferację efektorowych komórek T, ale także reguluje komórki dendrytyczne. Dodatkowo, wysoki poziom ekspresji na powierzchni komórek Treg receptora hamującego wiązanie MHC klasy II LAG-3, może ułatwiać zdolność komórek Treg do hamowania aktywacji komórek dendrytycznych [63].

6. Podsumowanie

Limfocyty T regulatorowe odgrywają istotną rolę w modulacji odpowiedzi immunologicznej oraz w powstawaniu i utrzymywaniu tolerancji immunologicznej. W przypadku niektórych chorób obserwuje się spadek liczby oraz upośledzenie funkcji tych komórek. Wiele badań przeprowadzonych w ostatnich latach potwierdziło, że limfocyty T regulatorowe mogą być celem terapeutycznym w wybranych zaburzeniach układu odpornościowego.

Literatura

1. Własiuk P., Putowski M., Giannopoulos K., *Szlak sygnałowy PD1/PD1L, cząsteczka HLA-G i limfocyty T regulatorowe jako nowe czynniki immunosupresji w nowotworach*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2016, s.1044-1058.
2. Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W., *Charakterystyka Subpopulacji Limfocytów T: Characteristics of T Lymphocyte Subpopulations*, Advances in Hygiene & Experimental Medicine / Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczałnej, 2013, s. 371-379.
3. Lee W., Lee G.R., *Transcriptional Regulation and Development of Regulatory T Cells*, Exp Mol Med, 2018, s. 456-456.
4. Miyara M., Yoshioka Y., Kitoh A., Shima T., Wing K., Niwa A., Parizot C., Taflin C., Heike T., Valeyre D., Mathian A., Nakahata T., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M., Amoura Z., Gorochov G., Sakaguchi S., *Functional Delineation and Differentiation Dynamics of Human CD4+ T Cells Expressing the FoxP3 Transcription Factor*, Immunity, 2009, s. 899-911.

5. Mekori Y., Hershko A., *T Cell-Mediated Modulation of Mast Cell Function: Heterotypic Adhesion-Induced Stimulatory or Inhibitory Effects*, *Frontiers in Immunology*, 2012, s. 3.
6. Trzonkowski P., Szmit E., Myśliwska J., Dobyszuk A., Myśliwski A., *CD4+CD25+ T Regulatory Cells Inhibit Cytotoxic Activity of T CD8+ and NK Lymphocytes in the Direct Cell-to-Cell Interaction*, *Clinical Immunology*, 2004, s. 258-267.
7. Wang X.J., Leveson-Gower D., Golab K., Wang L.J., Marek-Trzonkowska N., Krzystyniak A., Wardowska A., Millis J.M., Trzonkowski P., Witkowski P., *Influence of Pharmacological Immunomodulatory Agents on CD4+CD25highFoxP3+ T Regulatory Cells in Humans*, *International Immunopharmacology*, 2013, s. 364-370.
8. Trzonkowski P., Szaryńska M., Myśliwska J., Myśliwski A., *Ex Vivo Expansion of CD4 + CD25 + T Regulatory Cells for Immunosuppressive Therapy*, *Cytometry*, 2009, s. 175-188.
9. Palomares O., Akdis M., Martín-Fontecha M., Akdis C.A., *Mechanisms of Immune Regulation in Allergic Diseases: The Role of Regulatory T and B Cells*, *Immunol Rev*, 2017, s. 219-236,
10. Dehzad N., Bopp T., Reuter S., Klein M., Martin H., Ulges A., Stassen M., Schild H., Buhl R., Schmitt E., Taube C., *Regulatory T Cells More Effectively Suppress Th1-Induced Airway Inflammation Compared with Th2*, *The Journal of Immunology*, 2011, s. 2238-2244.
11. Zhao D.M., Thornton A.M., DiPaolo R.J., Shevach E.M., *Activated CD4+CD25+ T Cells Selectively Kill B Lymphocytes*, *Blood*, 2006, s. 3925-3932.
12. Battaglia M., Roncarolo M.G., *Immune Intervention with T Regulatory Cells: Past Lessons and Future Perspectives for Type 1 Diabetes*, *Seminars in Immunology*, 2011, s. 182-194,
13. Pillai M.R., Collison L.W., Wang X., Finkelstein D., Rehg J.E., Boyd K., Szymczak-Workman A.L., Doggett T., Griffith T.S., Ferguson T.A., Vignali D.A.A., *The Plasticity of Regulatory T Cell Function*, *The Journal of Immunology*, 2011, s. 4987-4997,
14. Grygorowicz M., Kozłowska E., *Udział receptorów TLR rozpoznających wzorce molekularne organizmów patogennych w modulowaniu aktywności regulatorowych limfocytów T CD4+CD25+FoxP3+*, *Postępy Mikrobiologii*, 2011, s. 141-154.
15. Budna J., Kaczmarek M., Sikora J., *Znaczenie komórek T regulatorowych w rozwoju tolerancji na nowotwór*, *Postępy Biologii Komórki*, 2011 s. 283-295.
16. Sun C.M., Hall J.A., Blank R.B., Bouladoux N., Oukka M., Mora J.R., Belkaid Y., *Small Intestine Lamina Propria Dendritic Cells Promote de Novo Generation of Foxp3 T Reg Cells via Retinoic Acid*, *Journal of Experimental Medicine*, 2007, s. 1775-1785.
17. Soroosh P., Doherty T.A., Duan W., Mehta A K., Choi H., Adams Y.F., Mikulski Z., Khorram N., Rosenthal P., Broide D.H., Croft M., *Lung-Resident Tissue Macrophages Generate Foxp3+ Regulatory T Cells and Promote Airway Tolerance*, *Journal of Experimental Medicine*, 2013, s. 775-788,
18. Maslanka T., *Komórki regulatorowe z populacji limfocytów CD4+*, *Medycyna Weterynaryjna*, 2010, s. 827-832.
19. Yadav M., Louvet C., Davini D., Gardner J.M., Martinez-Llordella M., Bailey-Bucktrout S., Anthony B.A., Sverdrup F.M., Head R., Kuster D.J., Ruminski P., Weiss D., Von Schack D., Bluestone J.A., *Neuropilin-1 Distinguishes Natural and Inducible Regulatory T Cells among Regulatory T Cell Subsets in Vivo*, *Journal of Experimental Medicine*, 2012, s.1713-1722.
20. Zhou X., Bailey-Bucktrout S.L., Jeker L.T., Penaranda C., Martínez-Llordella M., Ashby M., Nakayama M., Rosenthal W., Bluestone J.A., *Instability of the Transcription Factor Foxp3 Leads to the Generation of Pathogenic Memory T Cells in Vivo*, *Nat Immunol*, 2009, s. 1000-1007.
21. Akdis C.A., Blesken T., Akdis M., Wüthrich B., Blaser K., *Role of Interleukin 10 in Specific Immunotherapy*, *J Clin Invest* 1998, s. 98-106.
22. Akdis C.A., Akdis M., *Mechanisms of Immune Tolerance to Allergens: Role of IL-10 and Tregs*, *J Clin Invest*, 2014, s. 4678-4680.

23. Gagliani N., Magnani C.F., Huber S., Gianolini M.E., Pala M., Licona-Limon P., Guo B., Herbert D.R., Bulfone A., Trentini F., Di Serio C., Bacchetta R., Andreani M., Brockmann L., Gregori S., Flavell R.A., Roncarolo M.G., *Coexpression of CD49b and LAG-3 Identifies Human and Mouse T Regulatory Type 1 Cells*, Nat Med., 2013, s. 739-746.
24. Van de Veen W., Akdis M., *Role of IgG4 in IgE-Mediated Allergic Responses*, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016, s. 1434-1435.
25. Möbs C., Slotosch C., Löffler H., Jakob T., Hertl M., Pfützner W., *Birch Pollen Immunotherapy Leads to Differential Induction of Regulatory T Cells and Delayed Helper T Cell Immune Deviation*, The Journal of Immunology, 2010, s. 2194-2203.
26. Grazia Roncarolo M., Gregori S., Battaglia M., Bacchetta R., Fleischhauer K., Levings M.K., *Interleukin-10-Secreting Type 1 Regulatory T Cells in Rodents and Humans*, Immunological Reviews, 2006, s. 28-50.
27. Belkaid Y., Chen W., *Regulatory Ripples*, Nat Immunol, 2010, s. 1077-1078.
28. Collison L.W., Chaturvedi V., Henderson A.L., Giacomini P.R., Guy C., Bankoti J., Finkelstein D., Forbes K., Workman C.J., Brown S.A., Rehg J.E., Jones M.L., NiH.T., Artis D., Turk M.J., Vignali D.A.A., *IL-35-Mediated Induction of a Potent Regulatory T Cell Population*, Nat Immunol, 2010, s. 1093-1101.
29. Collison L.W., Workman C.J., Kuo T.T., Boyd K., Wang Y., Vignali K.M., Cross R., Sehy D., Blumberg R.S., Vignali D.A.A., *The Inhibitory Cytokine IL-35 Contributes to Regulatory T-Cell Function*, Nature, 2007, s. 566-569.
30. Jiang S., Tugulea S., Pennesi G., Liu Z., Mulder A., Lederman S., Harris P., Cortesini R., Suci-Foca N., *Induction of MHC-Class I Restricted Human Suppressor T Cells by Peptide Priming in Vitro*, Human Immunology, 1998, s. 690-699.
31. Endharti A.T., Okuno Y., Shi Z., Misawa N., Toyokuni S., Ito M., Isobe K., Suzuki H., *CD8+CD122+ Regulatory T Cells (Tregs) and CD4+ Tregs Cooperatively Prevent and Cure CD4+ Cell-Induced Colitis*, The Journal of Immunology, 2011, s. 41-52.
32. Vinay D.S., Kim C.H., Choi B.K., Kwon B.S., *Origins and Functional Basis of Regulatory CD11c⁺ CD8⁺ T Cells*, Eur J Immunol, 2009, s. 1552-1563.
33. Zaiss D.M., Minutti C.M., Knipper J.A., *Immune- and Non-Immune-Mediated Roles of Regulatory T-Cells during Wound Healing*, Immunology, 2019, s. 190-197.
34. Tiemessen M.M., Jagger A.L., Evans H.G., Van Herwijnen M.J.C., John S., Taams L.S., *CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells Induce Alternative Activation of Human Monocytes/Macrophages*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, s. 19446-19451.
35. Arpaia N., Green J. A., Moltedo B., Arvey A., Hemmers S., Yuan S., Treuting P.M., Rudensky A.Y.A., *Distinct Function of Regulatory T Cells in Tissue Protection*, Cell, 2015, s. 1078-1089.
36. Dombrowski Y., O'Hagan T., Dittmer M., Penalva R., Mayoral S. R., Bankhead P., Fleville S., Eleftheriadis G., Zhao C., Naughton M., Hassan R., Moffat J., Falconer J., Boyd A., Hamilton P., Allen I.V., Kissenpfennig A., Moynagh P.N., Evergren E., Perbal B., Williams A.C., Ingram R.J., Chan, J.R., Franklin R.J.M., Fitzgerald D.C., *Regulatory T Cells Promote Myelin Regeneration in the Central Nervous System*, Nat Neurosci, 2017, s. 674-680.
37. Povoleri G.A.M., Nova-Lamperti E., Scottà C., Fanelli G., Chen Y.C., Becker P.D., Boardman D., Costantini B., Romano M., Pavlidis P., McGregor R., Pantazi E., Chauss D., Sun H.W., Shih H.Y., Cousins D.J., Cooper N., Powell N., Kemper C., Pirooznia M., Laurence A., Kordasti S., Kazemian M., Lombardi G., Afzali B., *Human Retinoic Acid-Regulated CD161+ Regulatory T Cells Support Wound Repair in Intestinal Mucosa*, Nat Immunol, 2018, s. 1403-1414.
38. Zaiss D.M., Yang L., Shah P.R., Kobie J.J., Urban J.F., Mosmann T.R., *Amphiregulin, a T_H 2 Cytokine Enhancing Resistance to Nematodes*, Science, 2006, s. 1746-1746.

39. Burzyn D., Kuswanto W., Kolodin D., Shadrach J.L., Cerletti M., Jang Y., Sefik E., Tan T.G., Wagers A.J., Benoist C., Mathis D.A., *Special Population of Regulatory T Cells Potentiates Muscle Repair*, Cell, 2013, s. 1282-1295.
40. Mjösberg J., Svensson J., Johansson E., Hellström L., Casas R., Jenmalm M.C., Boij R., Matthiesen L., Jönsson J.I., Berg G., Ernerudh J., *Systemic Reduction of Functionally Suppressive CD4^{dim}CD25^{high}Foxp3⁺ Tregs in Human Second Trimester Pregnancy Is Induced by Progesterone and 17 β -Estradiol*, The Journal of Immunology, 2009, s. 759-769.
41. Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D., Sansom D.M., Drayson M.T., *Normal Human Pregnancy Is Associated with an Elevation in the Immune Suppressive CD25⁺ CD4⁺ Regulatory T-Cell Subset*, Immunology, 2004, s. 38-43.
42. Tilburgs T., Roelen D.L., Van der Mast B.J., de Groot-Swings G.M., Kleijburg C., Scherjon S.A., Claas F.H., *Evidence for a Selective Migration of Fetus-Specific CD4⁺CD25^{bright} Regulatory T Cells from the Peripheral Blood to the Decidua in Human Pregnancy*, The Journal of Immunology, 2008, s. 5737-5745.
43. Jasper M.J., Tremellen K.P., Robertson S.A., *Primary Unexplained Infertility Is Associated with Reduced Expression of the T-Regulatory Cell Transcription Factor Foxp3 in Endometrial Tissue*, Molecular Human Reproduction, 2006, s. 301-308.
44. Sasaki Y., Sakai M., Miyazaki S., Higuma S., Shiozaki A., Saito S., *Decidual and Peripheral Blood CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells in Early Pregnancy Subjects and Spontaneous Abortion Cases*, Molecular Human Reproduction, 2004, s. 347-353.
45. Arruvito L., Billordo A., Capucchio M., Prada M.E., Fainboim L., *IL-6 Trans-Signaling and the Frequency of CD4⁺FOXP3⁺ Cells in Women with Reproductive Failure*, Journal of Reproductive Immunology, 2009, s. 158-165.
46. Tai P., Wang J., Jin H., Song X., Yan J., Kang Y., Zhao L., An X., Du X., Chen X., Wang S., Xia G., Wan B., *Induction of Regulatory T Cells by Physiological Level Estrogen*, Journal of Cellular Physiology, 214, 2008, s. 456-464.
47. Arruvito L., Sanz M., Banham A.H., Fainboim L., *Expansion of CD4⁺CD25⁺ and FOXP3⁺ Regulatory T Cells during the Follicular Phase of the Menstrual Cycle: Implications for Human Reproduction*, The Journal of Immunology, 2007, s. 2572-2578.
48. Leber A., Teles A., Zenclussen A.C., *REVIEW ARTICLE: Regulatory T Cells and Their Role in Pregnancy*, American Journal of Reproductive Immunology, 2010, s. 445-459.
49. Xystrakis E., Boswell S.E., Hawrylowicz C.M., *T Regulatory Cells and the Control of Allergic Disease*, Expert Opinion on Biological Therapy, 2006, s. 121-133.
50. Ziora D., Sitek P., Machura E., Ziora K., *Bronchial asthma in obesity—a distinct phenotype of asthma?*, Advances in Respiratory Medicine, 2012, s. 454-462.
51. Smith M., Tourigny M.R., Noakes P., Thornton C.A., Tulic M.K., Prescott S.L., *Children with Egg Allergy Have Evidence of Reduced Neonatal CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}- Regulatory T Cell Function*, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2008, s. 1460-1466.
52. Gri G., Piconese S., Frossi B., Manfroi V., Merluzzi S., Tripodo C., Viola A., Odom S., Rivera J., Colombo M.P., Pucillo C.E., *CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells Suppress Mast Cell Degranulation and Allergic Responses through OX40-OX40L Interaction*, Immunity, 2008, s. 771-781.
53. Nonaka M., Pawankar, R., Fukumoto A., Yagi T., *Heterogeneous Response of Nasal and Lung Fibroblasts to Transforming Growth Factor- β ₁*, Clin Exp Allergy, 2008, s. 812-821.
54. Meiler F., Klunker S., Zimmermann M., Akdis C.A., Akdis M., *Distinct Regulation of IgE, IgG4 and IgA by T Regulatory Cells and Toll-like Receptors*, Allergy, 2008, s. 1455-1463.
55. Longhi M.S., Mieli-Vergani G., Vergani D., *Regulatory T Cells in Autoimmune Hepatitis: An Updated Overview*, J Autoimmun, 2021, s. 102619.
56. Oo Y.H., Ackrill S., Cole R., Jenkins L., Anderson P., Jeffery H.C., Jones N., Jeffery L.E., Lutz P., Wawman R.E., Athwal A.K., Thompson J., Gray J., Guo K., Barton D., Hirschfield G.M., Wong T., Guest P., Adams D.H., *Liver Homing of Clinical Grade Tregs*

- after Therapeutic Infusion in Patients with Autoimmune Hepatitis, *JHEP Reports*, 2019, s. 286-296.
57. Yan S., Kotschenreuther K., Deng S., Kofler D.M., *Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis: Functions, Development, Regulation, and Therapeutic Potential*, *Cell Mol Life Sci*, 2022, s. 533.
 58. Loretelli C., Assi E., Seelam A.J., Ben Nasr M., Fiorina P., *Cell Therapy for Type 1 Diabetes Expert Opinion on Biological Therapy*, 2020, s. 887-897.
 59. Dong S., Hiam-Galvez K.J., Mowery C.T., Herold K.C., Gitelman S.E., Esensten J.H., Liu W., Lares A.P., Leinbach A.S., Lee M., Nguyen V., Tamaki S.J., Tamaki W., Tamaki C.M., Mehdizadeh M., Putnam A.L., Spitzer M.H., Ye C.J., Tang Q., Bluestone J.A., *The Effect of Low-Dose IL-2 and Treg Adoptive Cell Therapy in Patients with Type 1 Diabetes*, *JCI Insight* s. e47474.
 60. Ríos-Ríos W.D.J., Sosa-Luis S.A., Torres-Aguilar H.T., *Cells Subsets in the Immunopathology and Treatment of Sjogren's Syndrome*, *Biomolecules*, 2020, s. 1539.
 61. Zhan Q., Zhang J., Lin Y., Chen W., Fan X., Zhang D., *Pathogenesis and Treatment of Sjogren's Syndrome: Review and Update*, *Front Immunol*, 2023, s.1127417
 62. Verma A., Mathur R., Farooque A., Kaul V., Gupta S., Dwarakanath B.S., *T-Regulatory Cells In Tumor Progression And Therapy*, *CMAR*, 2019, s. 10731-10747.
 63. Plitas G., Rudensky A.Y., *Regulatory T Cells in Cancer*, *Annu Rev Cancer Biol*, 2020, s. 459-477.
 64. Ohue Y., Nishikawa H., *Regulatory T (Treg) Cells in Cancer: Can Treg Cells Be a New Therapeutic Target?*, *Cancer Science*, 2019, s. 2080-2089.

Rola limfocytów T regulatorowych w patogenezie wybranych zaburzeń układu odpornościowego

Streszczenie

Limfocyty T regulatorowe (Treg) odgrywają istotną rolę w modulacji odpowiedzi immunologicznej. Mechanizm działania tych komórek jest złożony i zachodzi zarówno poprzez bezpośrednie oddziaływanie na komórkę docelową wskutek wiązania z określonymi cząsteczkami powierzchniowymi, ale także w sposób pośredni związany z wydzielaniem cytokin o właściwościach supresorowych (IL-10, TGF- β).

Dotychczas wyodrębniono następujące subpopulacje limfocytów Treg: limfocyty naturalne (nTreg), limfocyty indukowane (iTreg), limfocyty wytwarzające IL-10 (TR1), a także limfocyty iTR35 oraz limfocyty T CD8, w tym CD8+CD122+, CD8+CD28- i CD11c+CD8+.

Zaburzenia funkcji limfocytów Treg przyczyniają się do powstawania wielu chorób, w tym między innymi chorób autoimmunizacyjnych, alergicznych i nowotworowych.

Do rozwoju chorób o podłożu autoimmunizacyjnym może doprowadzić redukcja liczby lub upośledzenie funkcji supresorowej tych komórek. Natomiast konsekwencją ich nadmiernej aktywności jest powstawanie i rozwój nowotworu ze względu na obecność w mikrośrodowisku guza, w którym promują rozwój i progresję poprzez upośledzenie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Odgrywają także istotną rolę w immunopatologii chorób o podłożu alergicznym, co stwarza nowe perspektywy poprawy skuteczności i indywidualizacji immunoterapii.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat roli limfocytów T regulatorowych w patogenezie wybranych zaburzeń układu odpornościowego ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania tych komórek w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych.

Słowa kluczowe: limfocyty T regulatorowe, alergia, choroby autoimmunologiczne, nowotwór

The role of regulatory T lymphocytes in the pathogenesis of selected immune system disorders

Abstract

Regulatory T lymphocytes (Tregs) play a significant role in modulating immune responses. The mechanism of action of these cells is complex and involves both direct interactions with target cells through binding to specific surface molecules, as well as indirect mechanisms mediated by the secretion of suppressive cytokines (IL-10, TGF- β).

So far, the following subpopulations of Tregs have been identified: natural Tregs (nTregs), induced Tregs (iTregs), IL-10-producing Tregs (TR1), as well as iTR35 and CD8 T cells, including CD8+CD122+, CD8+CD28-, and CD11c+CD8+ cells.

Impairments in Treg function contribute to the development of various diseases, including autoimmune, allergic, and neoplastic disorders.

Reduction in the number or impairment of the suppressive function of these cells can lead to the development of autoimmune diseases. Conversely, excessive Treg activity can promote tumor formation and progression by impairing anti-tumor immune responses within the tumor microenvironment. Tregs also play a crucial role in the immunopathology of allergic diseases, which opens new perspectives for improving the effectiveness and individualization of immunotherapy.

The aim of this study is to present the current state of knowledge regarding the role of regulatory T lymphocytes in the pathogenesis of selected immune system disorders, with a particular focus on the application of these cells in the development of new therapeutic strategies.

Keywords: regulatory T cells, allergy, autoimmune diseases, cancer

Ultrasonografia płuc w protokołach ratunkowych – *state of art*

1. Wstęp

Medycyna ratunkowa należy do jednej z najbardziej dynamicznych oraz wymagających specjalizacji lekarskich. Opieka nad pacjentem w stanie zagrożenia życia wymaga podejmowania szybkich i zdecydowanych działań, często w oparciu o szczątkowe dane kliniczne. Repertuar narzędzi diagnostycznych i terapeutycznych jest teoretycznie szeroki, lecz w praktyce bardzo mocno ograniczony, co jest podyktowane stanem chorego, niedostatecznym zapleczem sprzętowym (szpitale niższego szczebla referencyjności) lub w przypadku warunków wyjazdowych zespołów ratownictwa medycznego. Dodatkowym problemem są ograniczenia systemowe związane z niedoborem personelu medycznego, a także niedostępnością niektórych leków) [1]. W związku z powyższym niezaprzeczalnym filarem diagnostyki wciąż pozostaje wywiad i badanie fizykalne. Wywiad lekarski, stanowiący najcenniejszą część informacji o pacjencie nie jest możliwy do zebrania w przypadku pacjenta nieprzytomnego lub z głęboko zaburzoną świadomością. Pomocna może być relacja świadków, rodziny chorego, dokumentacja medyczna dostępna w systemie informatycznym szpitala itp. Badanie fizykalne pacjenta pozwala dalej ukierunkować postępowanie oraz poszerzyć informację o chorym. Obejmuje ono m.in. osłuchiwanie za pomocą stetoskopu, co szczególnie w warunkach wyjazdowych może być trudne z powodu panującego hałasu [2]. Badania dodatkowe są wdrażane na ogół na etapie opieki szpitalnej, lecz dzięki rozwojowi technologii możliwe jest wykonanie badania ultrasonograficznego za pomocą głowic przenośnych, parowanych z *Smartphon*'em lub tabletem. Pozwala to uzyskać wiele cennych informacji klinicznych o pacjencie, a także często zadecydować o dalszym postępowaniu i transporcie do dedykowanej placówki [3]. W medycynie ratunkowej czas prowadzenia działań medycznych jest szczególnie ważny, a niepotrzebna zwłoka w postępowaniu może przesądzić o przeżyciu chorego. Mając na uwadze wszystkie wymienione aspekty, przeprowadzenie pełnego badania ultrasonograficznego zgodnie z obowiązującymi standardami może okazać się zbyt czasochłonne i zbyt szczegółowe w stosunku do prezentowanej patologii. Stworzyło to potrzebę takiej modyfikacji badania USG, aby lekarz mógł uzyskać niezbędne informacje o potencjalnej patologii, przy jak najkrótszym czasie badania, lecz bez potrzeby wykorzystania wysokiej jakości ultrasonografów ani specjalistycznego oprogramowania, a także poprzez opracowanie takich projekcji, którą są relatywnie proste do uzyskania [4]. W celu realizacji przyjętych założeń zrezygnowano z prowadzenia dokładnych pomiarów i obliczeń, których subtelne różnice nie zmieniłyby postępowania z pacjentem. Poza tym patologie destabilizujące stan chorego są dobrze widoczne w ultrasonografii, bowiem ich obraz diametralnie różni się od normy. Zdecydowano również ograniczyć użycie funkcji dodatkowych takich jak np. różnego rodzaju funkcje dopplerowskie. Istotnym krokiem okazało się także opracowanie projekcji, czyli takich przyłożeń głowicy

¹ rafalraj199@gmail.com, Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski, <http://im.wmnoz.uni.opole.pl/>.

(oraz korespondującego z nimi obrazu), w których możliwe jest uzyskanie jak największej ilości informacji bez badania całej okolicy. Finalnie opracowano specjalne protokoły ultrasonograficzne dedykowane dla danej sytuacji klinicznej [5]. Łączyły one wymienione wcześniej cechy oraz pozwoliły szybko podjąć decyzję o dalszym postępowaniu z pacjentem. Istotną cechą protokołów jest również ich powtarzalność, bowiem dzięki treningowi oprócz doświadczenia nabywa się pewien automatyzm, który okazuje się być szczególnie ważny w sytuacjach dużego stresu, bowiem pozwala podjąć właściwe postępowanie z mniejszym ryzykiem błędu. Z racji dużej popularyzacji protokołów ultrasonograficznych obecnie trudno oszacować ich dokładną liczbę. Co więcej stały się one popularne w wielu dziedzinach medycyny i są chętnie stosowane w codziennej pracy lekarza [6].

2. Cel pracy

Celem poniższej pracy jest zebranie i przedstawienie jak największej ilości protokołów ultrasonograficznych, obejmujących obrazowanie płuc co jest to związane z widoczną popularyzacją ultrasonografii płuc w praktyce klinicznej.

3. Metody

Praca opiera się na analizie publikacji medycznych, opublikowanych w latach 2000-2023, opisujących protokoły ultrasonograficzne wraz z opracowaniem techniki wykonania oraz kluczowych informacji. Przeglądu literatury dokonano za pomocą baz danych: Pubmed, EMBASE i Google Scholar. Każdy z wybranych protokołów został opisany pod kątem wymagań sprzętowo-technicznych, sposobu wykonania, charakterystyki oraz ograniczeń.

4. Wyniki

W wyniku przeglądu literatury zebrano 32 protokoły ultrasonograficzne, z czego 19 obejmowało obrazowanie płuc i/lub jam opłucnych. Najczęściej opisywanymi w publikacjach były protokoły FAST, eFAST, BLUE, FEEL, FATE, RUSH. Pozostałe były zdecydowanie rzadziej poddawane szerszym badaniom.

4.1. FAST

FAST (ang. *Focused Assessment with Sonography for Trauma*) jest obecnie najpopularniejszym oraz najlepiej opisanym protokołem ultrasonograficznym. Został opracowany do szybkiej diagnostyki w kierunku wolnego płynu w jamach ciała u pacjentów po urazach wysokoenergetycznych.

Jest wykonywany za pomocą głowicy konweksowej i zakłada uzyskanie czterech projekcji ultrasonograficznych. Pierwsza z nich to projekcja podmostkowa, która jest ukierunkowana na zobrazowanie serca w celu wykluczenia płynu w worku osierdziowym. Druga projekcja polega na podłużnym przyłożeniu głowicy okolicy prawej linii pachowej środkowej poniżej/na granicy żeber w celu uwidocznienia na jednym skanie wątroby oraz prawej nerki w przekrojach podłużnych oraz przestrzeni między nimi tzw. Zachyłku Morrison'a, będący częstym miejscem gromadzenia się płynu. W przypadku znacznej ilości płynu w opłucnej będzie on również widoczny na tym skanie. Trzecia projekcja jest uzyskiwana po przeciwległym przyłożeniu w celu uwidocznienia na jednym skanie śledziony i nerki (w zależności od anatomii pacjenta może być konieczne przyłożenie głowicy w linii pachowej tylnej). Przestrzeń między nimi jest nazywana zachyłkiem

śledzionowo-nerkowym (w piśmiennictwie niemieckojęzycznym nazywany również Zachyłkiem Koller'a). Analogicznie w przypadku płynu w lewej opłucnej będzie on widoczny w uzyskanej projekcji. Ostatnia projekcja tzw. nadłonowa polega na poprzecznym przyłożeniu głowicy w celu uwidocznienia pęcherza moczowego, a u kobiet dodatkowo zachyłka pęcherzowo-odbytniczego (tzw. jama Douglasa).

Stwierdzenie znacznej ilości płynu, w którejś z jam lub płynu wolnego jest uznawane jako „FAST dodatni” i w przypadku pacjenta niestabilnego hemodynamicznie jest wskazaniem do laparotomii ratunkowej.

Protokół FAST jest uznawany za wysoce efektywny, prosty w implementacji oraz posiadający korzystną krzywą uczenia. Ograniczenia dotyczą głównie sytuacji, w której niewielka ilość płynu może zostać zinterpretowana jako „FAST dodatni”. Fałszywie dodatnie rozpoznania mają miejsce głównie u pacjentów, którzy nie przeszli urazu wysokoenergetycznego. Kolejnym ograniczeniem jest przewlekłe wodobrzusze uniemożliwiające różnicowanie z urazowym krwawieniem. Z ostrożnością należy podchodzić do niewielkiej ilości płynu w jamie Douglasa u kobiet w okresie menstruacji, w którym to dochodzi do jego gromadzenia się [7-10].

4.2. eFAST

eFAST (ang. *Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma*) jest rozszerzeniem tradycyjnego protokołu FAST o dodatkowe obrazowanie linii opłucnej na wysokości 3-4 przestrzeni międzyżebrowej w linii środkowo-obojęzycznej (czyli w najwyższym punkcie klatki piersiowej u pacjenta leżącego) po obydwu stronach. W prawidłowym płucu widoczny jest objaw ślizgania tzw. „*sliding*”, a w opcji M-Mode tzw. objaw brzegu morskiego ang. „*seashore sign*”. W przypadku odmy opłucnowej objaw ślizgania będzie zniesiony, co w opcji M-mode tworzy tzw. „objaw kodu paskowego” ang. „*barcode sign*”, czyli leżących pod sobą wielokrotnych poziomych linii na całej wysokości.

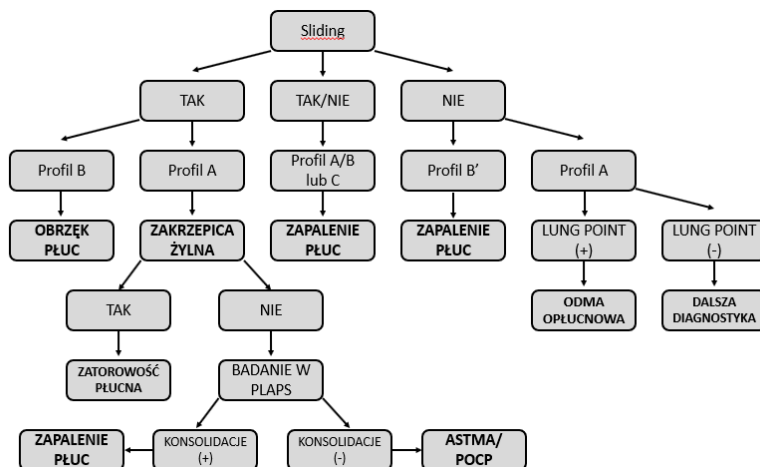
Do wykonania badania płuc zaleca się użycie głowicy liniowej, lecz nie jest to warunk konieczny. W trakcie badania, brak ślizgania opłucnej może świadczyć o zatrzymaniu oddechu lub wentylacji danego płuca, należy wtedy zwrócić uwagę na tzw. „tętnienie płuca” czyli rezonowanie uderzeń serca na płuco, co jest widoczne w postaci pionowych zaburzeń we wspomnianym „kodzie paskowym”, a co jest objawem wykluczającym odnę. Pozostałe ograniczenia są analogiczne jak dla badania FAST [11-14].

4.3. BLUE

BLUE (ang. *Bedside Lung Ultrasound in Emergency*) został opracowany w 2008 roku przez francuskiego specjalistę intensywnej terapii Daniela Lichtensteina. Jest to protokół niemal całkowicie oparty o badanie ultrasonograficzne płuc i jest dedykowany dla pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową. W swojej oryginalnej wersji Lichtenstein wykorzystywał głowicę mikrokonweks, lecz standardowa głowica konweks również jest dopuszczalna. Przed przystąpieniem do badania należy zadbać o wyłączenie całego oprogramowania ulepszającego obraz lub wybranie dedykowanego *preset „lung”*.

Wykonanie opiera się na przyłożeniu głowicy prostopadle do przestrzeni międzyżebrowych w tzw. *blue point's*, czyli punktów wyznaczanych po przyłożeniu dłoni do klatki piersiowej w taki sposób by piąty palec górnej dłoni znajdował się nad obojęzkiem, a czubki palców na linii pośrodkowej mostka. Lokalizacja *blue points* odpowiada

podstawie między III i IV palcem (górnny punkt) oraz środkiem drugiej dłoni. Dodatkowy punkt PLAPS to miejsce skrzyżowania linii pachowej tylnej z linią przecinającą punkt przedni dolny. W przypadku konieczności analizy naczyniowej badania się kończy na dolne w okolicy miejscu podziału żyły udowej wspólnej (w okolicy pachwinowej) oraz na przedniej powierzchni podudzia (przyłożenie pomiędzy kością piszczelową a strzałkową). Algorytm diagnostyczny jest rozbudowany i został przedstawiony na schemacie 1.



Schemat 1. Algorytm diagnostyczny protokołu BLUE. Źródło: Opracowanie własne na podstawie [15-19]

Linie A w ultrasonografii płuc są równoległymi do opłucnej artefaktami i świadczą o obecności powietrza (w pęcherzykach płucnych lub w odmie). Linie B należą do pionowych artefaktów i świadczą o obecności płynu w pęcherzykach płucnych lub w śródmiąższu. O patologicznej ilości linii B mówi się, gdy występują przynajmniej 3 w jednym skanie. Linie C świadczą o konsolidacji, czyli o fragmencie niedodmowego płuca. Określenie profilu polega na określeniu artefaktów w trakcie pierwszych przyłożeń głowicy do 4 punktów klatki piersiowej. Określenie profilu A, B lub A/B zaprezentowano na wybranych przykładach w tabeli 1.

Tabela 1. Przykłady profili określanych w BLUE-protocol na podstawie badanych artefaktów

| | Profil A | | Profil B | | Profil A/B | |
|--------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | Płuco lewe | Płuco prawe | Płuco lewe | Płuco prawe | Płuco lewe | Płuco prawe |
| Górne punkty | Linie A | Linie A | Linie B | Linie B | Linie A | Linie B |
| Dolne punkty | Linie A | Linie A | Linie B | Linie B | Linie A | Linie B |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [15-19].

Według autora protokołu BLUE skuteczność diagnostyczna oscyluje w okolicy 90,5%, co sprawia, że jest to niezwykle skuteczne narzędzie. Na przestrzeni lat protokół BLUE stał się jednym z najczęściej implementowanych narzędzi u pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową. Jego skuteczność była potwierdzana w wielu badaniach, a także stanowił podstawę do opracowywania bardziej złożonych protokołów ultrasonograficznych lub kliniczno-ultrasonograficznych.

Poważnym ograniczeniem protokołu BLUE jest częste fałszywie dodatnie rozpoznanie zaostżenia astmy lub POChP w przypadku pacjentów bez tych chorób. Jest to najczęściej związane ze zbyt pochopnym wdrożeniem protokołu do badania pacjentów wykazujących jedynie łagodną duszność. Innym ograniczeniem związanym ze specyfiką ultrasonografii płuc jest możliwość zobrazowania jedynie zmian zlokalizowanych podopłucnowo, w związku z czym patologie okolic wnętrza płuca nie będą mogły zostać uwidocznione. Kontrowersje wzbudza ilość przyłożeń, przez którą możliwe jest przeoczenie patologii zlokalizowanych w innych fragmentach płuc [15-19].

4.4. M-BLUE

Stanowi modyfikację protokołu BLUE, w której autorzy dodali dodatkowy punkt do badania tzw. M-point. Jego wyznaczenie polega na określeniu dodatkowych punktów, których linie przecięcia tworzą M-point. Punkt przepony jest zbudowany z połączenia płuco-wątroba lub płuco-śledziona na linii pachowej środkowej, podczas gdy M-point znajduje się w punkcie środkowym pomiędzy górnym punktem NIEBIESKIM a punktem przepony. Punkt PLAPS (zespół tylnoboczny wyrostka zębodołowego i/lub opłucnej) to punkt przecięcia linii pachowej tylnej i linii pionowej biegnącej od M-point.

Został on opracowany na potrzeby badania w kierunku COVID-19. W stosunku do klasycznego protokołu BLUE jest on bardzo skąpo udokumentowany. Wyznaczenie M-point jest skomplikowane i czasochłonne, a na podstawie dostępnych badań nie można ocenić jego dużej wartości dodanej dla diagnostyki. Pozostałe ograniczenia są podobne jak dla protokołu BLUE [20].

4.5. FATE

FATE (ang. *Focus-Assessed Transthoracic Echocardiography*) jest najpopularniejszym oraz najpowszechniej stosowanym kardiologicznym protokołem ultrasonograficznym. Został opracowany w 1989 roku przez Erik'a Sloth'a i jest dedykowany dla pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną.

Badanie jest wykonywane głowicą sektorową i polega na ocenie serca w 4 projekcjach oraz dodatkowo ocenie jam opłucnych. Badanie rozpoczyna się od projekcji podmostkowej, następnie ocenia się projekcję koniuszkową czterojamową, przymostkową w osi długiej oraz w osi krótkiej. Ostatnim elementem badania jest ocena jam opłucnych w linii pachowej środkowej/tylnej. Protokół umożliwia szybkie zobrazowanie ewidentnych patologii serca takich jak: płyn w worku osierdziowym, znaczne poszerzenia przedsińców i komór, hipertrofię serca, balotujące skrzepliny, perforacje mięśnia sercowego, rozwarstwienie aorty wstępującej, hipo- i akinezę, a także płyn w jamach opłucnych.

Protokół FATE dostarcza wielu informacji klinicznych o pacjencie, lecz jego poważnym ograniczeniem jest trudność wykonania. Uzyskiwanie odpowiednich projekcji echokardiograficznych jest trudne, a także wymaga doświadczenia i treningu. W przypadku pacjentów leżących (optymalna pozycja do uzyskania projekcji echokardiograficznych to pozycja leżąca na z przechyleniem na lewą stronę) oraz z dużą masą ciała uzyskanie odpowiednich skanów może często okazać się niemożliwie, co sprawia, że badanie może okazać się nie diagnostyczne. W przypadku obrazowania jam opłucnych taka trudność nie występuje [21-24].

4.6. FEEL

FEEL (ang. *Focused echocardiographic evaluation in life support*) jest protokołem analogicznym do protokołu FATE, z tą różnicą, że jest wykorzystywany u pacjenta z nagłym zatrzymaniem krążenia (NZK) w trakcie reanimacji. Głównym celem protokołu FEEL jest znalezienie przyczyny zatrzymania krążenia bez analizy nieprawidłowości nieprowadzących do NZK. Jest on zdecydowanie trudniejszy do wdrożenia bowiem, jest wykonywany w trakcie masażu klatki piersiowej oraz w przerwach na ocenę rytmu serca, a co najważniejsze jego stosowanie nie może wpływać na przebieg reanimacji ani na jej opóźnienie. Wymaga dużej precyzji, doświadczenia w zakresie echokardiografii oraz dobrze współpracującego zespołu ratunkowego.

Należy stanowczo zaznaczyć, że protokół FEEL jest narzędziem fakultatywnym w trakcie reanimacji i nie może w jakikolwiek sposób zaburzać przebiegu czynności ratunkowych [25, 26].

4.7. RUSH

RUSH (ang. *Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension*) jest rozbudowanym protokołem dedykowanym dla pacjentów we wstrząsie oraz hipotensji. Klasycznie jest wykonywany głowicą sektorową, lecz gdy jest to możliwe zaleca się użycie wszystkich trzech najpopularniejszych głowic (sektorowa, konweksowa, liniowa).

Pierwsze przyłożenie wykonuje się głowicą sektorową w celu uzyskania projekcji przymostkowej w osi długiej i krótkiej. Następnie przechodzi się do projekcji koniuszkowej 4-jamowej oraz podmostkowej. W dalszej kolejności ocenia się szerokość oraz zapadalność żyły głównej dolnej (IVC), do tego celu można wykorzystać głowicę sektorową lub konweksową. Oceny jam opłucnych dokonuje się w linii pachowej środkowej lub tylnej po obydwu stronach (obecnie zaleca się głowicę konweksową). W okolicy 3-4 przestrzeni międzyżebrowej w linii środkowo-obojęczykowej bada się objaw ślizgania opłucnej, potencjalną obecność konsolidacji lub płynu przypodstawnego. Następnie ocenia się zachyłek Morrison'a, zachyłek śledzionowo-nerkowy, pęcherz moczowy i aortę brzuszną. Badanie naczyń kończyn dolnych zaleca się wykonywać głowicą liniową, a pierwsze przyłożenie powinno uwidocznić tętnice udową i żyłę udową. Ostatnią badaną strukturą jest żyła podkolanowa.

Protokół RUSH pozwala dostarczyć wielu cennych informacji klinicznych, lecz jego prawidłowe wykonanie jest czasochłonne. Ponadto dokładna ocena wielu struktur wraz z powiązaniem z obrazem klinicznym chorego wymaga stosownego doświadczenia. Ograniczeniem jest również konieczność stosowania wielu głowic, które w pierwotnej wersji tego protokołu nie były wymagane, ale na podstawie prowadzonych badań wykazano, że pozwalają znacznie zwiększyć skuteczność diagnostyczną protokołu [27-30].

4.8. COVUS

Jest to protokół będący formą badania *Point of Care* nakierowaną na COVID-19 opracowany przez zespół z Nowego Jorku. Opiera się ona na algorytmie decyzyjnym kliniczno-ultrasonograficznym w skład, którego wchodzi badanie ultrasonograficzne płuc. Dokonuje się go poprzez 6 przyłożeń głowicy do klatki piersiowej (po 3 dla każdego płuca) i ocenia obecność konsolidacji, linii B, ślizgania opłucnej. Protokół jest bardzo rozbudowany, lecz nie zyskał szerokiej popularności (opisuje go tylko 1 praca oryginalna, ponadto jest wspomniany w 1 pracy przeglądowej), dlatego nie będzie szczegółowo opisywany w niniejszej pracy [31].

4.9. SESAME-protocol

Opracowany przez Daniela Lichtenstein'a i Manu Malbarin'a protokół dedykowany do szybkiego poszukiwania wybranych odwracalnych przyczyn zatrzymania krążenia w trakcie reanimacji.

Do badania zalecane jest wykorzystanie głowicy konweksowej oraz sektorowej i zostało ono podzielone na 5 kroków. Pierwsze przyłożenie polega na wykluczeniu odmy prężnej poprzez badanie objawu ślizgania w okolicy 3 przestrzeni międzyżebrowej w linii środkowo-obojęzycznej. W drugim kroku ocena się żyłę udową pod kątem zakrzepicy. W następnym punkcie przykładą się głowicę do jamy brzusznej w celu zobrazowania potencjalnego wolnego płynu (pacjenci z potencjalnym krwawieniem pourazowym). Czwarty krok polega na ocenie worka osierdziowego z projekcji podmostkowej celem wykluczenia tamponady. Piąty krok wymaga zmiany głowicy na sektorową i obrazowania serca pod kątem jakiegokolwiek widocznej patologii.

Jak już wspomniano badanie ultrasonograficzne w trakcie zatrzymania krążenia jest bardzo trudne i wymaga dużej biegłości, lecz zdaniem autorów doświadczony ultrasonografista jest w stanie wykonać cały SESAME-protocol nawet w 46s. Kolejnym ograniczeniem jest konieczność zmiany głowicy w trakcie badania. Pozostałe ograniczenia są typowe dla USG w NZK [32].

4.10. PEA protocol

PEA (ang. *Pulseless Electrical Activity*) protocol jest kolejnym z protokołów wdrażanych u pacjentów w trakcie reanimacji w poszukiwaniu odwracalnych przyczyn NZK, który zdaniem autorów może być również stosowany do diagnostyki z okresie około zatrzymania krążenia.

W protokole dokonuje się oceny płuc w kierunku odmy opłucnowej lub linii B, jam opłucnych w poszukiwaniu wolnego płynu, a także serca w projekcjach podmostkowej, lewej i prawej komory, całościowej kurczliwości serca oraz wypełnienia żyły głównej dolnej. W skład protokołu wchodzi także ocena jamy brzusznej ukierunkowanej na: obecność wolnego płynu, perforacji tętniaka lub rozwarstwienia aorty brzusznej oraz nieocenianego w innych protokołach perforacji lub niedrożności jelit. Ocenie podaje się również żyły głębokie kończyn dolnych.

PEA protocol jest rozbudowany i obejmuje ocenę wielu okolic i narządów, co z jednej strony zwiększa szanse na znalezienie źródła NZK, a z drugiej wymaga od wykonującego dużego doświadczenia i szerokiej wiedzy ultrasonograficznej. Dodatkowo w protokole wymagane jest używanie różnych głowic, co dodatkowo utrudnia wykonanie badania, szczególnie w trakcie czynności reanimacyjnych [33].

4.11. US-CAB

US-CAB (ang. *Ultrasound Circulatory-Airway-Breathing*) jest protokołem opracowanym do potwierdzenia prawidłowego umieszczenia rurki intubacyjnej oraz oceny kurczliwości serca.

Potwierdzenie intubacji dokonuje się poprzez przyłożenie głowicy do klatki piersiowej i ocenie objawu ślizgania, z ewentualną oceną przełyku (nieprawidłowa intubacja przełyku). W trakcie przerw w reanimacji na ocenę pulsu i rytmu dokonuje się jednoczesowej oceny serca w projekcji podmostkowej.

Protokół jest prosty do wdrożenia i nie przeszkadza w prowadzeniu reanimacji. Co więcej według autorów ocena ultrasonograficzna umieszczenia rurki intubacyjnej jest szybsza niż za pomocą kapnometrii. Dodatkowo opisuje się przypadku zdiagnozowania tamponady w trakcie US-CAB, którą poddano perikardiocentezie prowadzącej do powrotu spontanicznego krążenia [34].

4.12. CAUSE

CAUSE (ang. *Cardiac Arrest Altra-Sound Exam*) jest jednym z pierwszych protokołów opracowanych do diagnostyki odwracalnych zmian zatrzymania krążenia w trakcie reanimacji.

Badanie jest wykonywane głowicą sektorową i opiera się na dwóch elementach. Pierwszym z nich jest ocena serca z projekcji podmostkowej, a drugim ocena płuc w okolicy III przestrzeni międzyżebrowej w linii środkowo-obojęczykowej. Wśród przyczyn NZK mogących zostać zdiagnozowanymi są: masywna zatorowość płucna, hipowolemia, tamponada i odma płučna.

Protokół jest bardzo prosty oraz nie wymaga uzyskiwania projekcji w miejscach uciskania klatki piersiowej, co ułatwia jego stosowanie. Autorzy zaznaczyli, że nie powinien być wdrażany w przypadku podejrzenia zatrzymania krążenia z rytmem do defibrylacji [35].

4.13. LuCUS

LuCUS (ang. *Lung and Cardiac Ultrasound*) jest protokołem opracowanym dla diagnostyki ostrej niewydolności serca oraz nagłej duszności.

Badanie rozpoczyna się od oceny płuc głowicą konweksową w czterech strefach (przód i bok klatki piersiowej) każdego płuca pod kątem obecności linii B. Stwierdzenie przynajmniej trzech w jednym przyłożeniu było uznawane za objaw patologiczny. W drugiej kolejności ocenia się serce za pomocą głowicy sektorowej w projekcji podmostkowej ukierunkowanej na żyłę główną dolną, a następnie w projekcji przymostkowej w osi długiej i krótkiej.

Istnieje kilka ograniczeń i zastrzeżeń dotyczących protokołu, które należy wziąć pod uwagę. W oryginalnej pracy opisującej po raz pierwszy schemat badania istnieje rozbieżność pomiędzy wykonaniem badania (opisano wyżej), a opisem protokołu w części „dyskusji”, w którym autorzy pozytywnie oceniają możliwości oceny wolnego ze stosowanych projekcji brzusznych w liniach pachowych oraz ze szczegółowej oceny echokardiograficznej. Ponadto protokół jest słabo opisany w literaturze [36].

4.14. CaTUS

CaTUS (ang. *Cardiothoracic Ultrasound Protocol*) jest połączeniem wybranych elementów szczegółowej echokardiografii z ultrasonografią płuc i służy do szybkiej diagnostyki niewydolności serca. Całe badanie jest wykonywane głowicą sektorową i dzieli się na część echokardiograficzna i płučną. Część echokardiograficzna badania polega na pomiarze stosunku E/e' w projekcji koniuszkowej 4-jamowej oraz na ocenie szerokości i zapadalności oddechowej żyły głównej dolnej. Część płučną badania ocenia się poprzez przyłożenie głowicy do klatki piersiowej w linii środkowo-obojęczykowej na wysokości II/III, a następnie IV/V przestrzeni międzyżebrowej. W ocenie uwzględnia się obecność wolnego płynu w jamach opłucnych.

Ograniczeniem powyższego protokołu jest mała liczba publikacji na jego temat oraz relatywnie małe grupy pacjentów, którzy zostali poddani badaniu. Nietypowe jest opracowanie protokołu obejmującego tak szczegółowy pomiar jak stosunek E/e' , co pośrednio świadczy o tym, że jest on dedykowany dla lekarzy doświadczonych w echokardiografii. Mimo iż obejmuje on stosunkowo mało elementów, to są one bardzo dobrze ukierunkowane na diagnostykę ostrej niewydolności serca.

Protokół CaTUS, jako obiecującym narzędziem przesiewowym do diagnostyki ostrej niewydolności serca, w związku z czym konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad jego skutecznością [37].

4.15. CA-FAST

CA-FAST (ang. *Chest Abdominal-Focused Assessment Sonography for Trauma*) jest badaniem łączącym w sobie protokół eFAST z dodatkowym poszukiwaniem cech stłuczenia płuca i jest dedykowany dla pacjentów urazowych.

Wykonanie badania jest analogiczne jak dla protokołu eFAST, jednakże ocenia się szczegółowo opłucną i płuca pod kątem obecności takich cech jak konsolidacje, zmieniony obraz opłucnej czy zwiększona ilość płynu lokalnie do konsolidacji.

W literaturze jest bardzo niewiele doniesień na temat protokołu CA-FAST, który zdaniem autorów ma na celu ograniczenie ilości zleczanych badań tomografii komputerowej (jedynie w przypadkach wątpliwych) [38].

4.16. FALLS

FALLS (ang. *Fluid Administration Limited by Lung Sonography*) jest kolejnym protokołem opracowanym przez Daniela Lichtensteina opartym o ultrasonografię płuc do monitorowania i leczenia wstrząsu poprzez miareczkowanie podawanych płynów. Jest także silnie powiązany z protokołem BLUE, bowiem w praktyce jest jeszcze rozszerzeniem.

Pierwszym krokiem jest proste zobrazowanie serca głowicą sektorową w celu wykluczenia tamponady worka osierdziowego oraz zatorowości płucnej. Następnie dokonuje się zmiany głowicy na konweksową oraz postępuje zgodnie ze schematem protokołu BLUE. W przypadku zobrazowania profilu A, prowadzi się miareczkowanie płynu, która może prowadzić do poprawy stanu chorego (świadczy o wystąpieniu wstrząsu hipowolemicznego) lub nie (świadczy o wstrząsie septycznym).

Protokół FALLS stanowi cenne uzupełnienie protokołu BLUE oraz podejmuje złożoną tematykę racjonalnej płynoterapii. Jednakże, jego skuteczność jest przedmiotem kontrowersji w literaturze jako zbyt upraszczającego kwestię leczenia płynami. Do istotnych zalet należy również zaliczyć szybką krzywą uczenia, pozwalającą uzyskać skuteczne i dobrze opisane narzędzie dla wielu przypadków monitorowania płynoterapii [39].

4.17. PAUSE

PAUSE (ang. *Prehospital Assessment with UltraSound for Emergencies*) jest protokołem dedykowanym dla ratowników medycznych w trakcie czynności ratunkowych w wyjazdowych zespołach medycznych.

W pierwszym etapie badania korzysta się z głowicy liniowej w celu wykluczenia odmy opłucnowej poprzez poprzeczne przyłożenie do III przestrzeni międzyżebrowej w linii środkowo-obojęzkowej. W drugim etapie badania należy wykorzystać głowicę

sektorową do oceny płynu w worku osierdziowym oraz stwierdzenia ruchów serca (lub braku ruchu) w projekcji podmostkowej i/lub przymostkowej w osi długiej.

Protokół jest niezwykle prosty oraz szybki, jednak wiąże się z problemami logistycznymi, bowiem zespoły ratownictwa medycznego są w sporadycznych przypadkach wyposażone w USG. Duże ułatwienie nastąpiło wraz z opracowaniem przenośnych głowic parowanych np. z telefonem, lecz problemem pozostaje wciąż koszt zakupu. Ponadto hipotetyczny zakup wspomnianego urządzenia wyłącznie na potrzeby protokołu PAUSE, byłby wysoce nieekonomiczny i nie pozwoliłby na pełne wykorzystanie możliwości głowicy, chyba że zostałyby wprowadzone dodatkowe szkolenia z ultrasonografii dla ratowników medycznych. Obecnie największa wartość protokołu PAUSE wiąże się z jego możliwościami edukacyjnymi tj. zdobywanie podstawowej wiedzy z zakresu USG oraz z początkiem rozwoju ultrasonografii wśród ratowników [40].

4.18. ICU-sound

ICU (ang. *Intensive Care Unit/Ultra-sound*) jest kompleksowym protokołem opracowanym na potrzeby badania wstępnego pacjentów przyjmowanych na oddział intensywnej terapii.

W serię badań wchodzi kolejno: ocena szerokości osłonki nerwu wzrokowego, badanie płuc w sześciu okolicach (przednia, boczna, tylnoboczna na górnej i dolnej ścianie klatki piersiowej do obydwu stronach), ocena echokardiograficzna (w projekcjach przymostkowych w osi długiej i krótkiej, koniuszkowej pięciojamowej i czterojamowej, a także dwujamowej i podmostkowej). W dalszej kolejności wykonuje się badanie jamy brzusznej we wszystkich okolicach oraz badanie żył kończyn dolnych (żyły udowe i podkolanowe), górnych (żyły odpromieniowe, odłokciowe i pachowe) i szyjnych (żyły szyjne wewnętrzne i zewnętrzne). Ponadto w badaniu żył stosuje się test kompresyjny.

Protokół jest bardzo złożony oraz wymaga dużej wiedzy i doświadczenia z zakresu ultrasonografii. Zważywszy na specyfikę oddziału intensywnej terapii, dla którego ten protokół został opracowany wydaje się on być właściwy dla spełnienia swojego zadania, bowiem pozwala uzyskać wiele informacji o pacjencie w stanie krytycznym w zakresie potencjalnie letalnych patologii. Ponadto w trakcie hospitalizacji na takim oddziale pacjent jest poddawany całej serii badań diagnostycznych, a dzięki wykonaniu tak rozbudowanego protokołu można opracować kolejnych dalszych badań i interwencji w stosunku do podejrzanych patologii [41].

4.19. Tac-TAST

Tac-FAST (ang. *Tactical Focused Assessment with Sonography for Trauma*) jest protokołem opracowanym przez Siły Zbrojne Stanów Zjednoczonych do wdrożenia u pacjenta urazowego w trakcie działań wojennych.

W pierwszej kolejności za pomocą głowicy sektorowej wykonuje się badanie osierdza i jamy brzusznej zgodnie z protokołem FAST, a następnie obrazuje serce w projekcji przymostkowej w osi długiej. Przyłożenie do klatki piersiowej w celu diagnostyki odmy zgodnie z protokołem można wykonać głowicą sektorową lub liniową. Ostatnim elementem badania jest pomiar szerokości osłonki nerwu wzrokowego za pomocą głowicy liniowej.

Protokół pierwotnie opracowany na potrzeby warunków bojowych i może być z sukcesem zastosowany w środowisku cywilnym, bowiem stanowi przemyślane rozszerzenie najpopularniejszych badań FAST i eFAST. Stosowanie głowicy sektorowej pozwala

uzyskać dużą penetrację ultradźwięków w głąb pacjenta jednak nie sprzyja analizie struktur położonych blisko emitera. Szczególnie w przypadku oceny objawu ślizgania może to być trudne i wymagać doświadczenia [42].

5. Dyskusja

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się szybko postępującą popularyzację ultrasonografii wśród lekarzy nie-radiologów, a także wśród ratowników medycznych, fizjoterapeutów itd. Trend ten jest bez wątpienia spowodowany wzrostem dostępności aparatów ultrasonograficznych, szerokiej ofercie szkoleń komercyjnych oraz bogatej literaturze. Dane płynące z badania ultrasonograficznego są bardzo cenne i często nieosiągalne w przypadku tradycyjnego wywiadu i badania fizykalnego stąd obserwujemy bardzo ochoczą implementację tej techniki do praktycznie wszystkich gałęzi medycyny. Do dziedzin medycyny, w której USG ma szczególnie ważne znaczenie zalicza się: medycyna ratunkowa, anestezjologia, intensywna terapia czy szeroko pojęta medycyna stanów nagłych [1-3]. Odpowiedzią na potrzeby lekarzy było dostosowanie sposobu wykonywania badania do danej sytuacji klinicznej, czego wypadkową stało się opracowanie protokołów ultrasonograficznych. Ukierunkowanie badania na wybrane elementy, rezygnacja lub znaczne ograniczenie pomiarów oraz opracowanie powtarzalnego i relatywnie prostego do wykonania schematu doprowadziło do stworzenia szybkich i wysoce skutecznych narzędzi diagnostycznych [43]. W miarę popularyzacji protokołów dochodziło do szybkiego powstawania kolejnych, które w większości przypadków nie zyskiwały dużej popularności i często dane o nich kończyły się tylko na jednej publikacji. Na podstawie przytoczonych 19 protokołów można zauważyć pewną ich schematyczność związaną z badanymi okolicami czy diagnozowanymi patologiami. Ważną kwestią jest dokładnie określenie wskazań do zastosowania danego protokołu np. BLUE – ostra niewydolność oddechowa; FAST/eFAST – pacjent po urazie wielonarządowym; bowiem pozwoli to na ograniczenie wyników fałszywych, sumarycznie obniżających jego skuteczność oraz podważających efektywność. W przypadku chęci opracowania narzędzi do diagnostyki szerszej ilości patologii prowadziło to do opracowywania bardzo rozbudowanych oraz skomplikowanych protokołów, wymagających szerokiej znajomości ultrasonografii wielu okolic. Podejście tego typu nie powinno być oceniane negatywnie, bowiem także posiada istotne swoje zalety, związane w dużym stopniu ze specyfiką pracy. Najbardziej rozbudowane są protokoły zaprojektowane do diagnostyki przyczyn wstrząsu lub jako narzędzia przesiewowe w poszukiwaniu nieprawidłowości dla pacjentów przyjętych na oddział intensywnej terapii. Tak szerokie zagadnienia zasadnie tłumaczą konieczność opracowania tak złożonych protokołów, które w praktyce zostały zaprojektowane dla specjalistów intensywnej terapii, którzy w ramach swojego szkolenia specjalizacyjnego są zobowiązani do stosownego opanowania ultrasonografii [44].

Ważnym krokiem było również opracowanie protokołów dedykowanych do badania w trakcie zatrzymania krążenia. Są one nakierowane na poszukiwanie odwracalnych przyczyn NZK i zostały tak zaprojektowane, aby nie zaburzały czynności reanimacyjnych, które są nadrzędne i priorytetowe w stosunku do USG. Badanie ultrasonograficzne w NZK jest trudne i wymaga dużego doświadczenia, co jest związane z krótkim czasem do uzyskania odpowiedniej projekcji oraz zebrania z niej jak największej ilości danych. Same uzyskiwanie projekcji jest zdecydowanie trudniejsze co wynika z prowadzonej kompresji klatki piersiowej, a także z pozycji leżącej pacjenta, w której szczególnie

trudne, a nawet niemożliwe może być uzyskanie projekcji przymostkowych i koniuszkowych [45].

Oprócz opracowanych protokołów ważne jest również pojęcie ultrasonografii POCUS (ang. *Point of Care UltraSound*), czyli ultrasonografii ukierunkowanej na przyczynę danego problemu. Nierzadko można spotkać się z traktowaniem obydwu pojęć synonimicznie, jednakże można wyróżnić między nimi pewne różnice. Do cech wspólnych bez wątplenia należą ograniczenie wykonania pełnego badania na rzecz skróconego, a także rezygnacja lub ograniczenie pomiarów. Różnice są relatywnie płynne, lecz dotyczą kwestii wykonania samego badania. Protokół narzuca pewien schemat postępowania oraz ścieżki diagnostyczne, które z niego wynikają. Ultrasonografia *Point of Care* powinna być ukierunkowana na daną okolicę lub przyczynę i powinna dać odpowiedź na konkretne pytanie kliniczne, które determinuje dalsze postępowanie. Obecnie ilość publikacji opisujących skuteczność oraz wykorzystanie POCUS rośnie niezwykle szybko i coraz częściej przejawia się w nich porównanie USG do stetoskopu XXI wieku [46].

W niniejszym badaniu przegląd wielu różnych protokołów, od najbardziej popularnych i powszechnie stosowanych, aż takich, które zostały opisane tylko w jednej publikacji ukazuje chęć ustandaryzowania podejścia do diagnostyki i opracowania schematów znacznie redukujących ryzyko błędu. Do analizy wybrano protokoły, które w swoim schemacie wykonania zawierają ultrasonografię płuc oraz jam opłucnych. Jest to związane z szybko rosnącą popularnością tej techniki, która od czasu rozpoczęcia pandemii COVID-19 przeżywa swój swoisty renesans. Przed tym wydarzeniem jej implementacja była mocno ograniczona, a nawet kontrowersyjna. Wybór protokołów zawierających ten element badania dodatkowo ukazuje jak bogatą tradycję ma ultrasonografia płuc oraz jak chętnie jest zawierana chociażby w ultrasonografii w stanach nagłych, gdzie jest miejsce jedynie dla zaufanych i sprawdzonych metod.

Dalszy rozwój i opracowywanie protokołów jest nieunikniony, lecz z dużą dozą prawdopodobieństwa można przewidzieć, że wiele z nich nie zyska globalnej popularności. W związku z tym często jest podnoszona dyskusja w pracach naukowych nad sensem opracowywania nowych protokołów, które często nie różnią się znacząco między sobą. Niestety nie ma jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie i pozostaje tutaj szerokie pole do własnej interpretacji. Bez wątplenia kwestią kluczową jest dobre opanowanie danego protokołu oraz jego prawidłowe stosowanie, które będzie bardziej wartościowe od rozbudowanej wiedzy teoretycznej w tym zakresie [47].

Protokoły ultrasonograficzne jak każde narzędzie diagnostyczne posiada swoje wady oraz zalety, które zostały opisane na łamach niniejszej pracy. Niezwykle istotny jest fakt, że nawet najbardziej rozbudowany z nich nie zawsze dostarczy wszystkich odpowiedzi klinicznych. W takich przypadkach należy rozważyć wykonanie pełnego badania ultrasonograficznego określonego standardami lub posiłkowanie się innymi metodami diagnostyki obrazowej [48]. Posiadając pełny obraz kliniczny chorego oparty na wywiadzie, badaniu fizykalnym, badaniach obrazowych i laboratoryjnych umożliwi podjęcie najlepszych decyzji terapeutycznych dla pacjenta.

6. Wnioski

Ultrasonografia stanowi niezwykle cenne narzędzie w medycynie stanów nagłych i pozwala szybko i skutecznie zdiagnozować groźną patologię. Opracowanie protokołów ultrasonograficznych stworzyło możliwość wdrożenia badania pozwalającego, w krótkim

czasie ocenić stan chorego oraz uzależnić od tego dalsze postępowanie. Każdy protokół posiada pewne ograniczenia stąd niezwykle istotne, aby stosować je wyłącznie w ściśle określonych wskazaniach, w przeciwnym wypadku istnieje ryzyko uzyskania wyników fałszywych. Dzięki precyzyjnie opracowanemu wykonaniu, po odpowiednim treningu ryzyko błędu w warunkach stresowych zdecydowanie maleje. Konieczny jest dalszy rozwój ultrasonografii w charakterze protokołów lub *Point of Care* oraz ich szeroka popularyzacja wśród lekarzy, a nawet studentów.

Literatura

1. Smith J.E., *Academic emergency medicine in the UK*, Emerg Med J, 37(6), 2020, s. 322.
2. Miller E.S., Heitz C., Ross L., Beeson M.S., *Emergency Medicine Student End-of-Rotation Examinations: Where Are We Now?*, West J Emerg Med, 19(1), 2018, s. 134-136.
3. Tang C., Guss D., Tanaka M.J., Lubberts B., *Portable ultrasound devices: A method to improve access to medical imaging, barriers to implementation, and the need for future advancements*, Clin Imaging, 81, 2022, s. 147-149.
4. Stengel D., Rademacher G., Ekkernkamp A., Güthoff C., Mutze S., *Emergency ultrasound-based algorithms for diagnosing blunt abdominal trauma*, Cochrane Database Syst Rev, 2015(9), 2015.
5. Guttman J., Nelson B.P., *Diagnostic Emergency Ultrasound: Assessment Techniques In The Pediatric Patient*, Pediatr Emerg Med Pract, 13(1), 2016, s. 1-27.
6. Wong A., Vieillard-Baron A., Malbrain M.L.N.G., *Emergency bedside ultrasound: benefits as well as caution – part 1. General*, Curr Opin Crit Care, 25(6), 2019, s. 613-621.
7. Fornell Pérez R., *Focused assessment with sonography for trauma (FAST) versus multidetector computed tomography in hemodynamically unstable emergency patients*, Radiologia, 59(6), 2017, s. 531-534.
8. Thiessen M.E.W., Riscinti M., *Application of Focused Assessment with Sonography for Trauma in the Intensive Care Unit*, Clin Chest Med, 43(3), 2022, s. 385-392.
9. Mohammad A., Hefny A.F., Abu-Zidan F.M., *Focused Assessment Sonography for Trauma (FAST) training: a systematic review*, World J Surg, 38(5), 2014, s. 1009-1018.
10. Richards J.R., McGahan J.P., *Focused Assessment with Sonography in Trauma (FAST) in 2017: What Radiologists Can Learn*, Radiology, 283(1), 2017, s. 30-48.
11. Desai N., Harris T., *Extended focused assessment with sonography in trauma*, BJA Educ, 18(2), 2018, s. 57-62.
12. Kithinji S.M., Lule H., Acan M., Kyomukama L., Muhumuza J., Kyamanywa P., *Efficacy of extended focused assessment with sonography for trauma using a portable handheld device for detecting hemothorax in a low resource setting; a multicenter longitudinal study*, BMC Med Imaging, 22(1), 2022, s. 211-220.
13. Buaprasert P., Sri-On J., Sukhuntee J., Asawajaroenkul R., Buanhong O., Khiaodee T., Keetawattananon W., Tiyyawat G., *Diagnostic Accuracy of Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma Performed by Paramedic Students: A Simulation-Based Pilot Study*, Open Access Emerg Med, 13, 2021, s. 249-256.
14. Szalai C., Shehada S.E., Iancu S., Herbstreit F., Ruhparwar A., Brenner T., Haddad A., *Does the clinical experience of a tutor influence how students learn extended focused assessment with sonography for trauma: A randomized controlled trial*, Med Teach, 18, 2022, s. 1-6.
15. Bekgoz B., Kilicaslan I., Bildik F., Keles A., Demircan A., Hakoglu O., Coskun G., Demir H.A., *BLUE protocol ultrasonography in Emergency Department patients presenting with acute dyspnea*, Am J Emerg Med, 37(11), 2019, s. 2020-2027.
16. Lichtenstein D., *Lung ultrasound in the critically ill*, Curr Opin Crit Care, 20(3), 2014, s. 315-322.

17. Asmara O.D., Pitoyo C.W., Wulani V., Harimurti K., Araminta A.P., *Accuracy of Bedside Lung Ultrasound in Emergency (BLUE) Protocol to Diagnose the Cause of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Meta-Analysis*, Acta Med Indones, 54(2), 2022, s. 266-282.
18. Lichtenstein D.A., Mezière G.A., *Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol*, Chest, 134(1), 2008, s. 117-125.
19. Lichtenstein D., *Lung ultrasound in acute respiratory failure an introduction to the BLUE-protocol*, Minerva Anesthesiol, 75(5), 2009, s. 313-317.
20. Xue H., Li C., Cui L., Tian C., Li S., Wang Z., Liu C., Ge Q., *M-BLUE protocol for coronavirus disease-19 (COVID-19) patients: interobserver variability and correlation with disease severity*, Clin Radiol, 76(5), 2021, s. 379-383.
21. Nagre A.S., *Focus-assessed transthoracic echocardiography: Implications in perioperative and intensive care*, Ann Card Anaesth, 22(3), 2019, s. 302-308.
22. Ibekwe S.O., Potluri V., Palvadi R., Best G.T., *Use of Point-of-Care Ultrasound and Focus-Assessed Transthoracic Echocardiography to Diagnose Acute Right Heart Failure Due to Fat Emboli in a Parturient*, Cureus, 14(8), 2022.
23. Heiberg J., Hansen L.S., Wemmelund K., Sørensen A.H., Ilkjaer C., Cloete E., Nolte D., Roodt F., Dyer R., Swanevelder J., Sloth E., *Point-of-Care Clinical Ultrasound for Medical Students*, Ultrasound Int Open, 1(2), 2015, s. 58-66.
24. Holm J.H., Frederiksen C.A., Juhl-Olsen P., Sloth E., *Perioperative use of focus assessed transthoracic echocardiography (FATE)*, Anesth Analg, 115(5), 2012, s. 1029-1032.
25. Breitkreutz R., Walcher F., Seeger F.H., *Focused echocardiographic evaluation in resuscitation management: concept of an advanced life support-conformed algorithm*, Crit Care Med, 35(5 Suppl), 2007, s. 150-161.
26. Breitkreutz R., Price S., Steiger H.V., Seeger F.H., Ilper H., Ackermann H., Rudolph M., Uddin S., Weigand M.A., Müller E., Walcher F., *Emergency Ultrasound Working Group of the Johann Wolfgang Goethe-University Hospital, Frankfurt am Main. Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation of emergency patients: a prospective trial*, Resuscitation, 81(11), 2010, s. 1527-1533.
27. Elbaih A.H., Housseini A.M., Khalifa M.E.M., *Accuracy and outcome of rapid ultrasound in shock and hypotension (RUSH) in Egyptian polytrauma patients*, Chin J Traumatol, 21(3), 2018, s. 156-162.
28. Yanagawa Y., Ohsaka H., Nagasawa H., Takeuchi I., Jitsuiki K., Omori K., *An Analysis Using Modified Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension for Patients with Endogenous Cardiac Arrest*, J Emerg Trauma Shock, 12(2), 2019, s. 135-140.
29. Gonzalez J.M., Ortega J., Crenshaw N., de Tantillo L., *Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension: A Clinical Update for the Advanced Practice Provider: Part 1*, Adv Emerg Nurs J, 42(4), 2020, s. 270-283.
30. Rivera J.A., Aragon D., Thomas P., Dominici P., Menowsky M., Akala O.O., *RUSHing to the Diagnosis: Aortic Abdominal Aneurysm Detected Using the Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension (RUSH) Protocol in the Wards*, Cureus, 14(12), 2022.
31. Coneybeare D., Das D., Lema P., Chang B., Ng L., *COVUS: An Algorithm to Maximize the Use of Point-of-Care Ultrasound in the Emergency Management of COVID-19*, J Emerg Med, 61(1), 2021, s. 61-66.
32. Lichtenstein D., Malbrain M.L., *Critical care ultrasound in cardiac arrest. Technological requirements for performing the SESAME-protocol--a holistic approach*, Anaesthesiol Intensive Ther, 47(5), 2015, s. 471-481.
33. Testa A., Cibinel G.A., Portale G., Forte P., Giannuzzi R., Pignataro G., Silveri N.G., *The proposal of an integrated ultrasonographic approach into the ALS algorithm for cardiac arrest: the PEA protocol*, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 14(2), 2010, s. 77-88.

34. Lien W.C., Hsu S.H., Chong K.M., Sim S.S., Wu M.C., Chang W.T., Fang C.C., Ma M.H., Chen S.C., Chen W.J., *US-CAB protocol for ultrasonographic evaluation during cardiopulmonary resuscitation: Validation and potential impact*, Resuscitation, 127, 2018, s. 125-131.
35. Hernandez C., Shuler K., Hannan H., Sonyika C., Likourezos A., Marshall J., *C.A.U.S.E.: Cardiac arrest ultra-sound exam--a better approach to managing patients in primary non-arrhythmogenic cardiac arrest*, Resuscitation, 76(2), 2008, s. 198-206.
36. Dehbozorgi A., Eslami Nejad S., Mousavi-Roknabadi R.S., Sharifi M., Tafakori A., Jalli R., *Lung and cardiac ultrasound (LuCUS) protocol in diagnosing acute heart failure in patients with acute dyspnea*, Am J Emerg Med, 37(11), 2019, s. 2055-2060.
37. Öhman J., Harjola V.P., Karjalainen P., Lassus J., *Focused echocardiography and lung ultrasound protocol for guiding treatment in acute heart failure*, ESC Heart Fail, 5(1), 2018, s. 120-128.
38. Zanobetti M., Coppa A., Nazerian P., Grifoni S., Scorpiniti M., Innocenti F., Conti A., Bigiarini S., Gualtieri S., Casula C., Ticali P.F., Pini R., *Chest Abdominal-Focused Assessment Sonography for Trauma during the primary survey in the Emergency Department: the CA-FAST protocol*, Eur J Trauma Emerg Surg, 44(6), 2018, s. 805-810.
39. Lichtenstein D., *FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock*, Heart Lung Vessel, 5(3), 2013, s. 142-147.
40. Chin E.J., Chan C.H., Mortazavi R., Anderson C.L., Kahn C.A., Summers S., Fox J.C., *A pilot study examining the viability of a Prehospital Assessment with UltraSound for Emergencies (PAUSE) protocol*, J Emerg Med, 44(1), 2013, s. 142-149.
41. Manno E., Navarra M., Faccio L., Motevallian M., Bertolaccini L., Mfochivè A., Pesce M., Evangelista A., *Deep impact of ultrasound in the intensive care unit: the "ICU-sound" protocol*, Anesthesiology, 117(4), 2012, s. 801-809.
42. Savell S.C., Baldwin D.S., Blessing A., Medellin K.L., Savell C.B., Maddry J.K., *Military Use of Point of Care Ultrasound (POCUS)*, J Spec Oper Med, 21(2), 2021, s. 35-42
43. Whitson M.R., Mayo P.H., *Ultrasonography in the emergency department*, Crit Care, 20(1), 2015, s. 227-232.
44. Robba C., Wong A., Poole D., Al Tayar A., Arntfield R.T., Chew M.S., Corradi F., Douflé G., Goffi A., Lamperti M., Mayo P., Messina A., Mongodi S., Narasimhan M., Puppo C., Sarwal A., Slama M., Taccone F.S., Vignon P., Vieillard-Baron A., *European Society of Intensive Care Medicine task force for critical care ultrasonography*. Basic ultrasound head-to-toe skills for intensivists in the general and neuro intensive care unit population: consensus and expert recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine*, Intensive Care Med, 47(12), 2021, s. 1347-1367.
45. Paul J.A., Panzer O.P.F., *Point-of-care Ultrasound in Cardiac Arrest*, Anesthesiology, 135(3), 2021, s. 508-519.
46. Bledsoe A., Zimmerman J., *Ultrasound: The New Stethoscope (Point-of-Care Ultrasound)*, Anesthesiol Clin, 39(3), 2021, s. 537-553.
47. Moore C.L., Copel J.A., *Point-of-care ultrasonography*, N Engl J Med, 364(8), 2011, s. 749-757.
48. Weber M.D., Rosenblatt S., Conlon T., *Point-of-Care Ultrasound: The Future is Now*, Ann Acad Med Singap, 49(9), 2020, s. 628-629.

Ultrasonografia płuc w protokołach ratunkowych – state of art

Streszczenie

Rozwój ultrasonografii doprowadził do wzrostu jej popularności i wykorzystania w różnych dziedzinach medycznych. Szczególnie medycyna ratunkowa z dużym entuzjazmem zaadaptowała ją do swoich potrzeb poprzez opracowanie różnych schematów badań i ścieżek diagnostycznych zwanych protokołami, które pozwalały szybko i skutecznie rozpoznać stany zagrożenia życia. W niniejszej pracy dokonano przeglądu

literatury pod kątem różnego rodzaju protokołów ultrasonograficznych, a następnie ich selekcji w kierunku tych, które obejmowały obrazowanie płuc i opłucnej. Rozwój ultrasonografii płuc był niezwykle burzliwy i kontrowersyjny na przestrzeni lat, wobec czego niniejsza praca stanowi również dowód na jej bardzo wysoką użyteczność w diagnostyce stanów zagrożenia życia. Ostatecznie wybrano 19 protokołów, które zostały opracowane i przedstawione w pracy pod kątem sposobu wykonania, możliwości, popularności i ograniczeń. Na podstawie dokonanego przeglądu można stwierdzić, że protokoły ultrasonograficzne są bardzo popularne w medycynie i ich stosowanie pozwala na skrócenie czasu diagnostyki i w efekcie poprawę rokowania chorego. Słowa kluczowe: ultrasonografia, protokół, ultrasonografia płuc, ultrasonografia jamy opłucnej

Lung ultrasound in emergency protocols – state of art

Abstract

The development of ultrasound has led to an increase in its popularity and use in various medical fields. Emergency medicine in particular adapted it to its needs with great enthusiasm by developing various examination schemes and diagnostic paths called protocols, which allowed for quick and effective recognition of life-threatening conditions. In this paper, the literature was reviewed in terms of various types of ultrasound protocols, and then their selection was made towards those that included imaging of the lungs and pleura. The development of lung ultrasonography has been extremely turbulent and controversial over the years, therefore this work is also a proof of its very high usefulness in the diagnosis of life-threatening conditions. Ultimately, 19 protocols were selected, which were developed and presented in the work in terms of the method of implementation, possibilities, popularity and limitations. Based on the review, it can be concluded that ultrasound protocols are very popular in medicine and their use allows to shorten the time of diagnosis and, as a result, to improve the patient's prognosis. In addition, lung ultrasound is an important element and has been included in their routine for many years.

Keywords: ultrasound, protocol, lung ultrasound, pleural cavity ultrasound

Nowe kierunki farmakoterapii niewydolności serca

1. Niewydolność serca – chorobą XXI wieku

W dzisiejszych czasach pod hasłem choroby cywilizacyjne mieści się coraz więcej zaburzeń. Przewlekły stres, spożywanie przetworzonego jedzenia, nadużywanie alkoholu oraz szybkie tempo życia to tylko kilka z wielu czynników dnia codziennego prowadzących do rozwoju chorób określanych jako choroby cywilizacyjne. Zaliczamy do nich m.in. otyłość, cukrzycę, niektóre choroby sercowo-naczyniowe, tj. nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa oraz niewydolność serca, a także, coraz częściej diagnozowane, nowotwory.

Nie bez powodu niewydolność serca zaliczana jest do chorób XXI wieku, bowiem liczba osób nią dotkniętych stale rośnie. Obecnie choroba ta dotyczy około 26 mln ludzi na świecie, a w Polsce szacuje się, że liczba chorych wynosi około 1,3 mln osób. Liczba osób chorych jest wyższa w krajach lepiej rozwiniętych. Obserwowany w ostatnich dekadach postęp w leczeniu schorzeń kardiologicznych, polegający na stosowaniu zaawansowanych metod diagnostycznych, wprowadzeniu nowych grup leków o bardzo dobrych parametrach farmakokinetycznych (długi okres półtrwania) oraz rozwój kardiochirurgicznych metod leczenia (protezy naczyniowe, pomostowanie, ablacja), sprawił, że liczba zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca (w tym zawału), arytmii czy ostrego nadciśnienia znacząco się zmniejszyła. Jednocześnie obserwuje się statystycznie istotny wzrost liczby pacjentów cierpiących z powodu niewydolności serca. Jest to choroba rozwijająca się zwykle po VI dekadzie życia i znacząco przyczynia się do pogorszenia jakości życia pacjenta [1].

Przez wiele lat farmakoterapia niewydolności serca opierała się m.in. na stosowaniu leków moczopędnych (indapamid, furosemid), które działając diuretycznie zmniejszały objętość krwi krążącej i w ten sposób odciążały serce. Stosowano także glikozydy nasercowe (digoksin), które zwiększały siłę skurczu serca (inotropizm dodatni) oraz zwalniały częstotliwość skurczów serca (chronotropizm ujemny). Leki te są stosowane do dzisiaj, ale wiadomo, że wywołują liczne działania niepożądane. Dlatego opracowywane są nowatorskie leki, o zupełnie innych mechanizmach działania niż mechanizmy leków dotychczas stosowanych, i które wskazują nowe kierunki w farmakoterapii niewydolności serca. Celem niniejszej pracy jest zaprezentowanie nowatorskich możliwości farmakoterapii niewydolności serca, ich mechanizmów i najważniejszych korzyści ich zastosowania w praktykach klinicznych. Są to wiadomości oparte na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Europejskiej Agencji Leków oraz doniesień opublikowanych na platformie PubMed.

¹ malgorzata.lupina@umlub.pl, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8B, 20-090 Lublin.

² marta.kruk-slomka@umlub.pl, Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin.

³ joannalistos@umlub.pl, Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin.

2. Niewydolność serca – patofizjologia i objawy

Niewydolność serca, jest to stan, w którym serce nie pompuje wystarczającej ilości krwi do narządów w organizmie. Niewydolność serca często występuje bezpośrednio jako następstwo choroby wieńcowej, ale do jej rozwoju przyczynia się także nadciśnienie tętnicze, nadużywanie alkoholu, zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca czy stosowanie niektórych leków przeciwnowotworowych. Niniejsze schorzenia indukują zmiany zarówno na poziomie molekularnym, jak i komórkowym w kardiomiocytach i tkance łącznej prowadząc do licznych zaburzeń struktury i funkcji mięśnia sercowego. Proces ten, zwany przebudową serca lub przebudową komór serca (remodeling), prowadzi do powiększenia rozmiarów serca, a także do jego ścieńczenia, zwłóknienia śródmiąższowego oraz zmniejszenia sprężystości ścian serca. Zmiany te upośledzają funkcję skurczową i rozkurczową serca, co przyczynia się do zmniejszenia objętości wyrzutowej serca, czyli niezdolności do prawidłowego napełniania lub opróżniania komór serca, a także do zredukowania pojemności minutowej serca. Wówczas serce nie jest zdolne do dostarczenia odpowiedniej ilości krwi do krwioobiegu. W zależności od tego czy występuje lewo- czy prawokomorowa niewydolność serca, pojawiają się zróżnicowane objawy. W przypadku lewostronnej niewydolności serca – lewa komora pompuje niewystarczającą ilość krwi powodując wzrost ciśnienia w krążeniu płucnym. W wyniku wzrostu ciśnienia płyn przesiękowy przedostaje się do tkanki śródmiąższowej płuc, powodując przekrwienie i obrzęk. Obrzęk płuc zmniejsza wymianę tlenu i dwutlenku węgla między pęcherzykami, a naczyniami włosowatymi płuc. Wywołuje to niedotlenienie (niedobór tlenu we krwi) i prowadzi do duszności. Może być to duszność wysiłkowa, duszność w pozycji leżącej, a także napadowa duszność nocna. Niedotlenienie spowodowane obrzękiem płuc oraz zbyt małym zaopatrzeniem tkanek w krew wynikające z niewydolności krążenia doprowadza do ogólnego niedotlenienia tkanek i dysfunkcji układów. Z tego powodu u pacjentów z niewydolnością krążenia często występuje osłabienie, zmęczenie i zmniejszona zdolność do wysiłku. W przypadku prawostronnej niewydolności serca obserwuje się zastój krwi w krążeniu obwodowym, który prowadzi do obrzęków w okolicy kostek lub w okolicy krzyżowej u pacjentów leżących. Może dojść do uwarunkowanego zastojem nagromadzenia się płynu w jamie brzusznej (wodobrzusze), a także do powiększenia się wątroby (wątroba zastoinowa) oraz wydalania białka z moczem (proteinuria zastoinowa). W pozycji leżącej następuje mobilizacja płynu obrzękowego prowadząc do nasilonej produkcji moczu i częstego oddawania moczu w nocy (nykturia). Prowadzi także do refluksu wątrobowo-szyjnego, który objawia się nadmiernym wypełnieniem żył szyjnych spowodowanym wzrostem ciśnienia w krążeniu wątrobowym. Ostatecznie niewydolność prawokomorowa może doprowadzić do lewostronnej niewydolności serca w wyniku zwiększonego wysiłku lewej komory potrzebnego do utrzymania prawidłowej pojemności minutowej serca. Wówczas mamy do czynienia z uogólnioną niewydolnością serca [1].

3. Mechanizmy kompensacyjne w niewydolności serca

Powszechnie wiadomo, że długotrwałe prowadzony niezdrowy styl życia prowadzi do szybkiego rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Niewłaściwa dieta prowadzi do odkładania się blaszki miażdżycowej (dieta bogata w tłuszcze), rozwoju insulinooporności (dieta bogata w węglowodany), zatrzymywania wody w organizmie (dieta bogata w sód). Stres, mała aktywność fizyczna oraz używki potęgują niekorzystne zmiany. W efekcie

obserwuje się (1) zwiększenie aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (układ RAA), co prowadzi do zwężenia światła naczyń (remodeling), zatrzymania jonów sodu i wody w organizmie, zwiększając tym samym objętość osocza (obrzęki) i ciśnienie żyłne; oraz (2) nasilenie aktywności układu współczulnego i zwiększenia wydzielania katecholamin, co pobudza akcję serca (inotropizm, chronotropizm i dromotropizm dodatni) i powoduje skurcz naczyń krwionośnych (wzrost ciśnienia krwi). Uważa się również, że wzmożone wydzielanie katecholamin nasila procesy apoptotyczne, co prowadzi do obumierania kardiomiocytów. Długotrwałym skutkiem wzmożonej aktywności układu RAA oraz układu współczulnego jest rozrastanie ścian komór, zmniejszenie kurczliwości komór i redukcja objętości wyrzutowej oraz osłabienie rozkurczu komór, a finalnie dochodzi do zmniejszenia przepływu krwi przez serce. Wówczas powstają wspomniane powyżej obrzęki, co znacznie pogarsza jakość życia pacjenta. Biorąc pod uwagę dominującą rolę układów RAA i współczulnego w patomechanizmie niewydolności serca, stosowanie leków wygaszających funkcje obu systemów jest uzasadnione [1, 2].

4. Podstawy farmakoterapii niewydolności serca

Głównym celem farmakoterapii niewydolności serca jest zmniejszenie objawów niniejszej niewydolności, zwolnienie lub odwrócenie upośledzonych funkcji mięśnia sercowego oraz przedłużenie życia. Leki mogą być zastosowane nie tylko do leczenia choroby podstawowej, ale też do kontroli zaburzeń rytmu serca, zapobiegania zakrzepicy i leczenia niedokrwistości. Jak wcześniej wspomniano, przez wiele lat leczenie niewydolności serca polegało przede wszystkim na podawaniu leków moczopędnych oraz zwiększających siłę i częstość skurczów mięśni serca. Obecnie, znając patomechanizm niewydolności serca, leczenie tego schorzenia polega, przede wszystkim, na ekonomizacji pracy serca i zniesieniu szkodliwych, humoralnych reakcji kompensacyjnych, tj. na wygaszaniu zwiększonej aktywności układu RAA oraz układu współczulnego. Aby osiągnąć niniejszy cel, niezbędne jest leczenie skojarzone wieloma lekami, których działania farmakologiczne się uzupełniają. Dlatego podawane są leki modulujące aktywność układu RAA (inhibitory konwertazy angiotensynowej, antagoniści receptora dla angiotensyny II, antagoniści aldosteronu), β -adrenolityki zmniejszające wzmożoną impulsację w układzie współczulnym, a także leki moczopędne u pacjentów z objawami przewodnienia, zastojem w krążeniu płucnym czy podwyższonym ciśnieniem w żyłach szyjnych. Leki te są powszechnie znane w medycynie i farmacji, są dokładnie opisane w podręcznikach farmakologii, dlatego w niniejszej monografii nie będą opisywane. Niekiedy, gdy niemożliwe jest podanie leków β -adrenolitycznych, można stosować iwabradynę. Iwabradyna jest to lek, który zmniejsza częstotliwość rytmu serca działając wyłącznie na samoistną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu. Iwabradyna nie wpływa na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowo-komorowym ani też na kurczliwość mięśnia sercowego czy repolaryzację komory, dlatego zmniejsza częstotliwość rytmu serca nie wpływając na jego siłę skurczu. Prowadzi to do zmniejszenia obciążenia serca oraz zużycia tlenu przez mięsień sercowy [1, 2].

W ostatnich latach do leczenia wprowadzono leki o innowacyjnych mechanizmach działania. Budzi to nadzieje na opracowanie nowych strategii zwalczania choroby, poprawę parametrów kardiologicznych u pacjentów oraz poprawę jakości życia pacjentów. Do nowoczesnych leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca należą sakubitryl, werycycuat czy inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT-2) [1, 2].

5. Nowe leki w farmakoterapii niewydolności serca

5.1. Sakubitryl

Sakubitryl jest inhibitorem neprylizyny, enzymu odpowiedzialnego za rozkład i unieczynnianie peptydów natriuretycznych. Peptydy natriuretyczne są to neurohormony o szerokim działaniu farmakologicznym, bowiem regulują funkcjonowanie gospodarki wodno-elektrolitowej, układu sercowo-naczyniowego, a także bezpośrednio indukują rozszerzenie naczyń krwionośnych. Sakubitryl, hamując aktywność neprylizyny, przyczynia się do wzrostu poziomu peptydów natriuretycznych, zwłaszcza mózgowego i przedsionkowego peptydu natriuretycznego, co indukuje szereg korzystnych efektów u pacjentów z niewydolnością serca, tj.: rozszerzenie naczyń, poprawę funkcji śródbłonna, nasilone wydalanie sodu z moczem i diurezę, zwiększenie przepływu krwi przez nerki, zmniejszenie aktywności układu RAA i układu współczulnego oraz hamowanie niekorzystnego procesu remodelingu mięśnia sercowego [3]. Jednak, zahamowanie aktywności neprylizyny wiąże się również z zahamowaniem rozpadu angiotensyny II, co indukuje niekorzystne dla pacjenta zwiększenie poziomu angiotensyny II. Dlatego istotne jest równoległe podawanie leku zmniejszającego aktywność układu RAA, tj. inhibitora konwertazy angiotensynowej bądź blokera receptorów dla angiotensyny II. W Polsce sakubitryl występuje tylko w preparacie złożonym, w połączeniu z walsartanem. Jest stosowany w postaci tabletek doustnych do leczenia objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

5.2. Werycyguat

Po raz pierwszy w 2021 roku werycyguat, stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC), został ujęty w wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC 2021) dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca jako lek klasy 2B („przydatny”/”można rozważyć”). W badaniach klinicznych udokumentowano, iż werycyguat zmniejsza ryzyko zgonów, a także hospitalizacji z powodu wydarzeń sercowo-naczyniowych [4]. W niewydolności serca obserwuje się zaburzenia syntezy tlenku azotu (NO) oraz zredukowaną aktywność enzymu sGC, określanym mianem receptora dla NO, a w konsekwencji, niedobór cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Prowadzi to do dysregulacji szlaku NO-sGC-cGMP oraz do zaburzeń czynności serca i naczyń. Werycyguat, stymulując sGC niezależnie od NO oraz synergistycznie z NO, pozytywnie wpływa na szlak sygnałowy NO-sGC-cGMP – nasila wrażliwość enzymu sGC na endogenne NO, a w konsekwencji zwiększa stężenie wewnątrzkomórkowego cGMP. Werycyguat redukuje obciążenie następcze, poprawia przepływ wieńcowy, redukuje przebudowę mięśnia sercowego, hamuje aktywację płytek krwi, a także nasila natriurezę i diurezę. Zalecany jest w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową, których stan jest ustabilizowany po niedawnym incydencie dekomensacji wymagającym leczenia dożylnego.

5.3. Inhibitory transportera glukozy 2 (SGLT-2) w kanalikule nerkowym – flozyny

Kolejną nowością w leczeniu niewydolności serca są inhibitory SGLT-2 (flozyny, gliflozyny). Do niniejszej grupy leków należą m.in. empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna. Flozyny, pierwotnie zostały wprowadzone do lecznictwa jako leki przeciw-

cukrzycowe, bowiem hamując transporter SGLT-2 w nerkach zwiększały wydalanie glukozy w kanalikach nerkowych. W ten sposób zwiększały kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Dziś wiadomo, że flozyny to leki o kilku obliczach: nefrologicznym, hemodynamicznym, kardiologicznym czy metabolicznym, a dotychczasowe doświadczenia z ich stosowaniem potwierdzają unikatowość tych leków. Na przykład, zaobserwowano, że empagliflozyna zmniejsza liczbę zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca, co może być skutkiem jej łagodnego działania moczopędnego [5, 6]. Empagliflozyna wywołując diurezę osmotyczną oraz natriurezę, zmniejsza objętość krwi krążącej, obniża ciśnienie tętnicze, a tym samym wspomaga utrzymanie prawidłowego stanu obciążenia serca [7, 8]. Właściwości te są istotne w terapii niewydolności serca, szczególnie obecnie, gdy wiadomo, że klasyczne leki moczopędne (tiazdy) wywołują liczne działania niepożądane, zarówno elektrolitowe, jak i metaboliczne.

Zauważono również, że w wyniku podawania empagliflozyny obserwuje się niewielki wzrost hematokrytu i stężenia hemoglobiny, co może indukować zintensyfikowaną podaż tlenu do tkanek obwodowych oraz poprawę wydolności serca. Ponadto, inhibitory SGLT-2 wykazują działanie nefroprotektoryjne o czym świadczy zmniejszenie albuminurii i makroalbuminurii. Inhibitory SGLT-2 korzystnie wpływają na metabolizm energetyczny kardiomiocytów. Wiadomo, że w niewydolności serca metabolizmu energetycznego serca jest zmieniony – ze względu na oszczędność tlenu, a także utrudniony dostęp do glukozy obserwowany w hipoglikemii czy insulinooporności organizm zwiększa zużycie ciał ketonowych kosztem kwasów tłuszczowych czy glukozy [9]. W wyniku przewlekłego podawania glicyflozyna zaobserwowano znaczny wzrost stężenia ciał ketonowych, zwłaszcza β -hydroksymaślanu, które przyczyniają się do zwiększonej produkcji adenozyntrofosforanu (ATP) kosztem mniejszego zużycia tlenu, redukcji stresu oksydacyjnego, zahamowania transkrypcji genów zaangażowanych w przerost i zwłóknienie mięśnia sercowego, a w rezultacie indukują poprawę energetyki mięśnia sercowego, polepszenie funkcji skurczowej serca i odwrotny proces przebudowy mięśnia sercowego [10].

Ponadto, w niewydolności serca obserwuje się również zwiększoną ekspresję wymiennika sodowo-wodorowego, co indukuje wzrost stężenia jonów sodowych w kardiomiocycie, a w konsekwencji nasila się aktywność wymiennika sodowo-wapniowego prowadząc do wzrostu stężenia jonów sodu i wapnia w komórce mięśnia sercowego. Taki stan sprzyja występowaniu arytmii, która może być bezpośrednią przyczyną zgonu. Flozyny, oprócz blokady SGLT-2, zmniejszają ekspresję wymiennika sodowo-wodorowego, co w rezultacie obniża stężenie jonów sodu i wapnia w cytoplazmie, zwiększa poziom jonów wapnia w mitochondrium, a w konsekwencji zmniejsza wolemie i ciśnienie tętnicze, a także redukuje ryzyko występowania zaburzeń rytmu [11].

Podsumowując, flozyny wykazują korzystne efekty farmakologiczne u pacjentów z niewydolnością serca. Pomimo, że nie wszystkie mechanizmy działania niniejszych leków są w pełni klarowne, wiadomo, że te leki są lekami zmniejszającymi hospitalizację i śmiertelność pacjentów, są dobrze tolerowane i charakteryzują się niegroźnymi działaniami niepożądanymi. Wprowadzenie ich do leczenia niewydolności serca stanowi ważne osiągnięcie współczesnej kardiologii – budzi optymistyczne spojrzenie na opracowanie skutecznej farmakoterapii niewydolności serca.

5.4. Probenecyd

Następnym lekiem, który od lat jest stosowany w leczeniu, ale pretendujący do nadania mu kolejnego wskazania klinicznego jakim jest niewydolność serca, jest probenecyd. Probenecyd jest to lek zwiększający wydalanie kwasu moczowego (właściwości urykozuryczne) stosowany w leczeniu dny moczanowej. Ponadto wykazano, że probenecyd, poprzez aktywację termowrażliwych kanałów V2 (*transient receptor potential channels* – TRPV2) wykazuje dodatnie działanie inotropowe w sercu, bez szkodliwego wpływu na kardiomiocyty, a nawet poprawia przeżywalność kardiomiocytów oraz redukuje poziom przedsionkowego peptydu natriuretycznego, który stanowi biomarker niewydolności serca [12]. Co więcej, probenecyd redukuje kumulację cyklicznego adenozymonofosforanu (AMP) w ludzkich komórkach śródbłonka tętnicy wieńcowej, co uważa się za możliwy mechanizm kardioprotekcji, w której pośredniczy metabolit glukagonopodobnego peptydu-1 [13]. Ponadto probenecyd reguluje napięcie naczyniowe i funkcjonowanie śródbłonka poprzez blokowanie kanału P_{x1} i pośrednio poprzez sygnalizację purynergiczną i receptory α 1-adrenergiczne [14], co też w sposób pośredni, może mieć znaczenie w niewydolności serca. Niniejsze doniesienia podkreślają, iż należy rozważyć zastosowanie probenecydu nie tylko w leczeniu dny moczanowej, ale także w zaburzeniach kardiologicznych, tj. w chorobie niedokrwiennej serca oraz niewydolności serca.

5.5. Omecamtiv mecarbil

Omecamtiv mecarbil jest aktywatorem miozyny w sercu. Połączenie główek miozyny z aktyną jest kluczowe dla czynności skurczowej kardiomiocytów. Fizjologicznie tylko około 10-30% wszystkich główek miozyny sercowej oddziałuje z włóknami aktynowymi. Omecamtiv mecarbil zwiększa aktywność miozyny, generuje bardziej aktywne tworzenie mostków poprzecznych, wydłuża całkowity czas trwania skurcz, a tym samym generuje silniejszy skurcz serca [15]. Lek poprawia czynność skurczową serca a jego skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych u pacjentów zarówno z przewlekłą, jak i ostrą niewydolnością serca z dysfunkcją skurczową lewej komory. Może to przyczynić się do zmniejszenia liczby nagłych incydentów sercowo-naczyniowych. W 2019 roku lek został zarejestrowany do leczenia niewydolności serca Europejską Agencją Leków.

5.6. Czynniki wzrostu fibroblastów 21

W ostatnich latach, czynnik wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) wzbudził intensywne zainteresowanie naukowców jako czynnika pełniącego kluczową rolę potencjalnego biomarkera w chorobach ze strony układu sercowo-naczyniowego, tj. miażdżyca, choroba wieńcowa, niewydolność serca czy cukrzyca typu 2. FGF21 ma działanie protekcyjne przed uszkodzeniami wywołanymi nieprawidłowymi warunkami metabolicznymi, bowiem korzystnie wpływa na regulację homeostazy glukozy i lipidów oraz metabolizm energetyczny [16]. Obecnie wiadomo, iż poziom czynnika FGF21 jest podwyższony u pacjentów z niewydolnością serca i odzwierciedla on dysfunkcję rozkurczową. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, iż czynnik FGF21 zapobiega przerostowi i zwłóknieniu mięśnia sercowego, które prowadzą do niewydolności serca, a także może hamować przebudowę mięśnia sercowego i niewydolność serca [17]. Biorąc pod uwagę niniejsze doniesienia literaturowe, wydaje się, iż rozwój nowej generacji leków opartych na FGF21 ma potencjalnie duże znaczenie terapeutyczne.

6. Podsumowanie

Możliwości i osiągnięcia współczesnej farmakologii eksperymentalnej i biologii molekularnej pozwalają na pełniejsze poznanie patomechanizmu choroby oraz procesów zachodzących w organizmie pod wpływem leku. Wprowadzenie do leczenia nowych leków w niewydolności krążenia przyczyniło się do zmniejszenia konieczności podawania leków starszych generacji i redukcji ich działań niepożądanych. Nowe leki poprawiają jakość życia pacjenta oraz znacznie zmniejszają ryzyka nagłego zgonu.

Literatura

1. Tomasoni D., Adamo M., Lombardi C.M., Metra M., *Highlights in heart failure*, European Society of Cardiology Heart Failure, 6, 2019, s. 1105-1127.
2. Tomasoni D., Adamo M., Anker M.S., von Haehling S., Coats A.J.S., Metra M., *Heart failure in the last year: progress and perspective*, European Society of Cardiology Heart Failure, 7, 2020, s. 3505-3530.
3. Iborra-Egea O., Gálvez-Montón C., Roura S., Perea-Gil I., Prat-Vidal C., Soler-Botija C., Bayes-Genis A., *Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach*, Nature Partner Journals Systems Biology and Applications, 3, 2017, s. 12.
4. Coats A.J.S., *Victoria trial: vericiguat joins the big league, or does it?*, International Cardiovascular Forum Journal, 19, 2020, s. 8-10.
5. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski, P., Sabatine M.S., Anand I.S., B'elohlávek J., Böhm M., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*, The New England Journal of Medicine, 381, 2019, s. 1995-2008.
6. Packer M., Butler J., Zannad F., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J., Carson P., Anand I., Doehner W., Haass M., Komajda M., Miller A., Pehrson S., Teerlink J.R., Schnaidt S., Zeller C., Schnee J.M., Anker S.D., *Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial*, Circulation, 144, 2021, s. 1284-1294.
7. Verma S., McMurray J.J.V., Cherney D.Z.I., *The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure*, Journal of the American Medical Association Cardiology, 2, 2017, s. 939-940.
8. Inzucchi S.E., Zinman B., Fitchett D., Wanner C., Ferrannini E., Schumacher M., Schmoor C., Ohneberg K. Johansen O.E, George J.T., Hantel S., Bluhmki E., Lachin J.M., *How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial*, Diabetes Care, 41, 2018, s. 356-363.
9. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S., Baldi S., Mari A., Heise T, Broedl U.C., Woerle H.J., *Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients*, The Journal of Clinical Investigation, 124(2), 2014, s. 499-508.
10. Correale M., Lamacchia O., Ciccarelli M., Dattilo G., Tricarico L., Brunetti N.D., *Vascular and metabolic effects of SGLT2i and GLP-1 in heart failure patients*, Heart Failure Reviews, 28(3), 2023, s. 733-744.
11. Kazimierska I., *Trzy twarze flozyn: metaboliczna, kardiologiczna i nefrologiczna*, Kurier Medyczny menadżera zdrowia. Kardiologia, 07, 2020, s. 41-42.
12. Onódi Z., Koch S., Rubinstein J., Ferdinandy P., Varga Z.V., *Drug repurposing for cardiovascular diseases: New targets and indications for probenecid*, British Journal of Pharmacology, 180(6), 2023, s. 685-700.
13. Siraj M.A., Mundil D., Beca S., Momen A., Shikatani E.A., Afroze T., Sun X., Liu Y., Ghaffari S., Lee W., Wheeler M.B., Keller G., Backx P., Husain M. *Cardioprotective*

- GLP-1 metabolite prevents ischemic cardiac injury by inhibiting mitochondrial trifunctional protein- α* , The Journal of Clinical Investigation, 130(3), 2020, s. 1392-1404.
14. Good M.E., Eucker S.A., Li J., Bacon H.M., Lang S.M., Butcher J.T., Johnson T.J., Gaykema R.P., Patel M.K., Zuo Z., Isakson B.E., *Endothelial cell Pannexin1 modulates severity of ischemic stroke by regulating cerebral inflammation and myogenic tone*, Journal of Clinical Investigation Insight, 3(6), 2018, e96272.
 15. Kaplinsky E., Mallarkey G., *Cardiac myosin activators for heart failure therapy: focus on omecamtiv mecarbil*, Drugs in Context, 7, 2018, s. 212518.
 16. Dolegowska K., Marchelek-Mysliwiec M., Nowosiad-Magda M., Slawinski M., Dolegowska B., *FGF19 subfamily members: FGF19 and FGF21*, Journal of Physiology and Biochemistry, 75, 2019, s. 229-240.
 17. Tan H., Yue T., Chen Y., Wu W., Xu S. Weng J., *Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine*, International Journal of Biological Sciences, 19(1), 2023, s. 66-88.

Nowe kierunki farmakoterapii niewydolności serca

Streszczenie

Wydłużenie średniej długości życia spowodowało, że liczba osób cierpiących na niewydolność serca wzrosła znacząco. Przez wiele lat farmakoterapia niewydolności serca opierała się m.in. na stosowaniu leków moczopędnych czy glikozydów nasercowych. Leki te są stosowane do dzisiaj, ale wiadomo, że ich długotrwałe przyjmowanie wywołuje działania niepożądane. Dlatego poszukiwane są leki o innowacyjnych mechanizmach działania. Niniejsze opracowanie stanowi przegląd nowych leków, które w ostatnich latach zostały wdrożone do farmakoterapii niewydolności serca. Wśród nowych leków wymienić należy sakubitryl, będący inhibitorem neprylizyny, enzymu odpowiedzialnego za rozkład i unieczynnianie peptydów natriuretycznych. Ponadto: werciguat – stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylanowej, inhibitory transportera glukozy w kanalikule nerkowym (powszechnie określane jako gliflozyny), probenecid – lek zwiększający wydalanie kwasu moczowego, od lat stosowany w leczeniu dny moczanowej, omecamtiv mecarbil – aktywator miozyny w sercu oraz lek biologiczny – czynnik wzrostu fibroblastów 21. Wprowadzenie do leczenia innowacyjnych leków wskazuje zupełnie nowe możliwości farmakoterapii niewydolności serca i zwiększa skuteczność leczenia choroby. Niniejsze opracowanie stanowi zwięzłe podsumowanie tego, co można obserwować w obszarze farmakoterapii kardiologicznej na przestrzeni ostatnich 5 lat.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, sakubitryl, werciguat, gliflozyny, probenecyd, omecamtiv mecarbil

New trends in pharmacotherapy of heart failure

Abstract

The increase in life expectancy has resulted in a significant increase in the number of people suffering from heart failure. For many years, the pharmacotherapy of heart failure was based, among others, on the use of diuretics or cardiac glycosides. These drugs are still used today, but long-term use is known to cause side effects. Therefore, drugs with innovative mechanisms of action are sought. This study is a review of new drugs that have been implemented in the pharmacotherapy of heart failure in recent years. The new drugs include sacubitril, which is an inhibitor of neprilysin, an enzyme responsible for the decomposition and inactivation of natriuretic peptides. In addition, werciguat – a stimulator of soluble guanylate cyclase, inhibitors of the glucose transporter in the renal tubule (commonly referred to as gliflozins), probenecid – a drug that increases the excretion of uric acid, used for years in the treatment of gout, omecamtiv mecarbil – an activator of myosin and a biological drug - fibroblast growth factor 21. Introduction of the innovative drugs into clinical practices shows completely new possibilities of pharmacotherapy of heart failure and increases the effectiveness of treatment of the disease. This study is a concise summary of what can be observed in the field of cardiac pharmacotherapy over the last 5 years.

Keywords: heart failure, sacubitril, werciguat, gliflozins, probenecid, omecamtiv mecarbil

Nowe techniki obrazowania w ultrasonografii płuc – tak, czy nie?

1. Wstęp

Rozwój medycyny towarzyszy ludzkości od starożytności, a mimo upływu wielu tysięcy lat potrzeba tworzenia coraz doskonalszych leków, narzędzi i sposobów leczenia nie zmieniła się. Szczególnie w ostatnim stuleciu obserwujemy nieprawdopodobne tempo rozwoju na co składa się wykładniczy wzrost ilości publikacji naukowych oraz co najważniejsze wydłużenie średniej długości życia. Wśród historyków medycyny często jest to okres nazywany rewolucją medycyny, która jest wciąż żywa i dotyczy praktycznie każdej z jej dziedzin [1]. Zmiany w schematach leczenia oraz zastępowanie starych leków nowymi stało się czymś naturalnym i powszechnym. Dzięki standaryzacji medycyny, czyli opracowywania jasnych kryteriów leczenia, diagnostyki, postępowania itd. możliwe jest osiągnięcie doskonałych wyników leczniczych, a co szczególnie istotne powtarzalnych u wielu pacjentów [2].

Meandry powstania i rozwoju ultrasonografii (USG) sięgają I Wojny Światowej, kiedy to była ona wykorzystywana jako narzędzie echolokacyjne na okrętach podwodnych. Dopiero II Wojna Światowa przyniosła pierwsze medyczne zastosowania ultrasonografii, które okazały się na tyle przełomowe, że od tego momentu stała się ona nieodłącznym elementem nowoczesnej medycyny. Producenci aparatów USG, prowadzą swoisty „wyścig zbrojeń”, chcąc dostarczyć jak najlepszy i najbardziej nowoczesny produkt [3]. Parametry techniczne współczesnych aparatów są zdumiewające, a opracowywanie dodatkowego oprogramowania i technik prowadzi do stworzenia wysoce skutecznych narzędzi diagnostycznych. Trafnym spostrzeżeniem jest, że przyszłość ultrasonografii kształtują się na „naszych oczach”, lecz istotne jest również futurystyczne spojrzenie i nadanie nowych kierunków jej rozwoju [4]. Przyszłościowa analiza koncepcyjna jest procesem bardzo złożonym, wymagającym dobrego zrozumienia współczesnych i przyszłych potrzeb oraz operowania bogatą wiedzą praktyczną [5].

Ultrasonografia płuc od samego początku wzbudzała spore kontrowersje wśród lekarzy, a wręcz była uznawana za niemożliwą. Dzięki systematycznemu prowadzeniu badań, zbieraniu dowodów naukowych oraz popularyzacji jej stosowania, obecnie ultrasonografia płuc stała się uznaną oraz popularną metodą diagnostyczną. W swoich podstawowych założeniach jest ona oparta na badaniu i analizie artefaktów, będących efektem *post-processing* 'u fal ultradźwiękowych przez aparat USG. Aparaty nowej generacji z zainstalowanym oprogramowaniem tłumienia artefaktów będą zaburzać analizę badania, stąd przyjęto, że do badania płuc należy ręcznie wyłączyć wszystkie wspomniane programy lub ustawić dedykowany *preset „lung”*. Aparaty starej generacji bez wbudowanego oprogramowania tłumiącego artefakty zostały uznane za dedykowane do badania płuc [6]. Na podstawie tego stwierdzenia techniczny rozwój ultrasonografii płuc można uznać za zakończony, a wszelkie wysiłki podjąć nad rozwojem czysto klinicznym.

¹ rafalraj1998@gmail.com, Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski; <http://im.wmnoz.uni.opole.pl/>.

Mimo iż wspomniany dogmat utrzymywał się przez wiele lat, to zaczął on być sukcesywnie przełamany właśnie przez zastosowanie coraz to nowszych aparatów do prowadzenia badań, prób stosowania wybranego oprogramowania, a także implementację zaawansowanych programów i technik z innych dziedzin ultrasonografii. Obecnie rozwój ultrasonografii płuc jest niezwykle dynamiczny, a jej możliwości niezwykle szerokie [7-8].

2. Cel

Zebranie i opracowanie nowoczesnych technik w ultrasonografii płuc wraz z krytyczną analizą oraz określenie dalszych perspektyw rozwojowych.

3. Metody

Praca opiera się na przeglądzie literatury medycznej za pośrednictwem portali Pubmed, Google scholar oraz Embase, a także z uwzględnieniem własnych doświadczeń. Wyboru prac dokonywano pod kątem innowacyjności, przyszłościowości, badań pilotażowych oraz eksperymentalnych obejmujących zastosowanie ultrasonografii płuc. Każda z wybranych technik została opisana wraz z uwzględnieniem jej możliwości aplikacyjnych oraz krytycznym komentarzem.

4. Wyniki

Na podstawie analizy publikacji naukowych opracowano 11 punktów, w których przedstawiono nowoczesne programy, techniki, a także sposoby wykonania badania, które wychodzą poza ramy standardowej ultrasonografii płuc, a które należy rozważyć pod kątem możliwości aplikacyjnych.

4.1. Analiza konsolidacji z włączonym oprogramowaniem poprawiającym jakość obrazu

Jak już wspomniano we wstępie niniejszej pracy, ultrasonografia płuc opiera się na analizie artefaktów, co jest związane z koniecznością wyłączenia tzw. „polepszaczy obrazu”. Jeśli chodzi o konsolidację, to należy odwołać się do jej definicji, wedle której jest ona fragmentem niedodmowego płuca, czyli tkanką całkowicie lub częściowo bezpowietrzną wobec czego nie jest artefaktem i może zostać poddana analizie bezpośredniej (prawidłowo powietrzne płuco jest oceniane za pomocą artefaktów, czyli pośrednio).

Sonomorfologia konsolidacji może być niezwykle złożona i nawet na podstawie ich subtelnych cech możliwe jest zasugerowanie potencjalnego rozpoznania. Wysoka jakość obrazowania pozwoli na określenie dokładnego kształtu zmiany, ocenę jej brzegów, a także echostruktury wnętrza. Opisana metoda wydaje się być najbardziej obiecująca dla diagnostyki zmian nowotworowych płuc, która jest zagadnieniem coraz bardziej rozwijanym w literaturze. W dalszej kolejności wykazuje istotny wpływ w diagnostyce różnicowej ropni i ropniaków płuca z chociażby zapaleniem płuc. W przypadku zatorowości płucnej pozwala na skuteczniejszą ocenę wnętrza konsolidacji szczególnie w kierunku hiperechogenicznego echa centralnego, silnie sugerującego rozpoznanie. Kolejną zaletą jest możliwość oceny relatywnie rzadko spotykanych struktur jak chociażby bronchogram płynowy lub kalkyfikacje.

W miarę rozwoju ultrasonografii płuc wielokrotnie postulowano o rozszerzenie badania na dodatkowe struktury, jak chociażby ściana klatki piersiowej. W literaturze dostępne publikacje opisujące diagnostykę zmian łagodnych i złośliwych zlokalizowanych na

ścianie klatki piersiowej, które zostały wykryte przy okazji badania USG płuc. W tym przypadku korzystanie z oprogramowania ulepszające obraz dostarcza istotnych informacji na temat potencjalnej złośliwości zmiany. Zostały opisane również liczne cechy pozwalające na diagnostykę różnicową zmian w obrębie ściany klatki piersiowej, lecz wykracza to poza zakres niniejszej pracy.

Manipulowanie oprogramowaniem jakości obrazowania aparatu, mimo iż wydaje się być trywialne pozwala na uzyskanie wartościowych informacji klinicznych, przy praktycznie braku dodatkowych kosztów. Obecne wytyczne wskazują na silną potrzebę prowadzenia badań w tym kierunku oraz klarownego zdefiniowania sposobu takiego obrazowania. W dostępnej literaturze nie ma jednoznacznej odpowiedzi na sposób prowadzenia takiej oceny ani dokładnego opisu różnic stosowania poszczególnych programów ulepszających obraz, co sprawia, że obecnie jest to sposób oparty w dużej mierze na doświadczeniu badającego. Dodatkowo stwarza to szerokie perspektywy do prowadzenia prac badawczych oraz może być cennym uzupełnieniem rutynowych badań, szczególnie dla zaawansowanych użytkowników [9-12].

4.2. Analiza spektrum przepływu opcji dopplerowskich

Stosowanie obrazowania przepływu jest powszechnie stosowane w ultrasonografii płuc, bowiem pozwala na skuteczną diagnostykę zapalenia płuc, zatorowości płucnej, czy też oceny unaczynienia zmian litych. Dzięki opcjom dopplera kolorowego lub dopplera mocy (dla zmian małych) można dokonać jakościowej analizy przepływu pod kątem ilości naczyń, rodzaju przepływu (wzmoczony, osłabiony, turbulentny) czy też jego amputacji. Słabiej zbadana w literaturze, lecz posiadająca duży potencjał diagnostyczny posiada analizy krzywej spektralnej przepływu głównie za pomocą dopplera fali pulsacyjnej. Do naczyń poddawanych takiej ocenie zalicza się tętnice płucne, oskrzelowe i międzyżebrowe, a także patologiczne naczynia powstałe wskutek neoangiogenezy.

Najlepiej poddającą się obrazowaniu jest tętnica płucna spotykana w wielu lokalizacjach, ale zawsze o przebiegu odśrodkowym (od wnęki do obwodu płuca). Charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem oporu oraz najczęściej trójfazowym spektrum przepływu, z prędkością maksymalną mieszczącą się zazwyczaj w zakresie 40-60 cm/s.

Tętnica oskrzelowa wzorcowo charakteryzuje się przebiegiem dośrodkowym (od obwodu do wnęki płuca), choć zazwyczaj jest on nieregularny i jest spotykana w różnych lokalizacjach. Charakteryzuje się niskim wskaźnikiem oporu, niższymi prędkościami przepływu (<40 cm/s) oraz jednofazowym spektrum przepływu. W literaturze opisano również tętnice oskrzelowe o przebiegu odśrodkowym, lecz ich wizualizacja jest bardzo trudna, a ocena obciążona dużym ryzykiem błędu w związku z tym obecnie nie wydają się mieć istotnego znaczenia klinicznego.

Tętnice międzyżebrowe są widoczne jedynie w przestrzeniach międzyżebrowych i charakteryzują się stałym, horyzontalnym przebiegiem. W analizę spektralnej posiadają wysoki wskaźnik oporowy i zazwyczaj jednofazowe spektrum przepływu, ponadto prędkość przepływu w literaturze oscyluje wokół 40 cm/s. Jej ocena jest szczególnie istotna w diagnostyce zmian przerzutowych do płuc, bowiem bardzo często są źródłem zewnętrznego unaczynienia zmian położonych obwodowo.

Patologiczne naczynia powstałe w procesie neoangiogenezy są charakterystyczne dla zmian nowotworowych. Unaczynienie jest chaotyczne i zlokalizowane w obrębie guza.

Charakteryzuje się słabym sygnałem i wolnym przepływem z zazwyczaj niemożliwymi do rozróżnienia fazami skurczu i rozkurczu.

Analiza spektrum przepływów w ultrasonografii płuc mimo niewielu doniesień na jej temat wydaje się mieć duże możliwości rozwojowe. Ponadto dzięki fabrycznie wbudowanemu oprogramowaniu dopplerowskiemu badający zyskuje dodatkowe narzędzie diagnostyczne bez eskalacji dodatkowych kosztów. Bez wątplenia jest to zagadnienie wnoszące dużą wartość dodaną i konieczne są dalsze badania w tym kierunku [13, 14].

4.3. Analiza sonomorfologii linii B

Linie B stanowią jeden z podstawowych artefaktów w ultrasonografii płuc i ich znajomość zalicza się do elementarnych podstaw tej techniki. Zgodnie z definicją są one pionowymi liniami wychodzącymi z opłucnej i biegnącymi do dołu ekranu, przemieszczającymi się wraz z ruchem oddechowym opłucnej. Ponadto nie mogą jednocześnie występować z liniami A. Są one patologicznym artefaktem świadczącym o obecności płynu w płucach (czy to pęcherzykach, czy w przestrzeni międzypęcherzykowej). Znane i dobrze opisane w literaturze są sytuacje występowania wielu linii B, które w zależności od dystansu między nimi oraz nakładania się zyskały dedykowane nazewnictwo: zespół B7 (zespół śródmiąższowy, w której odległość pomiędzy liniami wynosi ok 7 mm), zespół B3 (zespół śródmiąższowo-pęcherzykowy, odległość między liniami ok. 3 mm plus dochodzi do ich częściowego nakładania się na siebie) oraz objaw białego płuca (nagromadzenie się tak dużej ilości linii B, że dochodzi do ich całkowitego nakładania, co jest widoczne jako jednorodna hiperechogenna powierzchnia na ekranie aparatu).

W ostatnich latach w literaturze pojawiły się prace, w których podjęto próbę różnicowania sonomorfologii linii B w zależności od jednostki chorobowej. W jednej z najlepszych prac podejmującej to zagadnienie autorzy opisali, że linie B w kardiogennym obrzęku płuc przypominają wiązkę lasera (cienkie, ostre, regularne, równoległe bardzo niewielkie przegrody), podczas gdy w przypadku zapalenia płuc są one bardziej rozmyte, szersze z nieregularnymi przegrodami. W przypadku ARDS (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*) linie B są zróżnicowane, lecz z przeważającym rozmyciem i nakładaniem się na siebie.

Widoczne różnice w sonomorfologii linii B należy dokładnie różnicować z liniami B wychodzącymi ze zdrowej opłucnej, a z tymi wychodzącymi z opłucnej zmienionej. Co wynika z tzw. podopłucnowymi cechami, które uwzględniania się w diagnostyce różnicowej.

Opisane zagadnienie jest nowatorskie, lecz obecnie skąpo opisane w literaturze. Konieczne są dalsze badania w tym kierunku, aby ocenić zasadność sonomorfologicznego różnicowania linii B [15]

4.4. Fuzja ultrasonografii z tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym

Najnowsze aparaty ultrasonograficzne dysponują dodatkowym oprogramowaniem umożliwiającym dokonanie fuzji, czyli nałożenia badań tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z badaniem ultrasonograficznym. Obecnie większość doniesień w tym zakresie dotyczy ultrasonografii jamy brzusznej, lecz sukcesywnie pojawiają się prace obejmujące kolejne okolice ciała. Procedura wykonania polega na wykonaniu badania TK lub MR, a następnie wgranie jego wyniku do odpowiedniego programu. Po zastosowaniu „fuzji” podczas badania ultrasonograficznego na ekranie aparatu (lub

komputera) widoczne będzie lokalizowanie prowadzonej wiązki ultradźwiękowej na wgranym badaniu, a także nałożenie się obydwu obrazów na siebie. Pierwsze informacje dotyczące zastosowania tej techniki w ultrasonografii płuc pojawiły w związku z badaniem zmian w COVID-19. Obecnie wskazują się na możliwość zastosowania tej opcji szczególnie w badaniu śródmiąższowych chorób płuc, chorób zapalnych i ich powikłań, a także wybranych zmian nowotworowych.

Fuzja jest techniką wysoce specjalistyczną, wymagającą odpowiedniego aparatu i oprogramowania. W literaturze obserwuje się sukcesywne zwiększanie liczby doniesień na jej temat, głównie w zakresie jamy brzusznej i w zastosowaniach onkologicznych [16-19].

4.5. Program „Smart B-line”

Jest programem opracowanym przez jedną z czołowych firm ultrasonograficznych, który stanowi dodatkową funkcję w wybranych aparatach. Pozwala na tworzenie mapy płuc z podziałem na dowolną ilość regionów poddawanych badaniu. Funkcja pozwala na automatyczne liczenie przez aparat linii B w danym regionie płuca, w określonym odcinku czasowym. Finalnie uzyskuje się raport przedstawiający graficzną mapę płuc z podliczonymi liniami B oraz ze wstępną interpretacją aparatu dotyczącą przełożenia na LUS-Score.

Funkcja jest szczególnie przydatna w prowadzeniu badań naukowych oraz w monitorowaniu leczenia pacjentów z ARDS, ponieważ pozwala na bardzo czułe zliczenie ilości linii B danych regionach. Do ważnych zalet należy również duża intuicyjność w obsłudze programu oraz generowanie klarownych raportów.

Kwestią dyskusyjną pozostaje autointerpretacja LUS-Score w oparciu o ilość linii B oraz szacowanie niewydolności oddechowej wyłącznie na tej podstawie, bez uwzględnienia przez program stanu klinicznego pacjenta.

Program „Smart B-line” bez wątpienia stanowi interesujące narzędzie szczególnie w prowadzeniu badań naukowych. Warto wspomnieć, że jest to pierwszy program tego typu i z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że będzie on dalej rozwijany [20].

4.6. EBUS

EBUS (ang. *endobronchial ultrasound*) jest techniką łączącą bronchofiberoskopię z ultrasonografią. Jej głównym wskazaniem jest ocena zmian litych zlokalizowanych we wnętrzu płuc lub w lokalizacji głównych oskrzeli często przebiegająca z pobraniem materiału biopsyjnego. Badanie daje unikalną możliwość oceny zmian nowotworowych oraz patologicznych węzłów chłonnych wraz z ich otoczeniem w czasie rzeczywistym. Mimo iż nie jest to głównym celem badania, to możliwa jest ocena ultrasonograficzna przywnekowych części płuc, która są niedostępne w trakcie klasycznej ultrasonografii płuc. W literaturze opisano również próby zastosowania EBUS połączonego z elastografią oraz z zastosowaniem kontrastu w dokładnej ocenie właściwości zmian litych oraz różnicowania węzłów chłonnych na prawidłowe i patologiczne.

Niestety jest to technika trudna technicznie, wymagająca dużego doświadczenia, przeszkolonego personelu oraz specjalistycznego sprzętu, lecz mimo to publikacje traktujące o tej technice pokazują jej wysoką skuteczność w bezpiecznym pobieraniu materiału oraz jako ogniwo całościowej diagnostyki onkologicznej. Stosowanie EBUS w diagnostyce chociażby zapalenia płuc jest mało prawdopodobne, lecz w przypadku doświadczonego operatora takie rozpoznanie może zostać postawione przy okazji wykonywania procedury z innych wskazań [21-23].

4.7. CEUS

CEUS (ang. *Contrast-enhanced ultrasound*; ultrasonografia wzmacniana kontrastem) zyskuje szeroką popularność na świecie. Obecnie w praktycznie każdej dziedzinie USG podejmowane są próby używania środków kontrastowych w tym w ultrasonografii płuc. Technika badania polega na zobrazowaniu danej struktury/zmiany w klasycznym obrazie USG, a następnie po włączeniu specjalnego filtra obrazowania w trakcie podania kontrastu. Zaobserwowano, że dzięki zastosowaniu technik kontrastowych możliwe stało się dokładne obrazowanie sieci subtelnych i chaotycznych naczyń, łącznie z oszacowaniem kierunków przepływu kontrastu (pośrednio krwi). Wykazano, że CEUS posiada wyższą czułość w obrazowaniu naczyń od klasycznych opcji dopplera kolorowego oraz nie jest tak wrażliwy na zaburzenia wynikające z ruchu pacjenta. Wykorzystywane środki kontrastowe mają charakter mikropęcherzykowy oraz co niezwykle istotne charakteryzują się dużym profilem bezpieczeństwa potwierdzonym przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*). Obecnie środki kontrastowe mają charakter niecelowany, czyli są transportowane z przepływem krwi, a ich dystrybucja zależy jedynie od objętości i prędkości jej przepływu, lecz są prowadzone badania nad środkami celowanymi mającymi ulegać kumulacji w specyficznych strukturach w mechanizmach receptorowych.

W ultrasonografii płuc najlepiej zbadanym obszarem dla CEUS jest zapalenie płuc, w którym możliwe jest zobrazowanie charakterystycznego wzorca unaczynienia pozwalającego postawić pewne rozpoznanie. Co więcej zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi z zakresu ultrasonografii płuc, zaleca się stosowanie diagnostyki zapalenia płuc opartej na CEUS, jeśli tylko jest to możliwe (o ile nie jest przeciwwskazane). Zastosowanie środków kontrastowych w ocenie konsolidacji podejrzanych o charakter nowotworowy, stwarza bardzo duże możliwości. Poznanie sieci naczyń oraz jej dopasowanie do wzorca zmiany może zwiększyć czułość onkologiczną, a także pozwoli na zaplanowanie jak najbezpieczniejszej trajektorii biopsji. Pobranie materiału z obszaru mniej unaczynionego oraz z pominięciem większych naczyń pozwoli zmniejszyć ryzyko krwotoku i w efekcie interwencji operacyjnej. Innymi stanami, w których CEUS jest wykorzystywany jest diagnostyka ropni płuca, ropniaków opłucnej, a nawet zatorowości płucnej.

Ultrasonografia wzmacniana kontrastem daje szerokie możliwości diagnostyczne czego dowodzą liczne publikacje naukowe, a dodatkowo zachęcający jest fakt wysokiego profilu bezpieczeństwa stosowanych kontrastów. Sumarycznie CEUS jest zdecydowanie mniej obciążający dla pacjenta aniżeli klasyczne badania radiologiczne wykorzystujące kontrast. W ultrasonografii płuc CEUS również stwarza bardzo szerokie możliwości i konieczne prowadzenie dalszych badań w tym zakresie. Zdaniem autora ze wszystkich nowoczesnych technik ultrasonograficznych CEUS stanie się najszybciej standardem w diagnostyce ultrasonograficznej spośród technik wymienionych w tej pracy [24-28].

4.8. Elastografia

Jest nowoczesną techniką ultrasonograficzną umożliwiającą ocenę twardości i sprężystości danej tkanki/zmiany. Obecnie wyróżnia się trzy podstawowe technologie badań elastograficznych: dynamiczna, fali poprzecznej i impulsu mocy promieniowania akustycznego, a także mniej popularne: naddźwiękowe i elastografię przejściową. Dokładnie omówienie podstaw fizycznych i technicznych poszczególnych metod elastograficznych wykracza poza zakres niniejszej pracy.

W ultrasonografii płuc swoje wykorzystanie znalazła elastografia fali poprzecznej (zwana również falą ścinającą), która częściej jest nazywana angielskim odpowiednikiem „elastografia *shear wave*”. Podstawy tej techniki opierają się na generowaniu przez głowicę kilku fal na różnych głębokościach badanego narządu, które nakładając się na siebie generują falę poprzeczną kształtu stożka.

Jest głównym przeznaczeniem jest ocena podopłucnowych konsolidacji z potencjalnym różnicowaniem na: konsolidacje zapalne, zatorowe, a w szczególności w kierunku śródmiąższowych chorób płuc i zmian nowotworowych. Największe nadzieje są kładzione w kierunku diagnostyki nowotworów oraz ich różnicowania na łagodne i złośliwe, a także w kierunku diagnostyki i monitorowania przewlekłe postępujących chorób śródmiąższowych jak chociażby idiopatyczne włóknienie płuc. W ostatnich latach obserwuje się szybki przyrost prac dotyczących wykorzystania elastografii *shear wave* w ultrasonografii płuc, lecz ich wyniki są zróżnicowane. Brak jednoznacznie narzuconej metodologii badań w tym zakresie jest jednym z czynników utrudniających uzyskanie zbieżnych wyników, w związku z tym konieczne jest podjęcie prac nad opracowaniem takowych zaleceń.

Zastosowanie elastografii w ultrasonografii płuc, mimo iż wciąż pozostaje tematem egzotycznym i kontrowersyjnym to niesie ze sobą duże możliwości rozwojowe. Najprawdopodobniej w ciągu najbliższych lat ilość doniesień naukowych na ten temat będzie na tyle duża, że możliwe będzie opracowywanie rozbudowanych metaanaliz w tym zakresie [29-31].

4.9. Obrazowanie 3D i 4D

W miarę rozwoju aparatów USG możliwe stało się obrazowanie struktur w obrazach 3D (obraz statyczny) oraz 4D (obraz dynamiczny) co stworzyło nowe możliwości oceny morfologicznej i czynnościowej. Dziedziną najobszerniej wykorzystującą wielowymiarowe funkcje obrazowania stało się położnictwo, gdzie stworzyło to duże możliwości szczególnie w ocenie wad twarzoczaszki i cewy nerwowej. Inną dziedziną, gdzie obrazowanie 4D zaczyna nabierać znaczenia jest echokardiografia, a zwłaszcza ocena wad zastawkowych pod kątem ich nieprawidłowości anatomicznych i funkcjonalnych.

Obecnie obrazowanie wielowymiarowe nie zyskało większego zainteresowania w ultrasonografii płuc, o czym świadczy też skąpa ilość publikacji w tym zakresie. Dziedziną, która była najszerzej badana było wykorzystanie obrazowania 3D do oceny płuc płodu w trakcie USG położniczego. Drugą gałęzią, gdzie podjęto próby zaimplementowania tej techniki była diagnostyka zmian nowotworowych w płucach, lecz nie wykazano, by wносиła praktyczną wartość dodaną do diagnostyki.

Rekonstrukcja klasycznego obrazu ultrasonograficznego dwuwymiarowego do projekcji wielowymiarowych, mimo iż efektywna i wizualnie zachęcająca nie wydaje się mieć większego znaczenia praktycznego. W przypadku lekarzy wykonujących badania położnicze, którzy poddają dodatkowej ocenie płuca płodu, wykonywanie rekonstrukcji może mieć relatywnie większe zastosowanie, szczególnie w kierunku wad wrodzonych, lecz zdaniem autora jest to kwestia dyskusyjna [31-35].

4.10. *Quantitative ultrasound spectroscopy* (QUS)

Jest to technika opracowana w ostatnich latach, która na dzień pisania tej pracy nie posiada obowiązującego polskiego tłumaczenia, a w wolnym przekładzie jest to „ilościowa ultrasonografia spektroskopowa”. Stanowi rozbudowanie „ultrasonografii spektro-

skopowej”, czyli techniki stosowanej głównie w przemyśle i geologii do oceny struktury i powierzchni materiałów. Celem QUS jest ocena strukturalna danej tkanki poprzez analizę zachowania się fal ultradźwiękowych po odbiciu od niej z uwzględnieniem prędkości początkowej i odbitej, rozproszenia wstecznego i wielu innych parametrów. Głównym kierunkiem, dla którego opracowano tę technikę była ultrasonograficzna ocena nowotworów oraz osteoporozy. Jednakże w literaturze zostały opublikowane pilotażowe badania, w których podjęto próbę wykorzystania QUS w diagnostyce włóknienia płuc. Pierwsze wyniki są bardzo optymistyczne bowiem czułość i swoistość autorzy określili na 92% co stanowi wynik zachęcający do prowadzenia dalszych badań w tym kierunku.

Ilość doniesień w zakresie wykorzystania QUS w ultrasonografii płuc jest zbyt mała by móc przewidzieć jej dalszy rozwój. Wykorzystanie QUS w diagnostyce onkologicznej jest bardziej popularne w literaturze, więc w niedalekiej przyszłości możliwe stanie się opracowanie pierwszych prac przeglądowych oceniających potencjał tej techniki [36-37].

4.11. Metody obrazowania bardzo subtelných przepływów

Potrzeba obrazowania bardzo subtelných przepływów, niemożliwych do uwidocznienia kolorowym Dopplerem ani nawet Dopplerem mocy doprowadziła do opracowania różnego rodzaju programów i funkcji pozwalających pokonać tę trudność.

Należą do nich między innymi: SMI (ang. *Superb microvascular imaging*; tłum. Doskonałe obrazowanie mikronaczyniowe) i MFI (ang. *MicroFlow Imaging*; tłum. Obrazowanie mikroprzepływowo). Programy są opracowane przez konkurencyjne firmy, lecz ich przeznaczenie jest podobne, w związku z czym będą analizowane całościowo. Właściwości techniczne poszczególných programów nie będą omawiane w niniejszej pracy.

Dzięki zastosowaniu oprogramowania do obrazowania mikroprzepływów możliwa stała się ocena niezwykle subtelných naczyń w wielu różnych okolicach ciała. W ultrasonografii płuc możliwość oceny mikronaczyniowej jest bardzo cenna w przypadku zmian nowotworowych, zwłaszcza tych o małych rozmiarach. Poznanie dokładnego wzorca unaczynienia stanowi pomocną wskazówkę w różnicowaniu zmian łagodnych od złośliwych. Ponadto dzięki obrazowaniu małych naczyń możliwe staje się różnicowanie subtelných konsolidacji podopłucnowych (<0,5 cm) w kierunku zapalenia płuc lub zatorowości płucnej.

Kolejną nowoczesną funkcją jest *Parametric MicroFlow Imaging* (PMFI), która stanowi uzupełnienie badania z wykorzystaniem kontrastu. Program umożliwia tworzenia graficznej mapy, czas dotarcia kontrastu do danego naczynia (obszaru). Istotną cechą jest również możliwość nałożenia funkcji PMFI na nagrany film badania kontrastowego i jego analizę w dowolnym momencie.

Możliwość obrazowania mikroprzepływów stwarza duże możliwości we wczesnej diagnostyce wielu chorób, dzięki czemu możliwe staje się podjęcie odpowiednich kroków wyprzedzających. Co więcej pozwala na bardzo szczegółową ocenę zmian na tyle małych, że nie mogłyby być poddawane ocenie innymi technikami. We współczesnej medycynie obserwuje się swoisty „wyścig zbrojeń” w opracowywaniu jak najlepszych programów do oceny przepływów, bowiem jest to jedna z dziedzin kluczowych w rozwoju ultrasonografii [38-39].

5. Dyskusja

Od ponad stu lat obserwujemy niezwykle dynamiczny rozwój praktycznie każdej gałęzi medycyny, który wydaje się cały czas przyśpieszać [1-3]. Wykładniczy przyrost ilości publikacji naukowych dostarcza ogromnych ilości dowodów naukowych pozwalających na opracowanie nowoczesnych leków, terapii oraz metod diagnostyki. Interesującą dziedziną diagnostyki jest ultrasonografia płuc, która przez lata była uważana na technikę kontrowersyjną, z racji specyfiki interpretacji, która opiera się na analizie artefaktów (ocena pośrednia) [40]. Ponadto przyjęto, że do jej wykonania nie ma potrzeby stosowania zaawansowanych aparatów, gdyż wszelkie programy ulepszające jakość obrazu prowadzą do tłumienia artefaktów i w efekcie nieprawidłowej diagnozy. Dzięki licznym pracom badawczym wykazano, że wysokiej jakości, nowoczesne aparaty USG nie tylko pozwalają dokonać klasycznej oceny (po wyłączeniu programów ulepszających obraz), ale także pozwalają na dokładną ocenę konsolidacji, które mogą być oceniane w sposób bezpośredni. Dalsze badania wskazały na niezwykle wysoką użyteczność technik dopplerowskich, które nie rzadko pozwoliły ostatecznie rozstrzygnąć rozpoznanie. W biegiem lat zaczęto podejmować coraz to śmielsze próby stosowania różnych zaawansowanych programów do ultrasonografii płuc, które zaowocowały wysokiej jakości publikacjami i stworzyły obiecujące ścieżki dalszego rozwoju [7].

Bez wątplenia największy do rozwoju w ultrasonografii płuc posiadają badania CEUS, bowiem już teraz literatura dysponuje licznymi publikacjami wielokrotnie potwierdzającymi duże znaczenie diagnostyczne i efektywność we wspomaganiu badań kontrastem. Na szczególne znaczenie tej techniki zasługuje również fakt uwzględnienia jej w międzynarodowych rekomendacjach dotyczących ultrasonografii płuc, wedle których zaleca się wykonanie badania kontrastowego w diagnostyce zapalenia płuc, kiedy tylko jest to możliwe. W przypadku innych jednostek chorobowych zaleca się jego rozważenie, lecz na podstawie analizy literatury zdaniem autora jest bardzo prawdopodobne, że kolejne silne zalecenia rozszerzą się o kolejne jednostki chorobowe (w pierwszej kolejności o zatorowość płucną). Bardzo istotny jest fakt wysokiego profilu bezpieczeństwa ultrasonograficznych środków kontrastowych, a w związku z tym mniejszego ryzyka zdarzeń niepożądanych niż w przypadku jodowych środków kontrastowych stosowanych w metodach radiologicznych [24-28].

Trudno jest wyobrazić sobie pełne badanie ultrasonograficzne płuc bez możliwości oceny unaczynienia konsolidacji w związku z czym wdrożenie metod obrazowania subtelnym przepływów wydaje się być w pełni uzasadnione. Opisane w niniejszej pracy funkcje oceny mikroprzepływów, mimo iż posiadają pewne różnice techniczne to ich cel sprowadza się do stworzenia narzędzia do oceny naczyń, niemożliwych do uwidocznienia podstawowymi technikami dopplerowskimi (kolorowy doppler, doppler mocy). W ultrasonografii płuc najszersze możliwości aplikacji postulują się w ocenie drobnych konsolidacji <0,5 cm, gdy uwidocznienie przepływu nie jest możliwe z racji ograniczeń aparaturowych standardowych funkcji dopplerowskich, a kiedy ważne jest różnicowanie charakteru zmian (zapalne vs. zatorowe). Ponadto stwarza to szerokie możliwości w ocenie unaczynienia zmian nowotworowych zarówno pod kątem oceny ich złośliwości, nawet gdy posiadają one bardzo małe rozmiary. Kolejnym atutem znajomości dokładnego unaczynienia jest możliwość zaplanowana jak najbezpieczniejszej trajektorii biopsji, minimalizując przy tym ryzyko nieumyślnego krwotoku. Nie należy również zapominać o możliwości połączenia obrazowania mikroprzepływów z zastosowaniem środków

kontrastowych, który stwarza jeszcze bardziej wiarygodne źródło oceny, a dodatkowo dzięki specjalnym funkcjom umożliwiającym przygotowanie graficznej mapy czasu zakontrastowania danego obszaru [38, 39].

Badacze wiążą pewne nadzieje z zastosowaniem elastografii *shear wave* w badaniu konsolidacji, co jest przedmiotem wielu prac i analiz. Obecnie dane na temat użyteczności tej techniki są dość zróżnicowane, co może być także związane z faktem nowatorskiego połączenia obydwu metod oraz brakiem jednoznacznego wzorca metodycznego. Niemniej jest to zagadanie interesujące, które wymaga dogłębnego zbadania i pełnej oceny możliwości aplikacji, gdyż mogłoby stanowić istotne narzędzie szczególnie w diagnostyce zmian nowotworowych [29-31].

Warto zwrócić uwagę na techniki nie wymagające stosowania zaawansowanej aparatury lub wyszukanego oprogramowania, a jedynie opierają się na wykorzystaniu dostępnych narzędzi i pogłębieniu analizy badania. Dokładna ocena spektrum przepływu pozwoli zróżnicować tętnice pozwoli zasugerować rozpoznanie. Szczególnie w przypadku oceny drobnych naczyń wykorzystanie standardowych opcji dopplerowskich może okazać się trudne, lecz warte rozważenie, szczególnie w trakcie wątpliwości co do ostatecznego rozpoznania. Kolejnym sposobem rozszerzenia standardowego badania jest dokładna ocena konsolidacji wraz z uwzględnieniem standardowych programów ulepszających obraz (rutynowo wyłączane). Dokładna znajomość sonomorfologii konsolidacji jest szczególnie istotna w przypadku podejrzenia zmian nowotworowych płuca oraz w ocenie trudnych diagnostycznie ropni lub ropniaków [9-12]. Kwestia analizy morfologii linii B pozostaje wciąż zbyt mało zbadana, by móc postawić ostateczne wnioski co do użyteczności tej metody. Mimo relatywnie skąpych danych literaturowych sama metoda zdaje się mieć wartościowe uzasadnienie i warta jest dokładnego zbadania. Kontynuując dyskusję o liniach B, oprogramowanie „Smart B-line” podliczające ich ilość oraz generujące graficzną mapę płuc z propozycją rozpoznania, może w pozytywny sposób przysłużyć się do prowadzenia badań naukowych [15]. Bardzo szczegółowe określanie ilości linii B w praktyce klinicznej, jest umiarkowanie przydatne, bowiem istotniejsza od samej ich ilości jest zależność związana ze stanem pacjenta oraz tendencją do zmniejszania lub zwiększania ich ilości. Z uwagi na fakt, że jest to nowatorski program, to z dużym prawdopodobieństwem należy przyjąć, że producent w kolejnych jego odsłonach zadba o jego maksymalne dostosowanie do praktyki klinicznej [20].

Endoskopowa ultrasonografia staje się powoli standardem w ocenie zmian nowotworowych płuc oraz w pobieraniu ich biopsji. W ciągu ostatnich lat nabiera znaczącej popularności co wynika ze wzrostu bezpieczeństwa procedury (względem tradycyjnej bronchofiberoskopii) oraz zwiększenia jakości obrazowania nie tylko samej zmiany, ale i jej okolic. Bez wątplenia do jej wad zalicza się dużą trudność wykonania wymagającą dużego doświadczenia nie tylko samego operatora, ale i asystującego zespołu, a także posiadanie wyspecjalizowanej aparatury. Dodatkowa ocena płuc w trakcie przemieszczania endoskopu przez oskrzela, należy postrzegać jako fakultatywną, która będzie tym lepsza im większe będzie doświadczenie operatora, lecz nie powinna stanowić celu sama w sobie [21-23].

W przypadku *Quantitative ultrasound spectroscopy* [36-37] oraz fuzji tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z USG płuc [16-19] zgodnie z obecnym stanem wiedzy bardzo trudno oceniać możliwości tych technik. Są one bardzo nowatorskie w świecie ultrasonografii i konieczne jest zgromadzenie większej liczby danych

naukowych, by móc ocenić ich użyteczność oraz dalsze kierunki rozwoju. Niemniej zgodnie z przyjętymi dla niej założeniami, są to metody zdecydowanie warte zbadania.

Obrazowanie wielowymiarowe (3D, 4D) jest skąpo opisane w literaturze i obecnie nie wydaje się mieć większego znaczenia w ultrasonografii płuc, lecz stanowisko to może ulec zmianie w przypadku pojawienia się nowych doniesień na ten temat [38, 39].

6. Wnioski

Ultrasonografia płuc jest techniką przyszłościową z szerokimi możliwościami rozwojowymi. Rozszerzanie standardowego badania bez konieczności zakupu zaawansowanego oprogramowania można zacząć od dokładnej analizy spektrum przepływu i konsolidacji. Wśród zaawansowanych metod obrazowania najszersze zastosowanie posiada ultrasonografia wzmacniana kontrastem (CEUS) oraz obrazowanie mikroprzepływów. Wartą dalszych badań jest elastografia *shear wave*, *Quantitative ultrasound spectroscopy* i fuzja tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z ultrasonografią płuc, które wymagają przeprowadzenia szerszych badań, lecz posiadają duży potencjał rozwojowy. Obrazowanie wielowymiarowe (3D, 4D) zgodnie z obecnym stanem wiedzy, ma mało znaczące zastosowanie w ultrasonografii płuc.

Literatura

1. França K., Lotti T., *The history of medicine: Challenges and successes*, Wien Med Wochenschr, 167(Suppl 1):1, 2017.
2. Hilton C., *Doctors should do history of medicine..., properly*, J R Soc Med, 115(6), 2022, s. 204.
3. Nielsen M.B., Søgaard S.B., Bech Andersen S., Skjoldbye B., Hansen K.L., Rafaelsen S., Nørgaard N., Carlsen J.F., *Highlights of the development in ultrasound during the last 70 years: A historical review*, Acta Radiol, 62(11), 2021, s. 1499-1514.
4. Pai-Dhungat J., *History of Ultrasound in Medicine*, J Assoc Physicians India, 66(9), 2018, s. 100.
5. Akkus Z., Cai J., Boonrod A., Zeinoddini A., Weston A.D., Philbrick K.A., Erickson B.J., *A Survey of Deep-Learning Applications in Ultrasound: Artificial Intelligence-Powered Ultrasound for Improving Clinical Workflow*, J Am Coll Radiol, 16(9 Pt B), 2019, s. 1318-1328.
6. Radzina M., Biederer J., *Ultrasonography of the Lung*, Rofo, 191(10), 2019, s. 909-923.
7. Dietrich C.F., *Lung ultrasound for ever*, Med Ultrason, 24(1), 2022, s. 5-6.
8. Sera M., *Point-of-care Lung Ultrasound*, Masui, 66(5), 2017, s. 493-502.
9. Stassen J., Bax J.J., *How to do lung ultrasound*, Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 23(4), 2022, s. 447-449.
10. Dicker S.A., *Lung Ultrasound for Pulmonary Contusions*, Vet Clin North Am Small Anim Pract, 51(6), 2021, s. 1141-1151.
11. Merli L., Nanni L., Curatola A., Pellegrino M., De Santis M., Silvaroli S., Paradiso F.V., Buonsenso D., *Congenital lung malformations: a novel application for lung ultrasound?*, J Ultrasound, 24(3), 2021, s. 349-353.
12. Soldati G., Demi M., Smargiassi A., Inchingolo R., Demi L., *The role of ultrasound lung artifacts in the diagnosis of respiratory diseases*, Expert Rev Respir Med, 13(2), 2019, s. 163-172.
13. Görg C., Bert T., *Transcutaneous colour Doppler sonography of lung consolidations: review and pictorial essay. Part 2: colour Doppler sonographic patterns of pulmonary consolidations*, Ultraschall Med, 25(4), 2004, s. 285-291.
14. Maha M., Osman N., Ibrahim M., *Accuracy of gray scale and color doppler sonographic mapping in diagnosis of pneumonia in adult*, Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 65.2, 2016, s. 491-498.

15. Soldati G., Demi M., *The use of lung ultrasound images for the differential diagnosis of pulmonary and cardiac interstitial pathology*, J Ultrasound, 20(2), 2017, s. 91-96.
16. Rübenthaler J., Wilson S., Clevert D.A., *Multislice computed tomography/contrast-enhanced ultrasound image fusion as a tool for evaluating unclear renal cysts*, Ultrasonography, 38(2), 2019, s. 181-187.
17. Jung E.M., Clevert D.A., *Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and image fusion for procedures of liver interventions*, Radiologe, 58(6), 2018, s. 538-544.
18. Paprottka P.M., Zengel P., Cyran C.C., Paprottka K.J., Ingrisich M., Nikolaou K., Reiser M.F., Clevert D.A., *Evaluation of multimodality imaging using image fusion with MRI and CEUS in an experimental animal model*, Clin Hemorheol Microcirc, 61(2), 2015, s. 143-150.
19. Rennert J., Georgieva M., Schreyer A.G., Jung W., Ross C., Stroszczynski C., *Image fusion of contrast enhanced ultrasound (CEUS) with computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) using volume navigation for detection, characterization and planning of therapeutic interventions of liver tumors*, Clin Hemorheol Microcirc, 49(1-4), 2011, s. 67-81.
20. Baloescu C., Toporek G., Kim S., McNamara K., Liu R., Shaw M.M., McNamara R.L., Raju B.I., Moore C.L., *Automated Lung Ultrasound B-Line Assessment Using a Deep Learning Algorithm*, IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 67(11), 2020, s. 2312-2320.
21. Anantham D., Koh M.S., Ernst A., *Endobronchial ultrasound*, Respir Med, 03(10), 2009, s. 1406-1414.
22. Sheski F.D., Mathur P.N., *Endobronchial ultrasound*, Chest, 133(1), 2008, s. 264-270.
23. Darwiche K., Özkan F., Wolters C., Eisenmann S., *Endobronchial Ultrasound (EBUS) – Update 2017*, Ultraschall Med, 39(1), 2018, s. 14-38.
24. Tee A., Wong A., Yusuf G.T., Rao D., Sidhu P.S., *Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of the lung reveals multiple areas of microthrombi in a COVID-19 patient*, Intensive Care Med, 46(8), 2020, s. 1660-1662.
25. Di Vece F., Tombesi P., Ermili F., Sartori S., *Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS-guided biopsy in the diagnosis of lung abscess in a patient with achalasia: Case report*, Interv Med Appl Sci, 5(1), 2013, s. 31-33.
26. Li Q., Nie F., Yang D., Dong T., Liu T., *Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) – A new tool for evaluating blood supply in primary peripheral lung cancer*, Clin Hemorheol Microcirc, 83(1), 2023, s. 61-68.
27. Rafailidis V., Andronikou S., Mentzel H.J., Piskunowicz M., Squires J.H., Barnewolt C.E., *Contrast-enhanced ultrasound of pediatric lungs*, Pediatr Radiol, 51(12), 2021, s. 2340-2350.
28. Fu Y., Lei Y., Cui L., Du T., Mei F., *Can Ultrasound and Contrast-Enhanced Ultrasound Help Differentiate between Subpleural Focal Organizing Pneumonia and Primary Lung Malignancy?*, Diagnostics (Basel), 12(9), 2022, s. 2074.
29. Zhou B., Yang X., Zhang X., Curran W.J., Liu T., *Ultrasound Elastography for Lung Disease Assessment*, IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 67(11), 2020, s. 2249-2257.
30. Quarato C.M.I., Venuti M., Dimitri L., Lacedonia D., Simeone A., Mirijello A., De Cosmo S., Maiello E., Taurichini M., Scioscia G., Barbaro M.P.F., Copetti M., Sperandeo M., *Transthoracic ultrasound shear wave elastography for the study of subpleural lung lesions*, Ultrasonography, 41(1), 2022, s. 93-105.
31. Zhang X., Osborn T., Zhou B., Meixner D., Kinnick R.R., Bartholmai B., Greenleaf J.F., Kalra S., *Lung Ultrasound Surface Wave Elastography: A Pilot Clinical Study*, IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 64(9), 2017, s. 1298-1304.
32. Irvin C.G., Preface: *Imaging the Lung in 3D: Pictures with Impact*, Histochem Cell Biol, 155(2), 2021, s. 157-158.
33. Mühlfeld C., Taatjes D.J., *Introduction: 3D imaging in lung biology*, Histochem Cell Biol, 155(2), 2021, s. 159-162.
34. Achiron R., Gindes L., Zalel Y., Lipitz S., Weisz B., *Three- and four-dimensional ultrasound: new methods for evaluating fetal thoracic anomalies*, Ultrasound Obstet Gynecol, 32(1), 2008, s. 36-43.

35. Miric Tesanic D., Merz E., Welke S., *Fetal lung volume measurements using 3D ultrasonography*, *Ultraschall Med*, 32(4), 2011, s. 373-380.
36. Mento F., Soldati G., Prediletto R., Demi M., Demi L., *Quantitative Lung Ultrasound Spectroscopy Applied to the Diagnosis of Pulmonary Fibrosis: The First Clinical Study*, *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 67(11), 2020, s. 2265-2273.
37. Demi L., van Hove W., van Sloun R.J.G., Soldati G., Demi M., *Determination of a potential quantitative measure of the state of the lung using lung ultrasound spectroscopy*, *Sci Rep*, 7(1), 2017, 12746.
38. Bae J.S., Lee J.M., Jeon S.K., Jang S., *Comparison of MicroFlow Imaging with color and power Doppler imaging for detecting and characterizing blood flow signals in hepatocellular carcinoma*, *Ultrasonography*, 39(1), 2020, s. 85-93.
39. Wang S., Yang W., Fu J.J., Sun Y., Zhang H., Bai J., Chen M.H., Yan K., *Microflow imaging of contrast-enhanced ultrasound for evaluation of neovascularization in peripheral lung cancer*, *Medicine (Baltimore)*, 95(32), 2016, e4361.

Nowe techniki obrazowania w ultrasonografii płuc – tak, czy nie?

Streszczenie

Od ponad stu lat obserwujemy nieprawdopodobnie szybki postęp w praktycznie każdej dziedzinie medycyny, który wymusza nieustanne kształcenie i doszkalanie lekarzy. Oprócz posługiwania się najnowszą wiedzą medyczną i spełniania światowych standardów opieki, kluczowe dla rozwoju jest nieustanne podejmowanie dalszych działań badawczych. Od początku pandemii COVID-19 ultrasonografia płuc zyskała ogromną popularność wśród lekarzy na całym świecie co wpłynęło na podejmowanie intensywnych działań dla jej rozwoju. W niniejszej pracy dokonano obszernego przeglądu literatury pod kątem publikacji traktujących o ultrasonografii płuc, a wykorzystujących nowatorskie techniki, funkcje czy programy wykraczające poza standardowe ramy tego badania. Następnie dokonano krytycznej analizy w oparciu o obowiązujące wytyczne, potrzeby światowych towarzystw ultrasonografii, kryteria nowoczesnej diagnostyki oraz doświadczenie własne autora. Bez wątplenia kluczowa w rozwoju ultrasonografii płuc jest CEUS, czyli ultrasonografia wzmocniana kontrastem, która już teraz zyskuje znaczną popularność na świecie. Ważnymi technikami wpisującymi się w ramy nowoczesnej diagnostyki są specjalne programy umożliwiające analizę wolnych przepływów oraz mikroprzepływów, będących nie do uwidocznienia za pomocą standardowych funkcji dopplerowskich. Godnymi uwagi są także nowe sposoby wykonania samego badania oraz rozbudowanej analizy już znanych elementów, dla których nie ma konieczności zakupu niezwykle zaawansowanych aparatów, a wymaga jedynie wiedzy i stosownego doświadczenia. Ultrasonografia płuc jest bez wątpienia techniką przyszłościową, w związku z tym konieczne jest poznanie jej dalszych dróg rozwoju, w tym z zastosowaniem nowatorskich programów i aparatów.

Słowa kluczowe: ultrasonografia płuc; CEUS; MFI; zaawansowane aparaty USG

New imaging techniques in lung ultrasound – yes or no?

Abstract

For over a hundred years, we have been observing incredibly fast progress in literally every field of medicine, which forces doctors to constantly educate and train. In addition to using the latest medical knowledge and meeting global standards of care, constant undertaking of further research activities is crucial for development. Since the beginning of the COVID-19 pandemic, lung ultrasound has gained immense popularity among doctors around the world, which has resulted in intensive efforts to develop it. In this paper, an extensive literature review was made in terms of publications dealing with lung ultrasound, and using innovative techniques, functions or programs that go beyond the standard framework of this examination. Then, a critical analysis was made based on the current guidelines, the needs of the global ultrasound societies, the criteria of modern diagnostics and the author's own experience. Undoubtedly, the key to the development of lung ultrasound is CEUS, i.e. contrast-enhanced ultrasound, which is already gaining considerable popularity in the world. Important techniques that fit into the framework of modern diagnostics are special programs that enable the analysis of slow flows and microflows, which are impossible to visualize using standard Doppler functions. Noteworthy are also the new ways of performing the test itself and the extensive analysis of already known elements, for which there is no need to purchase extremely advanced devices, but only knowledge and relevant experience. Lung ultrasound is undoubtedly a technique of the future, therefore it is necessary to learn about its further development, including the use of innovative programs and devices.

Keywords: lung ultrasound; CEUS; MFI; advanced ultrasound machines

Ultrasonografia płuc w kardiologii – możliwości i perspektywy

1. Wstęp

Od wielu lat choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów nie tylko w Polsce, ale i na świecie, co wymusza dynamiczny rozwój kardiologii oraz jej dziedzin pokrewnych [1]. Ilość pojawiających się nowych badań naukowych ma wręcz tendencję wykładniczą co owocuje w modyfikacje lub opracowywanie nowych wytycznych diagnostyki i leczenia. Wśród licznych technik diagnostycznych szczególnie wyróżnić ultrasonografię, stanowiącą bezpieczne i wysoce dostępne narzędzie [2]. Ultrasonografia w kardiologii jest utożsamiana przede wszystkim z echokardiografią, stanowiącą jeden z podstawowych filarów diagnostyki, a która może być rozszerzona o echokardiografię przezprzełykową [3]. Również istotne są różnego rodzaju badania dopplerowskie obrazujące przepływy w obrębie naczyń tętniczych i żylnych [4]. Technika obecnie mało popularną w kardiologii, posiadającą duży potencjał rozwojowy jest ultrasonografia płuc, której popularność drastycznie wzrosła wraz z nastaniem pandemii COVID-19 [5].

Uzupełnienie diagnostyki kardiologicznej o ultrasonografię płuc jest uzasadnione z punktu widzenia anatomii i fizjologii, bowiem zarówno płuca, jak i serce są bardzo silnie zależne od siebie, co wynika z ich wzajemnej funkcji [6]. Teza ta znajduje potwierdzenie w licznych badaniach naukowych zgromadzonych na przestrzeni lat, a które dowodzą szerokich możliwości uzupełnienia prowadzonej diagnostyki, a także stworzenia możliwości nieinwazyjnych metod monitorowania przebiegu procesu leczenia [7].

2. Cel

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie możliwości wykorzystania ultrasonografii płuc w kardiologii jako niezwykle cennego i bezpiecznego narzędzia umożliwiającego uzupełnienie prowadzonej diagnostyki oraz dającego sposobność częstego monitorowania przebiegu leczenia.

3. Metody

Praca ma charakter przeglądowy oraz skupia się wokół możliwości zastosowania ultrasonografii płuc w diagnostyce i monitorowaniu chorób kardiologicznych. Przeglądu literatury dokonano za pośrednictwem baz danych: Pubmed, Embase, Web of Science. Wyniki wyszukiwania zostały poddane selekcji, a następnie analizie z uwzględnieniem obecnych standardów kardiologicznych oraz doświadczeń własnych.

4. Echokardiografia, a ultrasonografia płuc

Echokardiografia i ultrasonografia płuc są badaniami, które mimo znacznych odmienności w wykonaniu posiadają pewne cechy wspólne, wynikające zarówno z kwestii techniczno-aparaturowych, ale także fizjologicznych i anatomicznych. Opanowanie obydwu

¹ rafalraj1998@gmail.com, Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski; <http://im.wmnoz.uni.opole.pl/>.

technik stwarza bardzo szerokie możliwości dla badającego do oceny praktycznie całej zawartości klatki piersiowej, a przede wszystkim nazywanego często w literaturze płuco-serca [8]. Mimo, iż nie należy ono do klasycznych pojęć anatomicznych to bardzo dobrze oddaje fizyczne powiązywanie obydwu narządów oraz ich wzajemną zależność od siebie i zgodnie z tą ideą warto podchodzić do ultrasonografii obydwu narządów. Jeśli chodzi o możliwości aparaturowe oraz wykonanie to istnieją liczne różnice pomiędzy obydwoma technikami, które zestawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Różnice pomiędzy echokardiografią, a ultrasonografią płuc

| | Echokardiografia | Ultrasonografia płuc |
|--|--|--|
| Wymagania sprzętowe | Preferuje się wysokiej jakości aparaty | Do podstawowego badania wystarczy nawet niskiej jakości aparat, do zaawansowanej oceny korzystne będą aparaty premium |
| Głowica | Sektorowa | Liniowa, konweksowa, sektorowa |
| Pozycja wykonania | Przechylona na prawy bok (główna), dodatkowo leżąca | Leżąca (główna), siedząca (dodatkowa) |
| Trudność wykonania | Wysoka | Niska do średniej |
| Krzywa uczenia | Umiejętność wykonania wymaga długiego treningu | Opanowanie podstaw następuje szybko; ocena zaawansowania wymaga stosownego doświadczenia |
| Różnice w wynikach pomiędzy badającymi | Niskie do umiarkowanych | Niewielkie (umiarkowane w zaawansowanej ocenie opłucnej) |
| Ocena serca | Stanowi główny cel badania | Fakultatywna w podstawowym zakresie |
| Ocena płuc | Fakultatywna ograniczona do jam opłucnych | Stanowi główny cel badania |
| Ocena żyły głównej dolnej (IVC) | Wchodzi w skład badania | Fakultatywna |
| Standaryzacja | Przebieg badania określony szczegółowymi standardami i normami | Nie istnieje jedna ogólnie narzucona forma wykonania, jednak zaleca się przeskanowanie jak największej powierzchni klatki piersiowej |
| Wykorzystanie w ultrasonografii <i>Point of Care</i> | Szerokie | Szerokie |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [9-14].

Echokardiografia jest ocenę bezpośrednią serca w związku z tym jakość badania rośnie wraz z jakością aparatu, na którym było przeprowadzone, podczas gdy ocena płuc jest dokonywana pośrednio za pomocą artefaktów. W takim przypadku należy wyłączyć wszystkie zaawansowane programy ulepszające obraz bowiem mogą one zaburzać wynik badania [10,14]. W przypadku oceny konsolidacji (fragmentów niedodmowego płuca) zaawansowany użytkownik jest w stanie poprzez odpowiednie manipulowanie programami ulepszającymi uzyskać wiele cennych informacji, często potrzebnych w diagnostyce różnicowej. Reasumując na podstawowe potrzeby badania ultrasonograficznego płuc prosty aparat jest wystarczający, lecz zaawansowany aparat w rękach doświadczonego ultrasonografisty pozwoli na zdobycie jeszcze większej ilości informacji [15].

Głowicą wykorzystywaną w echokardiografii jest głowica sektorowa, która z tego też powodu bywa również nazywa „kardiologiczną”, bowiem pozwala na najlepsze obrazowanie serca z pomiędzy przestrzeni międzyżebrowych. W ultrasonografii płuc nie

ma ograniczeń ani sztywnych zaleceń co do głowicy w związku z tym najczęściej wykorzystuje się do tego celu: sektorową, konweksową oraz liniową. Każda z nich posiada pewne wady i zalety związane z elementem badania, na który badający kładzie w danej chwili nacisk, dlatego możliwość zmiany głowic w trakcie badania jest pożądana, lecz nie bezwzględnie konieczna [9, 13].

Najlepszą pozycją do wykonania badania echokardiograficznego jest ułożenie pacjenta na plecach z przechyleniem na lewy bok, bowiem wtedy dochodzi do przesunięcia serca w śródpiersiu bliżej ściany klatki piersiowej i w efekcie uzyskania lepszych projekcji. Ostatnia projekcja wchodząca w schemat badania, czyli „podmostkowa” jest wykonywana u pacjenta leżącego płasko na plecach. W sytuacjach, gdy nie jest możliwe ułożenie pacjenta przechylnego na lewy bok, trudność wykonania badania znacznie wzrasta, a często jest niemożliwe z powodu przesłaniania przez płuca. W ultrasonografii płuc w pozycji wyjściowej pacjent leży na plecach i dochodzi do skanowania klatki piersiowej z przodu i z boku., następnie pacjent siada i badanie jest wykonywane w tylnych obszarach płuc. Niemniej w przypadku pacjentów leżących badanie tylnej części klatki piersiowej może być utrudnione a nawet niemożliwe. W takim przypadku dopuszczalne jest jego zaniechanie lub odroczenie [9, 10, 13].

Powszechnie przyjęto uważać, że badanie echokardiograficzne jest trudne do wykonania i interpretacji. Jest to uzasadnione z punktu widzenia wielu projekcji, które należy uzyskać wedle obowiązujących standardów oraz z wielu możliwych patologii, które można zdiagnozować w trakcie badania, a których pominięcie mogłoby być zakwalifikowane jako błąd medyczny. Podstawowe wykonanie badania ultrasonograficznego płuc nie jest tak trudne jak echokardiografia, lecz może przysporzyć pewnych problemów zwłaszcza początkującym użytkownikom. Problemy są głównie związane z koniecznością odpowiedniego dopasowania głowicy do przestrzeni międzyżebrowych oraz z bardzo dużą powierzchnią, która należy przeskanować. W związku z powyższym odpowiednie opanowanie echokardiografii wymaga zdecydowanie dłuższego treningu aniżeli dla opanowania ultrasonografii płuc [16, 17].

W badaniach wykazano występowanie większych różnic w wynikach echokardiograficznych aniżeli ultrasonografii płuc, w przypadku, gdy badania były wykonywane przez dwóch lekarzy niezależnie od siebie. Różnice dostrzeżono szczególnie w licznych pomiarach wykonywanych w trakcie badania ECHO [10, 17].

Obydwa badania dopuszczają fakultatywną ocenę dodatkowych elementów takich jak chociażby dla echokardiografii ocena jam opłucnych czy podstawową ocenę serca w USG płuc. Elementy te mogą być tym bardziej rozbudowane im większa jest wiedza i doświadczenie badającego [10, 13].

Przebieg, a następnie interpretacja badania echokardiograficznego jest bardzo ściśle określona w standardach i sumiennie przestrzegana. USG płuc nie ma odgórnie narzuconej techniki wykonania, lecz według zaleceń należy przeskanować jak największą powierzchnię klatki piersiowej, by zminimalizować ryzyko pominięcia patologii [13, 18].

Bardzo Ważną cechą łączącą obydwie badania jest ich szerokie zastosowanie ultrasonografii *Point of Care* stającej się nowym standardem diagnostyki, dostępnym i stosowanym przez każdego lekarza [17].

5. Wyniki

Na podstawie przeglądu literatury wyselekcjonowano różne obszary kardiologii, w których ultrasonografia płuc dowiodła swojej użyteczności. Obejmują one zarówno diagnostykę jak monitorowanie przebiegu chorób lub prowadzone leczenie.

5.1. Niewydolność serca

Niewydolność serca stanowi jedną z najpopularniejszych przypadłości kardiologicznych, które najogólniej zwykło się dzielić na ostrą i przewlekłą.

Patofizjologia niewydolności serca jest złożona i obejmująca wiele narządów, w tym płuca. W efekcie dochodzi do rozszerzenia płucnych naczyń krwionośnych, co prowadzi do obrzęku oraz przesięku do jam opłucnych. Zwiększoną ilość płynu w płucach opisuje się poprzez zwiększenie ilości linii B. Przyjęto uważać, że $3 \leq$ linii B, w jednym skanie prostopadłym do linii żeber jest objawem patologicznym. W przypadku ich dużego nagromadzenia może dochodzić do nakładania się linii B (zespół śródmiąższowo-pęcherzykowy) lub nawet całkowitego nakładania się tworzącego jednolity obraz „białego płuca”. Zaobserwowano korelację pomiędzy obniżaniem się ilości płynu w płucach w trakcie leczenia, a obrazem ultrasonograficznym w kolejnych badaniach. Niezwykle cenną właściwością tej techniki oprócz wspomnianego monitorowania leczenia w czasie rzeczywistym, jest jej wysoki profil bezpieczeństwa umożliwiający praktycznie dowolną ilość badań kontrolnych przy bardzo niskich kosztach. W przypadku przewlekłej niewydolności serca opisywano w literaturze dużą wartość dodaną dla kontrolnej ultrasonografii płuc wśród pacjentów zgłaszających się na wizyty kontrolne w warunkach ambulatoryjnych, gdzie z sukcesem monitorowano przebieg leczenia oraz w razie potrzeby monitorowano. W jednym z przeglądów systematycznych obliczono, że u pacjentów ambulatoryjnych z przewlekłą niewydolnością serca, ≥ 3 linie B w pięcio- lub ośmiostrefowym podziale płuc, oznaczały prawie czterokrotne ryzyko 6-miesięcznej hospitalizacji lub zgonu z powodu HF [19-21]

Wysoka korelacja pomiędzy ilością w płynu w płucach, a wynikami badania stwarza doskonałe narzędzie, które będzie bardzo pomocne wśród kardiologów zmagających się z leczeniem niewydolności serca [22].

5.2. Intensywna płynoterapia

Skuteczna terapia płynami stanowi trudną formę leczenia, z którą musi mierzyć się każdy klinicysta. Obecnie odchodzi się od podawania dużych ilości płynów nawadniających dożylnie, bez konkretnych wskazań ani bez obliczania potencjalnego zapotrzebowania. Monitorowanie leczenia płynami może przebiegać zarówno w oparciu o odpowiednie wzory uwzględniające różne stężenia jonów w surowicy pacjenta, a także w oparciu o markery biochemiczne, objawy kliniczne lub ocenę instrumentalną (USG, RTG). Jedną z najpopularniejszych metod badania stanu nawodnienia pacjenta jest ultrasonograficzna ocena żyły głównej dolnej, pod kątem jej wypełnienia oraz zapadalności oddechowej. Mimo, iż stanowi ona relatywnie proste narzędzie, a przede wszystkim dostępne praktycznie w każdej chwili, to w literaturze opisuje się wiele przypadków, w których ocena pozostaje przekłamana przez różne stany chorobowe. W ocenie nawodnienia wykazano dużą użyteczność USG płuc, poprzez monitorowanie ilości linii B. W badaniach wykazano, że w miarę prowadzeni intensywnej płynoterapii, w momencie, gdy dochodzi do przewodnienia pacjenta, następuje przechodzenie płynu do przestrzeni śródmiąższowej

w płucach to objawia się powstaniem linii B na ekranie aparatu USG. Jak już wspomniano, ilość powstałych linii B bardzo dobrze koreluje z ilością płynu w płucach, co będzie się przedkładać na dalsze decyzje terapeutyczne. Opracowano na potrzeby leczenia wstrząsu protokół ultrasonograficzny FALLS, który opisuje ścieżkę decyzją dotyczącą podawania dalszych ilości płynu w zależności od obrazu ultrasonograficznego płuc. Jest on szczególnie użyteczny na potrzeby medycyny stanów nagłych, gdy po pierwsze priorytetem jest czas, a po drugie, by wdrażane interwencje niepotrzebne nie obciążały organizmy chorego. Innym protokołem obejmującym dystrybucję płynu, również stosowanym do wskazania we wstrząsie jest protokół RUSH [23-26].

Nie ma obecnie jednego uniwersalnego narzędzia oceny nawodnienia pacjenta, niemniej bardzo dobre wyniki w tym zakresie wykazuje ultrasonografia płuc. Warto rozważyć również jednoczasową ocenę kilku metod, dla osiągnięcia najbardziej korespondujących z rzeczywistością wyników.

5.3. Zatorowość płucna

Jedną z klinicznych manifestacji żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej jest zatorowość płucna (ZP), stanowiąca jeden z częstszych stanów zagrożenia życia w chorobach wewnętrznych. Diagnostyka oraz leczenie zatorowości płucnej zostało dokładnie opisane w wytycznych ESC (ang. *European Society of Cardiology*; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) stanowiących efekt wielu lat badań. Za złoty standard diagnostyki ZP uznaje się tomografię komputerową z kontrastem, lecz w sytuacjach, gdy jest ona niedostępna lub przeciwwskazana należy zastosować alternatywne techniki diagnostyczne, wśród których dominuje ultrasonografia. Podstawowym narzędziem ultrasonograficznym pozostaje z oczywistych względów echokardiografia, a także USG żył głębokich kończyn dolnych, lecz narzędziem posiadającym bardzo duży potencjał diagnostyczny jest również ultrasonografia płuc.

Obraz zatorowości płucnej w USG płuc jest charakterystyczny i obejmuje przede wszystkim klinowate konsolidacje z hiperechogennym echo centralnym oraz amputację przepływu na granicy zmiany w opcji kolorowego dopplera. Pomocniczymi kryteriami rozpoznania, lecz mniej specyficznymi są: obecność wolnego płynu w sąsiedztwie do konsolidacji oraz zespół śródmiąższowy. Skuteczność rozpoznania diagnostyki w ultrasonografii płuc jest bardzo wysoka, powiem według metaanaliz swoistość wynosi 83%, a czułość 85%. W związku z tym ultrasonografia płuc stanowi cenne narzędzie uzupełniające diagnostykę zatorowości płucnej, a także pozwalające na monitorowanie jej przebiegu. W licznych pracach opisano również, że zastosowanie w diagnostyce jednoczasowo USG płuc, echokardiografii oraz USG żył głębokich kończyn dolnych pozwala zwiększyć czułość i swoistość nawet do 92%.

USG płuc stanowi, wobec tego bardzo dobre narzędzie do diagnostyki i monitorowania zatorowości płucnej, pełniące funkcje uzupełniającą do tomografii komputerowej z kontrastem. Skuteczność badania będzie tym wyższa im, większe będzie doświadczenie badającego oraz im więcej różnych badań USG jest on w stanie zastosować i danego chorego [27-31].

5.4. Odma opłucnowa

Odma opłucnowa stanowi stan zagrożenia życia, wynikający z przedostania się wolnego powietrza do jamy opłucnej, powodującego ucisk płuca i zaburzenie wentylacji, a następnie hemodynamiki. Nie stanowi ona bezpośredniego obszaru zainteresowań kardiologa,

lecz jest możliwym powikłaniem podczas kardiologicznych interwencji inwazyjnych lub operacji kardiologicznych. Dzięki zastosowaniu ultrasonografii możliwe jest wysoce skuteczne zdiagnozowanie odmy oraz podjęcie dalszych decyzji co do uzupełniającej diagnostyki lub podjęcia interwencji. Kluczowym objawem ultrasonograficznym koniecznym do stwierdzenia odmy jest brak ruchu (ślizgania) opłucnej w trakcie oddychania. W opcji M-mode jest on brak ślizgania jest nazywany objawem „kodu paskowego” lub „stratosfery” co można opisać jako układające się poziome, równoległe do siebie linie na całej długości ekranu. Niezwykle istotne jest zwrócenie uwagi na obecność „*lung pulse*” nazywany „tętnieniem płuca”, czyli przenoszeniem uderzeń serca na płuca. Obecność *lung pulse* wyklucza odmę opłucnową i wymaga różnicowania z innymi jednostkami chorobowymi mogącymi w USG prowadzić do fałszywie dodatniego rozpoznania. Jednym z powszechnie znanych oraz popularnych objawów jest „*lung point*”, miejsce graniczne komory odmowej, pozwalające uzyskać charakterystyczny obraz w USG. Niestety nie będzie on widoczny w przypadku odmy płaszczowej oraz prężnej i zgodnie z obowiązującymi wytycznymi nie należy dążyć do jego uwidocznienia za wszelką cenę [32-36].

Ultrasonografia płuc stanowi dobrą alternatywę dla badań radiologicznych w diagnostyce odmy opłucnowej, nie tylko dzięki braku szkodliwości dla pacjenta, ale również wysokiej mobilności, dzięki której nie ma potrzeby transportu do zakładu diagnostyki obrazowej, co jest szczególnie istotne w przypadku ciężkiego stanu chorego.

5.5. Wolny płyn w jamie opłucnej

Jamy opłucnej stanowią obligatoryjny element USG płuc oraz fakultatywny dla echokardiografii. Obecność wolnego płynu w jamach opłucnych jest bardzo często powiązana z niewydolnością serca, która została opisana w podrozdziale 5.1, lecz może być też związana z innymi przyczynami jak chociażby z zapaleniem płuc, niewydolnością wątroby przewlekłą choroba nowotworową itd. Wolny płyn w jamie opłucnej może być przyczyną duszności u pacjenta, a także zaburzeń wentylacji czy nawet zaburzeń hemodynamicznych, stąd konieczność uwzględnienia takiej możliwości w diagnostyce różnicowej. Lokalizuje się on grawitacyjnie w dolnych partiach jam opłucnych i jest on bezechowy. W przypadku jego dużych ilości mogą być widoczne fragmenty niedodmowego płuca uciśniętego przez płyn i balotującego w płynie (tzw. „objaw meduzy”). Ponadto dzięki zastosowaniu USG można wykonać bezpieczną pleurocentezę, dzięki zmniejszeniu ryzyka nakłucia płuca, wątroby lub innych tkanek [37-39].

Oprócz skuteczności w samej diagnostyce wolnego płynu USG, pozwala na przeprowadzenie bezpiecznej interwencji terapeutycznej, co bez wątpienia należy do zalet tej metody.

6. Dyskusja

Współczesna kardiologia stanowi dziedzinę o wielkim potencjale rozwojowym, opierającą się na wysokiej jakości badaniach naukowych, wykorzystującej najnowsze leki oraz najbardziej zaawansowany sprzęt [1-3]. Jedną z najbardziej kojarzonych z kardiologią technik diagnostycznych jest bezdyskusyjnie echokardiografia, która do swojego opanowania wymaga szerokiej wiedzy teoretycznej oraz długiego treningu. Jest ona techniką wysoce wystandaryzowaną, szczegółową oraz posiadającą duży potencjał diagnostyczny [13, 14]. Jako jej cenne uzupełnienie należy rozważyć ultrasonografie płuc, która pozwoli uzupełnić standardowe badanie ECHO i uzyskać pełny obraz klatki

piersi (w ujęciu tzw. płuco-serca), co jest uzasadnione wzajemnymi powiązaniem anatomiczno-fizjologicznymi obydwu narządów. Pomiędzy echokardiografią, a ultrasonografią płuc istnieje wiele różnic, które *de facto* uzupełniają się wzajemnie. Dla echokardiografisty dysponującego aparatem USG, nawet przy wykorzystaniu jedynie głowicy sektorowej, możliwe jest przeprowadzenie badania USG płuc. Sama krzywa nauki tego badania jest bardzo korzystna, bowiem już po stosunkowo krótkim treningu pozwala opanować podstawy wykonania i interpretacji, które już na tym etapie stanowią cenne uzupełnienie ECHO. Należy rozważyć konieczność uzupełnienia wyposażenia aparatu o dodatkowe głowice liniową i konweksową, które pozwalają rozszerzyć badanie płuc oraz pozwalają na bardzo dokładną (głowica liniowa) ocenę opłucnej, lecz nie jest to element niezbędny z punktu widzenia kardiologii [7, 8].

Najistotniejszymi elementami ultrasonografii płuc z punktu widzenia kardiologa, przede wszystkim ocena ilości płynu czy to w mięszu płuca, czy też wolnego płynu w jamach opłucnych. Gromadzenie się płynu w przestrzeniach śródmiąższowych płuc, a nawet w pęcherzykach jest niebezpieczne dla chorego i jest silnie związane z niewydolnością serca. Stanowi ona bardzo poważny problem w kardiologii wymagający intensywnego i wieloletniego leczenia. Dzięki USG płuc, poprzez analizę ilości linii B, możliwe staje się monitorowanie leczenia niewydolności serca zarówno w warunkach intensywnej hospitalizacji, jak i rutynowych kontroli ambulatoryjnych. Ocena wolnego płynu, lokalizującego przypadkowo, jest stanowisko szybkie i efektywne narzędzie, za pomocą którego można również oszacować jego objętość. W przypadku drenażu jamy opłucnej, dzięki kontroli ultrasonograficznej znacznie zwiększa się bezpieczeństwo całej procedury i wydajność w usuwaniu płynu [7-9, 13, 14].

Niezwykle niebezpieczną jednostką chorobową jest zatorowość płucna, która, mimo iż w większości przypadków może być z sukcesem diagnozowana w tomografii komputerowej z użyciem kontrastu, to w pewnych sytuacjach musi być diagnozowana metodami alternatywnymi. Ultrasonografia płuc pozwala na diagnozowanie zatorowości płucnej z wysoką skutecznością, a połączona z ECHO i USG żył głębokich kończyn dolnych pozwala osiągnąć efektywność zbliżoną do tomografii komputerowej. Dużą przewagą USG jest również monitorowanie leczenia, w praktycznie dowolnych interwałach czasowych bez ryzyka ekspozycji na promieniowanie jonizujące [29-31].

W przypadku kardiologicznych procedur inwazyjnych, gdzie występuje zwiększone ryzyko wystąpienia odmy opłucnowej, USG płuc pozwala praktycznie przyłózkowo postawić rozpoznanie takiego powikłania. Brak konieczności transportu chorego do zakładu radiologii, nie tylko poprawia jego komfort, ale przede wszystkim zmniejsza ryzyko związane z transportem, szczególnie biorąc pod uwagę profil pacjentów poddawanych takim interwencjom, wedle którego są oni w stanie ciężkim [34, 35].

7. Wnioski

Ultrasonografia płuc jest badaniem pozwalającym uzupełnić rutynowe badanie echokardiograficzne, a ponadto wnosi dużą wartość dodaną do ogólnej diagnostyki i monitorowania w kardiologii. Korzystna krzywa uczenia, brak specjalnych wymagań sprzętowych oraz wysoka korelacja między obrazem ultrasonograficznym, a klinicznych chorego, potwierdzana wieloma badaniami sprawia, że jest to bardzo cenne narzędzie, które z sukcesem może zostać implementowane w kardiologii.

Literatura

1. Setny M., Jankowski P., Kamiński K., Gąsior Z., Haberka M., Czarnecka D., Pająk A., Kozieł P., Szóstak-Janiak K., Sawicka E., Stachurska Z., Kosior D.A., *Secondary prevention of coronary heart disease in Poland: does sex matter? Results from the POLASPIRE survey*, Pol Arch Intern Med, 132(3), 2022, 16179.
2. Atkinson N.S., Bryant R.V., Dong Y., Maaser C., Kucharzik T., Maconi G., Asthana A.K., Blaivas M., Goudie A., Gilja O.H., Nolsøe C., Nürnberg D., Dietrich C.F., *WFUMB Position Paper. Learning Gastrointestinal Ultrasound: Theory and Practice*. Ultrasound, Med Biol, 42(12), 2016, s. 2732-2742.
3. Wu M., Awasthi N., Rad N.M., Pluim J.P.W., Lopata R.G.P., *Advanced Ultrasound and Photoacoustic Imaging in Cardiology*, Sensors (Basel), 21(23), 2021, 7947.
4. Youn Y.J., Lee J., *Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities*, Korean J Intern Med, 34(2), 2019, s. 269-283.
5. Dietrich C.F., *Lung ultrasound for ever*, Med Ultrason, 24(1), 2022, s. 5-6.
6. Verhoeff K., Mitchell J.R., *Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked*, Adv Physiol Educ, 41(3), 2017, s. 348-353.
7. Gopar-Nieto R., Alanís-Estrada G.P., Ronquillo-Ramírez D.E., Vargas-Estrada J.L., Arias-Mendoza A., Rojas-Velasco G., Araiza-Garaygordobil D., *Lung ultrasound in cardiology: realities and promises*, Arch Cardiol Mex, 89(4), 2019, s. 369-375.
8. Picano E., Scali M.C., Ciampi Q., Lichtenstein D., *Lung Ultrasound for the Cardiologist*, JACC Cardiovasc Imaging, 11(11), 2018, s. 1692-1705.
9. Pivetta E., Goffi A., Nazerian P., Castagno D., Tozzetti C., Tizzani P., Tizzani M., Porrino G., Ferreri E., Busso V., Morello F., Paglieri C., Masoero M., Cassine E., Bovaro F., Grifoni S., Maule M.M., Lupia E., Study Group on Lung Ultrasound from the Molinette and Careggi Hospitals, *Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial*, Eur J Heart Fail, 21(6), 2019, s. 754-766.
10. Stassen J., Bax J.J., *How to do lung ultrasound*, Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 23(4), 2022, s. 447-449.
11. Yuriditsky E., Horowitz J.M., Panebianco N.L., Sauthoff H., Saric M., *Lung Ultrasound Imaging: A Primer for Echocardiographers*, J Am Soc Echocardiogr, 34(12), 2021, s. 1231-1241.
12. Iwakura K., Onishi T., *A practical guide to the lung ultrasound for the assessment of congestive heart failure*, J Echocardiogr, 19(4), 2021, s. 195-204.
13. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afzalalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*, Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 16(3), 2015, s. 233-270.
14. Hahn R.T., Abraham T., Adams M.S., Bruce C.J., Glas K.E., Lang R.M., Reeves S.T., Shanewise J.S., Siu S.C., Stewart W., Picard M.H., *Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists*, J Am Soc Echocardiogr, 26(9), 2013, s. 921-964.
15. Mojoli F., Bouhemad B., Mongodi S., Lichtenstein D., *Lung Ultrasound for Critically Ill Patients*, Am J Respir Crit Care Med, 199(6), 2019, s. 701-714.
16. Sawasdiwipachai P., Thanasriphakdeekul S., Raksamani K., Vacharaksa K., Chaithiraphan V., *Learning curve for the acquisition of 20 standard two-dimensional images in advanced*

- perioperative transesophageal echocardiography: a prospective observational study*, BMC Med Educ, 22(1), 2022, s. 412.
17. Arnold M.J., Jonas C.E., Carter R.E., *Point-of-Care Ultrasonography*, Am Fam Physician, 101(5), 2020, s. 275-285.
 18. Demi L., Wolfram F., Klersy C., De Silvestri A., Ferretti V.V., Muller M., Miller D., Feletti F., Wehnicki M., Buda N., Skoczylas A., Pomiecko A., Damjanovic D., Olszewski R., Kirkpatrick A.W., Breitkreutz R., Mathis G., Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., Perrone T., *New International Guidelines and Consensus on the Use of Lung Ultrasound*, J Ultrasound Med, 42(2), 2023, s. 309-344.
 19. Blanco P.A., Cianciulli T.F., *Pulmonary Edema Assessed by Ultrasound: Impact in Cardiology and Intensive Care Practice*, Echocardiography, 33(5), 2016, s. 778-787.
 20. Rogers C., Bush N., *Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Medical Treatment Guidelines, and Nursing Management*, Nurs Clin North Am, 50(4), 2015, s. 787-799.
 21. Iwakura K., Onishi T., *A practical guide to the lung ultrasound for the assessment of congestive heart failure*, J Echocardiogr, 19(4), 2021, s. 195-204.
 22. Platz E., Merz A.A., Jhund P.S., Vazir A., Campbell R., McMurray J.J., *Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review*, Eur J Heart Fail, 19(9), 2017, s. 1154-1163.
 23. Lichtenstein D.A., *BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill*, Chest, 147(6), 2015, s. 1659-1670.
 24. Zoccali C., *Lung Ultrasound in the Management of Fluid Volume in Dialysis Patients: Potential Usefulness*, Semin Dial, 30(1), 2017, s. 6-9.
 25. Nair S., Sauthoff H., *Assessing Extravascular Lung Water With Ultrasound: A Tool to Individualize Fluid Management?*, J Intensive Care Med, 35(11), 2020, s. 1356-1362.
 26. Blum M., Ferrada P., *Ultrasound and Other Innovations for Fluid Management in the ICU*, Surg Clin North Am, 97(6), 2017, s. 1323-1337.
 27. Mathis G., *Thromboembolism in ultrasound: killing three birds with one stone*, Chest, 145(5), 2014, s. 931-932.
 28. Squizzato A., Rancan E., Dentali F., Bonzini M., Guasti L., Steidl L., Mathis G., Ageno W., *Diagnostic accuracy of lung ultrasound for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis*, J Thromb Haemost, 11(7), 2014, s. 1269-1278.
 29. Nazerian P., Vanni S., Volpicelli G., Gigli C., Zanobetti M., Bartolucci M., Ciavattone A., Lamorte A., Veltri A., Fabbri A., Grifoni S., *Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism*, Chest, 145(5), 2014, s. 950-957.
 30. Jiang L., Ma Y., Zhao C., Shen W., Feng X., Xu Y., Zhang M., *Role of Transthoracic Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis*, PLoS One, 10(6), 2015, e0129909.
 31. Volpicelli G., Vanni S., Becattini C., Sferrazza Papa G.F., Gigli C., Grifoni S., Nazerian P., *Prediction Rule for Diagnosis of Pulmonary Embolism Enhanced by Lung and Venous Ultrasound: Making Confusion or Increasing Efficiency?*, Acad Emerg Med, 24(4), 2017, s. 498-499.
 32. Sanchez R.M., Siiskonen T., Vano E., *Current status of diagnostic reference levels in interventional cardiology*, J Radiol Prot, 42(4), 2022.
 33. Crea F., *Challenges in interventional cardiology: embolic complications, cancer patients, and duration of antithrombotic therapy*, Eur Heart J, 42(10), 2021, s. 955-958.
 34. Tran J., Haussner W., Shah K., *Traumatic Pneumothorax: A Review of Current Diagnostic Practices And Evolving Management*, J Emerg Med, 61(5), 2021, s. 517-528.
 35. Hwang T.S., Yoon Y.M., Jung D.I., Yeon S.C., Lee H.C., *Usefulness of transthoracic lung ultrasound for the diagnosis of mild pneumothorax*, J Vet Sci, 19(5), 2018, s. 660-666.
 36. Volpicelli G., *Lung ultrasound for pneumothorax: elementary considerations*, Am J Emerg Med, 32(12), 2014, 1545.

37. Shao R.J., Du M.J., Xie J.T., *Use of lung ultrasound for the diagnosis and treatment of pleural effusion*, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 26(23), 2022, s. 8771-8776.
38. Steinmetz P., Oleskevich S., Dyachenko A., McCusker J., Lewis J., *Accuracy of Medical Students in Detecting Pleural Effusion Using Lung Ultrasound as an Adjunct to the Physical Examination*, J Ultrasound Med, 37(11), 2018, s. 2545-2552.
39. Lobo V., Weingrow D., Perera P., Williams S.R., Gharahbaghian L., *Thoracic ultrasonography*, Crit Care Clin, 30(1), 2014, s. 93-117.

Ultrasonografia płuc w kardiologii – możliwości i perspektywy

Streszczenie

Ultrasonografia jest techniką stosowaną w praktycznie każdej dziedzinie medycyny, w bardzo szerokim zakresie. W kardiologii od lat dominuje echokardiografia, która, mimo iż jest techniką trudną i wymagającą dużej wiedzy i doświadczenia to pozwala na uzyskanie wielu cennych informacji diagnostycznych. Ponadto jest wysoce wystandaryzowana, a jej użyteczność od lat jest potwierdzana w licznych badaniach naukowych. Technika wciąż nabierającą popularności, o dużym potencjale stanowi ultrasonografia płuc, która dzięki swojej specyfice potrafi uzupełnić typowe badanie echokardiograficzne o cenne informacje. Do możliwości zastosowania USG płuc w kardiologii, bez wątplenia należy ocena obrzęku płuc, wolnego płynu w jamach opłucnych, odmy opłucnowej lub zatorowości płucnej. We wszystkich wymienionych jednostkach, nie tylko stanowi cenne narzędzie do diagnostyki, ale również do nieinwazyjnego monitorowania. Ponadto stanowi cenne narzędzie do monitorowania nawodnienia pacjenta w trakcie prowadzenia intensywnej płynoterapii. Zalety ultrasonografii płuc w stosunku do echokardiografii to chociażby korzystna krzywa uczenia, brak wysokich wymagań sprzętowych na poziomie podstawowej oceny oraz łatwiejsze wykonanie. Możliwość uzupełnienia badania echokardiograficznego o ultrasonografię płuc bez wątplenia wniesie duża wartość dodaną w diagnostyce i monitorowaniu chorych hospitalizowanych na oddziale kardiologii lub konsultowanych w trybie ambulatoryjnym.

Słowa kluczowe: ultrasonografia płuc, echokardiografia, ultrasonografia, kardiologia

Lung ultrasound in cardiology – opportunities and prospects

Abstract

Ultrasound examination is a technique used in literally every field of medicine, in a very wide range. Cardiology has been dominated by echocardiography for years, which, despite being a difficult technique that requires extensive knowledge and experience, allows for obtaining a lot of valuable diagnostic information. In addition, it is highly standardized and its usefulness has been confirmed in numerous scientific studies for years. Lung ultrasound is a technique that is still gaining popularity and has great potential. Thanks to its specificity, it can supplement a typical echocardiographic examination with valuable information. The possibility of using lung US in cardiology undoubtedly includes the assessment of pulmonary oedema, free fluid in the pleural cavities, pneumothorax or pulmonary embolism. In all these units, it is not only a valuable tool for diagnosis, but also for non-invasive monitoring. In addition, it is a valuable tool for monitoring patient hydration during intensive fluid therapy. Advantages of lung ultrasound over echocardiography include a favourable learning curve, lack of high equipment requirements at the level of basic assessment and easier performance. The possibility of supplementing the echocardiographic examination with lung ultrasound will undoubtedly bring great added value in the diagnosis and monitoring of patients hospitalized in the cardiology department or consulted on an outpatient basis.

Keywords: lung ultrasound, echocardiography, ultrasound, cardiology

***Peer teaching* w ultrasonografii płuc dla studentów – badanie pilotażowe**

1. Wstęp

Współczesna medycyna opiera się na idei EBM (ang. *Evidence Based Medicine*; medycyna oparta na dowodach), wedle której o skuteczności danej terapii, procedury, metody itd. decydują badania naukowe prowadzone w transparentny sposób, poparte rozbudowaną analizą statystyczną [1]. W wyniku następującego podejścia możliwe jest uzyskanie wartościowych dowodów potwierdzających skuteczność danej tezy oraz w efekcie uzyskać poprawę wyników leczenia przedkładającą się na wydłużenie długości życia w dobrej jakości, stanowiącej cel nadrzędny EBM [2]. Metodologia badań naukowych jest bardzo złożona i opiera się na wielu wytycznych, w celu osiągnięcia godnych zaufania i powtarzalnych wyników [3]. Jedną z gałęzi medycyny zyskującą w ostatnich latach coraz większą popularność jest dydaktyka [4]. Można to zaobserwować chociażby przez wzrost ilości publikacji naukowych traktujących o tej dziedzinie, opisujące nowe metody prowadzenia zajęć, form szkolenia itp. wraz ze statystyczną oceną skuteczności oraz szeroko pojętej wartości dodanej [5]. Potrzeba efektywnego kształcenia studentów wynika z faktu niezwykle dynamicznego rozwoju medycyny, wedle którego konieczne jest opanowania coraz to większych ilości materiału oraz nieustannie rosnących oczekiwań stawianych wobec ochrony zdrowia [6]. Niezwykle ważne jest efektywne prowadzenie kształcenia praktycznego opartego zarówno na bezpośrednim kontakcie z pacjentem, jak i na zajęciach prowadzonych w formie symulacji medycznych [7]. Bez wątpienia podstawą szkolenia przyszłego lekarza są zajęcia „przy łóżku chorego” i słusznie zwiększa się ich ilość w kolejnych nowelizacjach programu kształcenia. Kontakt z człowiekiem jest najwyższą formą kształcenia, pozwalającą zdobywać doświadczenia w warunkach 100% wierności. Możliwość badania podmiotowego i przedmiotowego może być zazwyczaj bez większych przeszkód być praktykowana za zgodą chorego, tak nauka procedur inwazyjnych jest zdecydowanie bardziej kręta [8]. Z pomocą przychodzą treneràzy treningowe dedykowane do praktycznej nauki wykonania różnego rodzaju procedur. Dzięki tworzeniu centrów symulacji medycznej, możliwe stało się tworzenie całych scenariuszy ćwiczeń dla studentów, obejmujących również sytuacje i procedury, do których na obecnym etapie kształcenia najprawdopodobniej nie zostaliby dopuszczeni w szpitalu [9].

Do umiejętności koniecznych do nabycia przez studenta w trakcie studiów medycznych coraz częściej zaczynają być zaliczane podstawy ultrasonografii [10]. Jest to związane ze znaczną popularyzacją tej techniki w świecie medycznym, a także wzrostem dostępu do aparatów ultrasonograficznych [11].

2. Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest zaproponowanie rozwiązań związanych z nauczaniem ultrasonografii płuc wśród studentów uczelni medycznych wraz z zebraniem danych związanych z obecnymi formami kształcenia ultrasonograficznego oraz dalszymi perspektywami.

¹ rafalraj1998@gmail.com, Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski, <http://im.wmnoz.uni.opole.pl/>.

3. Metody

Praca składa się z przeglądu literatury medycznej oraz innych danych źródłowych dotyczących nauczania ultrasonografii wśród studentów, ze szczególnym uwzględnieniem *peer teaching* u oraz ultrasonografii płuc. Ponadto opisano przeprowadzone przez autora pilotażowe szkolenie z ultrasonografii płuc wraz z ewaluacją jego wyników.

4. Nauczanie ultrasonografii w trakcie studiów – założenia kontra realia

Nauka podstaw ultrasonografii ma miejsce na obowiązkowych zajęciach z diagnostyki obrazowej/radiologii, podczas której studenci są zobowiązani do poznania podstaw fizycznych USG, obrazów anatomicznych i patologicznych wybranych regionów, a także umiejętności podstawowej interpretacji opisu ultrasonograficznego. Ponadto elementy ultrasonografii są przytaczane przy okazji zajęć klinicznych z przedmiotów internistycznych, pediatrycznych czy chirurgicznych, na których to są omawiane ultrasonograficzne obrazy różnych patologii. Coraz częściej studenci mają możliwość własnoręcznie wykonać badanie ultrasonograficzne przy okazji zajęć z diagnostyki obrazowej praktykując wzajemnie na sobie bądź okazjonalnie podczas zajęć klinicznych [12].

W praktyce realizacja zajęć z ultrasonografii różni się od siebie na poszczególnych uczelniach. Nauczanie podstaw teoretycznych zdecydowanie dominuje nad praktyczną nauką wykonania tego badania. Przyczyn takiego stanu jest wiele, a należą do nich chociażby niedobór aparatów USG na uczelni, zbyt liczne grupy studenckie w wyniku czego czas pojedynczego studenta czy aparacie jest skrócony, przeładownie programu nauczania, którego realizacja uniemożliwia ugruntowanie wcześniejszej wiedzy, a także brak efektywnych metod samego treningu [13].

Opisane powyżej problemy nie dotyczą konkretnych uczelni, lecz są zbiorem najczęściej dylematów dydaktycznych. Plan prowadzenia zajęć oraz ich przebieg jest silnie uzależniony od wizji uczelni i prowadzącego w związku z tym wartość dodana może być bardzo zróżnicowana. Niemniej znajomość problemów dydaktycznych może przyczynić się do opracowania stosownych odpowiedzi na nie w postaci nowych metod nauczania czy nawet podjęcia próby zmiany obowiązującego materiału [14].

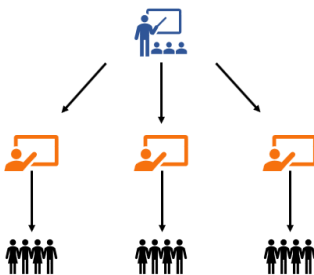
5. *Peer teaching*

Peer teaching (*peer tutoring; peer learning*) tłumaczone z języka angielskiego jako „nauczanie rówieśnicze” jest nową formą kształcenia, która zaczyna być implementowana do nauczania studentów. Pierwszą publikację, która stanowiła podwaliny pod *peer teaching* stanowi praca Klopfer’a W.G. z 1957 [15], w której to w trakcie swoich badań porównywał on jakość wyników kształcenia studentów ocenianych wedle uniwersyteckich arkuszy standaryzacyjnych, a także studentów, którzy przechodzi wzajemną ocenę. Klopfer zauważył, że grupa studentów, która była poddawana wzajemnej ocenie osiągnęła finalnie wyższe wyniki od grupy poddawanej jedynie standardowej ewaluacji uniwersyteckiej. Jak można zauważyć pierwsze podejście do tego zagadnienia opierało się na wzajemnej ocenie, a nie *stricte* nauczaniu, lecz mimo to doprowadziło do uzyskania zaskakujących, szczególnie jak na ówczesne czasy wyników.

Do końca XX w. nauczanie rówieśnicze wśród studentów nie zyskało popularności w medycynie o czym świadczy niewielka ilość doniesień z tego zakresu. Nastąpiła jednak widoczna zmiana formy tej metody z oceniania na nauczanie. Za początek *peer teaching* w ultrasonografii należy przyjąć pracę Knoke M. i wsp. [16], która była dużym rando-

mizowanym badaniem kontrolnym porównującą skuteczność nauczania wybranych elementów obejmujących podstawy ultrasonografii układu mięśniowo-szkieletowego w grupie nauczanej przez lekarzy specjalistów wykonujących to badanie oraz w drugiej, gdzie w rolę wykładowców wcielili się wybrani studenci poddani przeszkoleniu teoretycznemu oraz praktycznemu z tego zakresu. Grupa studentów-nauczycieli została poddana 30 min szkoleniu teoretycznemu oraz tygodniowemu praktycznemu. Główna część eksperymentu kończyła się testem teoretycznym oraz oceną umiejętności praktycznych, a także badaniu ankietowemu. Na podstawie wyników testów teoretycznego oraz praktycznego wykazano, że nie ma statystycznie istotnej różnicy w wynikach pomiędzy obydwoma grupami, a ponadto studenci-nauczyciele uzyskali wyższe wyniki. W ankiecie wykazano, że studenci nauczani przez profesjonalnych ultrasonografistów zdecydowanie wyżej oceniali profesjonalizm i kompetencję w stosunku do wyników ankiety wśród studentów-nauczycieli. Wyniki przytoczonego badania okazały się niezwykle obiecujące bowiem wykazały, że nauczanie podstaw danego badania ultrasonograficznego może być podobnie efektywnie przeprowadzone przez odpowiednio przygotowanego studenta. Kwestia związana z doświadczeniem i kompetencjami, która przeważa na korzyść specjalistów, jest oczywista, bowiem trudno porównywać wieloletnie doświadczenie z tygodniowym przeszkoleniem. Dalsze badania w tym zakresie dowiodły, że w miarę czasu szkolenia studentów-nauczycieli udaje się osiągnąć coraz wyższą skuteczność nauczania, wraz z rosnącą oceną profesjonalizmu. Obecnie nauczanie rówieśnicze wśród studentów staje się coraz bardziej popularne na świecie o czym świadczy rosnąca liczba badań z tego zakresu oraz różnego rodzaju inicjatywy edukacyjno-rozwojowe organizowane przez uczelnie wyższe lub niezależne podmioty [17-19].

Cały proces związany z *peer teaching* można podzielić według wzorca na kilka etapów. Pierwszym jest wyselekcjonowanie studentów posiadających wcześniejsze doświadczenia w ultrasonografii lub wykazujących najlepsze wyniki edukacyjne z tego zakresu. Zebrana grupa jest poddawana intensywnemu kursowi teoretycznemu oraz praktycznemu przez ekspertów z danej dziedziny USG, by następnie móc przekazywać pozyskaną wiedzę dalej i sumarycznie rozszerzać grono osób posiadających podstawy wiedzy z danej dziedziny [20]. Proces został graficznie przedstawiony na schemacie 1.



Schemat 1. Ciąg nauczania zgodnie z założeniami peer teaching. Niebieski piktogram – specjalista ultrasonografii; pomarańczowy piktogram – wyselekcjonowani studenci pełniący rolę nauczycieli; czarny piktogram – studenci nauczani przez studentów-nauczycieli. Opracowanie własne na podstawie [18]

6. Praca badawcza

6.1. Grupa badawcza

Badania obejmowały szkolenie chętnych studentów (100% studentów odbywających praktyki wyraziło chęć wzięcia udziału w szkoleniu) odbywających obowiązkowe, wakacyjne praktyki studenckie na oddziale chorób wewnętrznych. Dokładny podział zaprezentowano w tabeli 1.

Tabela 1. Grupa badawcza z podziałem na lata z uwzględnieniem znajomości ultrasonografii

| Rok studiów | Liczba studentów | Znajomość ultrasonografii |
|-------------|------------------|---|
| I | 10 | Niska |
| II | 7 | Niska |
| III | 3 | Elementy poznane w trakcie zajęć z radiologii |
| | $\Sigma = 20$ | |

Źródło: Opracowanie własne.

Studenci III roku w trakcie praktyk wakacyjnych posiadali zaliczony przedmiot „Radiologia” w ramach, którego poznawali podstawy ultrasonografii.

6.2. Program szkolenia

Na potrzeby szkolenia opracowano autorski program nauczania obejmujący niezbędne podstawy teoretyczne badania, naukę wykonania praktycznego oraz trening praktyczny. Jedna grupa szkoleniowa jednocześnie składała się z 3-5 studentów, a jedna jednostka szkoleniowa obejmowała 2-3 h nauki teoretycznej lub praktycznej. W sumie każdy ze studentów wziął udział w 5-6 jednostkach szkoleniowych. Dokładny program szkolenia został przedstawiony w tabeli 2. Każde spotkanie rozpoczynało się krótkim omówieniem planu ćwiczeń, natomiast kończyło się podsumowaniem przez każdego z uczestników treści, których się nauczył po danej jednostce szkoleniowej lub co nauczył się robić lepiej lub jakie są jego przemyślenia odnośnie jednostki ćwiczeniowej.

Tabela 2. Ramowy program szkolenia opracowany na potrzeby badania (w przeliczeniu na jedną grupę szkoleniową)

| Etap | Tematyka | Czas |
|-------------------------|---|------|
| Teoria | Podstawy obsługi aparatu USG Podstawy fizyczne USG płuc Podstawowa nomenklatura w USG płuc | 1 h |
| | Podstawowe jednostki chorobowe diagnozowane w USG płuc Zapalenie płuc Zatorowość płucna Odma opłucnowa Płyn w jamie opłucnej Obrzęk płuc | 1 h |
| Praktyka | Nauka praktycznego wykonania USG płuc tzw. <i>step by step</i> | 2 h |
| | Trening praktyczny w standardowych warunkach* | 4 h |
| | Trening praktyczny w warunkach nietypowych** | 4 h |
| Zastosowanie praktyczne | Rozwiązywanie przypadków na podstawie przygotowanych filmów z badań ultrasonograficznych płuc z dokładnym omówieniem objawów, wykonania itp. | 1 h |

| | | |
|--|--|-----|
| Egzamin*** | Część teoretyczna 3 losowe pytania z bazy pytań; Część praktyczna Obserwacja wykonania badania praktycznego 3 pytania dotyczące obrazu widocznego na ekranie | 2 h |
| Ewaluacja | Wspólna ocena całego szkolenia w formie konwersatorium | 1 h |
| Podsumowanie: Teoria 2h ±0,5 h Praktyka 10h ±1,5 h Zastosowanie praktyczne 1 h Egzamin* 2 h Ewaluacja 1 h $\Sigma = 16h \pm 2 h$ | | |

Źródło: Opracowanie własne. * – badanie wykonywane od prawej strony, twarzą do pacjenta; ** – badanie wykonywane od strony innej niż z prawej strony twarzą do pacjenta; *** – szczegóły opisane w podrozdziale

6.3. Etap – teoria

Całe szkolenie odbywało się przy ciągłym dostępie do aparatu ultrasonograficznego i wszelkie zagadnienia teoretyczne były omawiane z jego użyciem. Ponadto szkolenie było wzbogacone o materiały interaktywne obejmujące filmy z badań ultrasonograficznych płuc. Dokładny opis wszystkich zagadnień omawianych w tym etapie został zebrany i opisany w tabeli 3.

Tabela 3. Szczegółowy zakres materiału teoretycznego

| Obszar | Szczegółowe zagadnienia |
|------------------------------|---|
| Podstawy obsługi aparatu USG | Włączenie/wyłączenie aparatu Przygotowanie aparatu do badania płuc Funkcje dopplera kolorowego, dopplera mocy Zatrzymywanie obrazu, przesuwanie, dokonywanie pomiarów Drukowanie Przełączanie głowic |
| Podstawy fizyczne USG płuc | Podstawy działania aparatu USG Podstawy fizyki ultradźwięków Zachowanie ultradźwięków w powietrzu i na granicy faz |
| Podstawowa nomenklatura | Linie A Linie B Linie C Linie Z Linie I Konsolidacja Objaw ślizgania Objaw brzegu morskiego Objaw stratosfery Objaw nietoperza Objaw amputacji przepływu Wolny płuc Bronchogram |

| | |
|---|--|
| Podstawowe jednostki chorobowe w USG płuc | Zapalenie płuc Kryteria rozpoznania Monitorowanie Ewolucja zmian Zatorowość płucna Kryteria rozpoznania Monitorowanie Ewolucja zmian Odma opłucnowa Kryteria rozpoznania Omówienie najczęstszych pułapek diagnostycznych Płyn w jamie opłucnej Kryteria rozpoznania Monitorowanie Sposoby szacowania jego ilości Obrzęk płuc Kryteria rozpoznania Monitorowanie |
|---|--|

Źródło: Opracowanie własne

6.4. Etap – praktyka

Podczas całego cyklu szkoleniowego szczególnie nacisk był kładziony na trening praktyczny przy aparacie, przy ciągłej obecności prowadzącego szkolenie. Studenci ćwiczyli wykonanie pełnego badania klatki piersiowej zgodnie ze schematem opisanym w tabeli 4.

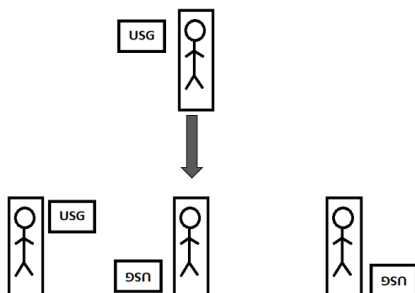
Tabela 4. Opis wykonania badania USG płuc

| Schemat wykonania przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc | |
|---|---|
| 1. | Pacjent znajduje się w pozycji leżącej. Przygotowanie aparatu do badania wybór głowicy konweksowej, wyłączenie programów ulepszających jakość obrazu (należy zwrócić uwagę na możliwość automatycznego włączenia ulepszaczy obrazu w trakcie zmian głowicy). |
| 2. | Przyłożenie głowicy konweksowej do najwyższego punktu klatki piersiowej (zazwyczaj II-III przestrzeń międzyżebrowa, pomiędzy linią środkowo-obojęczykową, a przymostkową). Przyłożenie prostopadłe do przestrzeni międzyżebrowej – badanie ślizgania opłucnej. |
| 3. | Przyłożenie głowicy konweksowej równoległe do I przestrzeni międzyżebrowej w linii mostkowej i skanowanie klatki piersiowej poprzez przesuwanie głowicy w dół do kolejnych przestrzeni międzyżebrowych, aż do końca klatki piersiowej. Ta sama procedura w kolejnych liniach (przymostkowej, środkowo-obojęczykowej, pachowej przedniej, pachowej środkowej)*. W trakcie badanie należy tak rotować głowicę by była ona równoległa do przestrzeni międzyżebrowej. |
| 4. | Wykonanie kroków 2 i 3 dla drugiej strony klatki piersiowej płuca. |
| 5. | Zmiana głowicy na liniową, ponowienie kroków 2-4. |
| 6. | Pacjent w pozycji siedzącej tyłem do badającego. Wybór głowicy konweksowej. |
| 7. | Przyłożenie głowicy do I przestrzeni międzyżebrowej w linii przykręgosłupowej i skanowanie, aż do końca klatki piersiowej, następnie w liniach łopatkowej i pachowej tylnej. |
| 8. | Wykonanie kroku 7 dla drugiej strony klatki piersiowej. |
| 9. | Przyłożenie głowicy powyżej obojęczyka i skanowanie sklepków płuca. |
| 10. | Zmiana głowicy na liniową i powtórzenie kroków 7-9. |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [21-23] * – w zależności od anatomii badanego może okazać się konieczne wykonanie dodatkowych skanów

Badanie praktyczne studenci wykonywali na sobie nawzajem w ustalonej w grupie kolejności. Pierwsze ćwiczenia praktyczne przebiegały w formule *hand-guided*, czyli w razie potrzeby prowadzący kierował ręką uczącego się, w celu opanowania prawidłowych ruchów i projekcji. Poprzez kolejne jednostki szkoleniowe studenci ćwiczyli

umiejętność wykonania badania pod kontrolą prowadzącego, korygującego ewentualnie błędy. Po opanowaniu wykonania prowadzono trening w nietypowych orientacjach aparatu do pacjenta (schemat 2), w celu treningu koordynacji obydwu rąk, rozumienia korelacji obrazu na ekranie aparatu z okolicą pacjenta oraz rozwijania rozumienia anatomii ultrasonograficznej.



Schemat 2. Orientacje aparatu USG względem pacjenta w trakcie prowadzonego szkolenia. Położenie klasyczne (powyżej szarej strzałki) – aparat USG po prawej, badanie wykonywane twarzą do pacjenta. Położenia nietypowe (poniżej strzałki) różne wariacje położenia aparatu względem pacjent oraz pozycji wykonania badania. Źródło: Opracowanie własne

6.5. Etap – zastosowanie praktyczne

Po przeszkoleniu teoretycznym oraz praktycznym w grupie szkoleniowej była prowadzona analiza przygotowanych przypadków w oparciu o filmy z badań ultrasonograficznych płuc w formie konwersatoryjnej. Celem tego etapu było praktyczne zastosowanie zdobytej wiedzy oraz jej utrwalenie wraz z umówieniem sonomorfologii zmian anatomicznych i patologicznych widocznych na filmie. Opisy analizowanych przypadków zebrano w tabeli 5.

Tabela 5. Opisy analizowanych przypadków

| Patologia | Opis zmian widocznych na filmie | Komentarz |
|-------------------|--|---|
| Zapalenie płuc | Film 1. Znacznych rozmiarów konsolidacja z widocznym bronchogramem dynamicznym Film 2. Nałożenie bramki kolorowego dopplera z widocznym „drzewkowatym przepływem” | Klasyczny obraz zapalenia płuc |
| Zapalenie płuc | Film 1. Niewielkich rozmiarów konsolidacja (na pokazanym przypadku w stadium zejściowym). Widoczna niewielka ilość wolnego płynu nad konsolidacją Film 2. Nałożenie bramki dopplerowskiej dopplera kolorowego, lecz przepływu nie udaje się uwidocznic | Zapalenie płuc trudne do rozpoznania, w opisanym przypadku w stadium zejściowym |
| Zatorowość płucna | Film 1. Klinowata konsolidacja o najdłuższym wymiarze 4 cm z widocznym hiperechogennym echo centralnym Film 2. Klinowata konsolidacja o najdłuższym wymiarze 1 cm bez wyraźnie widocznego echo centralnego Film 3. Nałożenie bramki dopplera kolorowego na konsolidację z filmu 1 z widoczną amputacją przepływu na granicy płuca i konsolidacji | Klasyczny obraz zatorowości płucnej |
| Odma opłucnowa | Film 1. Na filmie brak objawu ślizgania Film 2. Włączenie funkcji M-mode, widoczny objaw kodu kreskowego | Klasyczny obraz odmy opłucnowej |

| | | |
|------------------------------|---|--|
| Obrzęk płuc | Film 1. Dolne partie płuca prawego widoczne liczne linie B częściowo zlewające się ze sobą Film 2. Dolne partie płuca lewego widoczne liczne linie B nie zlewające się ze sobą Film 3. Serce w projekcji koniuszkowej 4 jamowej, z widoczną obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF ok. 30%) | Klasyczny obraz obrzęku płuc na tle niewydolności serca |
| Wolny płyn w jamie opłucznej | Film 1. Wolny płyn w jamie opłucznej z widocznym uciśniętym fragmentem płuca (konsolidacja z ucisku) | Klasyczny obraz wolnego płynu w opłucznej (z dodatkowo widocznym niedodmowym płucem) |

Źródło: Opracowanie własne

6.6. Etap – egzamin

6.6.1. Egzamin – część teoretyczna

Każdy ze studentów podchodził do egzaminu indywidualnie i w części teoretycznej losował 3 pytania z autorskiej bazy pytań (tab. 6), na które udzielał ustnej odpowiedzi. Pozytywne zaliczenie tej części wymagało udzielenia prawidłowej odpowiedzi na przynajmniej 2 pytania.

Tabela 6. Baza pytań obowiązujących na egzaminie ustnym wraz z przykładowym wariantem prawidłowej odpowiedzi

| Lp. | Pytanie | Przykładowa odpowiedź |
|-----|--|--|
| 1 | Jakimi głowicami można wykonać USG płuc? | Konweksowa, liniowa, sektorowa (w praktyce każdą) |
| 2 | Co rośnie wraz ze wzrostem częstotliwości ultradźwięku, a co maleje? | Rośnie rozdzielczość/jakość obrazu; maleje głębokość penetracji/obrazu |
| 3 | Czy prawidłowo widoczne płuco jest widoczne w USG? | Nie |
| 4 | Ocena płuc za pomocą artefaktów to ocena pośrednia czy bezpośrednia? | Pośrednia |
| 5 | O czym świadczą linie A? | O obecności powietrza w płucu lub jamie opłucznej |
| 6 | Które artefakty pionowe nie mają obecnie znaczenia diagnostycznego | Linie Z, Linie I |
| 7 | Co to jest objaw brzegu morskiego? | Objaw wynikający z prawidłowego ruchu opłucznej w opcji M-mode |
| 8 | Czym różnią się od siebie Linie B od Linii Z od Linii I | Linie B bieżą do dołu ekranu, Linie Z kończą się w połowie ekranu, Linie I mają do 2 cm długości |
| 9 | Czym są linie B? | Patologicznym artefaktem świadczącym o obecności płynu w płucu (miąższu lub pęcherzykach) |
| 10 | Czym jest konsolidacja? | Fragment niedodmowego (całkowicie lub częściowo) płuca |
| 11 | Jaką echogeniczność posiada wolny płyn? | Bezechowy ew. hipoechogeniczny |
| 12 | Jakie są kryteria rozpoznania odmy opłucznej? | Brak ślizgania opłucznej (objaw kodu paskowego/stratosfery); brak tętnienia płuca; brak artefaktów pionowych |
| 13 | Jakie są kryteria rozpoznania zatorowości płucznej? | Najczęściej klinowata konsolidacja z widocznym hiperechogenicznym echo centralnym; amputacja przepływu w opcji dopplera; (ew. wolny płyn lokalnie do konsolidacji; zespół śródmiąższowy) |

| | | |
|----|---|---|
| 14 | Jakie są najpopularniejsze kryteria rozpoznania zapalenia płuc? | Konsolidacja; bronchogram dynamiczny, drzewkowate unaczynienia, wolny płyn lokalnie lub przypadkowo |
| 15 | Jakie są kryteria rozpoznania obrzęku płuc | Liczne linie B z dystrybucją grawitacyjną w obydwu płucach |

Źródło: Opracowanie własne.

6.6.2. Egzamin – część praktyczna

W części praktycznej student wykonywał pełne przezklatkowe badanie ultrasonograficzne płuc, w trakcie którego oceniano różne elementy prawidłowo wykonanego badania. Ponadto w trakcie badania otrzymywał 3 losowe pytania o wybrane struktury widoczne w danym momencie na ekranie wraz z oceną prawidłowo stosowanej nomenklatury. Zaliczenie części praktycznej wymagało uzyskania min. 9 punktów. Kryteria oceny zamieszczono w tabeli 7.

Tabela 7. Kryteria oceny egzaminu praktycznego

| Element oceny | Punktacja |
|---|---------------|
| Ustawienie aparatu i głowicy | 0-1-2 |
| Wykluczenie odmy opłucnej | 0-1 |
| Skanowanie powierzchni przednio-bocznej klatki piersiowej | 0-2 |
| Skanowanie powierzchni tylnej klatki piersiowej | 0-1 |
| Prawidłowe projekcje | 0-1 |
| Badanie osklepków płuca | 0-1 |
| Odpowiedź na pytania dotyczące obrazowanych struktur | 0-1-2-3 |
| Ogólne wykonanie badania | 0-1 |
| | $\Sigma = 12$ |

Źródło: Opracowanie własne.

6.7. Ewaluacja

Cykl szkoleniowy kończył się podsumowaniem w formie konwersatoryjnej, podczas którego każdy uczestnik dzielił się z grupą swoimi przemyśleniami na następujące pytania:

- Co wyniosłem z tego szkolenia? / Czego się nauczyłem?
- Nad czym powinienem pracować?
- Czy w praktyce klinicznej byłbym gotowy praktycznie wykorzystać zdobytą wiedzę? (Jeśli nie to dlaczego?)
- Jak oceniam tego typu formę zajęć?
- W czym zajęcia prowadzone przez studenta-nauczyciela są lepsze od tradycyjnej formy?
- W czym zajęcia prowadzone przez studenta-nauczyciela są gorsze od tradycyjnej formy?

7. Wyniki

Po trzeciej jednostce szkoleniowej 80% studentów (16/20) opanowało podstawy teoretyczne i praktyczne badania, podczas gdy na ostatnim spotkaniu liczba ta wzrosła do 100% (20/20).

Egzamin teoretyczny został zaliczony przez 100% studentów, z czego 90% (18/20) odpowiedziało poprawnie na wszystkie pytania.

Tabela 8. Wyniki egzaminu teoretycznego

| Liczba prawidłowych odpowiedzi | Liczba studentów, którzy uzyskali dany wynik | % |
|--------------------------------|--|-----|
| 3 | 18 | 90% |
| 2 | 2 | 10% |
| 1 | 0 | 0% |
| 0 | 0 | 0% |

Źródło: Opracowanie własne. Próg zaliczenia – pogrubiona linia.

Pytaniami, na które studenci nie udzielili poprawnych odpowiedzi były:

- Ocena płuc za pomocą artefaktów to ocena pośrednia czy bezpośrednia?
- Co rośnie wraz ze wzrostem częstotliwości ultradźwięku, a co maleje?

Egzamin praktyczny został zaliczony przez 100% studentów, z czego 70% (14/20) uzyskało maksymalny wynik 12 pkt, 20% (4/20) zdobyło wynik 11 pkt, a 10% (2/20) uzyskało wynik 10 pkt. Rozkład został przedstawiony w tabeli 9.

Tabela 9. Wyniki egzaminu praktycznego

| Liczba punktów | Liczba studentów, którzy uzyskali dany wynik | % |
|----------------|--|-----|
| 12 | 14 | 70% |
| 11 | 4 | 20% |
| 10 | 2 | 10% |
| 9 | 0 | 0% |
| ≤8 | 0 | 0% |

Źródło: Opracowanie własne. Próg zaliczenia – pogrubiona linia.

Straty punktów w egzaminie praktycznym w odniesieniu do poszczególnych kryteriów opracowano w tabeli 10. Najczęstszym błędem okazało się nieprawidłowe ustawienie aparatu, polegające na niewyłączeniu programów ulepszających obraz. Do wspomnianego błędu najczęściej dochodzi przy zmianie głowic, gdy następowało automatyczne resetowanie aparatu i powrót do ustawień początkowych.

Tabela 10. Rozkład strat punktów w oparciu o kryteria oceny

| Kryterium | Liczba studentów, którzy nie uzyskali maksymalnej liczby punktów |
|--|--|
| Ustawienie głowicy i aparatu | 5 |
| Badanie osklepków płuca | 2 |
| Odpowiedź na pytania dotyczące obrazowanych struktur | 1 (nieprawidłowa odpowiedź na jedno pytanie) |

Źródło: Opracowanie własne.

W trakcie oceny końcowej całego cyklu szkolenia studenci pozytywnie oceniali swoją zdobytą wiedzę i 95% (19/20) przyznało, że w razie potrzeby wykorzystaliby ultrasonografię płuc w praktyce. Uczestnik, który miał odmienne zdanie w swojej subiektywnej ocenie, nie czując się na tyle pewny swoich umiejętności, aby zastosować to narzędzie w praktyce, lecz wykazuje dalszą chęć szkolenia w tym zakresie. Wszyscy studenci przyznali, że w ich ocenie konieczny jest dalszy trening w zakresie ultrasonografii płuc oraz nabycie doświadczenia praktycznego w trakcie badań pacjentów prezentujących

różne schorzenia. Do zalet *peer teaching* 'u zaliczali: brak bariery student-wykładowca, lepsze zrozumienie studenckich potrzeb w nauczaniu oraz bardziej przystępną formę nauczania. Poproszeni, nie potrafili wskazać konkretnych wad tej formy nauczania. Zwrócili natomiast uwagę na brak rutynowej możliwości praktyki USG w trakcie przebiegu studiów oraz na zbyt małą liczbę godzin dydaktycznych przeznaczonych na jego naukę.

8. Dyskusja

Dynamiczny rozwój medycyny nie ominął takiej gałęzi jak dydaktyka, która w ciągu ostatnich lat zaczyna nabierać coraz większego znaczenia. Konieczność efektywnego nauczania studentów jest odpowiedzią na szybko zmieniające się wytyczne oraz nieustannie poszerzający się zakres wiedzy koniecznej do opanowania [24]. Coraz częściej spotyka się dążenia różnych uczelni do standaryzacji kształcenia poprzez coroczne lub co semestralne ewaluacje wyników egzaminów teoretycznych. Kształcenie praktyczne, mimo iż stanowi nieodłączny element studiów lekarskich, to przez całe dziesięciolecia było oceniane subiektywnie przez prowadzącego lub kierownika przedmiotu. Obecnie prowadzi się obiektywną ocenę wykonania danych umiejętności lekarskich, koniecznych w przyszłej pracy, na podstawie ustalonych kryteriów i procedur. Cały wysiłek ma na celu jak najlepsze przygotowanie młodych adeptów sztuki lekarskiej nie tylko do pracy klinicznej, ale również badawczej i dydaktycznej na najwyższym światowym poziomie [25].

W opisanym procesie kształcenia i jego ewaluacji często pomija się tak kluczowe dla medycyny zagadnienie jakim jest praktyczna ultrasonografia, która już dzisiaj staje nowym, wszechobecnym standardem w medycynie, nazywanym metaforycznie „stetoskopem XXI w.” [26]. Program kształcenia z zakresu ultrasonografii jest ramowo opracowany przez państwową jednostkę nadzorującą jego proces, lecz posiada pewną formę swobodnej implementacji na każdej uczelni. Nie sposób wymienić i opisać programy nauczania USG na każdej uczelni z osobna, a tym bardziej opisać jego formę praktycznej realizacji, w związku z tym podejmowane są pewne ogólne problemy, z którymi muszą się borykać [27]. Bardzo poważnym problemem jest niedostateczna ilość aparatów USG w stosunku do ilości studentów, co prowadzi do skrócenia czasu pracy pojedynczego studenta „z głowicą” i pozwala co najwyżej zapoznać się z ogólnym zarysem badania ultrasonograficznego. Kolejnym problemem powiązanim z pierwszym, jest liczba studentów w pojedynczej grupie ćwiczeniowej, co przedkłada się na spadek kontaktu z aparatem i w efekcie na obniżenie jakości kształcenia. Ważnym problemem jest również bardzo poważne przeładowanie programu nauczania, gdzie często bardzo wiele czasu poświęca się na teoretyczne omawianie schorzeń rzadkich lub wysoko specjalistycznych, a niedostatecznie tłumaczy zagadnienia podstawowe, z którymi każdy lekarz niezależnie od obranej specjalizacji może się spotkać. Wprowadzenie zmian programowych jest procesem trudnym, rozległym w czasie i wymagającym dyskusji na szczeblu ministerialnym, więc konieczne jest podjęcie działań w obrębie uczelni, kliniki lub samego przedmiotu mających wpływ na realny wzrost efektywności kształcenia ultrasonograficznego [28].

Nie ma jednego uniwersalnego rozwiązania przytoczonego problemu, w związku z tym konieczny jest przegląd dostępnych w literaturze badań w tym zakresie oraz rozważenie opisanych w nich propozycji. Niezwykle pozytywnym zjawiskiem jest stała

tendencja wzrostowa prac w tym zakresie oraz fakt, że wiele z nich opisuje inicjatywy podjęte przez samych studentów. Jedną z możliwości zaznajamiania studenta z anatomią ultrasonograficzną jest wprowadzanie jej elementów w trakcie zajęć z anatomii na pierwszych latach studiów. Obecnie opisuje się tendencję jednoczesowego nauczania anatomii wraz z przełożeniem na anatomie radiologiczną (RTG, TK i inne techniki diagnostyki obrazowej). Bez wątpienia jednoczesowe rozszerzanie wiedzy o umiejętność identyfikacji struktur anatomicznych na tak wczesnym etapie kształcenia posiada bardzo dużą wartość dodaną. Poważną wadą jest natomiast znaczne rozszerzenie już i tak bardzo obszernego materiału koniecznego do zaliczenia egzaminu z anatomii, co może być zniechęcające dla studentów, a nawet przełożyć się na ogólnie słabsze wyniki zdawalności [29]. Często podejmowaną inicjatywą jest zakładanie studenckich kół naukowych, w których studenci rozwijają swoje zainteresowania oraz rozszerzają umiejętności. Dodatkowo kształcenie w czasie wolnym od zajęć w mniejszych grupach daje wyraźne korzyści, lecz nie rozwiązuje problemu w ujęciu całościowym [30]. Godnym rozważeniem pomysłem jest wyposażenie zaplecza uczelni w symulatory ultrasonograficzne, których koszt jest niższy od typowego aparatu, a który pozwoli odzwierciedlić realne wykonanie badania z dobrym poziomem realizmu. Co niezwykle istotne, symulatory tego typu posiadają oprogramowanie pozwalające na pokazanie wielu różnych patologii, które można zobrazować podczas treningu. Minusem jest konieczność podjęcia stosownych inwestycji, które, mimo iż są niższe od zakupu oryginalnego ultrasonografu to wciąż wymagają wygospodarowania odpowiednich środków pieniężnych [31]. Tańszą alternatywą są aplikacje i programy, które pozwalają wykonać badanie wirtualnie przesuwając głowicę np. za pomocą kursora komputera i obserwować obrazowane okolice. Korzyścią płynącą z takiego rozwiązania jest możliwość obserwowania obrazów USG, aż do ich zrozumienia, lecz niepodważalną wadą jest brak samodzielnego, realnego wykonania badania [32].

Przeszkolenie licznych studentów jest także trudne z punktu widzenia logistyki, bowiem wymaga też znacznego zaangażowania czasu wykładowców, którzy by to szkolenie prowadzili. Dobrą alternatywą umożliwiającą zwiększenie możliwości szkoleniowej jest *peer teaching*. Dzięki wzajemnemu zaangażowaniu studentów możliwe staje się znaczne zwiększenie całościowej efektywności kształcenia. Opisane w podrozdziale 5 założenia tej formy nauki wraz z jej kształtowaniem się na przestrzeni lat pokazuje, że jest to niezwykle obiecujące narzędzie [33]. Istotne jest zrozumienie poszczególnych etapów oraz świadomość ich silnych oraz słabych strony, aby w pełni wykorzystać możliwość tej formy nauki. Pierwszym, kluczowym krokiem jest wybór wykładowcy, który obejmie rolę koordynatora całego projektu pod kątem formalno-merytorycznym, co może być trudne zarówno z powodu nałożenia dodatkowych obowiązków, jak i bardzo małego rozpowszechnienia tej formy kształcenia w Polsce. W dalszej kolejności jest opracowanie założeń, celu oraz ramowego planu nauczania, a następnie przygotowanie odpowiedniego zaplecza lokalowo sprzętowego. Selekcja studentów, którzy obejmą rolę nauczycieli stanowi kluczowy etap całego projektu, bowiem od nich będzie w głównej mierze zależała efektywność nauczania oraz jakość. Nie ma oficjalnych wytycznych co do wyboru takich osób, lecz warto zwrócić uwagę na takie elementy jak: potencjalnie wcześniejsze doświadczenia w ultrasonografii czy to przez doszkalanie w zakresie własnym, czy odbywanie różnego rodzaju kursów, w dalszej kolejności prezentowanie wyników edukacyjnych oraz postawa, w tym chęć podjęcia się odpowiedzialnego zadania przekazywania dalej wiedzy [34]. Wybór grupy studentów-nauczycieli zapoczątkowuje praktyczny etap

szkolenia, bowiem powinni oni przejść gruntowny kurs teoretyczny oraz praktyczny z zagadnień, których powinni dalej nauczać wraz z oceną zdobytej wiedzy, czy jest wystarczająca do podjęcia funkcji szkoleniowej. Dokładnie wytyczne co do czasu trwania takiego szkolenia nie są obrane i powinny być indywidualnie ustalone w oparciu o założone potrzeby oraz doświadczenie wykładowcy koordynatora. Przeprowadzenie egzaminu teoretycznego i praktycznego w wyselekcjonowanej grupie pozwala także zdobyć ogólne informacje statystyczne nad ewentualną koniecznością zmiany zakresu programu nauczania lub czasu trwania szkolenia, więc istotna jest jego dokładna ocena i rozważenie wspomnianych modyfikacji. Tak przygotowani studenci-nauczyciele są gotowi by dalej przekazać swoją wiedzę poszerzając tym samym znajomość ultrasonografii wśród studentów. Realizacja tego procesu jest wysoce indywidualna zarówno w odniesieniu do czasu trwania szkolenia, ilości osób w grupie szkoleniowej i miejsca realizacji. Zakończenie cyklu szkoleniowego powinno kończyć się egzaminem teoretycznym oraz w miarę możliwości praktycznym wśród wszystkich uczestników, by ocenić całościową efektywność szkolenia umożliwiającą krytyczną analizę całego procesu i podjęcie zmian mających na celu jego udoskonalenie. W literaturze w opisie przeprowadzenia egzaminu zdecydowanie częściej spotyka się jego formę teoretyczną, a często pomija przeprowadzenie egzaminu praktycznego [35]. Forma sprawdzenia wiedzy teoretycznej jest przeprowadzana na dwa sposoby. Pierwszy opiera się na przeprowadzeniu jednego egzaminu końcowego, a drugi na przeprowadzeniu dwóch egzaminów, z czego pierwszy ma miejsce przed rozpoczęciem szkolenia, a drugi po jego zakończeniu. Idea przeprowadzenia dwóch egzaminów z punktu widzenia oceny wartości dodanej jest silnie uzasadniona niemniej w literaturze sama forma jego przeprowadzenia wzbudza pewne zastrzeżenia. Często bowiem na początku szkolenia, jak i na jego końcu studenci rozwiązywali dokładnie ten sam, więc istnieje ryzyko, że wyniki były w związku z tym zawyżone. W każdym przypadku napisane testy przed i po kursie będzie w wynikach odzwierciedlało wartość dodaną, w związku z tym konieczna jest szersza w oparciu o grupę kontrolną poddawana chociażby innej metodzie szkolenia. Tego typu zabiegi pozwolą na uzyskanie bardziej wartościowych statystycznie wyników. Ważna jest także obserwacja wyników na przestrzeni kolejnych edycji danego szkolenia, wraz z udoskonalaniem metod prowadzenia zajęć, by zmaksymalizować ich efektywność. Niezwykle istotnym elementem jest ocena całego szkolenia przez studentów np. w formie ankiety, na podstawie której możliwe będzie oszacowanie silnych i słabych stron tej formy nauki oraz może stanowić cenne źródło inspiracji. Wśród najlepszych absolwentów kursów można przyszłościowo wybierać kolejnych studentów-nauczycieli w miarę rozwoju programu. Po nabyciu nowych umiejętności istotny jest ich dalszy trening stąd należy rozważyć organizowanie cyklicznych warsztatów uzupełniających zdobytą wiedzę [36].

Przedstawione formy nauczania posiadają swoiste wady i zalety, niemniej każda z nich będzie niosła ze sobą wartość dodaną w przypadku jej implementacji. Bez wątpienia forma nauczania równieśniczego jest warta do rozważenia, bowiem jej efektywność opisywana w literaturze jest bardzo obiecująca, co dodatkowo potwierdzają przeprowadzone badania autorskie. Szybki rozwój medycyny, w tym ultrasonografii, wymaga nie tylko od lekarzy, ale nawet od studentów ciągłego doszkalania i uzupełniania wiedzy o nowe doniesienia, by móc pełnić świadczenia medyczne na najwyższym poziomie, zgodnie ze światowymi standardami.

9. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań oraz przeglądu literatury można wysnuć następujące wnioski:

- Konieczne jest wprowadzenie praktycznej nauki ultrasonografii do programu studiów medycznych, w zakresie umożliwiającym wykonanie podstawowego badania USG
- Nauczanie ultrasonografii na studiach wiąże się z licznymi problemami (duża liczebność grup studenckich, brak sprzętu, przeładowanie materiału) i konieczne jest podjęcie działań prowadzących w kierunku ich rozwiązania.
- *Peer teaching* jest dobrą i efektywną formą nauczania podstaw ultrasonografii, który pozwala na uzyskanie dużej wydajności całego procesu bez eskalowania godzin dydaktycznych wykładowców.
- Wszyscy studenci, którzy wzięli udział w badaniu nabyli umiejętność podstawowego wykonania i interpretacji USG płuc, na poziomie umożliwiającym zaliczenie opracowanego egzaminu.
- Umiejętności nabyte w trakcie badania w ocenie zdecydowanej większości studentów mogą zostać wykorzystane w praktyce.
- Badanie dowiodło wysokiej jakości i efektywności formy szkolenia typu *peer teaching* u wśród badanej grupy.

Literatura

1. Djulbegovic B., Guyatt G.H., *Progress in evidence-based medicine: a quarter century on*, Lancet, 390(10092), 2017, s. 415-423.
2. Freddi G., Romàn-Pumar J.L., *Evidence-based medicine: what it can and cannot do*, Ann Ist Super Sanita, 47(1), 2011, s. 22-25.
3. Vere J., Gibson B., *Evidence-based medicine as science*, J Eval Clin Pract, 25(6), 2019, s. 997-1002.
4. Emanuel E.J., *The Inevitable Reimagining of Medical Education*, JAMA, 323(12), 2020, s. 1127-1128.
5. Tanaka Y., *Medical education Up-to-Date*, Nihon Naika Gakkai Zasshi, 104(12), 2015, s. 2487-2489.
6. Rowe T., *Medical education 2.0*, J Obstet Gynaecol Can, 34(11), 2012, s. 1019-1020.
7. So H.Y., Chen P.P., Wong G.K.C., Chan T.T.N., *Simulation in medical education*, J R Coll Physicians Edinb, 49(1), 2019, s. 52-57.
8. Yoo H.H., Kim M.K., Yoon Y.S., Lee K.M., Lee J.H., Hong S.J., Huh J.S., Park W.K., *Change of accreditation standards of medical schools by the Korean Institute of Medical Education and Evaluation from 2000 to 2019*, J Educ Eval Health Prof, 17:2, 2020.
9. Akaike M., Fukutomi M., Nagamune M., Fujimoto A., Tsuji A., Ishida K., Iwata T., *Simulation-based medical education in clinical skills laboratory*, J Med Invest, 59(1-2), 2012, s. 28-35.
10. Tarique U., Tang B., Singh M., Kulasegaram K.M., Ailon J., *Ultrasound Curricula in Undergraduate Medical Education: A Scoping Review*, J Ultrasound Med, 37(1), 2018, s. 69-82.
11. Lane N., Lahham S., Joseph L., Bahner D.P., Fox J.C., *Ultrasound in medical education: listening to the echoes of the past to shape a vision for the future*, Eur J Trauma Emerg Surg, 41(5), 2015, s. 461-467.
12. Siegel-Richman Y., Kendall J., *Establishing an Ultrasound Curriculum in Undergraduate Medical Education: How Much Time Does It Take?*, J Ultrasound Med, 37(3), 2018, s. 569-576.
13. Slemko J.M., Daniels V.J., Bagshaw S.M., Ma I.W.Y., Brindley P.G., Buchanan B.M., *Critical care ultrasound training: a survey exploring the "education gap" between potential and reality in Canada*, Ultrasound J, 13(1), 2021, s. 48.

14. Dietrich C.F., *Ultrasound student education*, Med Ultrason, 19(2), 2017, s. 131-133.
15. Klopfer W.G., *The evaluation of students by their peers*, J Med Educ, 32(4), 1957, s. 278-281.
16. Knobe M., Munker R., Sellei R.M., Holschen M., Mooij S.C., Schmidt-Rohlfing B., Niethard F.U., Pape H.C., *Peer teaching: a randomised controlled trial using student-teachers to teach musculoskeletal ultrasound*, Med Educ, 44(2), 2010, s. 148-155.
17. Dickerson J., Paul K., Vila P., Whitaric R., *The role for peer-assisted ultrasound teaching in medical school*, Clin Teach, 14(3), 2017, s. 170-174.
18. Ben-Sasson A., Lior Y., Krispel J., Rucham M., Liel-Cohen N., Fuchs L., Kobal S.L., *Peer-teaching cardiac ultrasound among medical students: A real option*, PLoS One, 14(3), 2019, e0212794.
19. Nourkami-Tutdibi N., Hofer M., Zemlin M., Abdul-Khaliq H., Tutdibi E., *TEACHING MUST GO ON: flexibility and advantages of peer assisted learning during the COVID-19 pandemic for undergraduate medical ultrasound education – perspective from the "sonoBYstudents" ultrasound group*, GMS J Med Educ, 38(1), 2021, Doc5.
20. Naeger D.M., Conrad M., Nguyen J., Kohi M.P., Webb E.M., *Students teaching students: evaluation of a "near-peer" teaching experience*, Acad Radiol, 20(9), 2013, s. 1177-1182.
21. Picano E., Scali M.C., Ciampi Q., Lichtenstein D., *Lung Ultrasound for the Cardiologist*, JACC Cardiovasc Imaging, 11(11), 2018, s. 1692-1705.
22. Mongodi S., De Luca D., Colombo A., Stella A., Santangelo E., Corradi F., Gargani L., Rovida S., Volpicelli G., Bouhemad B., Mojoli F., *Quantitative Lung Ultrasound: Technical Aspects and Clinical Applications*, Anesthesiology, 134(6), 2021, s. 949-965.
23. Sera M., *Point-of-care Lung Ultrasound*, Masui, 66(5), 2017, s. 493-502.
24. Poepelman R.S., Liebert C.A., Vegas D.B., Germann C.A., Volerman A., *A Narrative Review and Novel Framework for Application of Team-Based Learning in Graduate Medical Education*, J Grad Med Educ, 8(4), 2016, s. 510-517.
25. Patrício M.F., Julião M., Fareira F., Carneiro A.V., *Is the OSCE a feasible tool to assess competencies in undergraduate medical education?*, Med Teach, 35(6), 2013, s. 503-514.
26. Dinh V.A., Frederick J., Bartos R., Shankel T.M., Werner L., *Effects of ultrasound implementation on physical examination learning and teaching during the first year of medical education*, J Ultrasound Med, 34(1), 2015, s. 43-50.
27. Teichgräber U., *Keep up with progress-Ultrasound education requires change*, Med Educ, 56(5), 2022, s. 567-568.
28. Meadley B., Olausson A., Delorenzo A., Roder N., Martin C., St Clair T., Burns A., Stam E., Williams B., *Educational standards for training paramedics in ultrasound: a scoping review*, BMC Emerg Med, 17(1), 2017, s. 18.
29. Brown B., Adhikari S., Marx J., Lander L., Todd G.L., *Introduction of ultrasound into gross anatomy curriculum: perceptions of medical students*, J Emerg Med, 43(6), 2012, s. 1098-1102.
30. Cantisani V., Dietrich C.F., Badea R., Dudea S., Prosch H., Cerezo E., Nuernberg D., Serra A.L., Sidhu P.S., Radzina M., Piscaglia F., Bachmann Nielsen M., Ewertsen C., Săftoiu A., Calliada F., Gilja O.H., *EFSUMB Statement on Medical Student Education in Ultrasound* [long version], Ultrasound Int Open, 2(1), 2016, s. 2-7.
31. Bentley S., Mudan G., Strother C., Wong N., *Are Live Ultrasound Models Replaceable? Traditional versus Simulated Education Module for FAST Exam*, West J Emerg Med, 16(6), 2015, s. 818-822.
32. Gunabushanam G., Nautsch F., Mills I., Scoutt L.M., *Accessible Personal Ultrasound Training Simulator*, J Ultrasound Med, 38(6), 2019, s. 1425-1432.
33. Ben-Sasson A., Lior Y., Krispel J., Rucham M., Liel-Cohen N., Fuchs L., Kobal S.L., *Peer-teaching cardiac ultrasound among medical students: A real option*, PLoS One, 14(3), 2019, e0212794.
34. Miller C., Weindruch L., Gibson J., *Near Peer POCUS Education Evaluation*, POCUS J, 7(1), 2022, 166-170.

35. Smith C.J., Matthias T., Beam E., Wampler K., Pounds L., Nickol D., Carlson K., Michael K., *Building a bigger tent in point-of-care ultrasound education: a mixed-methods evaluation of interprofessional, near-peer teaching of internal medicine residents by sonography students*, BMC Med Educ, 18(1), 2018, 321.
36. Jeppesen K.M., Bahner D.P., *Teaching bedside sonography using peer mentoring: a prospective randomized trial*, J Ultrasound Med, 31(3), 2012, s. 455-459.

Peer teaching w ultrasonografii płuc dla studentów – badanie pilotażowe

Streszczenie

Pandemia SARS-CoV-2 dowiodła, że ultrasonografia płuc (LUS) jest wartościowym narzędziem nie tylko w walce z COVID-19, ale przede wszystkim w codziennej praktyce klinicznej. Od 2019 roku LUS stało się coraz częściej wykonywanym przez klinicystów badaniem, a ilość doniesień naukowych na ten temat dynamicznie rośnie. Ponadto obserwuje się niezwykle bogatą ofertę szkoleń komercyjnych, które umożliwiają nabycie tej cennej umiejętności. Oprócz nieustannego doszkalania lekarzy, kluczowy jest odpowiedni trening ultrasonograficzny dla studentów, by mogli oni jak najszybciej opanować to narzędzie i od pierwszego dnia pracy klinicznej gromadzić doświadczenie praktyczne. Przeprowadzone przez autora badania dotyczą zyskującego coraz to większą popularność pojęcia „*peer teaching*”, czyli wzajemnego nauczania studentów przez studentów. Grupa badawcza składała się z 20 studentów, szkolonych w grupach 3-5osobowych, około 2-3 h dziennie, w sumie przez 5-6 spotkań. Grupa składała się ze studentów pierwszego, drugiego i trzeciego roku studiów medycznych odbywających wakacyjne praktyki medyczne. Program szkolenia miał charakter autorski i obejmował: podstawy funkcjonowania USG, specyfikę badania LUS, najpopularniejsze patologie oraz z warsztatów praktycznych przeprowadzanych na sobie nawzajem. Każde spotkanie kończył krótki *debriefing* „Czego się dzisiaj nauczyłem?” albo „Co zabiorę dzisiaj ze sobą do domu?”. Szkolenie zakończono egzaminem praktycznym oraz ustnym – teoretycznym. Podstawową znajomość teoretyczną i praktyczną LUS większość studentów (80%) nabyło po 3 spotkaniu. Po ostatnim spotkaniu wszyscy studenci potrafili rozpoznać podstawowe jednostki chorobowe oraz wykonać badanie praktyczne. Co więcej 95% studentów uznało LUS za narzędzie, które chcieliby stosować w przyszłości w praktyce klinicznej. Na podstawie obserwacji, przeprowadzona forma badania przyjęła się z pozytywnym odbiorem wśród studentów, natomiast proces szkolenia okazał się niezwykle efektywny. W przyszłości, istnieje potrzeba popularyzacji *peer teaching* wśród studentów oraz rozszerzenie tej formy szkolenia.

Słowa kluczowe: ultrasonografia płuc, *peer teaching*, edukacja studentów, ultrasonografia,

Peer teaching in lung ultrasound for students – a pilot study

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic has proven that lung ultrasound (LUS) is a valuable tool not only in the fight against COVID-19, but above all in everyday clinical practice. Since 2019, LUS has become an examination performed more and more often by clinicians, and the number of scientific reports on this subject is dynamically growing. In addition, there is an extremely wide range of commercial training courses that enable the acquisition of this valuable skill. In addition to continuous training of physicians, appropriate ultrasound training for students is crucial so that they can master this tool as soon as possible and gain practical experience from the first day of clinical work. The research conducted by the author concerns the increasingly popular concept of "peer teaching", i.e. mutual teaching of students by students. The research group consisted of 20 students, trained in groups of 3-5 people, about 2-3 hours a day, for a total of 5-6 meetings. The group consisted of students of the first, second and third year of medical studies doing summer medical internships. The training program was original and included: the basics of ultrasound, the specificity of the LUS examination, the most popular pathologies and practical workshops conducted on each other. Each meeting ended with a short debriefing, "What have I learned today?" or "What will I take home with me today?". The training ended with a practical and oral - theoretical exam. The majority of students (80%) acquired basic theoretical and practical knowledge of LUS after the 3rd meeting. After the last meeting, all students were able to recognize the basic disease entities and perform a practical examination. Moreover, 95% of students considered LUS to be a tool they would like to use in the future in clinical practice. Based on the observations, the conducted form of the study was positively received by students, while the training process turned out to be extremely effective. In the future, there is a need to popularize peer teaching among students and to expand this form of training.

Keywords: lung ultrasound, *peer teaching*, ultrasonography, student education

Leczenie i profilaktyka zaburzeń erekcji u pacjentów po zabiegach prostatektomii radykalnej

1. Wstęp

Nowotwór gruczołu krokowego jest drugim najczęstszym nowotworem diagnozowanym u mężczyzn i drugą przyczyną zgonu zaraz po nowotworach płuc, według danych WCRF (ang. *World Cancer Research Fund International*) oraz danych Polskiego Narodowego Centrum Onkologii [1, 2]. Badania wskazują, iż do najczęstszych czynników ryzyka sprzyjających rozwojowi tego nowotworu należą wiek, niektóre mutacje genetyczne (np. BRCA1, BRCA2), obciążony wywiad rodzinny, otyłość, wysoki wzrost w okresie dojrzewania, duża masa urodzeniowa, narażenia na pestycydy czy palenie papierosów [3, 4]. Niektóre z tych czynników takich jak dieta czy zaprzestanie palenia są modyfikowalne i pozwalają na ograniczenie ryzyka rozwoju nowotworu prostaty. Wczesne wykrycie raka prostaty zwiększa szansę na pełne wyzdrowienie zanim nowotwór rozprzestrzeni się po organizmie, czyli zacznie przerzutować. Do badań pozwalających postawić rozpoznanie należą: wywiad, oznaczenie stężenia PSA, badanie per rectum, biopsja oraz rezonans magnetyczny. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Urologicznego stężenie PSA zaleca się oznaczać u pacjentów po 50. roku życia, a u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym od 45 roku życia, co pozwala na zredukowanie wyników fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych [5]. Jeśli proces nowotworowy twoczy się w obrębie prostaty i jej najbliższej okolicy bez przerzutów, najskuteczniejszą formą leczenia jest leczenie operacyjne (radykalna prostatektomia), czyli całkowite usunięcie gruczołu krokowego. Zabieg ten pozwala na całkowite wyzdrowienie pacjenta, ale niesie za sobą także swoiste powikłania w postaci m.in. nietrzymania moczu, zaburzeń erekcji, krwawienia czy uszkodzenia odbytnicy [6]. Zabieg ten można wykonać w określonych przypadkach z, bądź bez oszczędzania pęczków naczyniowo-nerwowych, jak i z, bądź bez usuwania okolicznych węzłów chłonnych, co okazuje się mieć wpływ na późniejsze wystąpienie komplikacji pod postacią zaburzeń erekcji. Praca ma na celu przedstawienie sposobów ograniczenia powikłań radykalnej prostatektomii pod postacią zaburzeń erekcji, jak i przedstawienie sposobów leczenia tych dysfunkcji na podstawie aktualnej wiedzy medycznej.

2. Techniki operacyjne

Radykalna prostatektomia to usunięcie całego gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi. Historia tego zabiegu sięga roku 1904, kiedy to w Stanach Zjednoczonych Ameryki chirurg Hugh Hamptom Young po raz pierwszy opisał sposób przeprowadzenia operacji przez dostęp kroczy z powodu zdiagnozowanego u pacjenta nowotworu. Późniejsze lata przyniosły coraz to doskonalsze sposoby wykonywania zabiegu [7].

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

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

W roku 1949 Memmelaar opisał wykonanie zabiegu z dostępu nad spojeniem łonowym [8]. Prawdziwy przełom nastąpił w latach 90 XX wieku, kiedy to Schuessler przeprowadził pierwszy na świecie zabieg metodą laparoskopową, co istotnie zmniejszyło powikłania w stosunku do metody otwartej [9]. W maju 2000 roku rozpoczęła się era urologii robotycznej zapoczątkowana we Frankfurcie nad Menem, gdzie pierwszy raz wykonano prostatektomię radykalną przy użyciu robota DaVinci, który jest obecnie złotym standardem leczenia pacjentów w Niemczech [10]. Niezależnie od techniki operacyjnej (otwartej, laparoskopowej czy robotycznej) zakres zabiegu jest taki sam, czyli całkowite usunięcie gruczołu krokowego. Największe różnice dotyczą precyzji, powikłań zabiegu oraz mobilizacji pacjenta. Najlepsze wyniki osiągane są przy użyciu robota, natomiast największa liczba powikłań występuje w metodzie otwartej. Okazuje się także, iż w niektórych przypadkach, w których nowotwór nie nacieka okolicznych pęczków naczyniowo-nerwowych zabieg można wykonać z oszczędzaniem tych struktur, co zmniejsza częstość występowania zaburzeń erekcji po zabiegu jednak dane te nie są jednoznaczne [5, 11]. Coraz większa dostępność robotów w szpitalach z roku na rok zwiększa dokładność wykonywanych zabiegów oraz zmniejsza liczbę powikłań występujących u pacjentów.

3. Wskazania do zabiegu oraz jęgo powikłania

Głównymi wskazaniami do prostatektomii radykalnej jest ograniczony do gruczołu krokowego proces nowotworowy oraz przewidywalna długość życia pacjenta co najmniej 10 lat. Istotnym w procesie decyzyjnym co do zabiegu okazują się także choroby współistniejące oraz wola pacjenta [5, 12]. W krajach niemieckojęzycznych standardem jest omawianie każdego pacjenta z nowotworem prostaty podczas tzw. Tumor Board, czyli konferencji odbywającej się najczęściej raz w tygodniu w każdym szpitalu posiadającym oddział urologii. Specjaliści różnych dziedzin (m.in. urologii, radiologii, medycyny nuklearnej oraz radioterapii) wspólnie dyskutują i w oparciu o wyniki przeprowadzonych badań proponują opcje terapeutyczne, zindywidualizowane dla konkretnego pacjenta. Takie rozwiązania coraz częściej pojawiają się w Polsce [13].

Najczęstszymi powikłaniami zabiegu prostatektomii radykalnej są: krwawienie, infekcje układu moczowego, nietrzymanie moczu, zaburzenia erekcji czy uszkodzenie układu pokamowego (odbytnicy) [14]. Komplikacje, które mają największy wpływ na jakość życia pacjentów to zaburzenia erekcji oraz nietrzymanie moczu. Liczne badania wskazują, iż częstość wyżej wymienionych powikłań jest najniższa przy przeprowadzaniu operacji za pomocą robota, natomiast najczęściej występują one w przypadku przeprowadzania zabiegu metodą otwartą [15]. Czasem zdarza się, iż operator z różnych względów (np. trudne warunki anatomiczne) musi zmienić sposób przeprowadzenia zabiegu na metodę otwartą (konwersja), aby móc z sukcesem dokończyć zabieg. Pacjent jest zawsze poinformowany o tym fakcie przed zabiegiem, dlatego nie ma potrzeby uzyskiwania nowej zgody na operację w takim przypadku. Dane naukowe wskazują, iż w przypadku zmiany zabiegu na metodę otwartą pacjenci doświadczali częściej powikłań niż grupa kontrolna operowana laparoskopowo [16]. W tym artykule skupiono się na postępowaniu w przypadku wystąpienia zaburzeń erekcji po zabiegu prostatektomii radykalnej.

4. Leczenie zaburzeń erekcji

Fizjologia erekcji to skomplikowany proces angażujący nie tylko układ moczowo-płciowy, ale także nerwowy oraz sercowo-naczyniowy, bowiem skutek pobudzenia seksualnego impuls jest przewodzony nerwami przegiegającymi w okolicy prostaty co

powoduje rozkurcz naczyń ciała jamistych i wystąpienie erekcji. W cały proces zaangażowany jest także tlenek azotu, który bezpośrednio wpływa na mięśniówkę naczyń powodując ich rozkurcz. Jest to skrótowy opis funkcjonowania męskich narządów płciowych, jednak na potrzebę tej pracy w zupełności wystarczający. Powikłanie pod postacią zaburzeń erekcji po zabiegu usunięcia gruczołu krokowego wynika z uszkodzenia przebiegających w pobliżu pęczków naczyniowo-nerwowych. Przerwanie tych struktur uniemożliwia dotarcie impulsu nerwowego do prącia i wywołanie erekcji. Są to bardzo drobne naczynia i nerwy, przez co operator nieuzbrojonym okiem ma bardzo duże trudności w ich dostrzeżeniu, jak i uniknięciu ich uszkodzenia [17]. Najważniejszym z punktu widzenia pacjenta jest całkowite usunięcie nowotworu, natomiast oszczędzenie tych struktur jest wartością drugorzędną. Z pomocą przyszła metoda laparoskopowa, która zwiększyła precyzję wykonywanego zabiegu i mniejszą częstość uszkodzania nerwów oraz metoda robotyczna, która w przypadku robota DaVinci pozwala na 10-krotne powiększenie operowanego pola oraz obraz 3D. Przy asyście robota operator ma możliwość uwidocznienia pęczki naczyniowo nerwowe oraz dzięki precyzyjnym i stosunkowo małym narzędziom uniknąć ich uszkodzenia. Oczywiście w niektórych przypadkach należy celowo usunąć te struktury, jeśli istnieje ryzyko, iż są one nacieczone tkanką nowotworową [17].

W leczeniu zaburzeń erekcji zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego wyróżnia się kilka linii terapii. Do możliwych opcji terapeutycznych należą: farmakoterapia, stosowanie urządzeń mechanicznych, neuromodulacja krzyżowa oraz protezy prącia. Poszczególne opcje terapeutyczne zostały omówione w dalszej części pracy [18].

4.1. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 stanowią pierwszą linię terapii w przypadku zaburzeń erekcji zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Urologii. Jest to terapia doustna stosowana codziennie [18]. Najczęstszą substancją, którą przyjmują pacjenci jest sildenafil. Na rynku dostępne są także preparaty tadalafilu oraz wardenafilu. Badania nie są jednoznaczne i zalecenia towarzystwa nie podają konkretnego preparatu, który powinni otrzymywać pacjenci, jednak niektóre dane wskazują na wyższą skuteczność stosowania 10 mg tadalafilu nad 50mg sildenafilu [19]. Leki te także mają swoje działania nieporządane i są przeciwwskazane u pacjentów zażywających np. nitraty/azotany, gdyż leki te mogą zadziałać synergistycznie doprowadzając do m.in. hipotensji, dlatego przed przepisaniem pacjentowi inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 należy wziąć pod uwagę inne leki, które pacjent zażywa [20]. W Polsce niektóre preparaty tej grupy są dostępne bez recepty, co niesie ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych w przypadku stosowania ich w zbyt dużej ilości bądź w połączeniu z innymi lekami [21].

4.2. Iniekcje do ciała jamistego

Iniekcje do ciała jamistego stanowią drugą linię terapii zaburzeń erekcji u mężczyzn, którzy nie odpowiadają na terapię inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 oraz pierwszą linię u pacjentów, u których przewzyskazuje jest stosowanie preparatów pierwszej linii terapii (np. pacjentów przyjmujących nitroglicerynę) [18]. Najczęściej stosowanym preparatem jest alprostadyl, ale także stosuje się papawerynę oraz fentolaminę. Najczęstszymi komplikacjami tej terapii jest priapizm, ból oraz włóknienie w miejscu wstrzyknięcia. Badania również w tym przypadku wykazują znaczną skuteczność w przypadku zaburzeń erekcji [22].

4.3. Urządzenia mechaniczne

Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologii proponują, aby na każdym etapie leczenia zaburzeń erekcji próbować stosować urządzenia mechaniczne takie jak pompki do penisa oraz ringi erekcyjne. Nie są to popularne metody jednak sugeruje się ich istotną skuteczność w utrzymywaniu erekcji, poprzez ograniczenie odpływu krwi z prącia [18, 23].

4.4. Neuromodulacja krzyżowa

Jest to metoda często stosowana w przypadku nietrzymania moczu oraz stolca i ma na celu wspieranie funkcji naturalnych zwieraczy poprzez stymulację nerwów odpowiedzialnych za kontrolę zwieraczy. Dane naukowe sugerują możliwą poprawę funkcji seksualnych, jednak brak danych dotyczących zastosowania tej terapii w przypadku zaburzeń erekcji nie pozwala jednoznacznie opowiedzieć się za bądź przeciw skuteczności tej metody [18].

4.5. Protezy prącia

Jest to metoda terapeutyczna polegająca na operacyjnym wszczępieniu protezy, za pomocą której pacjent może na żądanie wywołać erekcję poprzez napompowanie protezy specjalnym, wszczepionym urządzeniem. Metoda ta jest stosowana w przypadku, gdy wszystkie metody leczenia zachowawczego zawodzą. Dane wskazują, iż z 7-letniej obserwacji aż 83,7% pacjentów było w stanie odbyć stosunek seksualny [24].

5. Profilaktyka okołoperacyjna zaburzeń erekcji

Najważniejszymi zagadnieniami w temacie profilaktyki okołoperacyjnej jest sposób przeprowadzania zabiegu oraz wykonanie zabiegu z oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych. Jak już zostało to wspomniane w artykule preferowaną metodą wykonywania zabiegu jest użycie robota ze względu na mniejszą częstość powikłań (w tym m.in. zaburzeń erekcji, utraty krwi, nietrzymania moczu) poprzez większą precyzję wykonywanej operacji [25]. Jedno z polskich badań, które ukazało się w Przeglądzie Urologicznym wskazuje, iż zabieg wykonany bez oszczędzania pęczków naczyniowo-nerwowych skutkuje wystąpieniem zaburzeń erekcji u 100% pacjentów, natomiast odsetek ten jest niższy w przypadku wykonania zabiegu z oszczędzaniem tych struktur. Ponadto po radykalnym usunięciu stercza klasyczną techniką operacyjną samoistne wzwody nie powracają nawet pomimo wczesnego wdrożenia farmakoterapii [26].

6. Podsumowanie

Zaburzenia erekcji po zabiegach prostatektomii radykalniej nie są rzadkim powikłaniem, ze względu na anatomiczną bliskość struktur odpowiedzialnych za przewodzenie impulsów nerwowych odpowiedzialnych za wywołanie erekcji. Zastosowanie coraz to nowocześniejszych metod operacyjnych pozwala na zwiększenie precyzji oraz zmniejszenie częstości powikłań nie tylko ze strony zaburzeń erekcji, ale także utraty krwi, nietrzymania moczu czy czasu hospitalizacji. Badania wskazują, iż najskuteczniejszą oraz preferowaną metodą wykonywania zabiegu jest użycie robota (w szpitalach które mają do niego dostęp), natomiast w innych ośrodkach złotym standardem jest wykonywanie zabiegu laparoskopowo. Do skutecznych metod leczenia należą inhibitory fosfodiesterazy typu 5, wstrzyknięcia do ciała jamistego oraz zastosowanie urządzeń mechanicznych, które to znajdują swoje miejsce w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Urologicznego. Do innych sposobów, które mogą okazać się skuteczne w leczeniu zaburzeń

erekcji należą neuromodulacja krzyżowa czy protezy prącia jako ostatnia linia terapii. Zaburzenia erekcji są ważnym problemem istotnie obniżającym jakość życia pacjentów po zabiegach prostatektomii radykalnej, dlatego istotna jest szybka ich identyfikacja, jak i wdrożenie leczenia dostosowane do konkretnego pacjenta.

Literatura

1. <https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/nowotwory-zlosliwe-w-polsce-na-co-choruja-i-umieraja-polacy-raport> [data dostępu: 30.06.2023]
2. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/prostate-cancer-statistics/> [data dostępu: 30.06.2023]
3. Bergengren O., Pekala K.R., Matsoukas K., Fainberg J., Mungovan S.F., Bratt O., Bray F., Brawley O., Luckenbaugh A.N., Mucci L., Morgan T.M., Carlsson S.V., *Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review*, European Urology, maj 2023.
4. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/risks-causes> [data dostępu: 30.06.2023]
5. European Association of Urology, *Guidelines on prostate cancer*, marzec 2023.
6. Jassem J., Matuszewska K., Matuszewski M., *Surgical treatment of prostate cancer*, Contemporary Oncology, 7(3), 2003, s. 171-175.
7. Walsh P.C., *Prostate cancer kills: Strategy to reduce deaths*, Urology, 44, 1994, s. 463-466.
8. Walsh P.C., Partin A.W., Epstein J.L. *Cancer control and quality of life following anatomical radical prostatectomy. Results at 10 years*, J Urol, 152, 1994, s. 1831-1836.
9. Fulmer B.R., Rukstalis D., Gorbonos A., *Laparoscopic and Robotic Radical Prostatectomy*, Medscape Drugs and Diseases, 2020.
10. Witkiewicz W., Jastrzębski J., Sokołowski J., Fiutowski M., Horzega J., *Chirurgia robotowa – historia rozwoju*, Przegląd Urologiczny, 6, 2011.
11. Petrasz P.I., *Zaburzenia erekcji po prostatektomii radykalnej*, Przegląd Urologiczny, 4, 2008.
12. <http://www.urologia-lublin.pl/prostatektomia,76.html> [data dostępu: 30.06.2023]
13. <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/uro/patienten-und-einweiser/interdisziplinaeres-urologisches-tumorboard> [data dostępu: 30.06.2023]
14. Redondo C., Rozet F., Velilla G., Sánchez-Salas R., Cathelineau X., *Complicaciones de la prostatectomía radical [Complications of radical prostatectomy.]*, Archivos españoles de urologia, 70(9), 2017, s. 766-776.
15. Basiri A., de la Rosette J.J., Tabatabaei S., Woo H.H., Laguna M.P., Shemshaki H., *Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner?*, World Journal of Urology, 36(4), 2018, s. 609-621.
16. Seo H.J., Lee N.R., Son S.K., Kim D.K., Rha K.H., Lee S.H., *Comparison of Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Open Radical Prostatectomy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Yonsei Medical Journal, 57(5), 2016, s. 1165-1177.
17. Dobruch J., Borówka A., *Fizjologia wzwodu prącia*, Przegląd Urologiczny, 2(30), 2005.
18. European Association of Urology, *Guidelines on Neuro-Urology*, marzec 2022.
19. Chen L., *Phosphodiesterase 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Trade-off Network Meta-analysis*, European Urology, 68(774), 2015.
20. Haczyński J., Gil R., *Stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 u pacjentów przyjmujących azotany*, Seksuologia Polska, 1(2), 2003, s. 73-78.
21. <https://www.allecco.pl/artykuly/viagra-bez-recepty-czy-jest-dostepna-w-polsce.html> [data dostępu: 30.06.2023]
22. Bella A.J., *Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction*. Endocrine, 23(149), 2004.
23. Levine L.A., *Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction*, Urologic Clinics of North America, 28(335), 2001.

24. Lombardi G., *Management of sexual dysfunction due to central nervous system disorders: a systematic review*, BJU International, 115(6), 2015.
25. Cao L., Yang Z., Qi L., Chen M., *Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis*, Medicine (Baltimore), 98(22), 2019.
26. Petrasz I., *Zaburzenia erekcji po prostatektomii radykalnej*, Przegląd Urologiczny, 4(50), 2008.

Leczenie i profilaktyka zaburzeń erekcji u pacjentów po zabiegach prostatektomii radykalnej

Streszczenie

Rak prostaty jest drugim najczęstszym nowotworem diagnozowanym w populacji mężczyzn na świecie i drugą po raku płuca przyczyną zgonu wśród tej populacji. Istnieje wiele metod postępowania w tej jednostce chorobowej, jednak jedną z najczęściej stosowanych jest chirurgiczne usunięcie gruczołu krokowego, czyli prostatektomia. Decyzję o zakresie wykonywanego zabiegu podejmuje się w oparciu o liczne czynniki takie jak wartość PSA, wielkość gruczołu krokowego, wyniki badań radiologicznych, wyniki biopsji czy inne dodatkowe badania. Zabieg przeprowadza się wraz z, bądź bez usuwania okolicznych węzłów chłonnych, czy też naczyń i nerwów biegnących w pobliżu. Leczenie i profilaktyka zaburzeń erekcji u pacjentów po zabiegach prostatektomii stanowią temat szeroko badany zarówno naukowo, jak i praktycznie. Niestety, jedną z częstszych komplikacji tego zabiegu są zaburzenia erekcji, które znacząco wpływają na jakość życia pacjentów. Uszkodzenie nerwów odpowiadających za erekcję może wydarzyć się podczas zabiegu, gdyż przebiegają one w bliskim sąsiedztwie prostaty. Coraz to nowsze metody stosowane w leczeniu tego schorzenia (np. zastosowanie metody laparoskopowej z użyciem robota) mają na celu zarówno redukcję komplikacji, jak i poprawę dokładności operacji oraz szybszy powrót pacjenta do zdrowia. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań mających na celu rozwinięcie skutecznych metod leczenia i prewencji tej dysfunkcji. W pracy przedstawiono przegląd aktualnej wiedzy na temat różnych podejść terapeutycznych, takich jak farmakoterapia, terapia przy użyciu pomocy mechanicznych, terapia hormonalna oraz psychoterapia. Ponadto omówiono znaczenie edukacji pacjentów w zakresie samodzielnego zarządzania swoim zdrowiem seksualnym oraz zwrócono uwagę na znaczenie profilaktyki i wczesnego wykrywania zaburzeń erekcji u pacjentów po prostatektomii.

Słowa kluczowe: prostatektomia, nowotwór, zaburzenia erekcji, profilaktyka, leczenie

Treatment and prevention of erectile dysfunction in patients following radical prostatectomy

Abstract

Prostate cancer is the second most common cancer diagnosed in the male population worldwide and the second leading cause of death among this population, after lung cancer. There are several treatment methods for this condition, but one of the most commonly used is surgical removal of the prostate gland, known as prostatectomy. The decision regarding the extent of the procedure is based on numerous factors such as PSA value, prostate gland size, radiological findings, biopsy results, and other additional tests. The surgery can be performed with or without the removal of nearby lymph nodes, vessels, and nerves. Treatment and prevention of erectile dysfunction in patients after prostatectomy are widely studied both scientifically and practically. Unfortunately, one of the most common complications of this procedure is erectile dysfunction, which significantly impacts the patients' quality of life. Damage to the nerves responsible for erections can occur during the surgery as they are in close proximity to the prostate. The increasingly advanced methods used in treating this condition (such as robot-assisted laparoscopic surgery) aim to reduce complications, improve surgical accuracy, and facilitate faster patient recovery. In recent years, numerous studies have been conducted to develop effective treatment and prevention methods for this dysfunction. This paper provides an overview of the current knowledge on various therapeutic approaches, such as pharmacotherapy, mechanical aids, hormonal therapy, and psychotherapy. Additionally, the importance of patient education in managing their sexual health independently is discussed, emphasizing the significance of prevention and early detection of erectile dysfunction in patients after prostatectomy.

Keywords: prostatectomy, cancer, erectile dysfunction, prevention, treatment

Infekcje u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu – zasadność stosowania profilaktyki antybiotykowej

1. Udar mózgu – definicja

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) udar mózgu jest nagłym, ogniskowym i naczyniopochodnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (mózgu, siatkówki albo rdzenia kręgowego) [1]. Warunkiem rozpoznania udaru jest obecność ogniska udarowego w badaniach neuroobrazowych lub utrzymywanie się objawów ogniskowych przez ponad 24 godziny (przy braku innych przyczyn zaburzeń neurologicznych). Zdarzają się pacjenci, u których stwierdza się obecność ognisk zawałowych w badaniach pomimo ustąpienia objawów klinicznych w czasie krótszym niż 24 godziny [2, 3].

Z raportu Instytutu Ochrony Zdrowia (2016 roku) wynika, że udary mózgu stają się „rosnącym problemem w starzejącym się społeczeństwie” [2].

Badanie Chorobowości Szpitalnej Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego (NIZP–PZH) wykazało, że liczba hospitalizacji w Polsce z powodu chorób naczyń mózgowych w roku 2014 roku wyniosła 144,7 tys. Współczynnik hospitalizacji natomiast 37,6/10 tys. mieszkańców. W grupie 65 lat i więcej obserwuje się najwyższe współczynniki hospitalizacji (174,8/10 tys.; wśród osób w wieku 55-64 lat jest to 52,2/10 tys., a w grupie 45-54 lata 18,8/10 tysięcy) [2].

Udar najczęściej występuje u osób po 40. roku życia. Jednak od lat 80. XX wieku dostrzegalny jest wzrost częstości występowania udaru niedokrwiennego mózgu u młodych dorosłych. Następuje to równoległe ze wzrostem częstości występowania naczyniowych czynników ryzyka oraz nadużywania substancji wśród osób nowej generacji. Co ciekawe, młodzi dorośli charakteryzują się szerszym zakresem czynników ryzyka udaru niżeli pacjenci w podeszłym wieku (niska aktywność fizyczna, spożycie alkoholu w nadmiarze oraz palenie tytoniu, także czynniki związane z wiekiem, np. ciąża/położ, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych). Wyróżnia się ponad 150 przyczyn udaru niedokrwiennego o wczesnym początku (w tym także zaburzenia monogenowe).

Udar stanowi jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności i zgonów (według WHO jest ich drugą co do częstości przyczyną) [2] na całym świecie [4]. Według szacunków w 2015 roku odnotowano 42 miliony zachorowań na udar, 6 milionów pacjentów zmarło [4].

WHO donosi, że udary są po chorobie niedokrwiennej serca najczęstszą przyczyną zgonów na świecie (11,9%). Około 6,7 mln ludzi zmarło z powodu udaru w 2012 roku. W porównaniu z rokiem 2010 jest to wzrost o około 1 mln osób. Według Europejskiego Urzędu Statystycznego (*European Statistical Office*, Eurostat) w obrębie Unii Euro-

¹ michalina.m.dworak@gmail.com, WM.CM Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, ul. Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa.

² misiak.m2022@gmail.com, WM.CM Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, ul. Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa.

³ g.gromadzka@uksw.edu.pl, WM.CM Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, ul. Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa.

pejskiej w 2013 roku w związku z chorobami naczyń mózgowych zmarło ok. 433 tys. osób. Stanowiło to 8,7% wszystkich zgonów. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce w 2015 roku liczba wszystkich hospitalizacji z powodu udaru mózgu wyniosła ponad 88 tys. Rokrocznie odnotowuje się około 33 tys. zgonów z powodu chorób naczyń mózgowych (w tym udaru mózgu) – dane GUS [5].

Większość zgonów jest wywołana przez problemy o charakterze sercowo-naczyniowym [5].

Dlatego najgorsze rokowania pod względem przeżycia oraz nawrotów zdarzeń naczyniowych mają pacjenci ze schorzeniami takimi jak: miażdżyca tętnic, zatorowość sercowo-naczyniowa, choroba małych naczyń.

U osób, które przeżyją udar, mogą wystąpić ubytki neurologiczne takie jak: niedowład, problemy z utrzymaniem równowagi, zaburzenia poznawcze. Przebycie udaru u ok. 25% do 60% pacjentów może warunkować wystąpienie depresji upośledzającej procesy motywacyjne oraz napęd psychoruchowy. Stanowi to duży problem, gdyż to właśnie one są podstawowymi czynnikami wpływającymi na przebieg rehabilitacji i zdrowienia. Objawy ostrego uszkodzenia mózgu w niektórych przypadkach mogą ustępować samistnie lub pod wpływem leczenia. 25-50% chorych po udarze pozostaje w stanie częściowej lub całkowitej zależności od innych, co jest efektem trwałej niepełnosprawności spowodowanej udarem [2].

Trudności w komunikowaniu się mogą być możliwym następstwem udaru prowadzącym do wykluczenia społecznego. Ma to związek z pogorszeniem możliwości wyrażenia swoich myśli i upośledzeniem funkcji poznawczych, które samo w sobie jest dla chorego przeżyciem traumatycznym.

2. Udar mózgu – rodzaje (niedokrwienny, krwotoczny)

Wyróżnić można 2 typy udarów: udar niedokrwienny (80-90% przypadków) oraz krwotoczny (10-20% przypadków) [6]. Udar niedokrwienny dotyczy ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (mózgu, siatkówki lub rdzenia kręgowego) i występuje najczęściej (80-90% wszystkich przypadków udaru). Z uwagi na podobny zbliżony patomechanizm do zawału serca zwany bywa zawałem mózgu. Zamknięcie lub istotne zwężenie światła tętnicy doprowadzającej krew do mózgu prowadzi do wystąpienia udaru niedokrwiennego. Podstawowymi przyczynami udaru niedokrwiennego są: choroba dużych naczyń (mechanizm zakrzepowo-zatorowy), choroba małych naczyń oraz zator pochodzenia sercowego (mechanizm sercowo-zatorowy). Rzadziej występują udary lakunarne (zatokowe) i udary o innej czy też o nieustalonej przyczynie [7]. Udar krwotoczny jest wynikiem pęknięcia naczynia, w wyniku czego dochodzi do wynacynienia krwi do mózgu lub przestrzeni podpajęcznej [2]. Gdy dojdzie do pęknięcia tętniczki mózgowej rozwija się krwotok śródmózgowy. Pękające naczynie zwykle jest wcześniej uszkodzone w wyniku nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy. Do krwotoku śródmózgowego dochodzi zazwyczaj przy skoku ciśnienia lub – rzadziej – w zaburzeniach krzepnięcia krwi. Krwotok śródmózgowy stanowi około 15% udarów mózgu [7].

Krwotok podpajęczynówkowy polega na wylaniu się krwi do przestrzeni otaczającej mózg jako skutek pęknięcia zazwyczaj wrodzonego rozszerzenia tętniczki, tzw. tętniaka. Stanowi 5% udarów mózgu i jest najgroźniejszy spośród wszystkich udarów. Występuje u ludzi młodych (40.-50. rok życia). Objawem najbardziej charakterystycznym krwotoku podpajęczynówkowego jest nagły „niesamowity” ból głowy [7]. W literaturze pojawia się także udar żylny pojawiający się w mniej niż 1% przypadków, będący konsekwencją zakrzepicy zatok żylnych mózgowia [1].

3. Udar mózgu – rokowanie

Rokowanie w udarze mózgu zależne jest od wielu czynników. Złym rokowaniem charakteryzuje się krwotok śródmózgowy: 30-50% pacjentów umiera w ciągu pierwszego miesiąca; w tym do połowy zgonów dochodzi w ciągu pierwszych 2 dni od wystąpienia choroby. Według danych szacunkowych po 6 miesiącach od udaru jedynie 20% chorych jest w stanie samodzielnie funkcjonować [8].

Najgorsze rokowanie wiąże się z rozpoznaniem krwotoku podpajęczynówkowego, w którym śmiertelność szacowana jest na 40-50% – do większości zgonów dochodzi w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów. Spośród chorych, którzy przeżyli krwotok podpajęczynówkowy 8-20% pozostaje zależnych od otoczenia i wymaga stałej opieki. W ciągu roku od zachorowania u ok. 20% pacjentów występują zaburzenia funkcji poznawczych. Rokowanie w udarze niedokrwiennym jest związane z wiekiem (z reguły im starszy wiek tym gorsze rokowanie), ciężkością udaru (ciężki deficyt neurologiczny związany z zaburzeniami świadomości jest złym czynnikiem rokowniczym), mechanizmem udaru (najlepsze rokowanie w udarze lakunarnym), lokalizacją zmiany niedokrwiennej (najgorsze rokowanie w udarze typu TACI (ang. *total anterior circulation infarct*) wynikającym z zawału mózgu z zakresu całego kręgu przedniego unaczynienia), obciążenia chorobami współistniejącymi (m.in. dodatnim wywiadem w kierunku nadciśnienia, choroby wieńcowej, zawału serca, cukrzycy, palenia tytoniu, nadmiernego spożycia alkoholu), objawami klinicznymi oraz powikłaniami [8].

4. Infekcja a ryzyko wystąpienia udaru i rokowanie

Przewlekłe infekcje o etiologii wirusowej i bakteryjnej oraz współistniejący stan zapalny naczyń sprzyjają miażdżycy, a także zatorowości, przyczyniając się do zwiększonego ryzyka wystąpienia udaru. Najwięcej opublikowanych obserwacji dotyczy związku między ryzykiem udaru a infekcją wirusem Herpes oraz zakażeniami bakteryjnymi: *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, a także gram-ujemnymi bakteriami wywołującymi paradontozę.

Udokumentowano także wzrost ryzyka udaru u osób po przebytej ostrej infekcji, głównie zapaleniu płuc lub infekcji dróg moczowych [8].

Wykazano, że wystąpienie ostrej infekcji (wirusowej lub bakteryjnej) prowadzi do wzrostu ryzyka udaru w ciągu najbliższego tygodnia – miesiąca [9, 10].

W niektórych badaniach związek ostrej infekcji z ryzykiem udaru był szczególnie wyraźny u chorych poniżej 50. roku życia [11].

Ponieważ wzrost ryzyka udaru towarzyszył różnym infekcjom, prawdopodobnie nie patogeny, lecz systemowa reakcja zapalna, towarzysząca infekcjom, przyczyniała się do wzrostu ryzyka udaru.

Istnieje wiele mechanizmów, które mogą tłumaczyć związek ostrej infekcji ze zwiększonym ryzykiem udaru. Ostra infekcja może powodować zmiany w profilu lipidowym, stymulować proces zapalny oraz indukować wystąpienie stanu prozakrzepowego [12-15].

W surowicy chorych, u których wystąpienie udaru poprzedziła infekcja, stwierdzano m.in. obniżone stężenie aktywowanego białka C, obniżoną proporcję stężenia aktywnego tkankowego aktywatora plazminogenu w stosunku do stężenia jego inhibitora, podwyższone stężenie D-dimerów, podwyższone miana przeciwciał antykardiolipinowych oraz fibrynogenu (Fb) [16].

Są to pośrednie dowody na to, że infekcja może nasilać stan prozakrzepowy i prowadzić do zakrzepicy i zatorowości.

Istnieje wiele danych, które wskazują na to, że historia infekcji przed udarem nie tylko zwiększa ryzyko udaru, lecz także jest niezależnym predyktorem gorszego przebiegu i złego rokowania w udarze. Może mieć to związek z towarzyszącą infekcji aktywacją procesów zapalnych sprzyjających m.in. wystąpieniu zakrzepów wewnątrznaczyniowych, jak również z tym, iż pacjenci, którzy przebyli jakąkolwiek infekcję w ciągu tygodnia przed przyjęciem do szpitala, z większym prawdopodobieństwem nabywają zakażenie wewnątrzszpitalne (ok. 81% pacjentów z infekcją przyjętych z powodu udaru rozwinęło wewnątrzszpitalne zapalenie płuc) [17].

5. Wzrost ryzyka infekcji po udarze

Już od dawna wiadomo, że stosunkowo częstym powikłaniem po udarze mózgu są infekcje, które – według różnych danych – są diagnozowane u 21-65% chorych [17-19].

Większość infekcji rozwija się w ciągu pierwszego tygodnia po udarze. Najczęstszym powikłaniem u pacjentów po udarze mózgu jest zapalenie płuc (ang. *stroke associated pneumonia*, SAP) [20-24]. Na oddziałach udarowych zapalenie płuc związane z udarem mózgu występuje z częstością między 3,9%, a 40% [22]. Szczególnie zagrożeni wystąpieniem SAP są pacjenci z dysfagią. Ryzyko wystąpienia SAP wzrasta w ich przypadku nawet 11-krotnie, przy czym sama dysfagia nie jest wystarczającym czynnikiem dla rozwinięcia się SAP. Środki stosowane w celu zapobiegania aspiracji nie stanowią skutecznej ochrony przed wystąpieniem SAP. Prawie połowa przypadków SAP ujawnia się w ciągu pierwszych dwóch dób od wystąpienia udaru [23].

Do innych najczęstszych powikłań poudarowych należą infekcje dróg moczowo-płciowych oraz infekcje skórne [20-23].

Przyczyna wysokiej częstości powikłań infekcyjnych u pacjentów z incydentami naczyniowymi mózgu nie jest jasna.

Do czynników prognostycznych wystąpienia infekcji po udarze zaliczane są: wiek, płeć, czynniki kliniczne, anatomiczne oraz immunologiczne.

W jednym z badań, dotyczących populacji polskiej chorzy z zakażeniem wewnątrzszpitalnym charakteryzowali się starszym wiekiem, częściej były to kobiety [24].

U chorych tych częściej niż u osób bez infekcji odnotowywano pozytywny wywiad w kierunku udaru mózgu, migotania przedsionków, niewydolności krążenia, choroby wieńcowej i cukrzycy. Częstszym wywiadem udaru mózgu, migotaniem przedsionków, niewydolnością serca, chorobą wieńcową i cukrzycą. Czynniki predysponującymi do wystąpienia zapalenia płuc lub infekcji dróg moczowo-płciowych jest też większy deficyt funkcjonalny neurologiczny przed udarem. Infekcje częściej odnotowywano wśród chorych z TACI. Niektórzy badacze sugerują istnienie związku między rozmiarem zmiany niedokrwiennej a występowaniem infekcji, które były częściej odnotowywane u chorych ze zmianami niedokrwiennymi obejmującymi co najmniej jeden płat mózgu. Wystąpieniu wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc sprzyjała też dysfagia. Nie dostrzega się związku między czynnikami anatomicznymi takimi jak lokalizacja lub lateralizacja udaru a występowaniem infekcji. Jeśli chodzi o związek między wystąpieniem infekcji a etiologią udaru – do zakażeń częściej dochodziło u chorych z etiologią sercowo-zatorową, zaś rzadziej – u tych z udarem lakunarnym [25].

Jako jedną z przyczyn występowania infekcji po udarze wskazuje się zmiany w reaktywności immunologicznej, nazywane zespołem immunodepresji wywołanym udarem mózgu (ang. *stroke-induced immunodepression syndrome*, SIDS). Charakterystyczny dla tego zespołu jest spadek komórkowej odpowiedzi immunologicznej, w tym gwałtowne zmniejszenie liczebności subpopulacji limfocytów w krwi obwodowej. Zmiany te są prawdopodobnie indukowane niedokrwieniem mózgu i obejmują: spadek całkowitej liczby limfocytów oraz populacji limfocytów T, obniżenie blastogenezy i produkcji czynnika hamującego migrację leukocytów, a także dezaktywację funkcjonalną monocytów [26].

Można przypuszczać, że istotną rolę w tym procesie odgrywają kortykosteroidy i katecholaminy, uwalniane do krwi po udarze. Przyczyną zmian w komórkowej odpowiedzi immunologicznej może być również uszkodzenie struktur mózgowych. W badaniach doświadczalnych wykazano wpływ uszkodzenia różnych struktur mózgu na zmiany w zakresie procesów odpornościowych. Udowodniono, że przednie podwzgórze wpływa na odpowiedź komórkową, w tym m.in. na dojrzewanie limfocytów T w grasicy i na rozpoznawanie antygenów przez te komórki. Uszkodzenia w układzie limbicznym, substancji czarnej, pniu mózgu i korze mózgu również prowadzą do zmniejszenia odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów T, osłabienia odpowiedzi nadwrażliwości typu opóźnionego, zmniejszenia aktywności komórek NK (ang. *natural killers*, komórki – naturalni zabójcy), spadku produkcji przeciwciał i zaburzenia funkcji makrofagów [27-31].

Wykazano, że nadmierna aktywacja autonomicznego układu nerwowego oraz zwiększone uwalnianie hormonów stresu spowodowane uszkodzeniem mózgu może wpływać na zmiany w zakresie swoistych i nieswoistych procesów odpornościowych (apoptoza limfocytów, limfopenia, zmieniona produkcja cytokin, zanik narządów limfatycznych).

Badania wskazują istotny związek między SAP, a zmniejszoną ekspresją cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej – ludzkich antygenów leukocytarnych (ang. *human leukocyte antigen*, HLA) klasy II (HLA-DR) [20].

Należy także pamiętać o czynnikach bezpośrednio zwiększających ryzyko określonej infekcji tj.: procedury inwazyjne (np. zakładanie zgłębnika lub cewnikowanie dróg moczowych), wentylacja mechaniczna, obecność przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, dysfagia, obniżona świadomość, osłabienie odruchów opuszkowych skutkujące aspiracją wydzieliny z nosogardzieli.

Wzrost świadomości w tematyce immunosupresji spowodowanej udarem mózgu daje szansę na ograniczenie ryzyka infekcji poudarowych poprzez działania mające na celu wzmocnienie obrony immunologicznej pacjenta po przebytych udarze [20].

6. Infekcja po udarze a rokowanie

Ważnym zagadnieniem jest wpływ infekcji poudarowych na przebieg rekonwalescencji pacjentów dotkniętych udarem [32].

Opublikowano badania sugerujące związek ostrych infekcji po udarze ze złym rokowaniem u chorych [33-35].

Wykazano, że infekcje po udarze mózgu w znacznej mierze przyczyniają się do wysokiej śmiertelności oraz negatywnych wyników leczenia pacjentów [23]. W wielu badaniach wykazano, że wystąpienie infekcji związane jest z gorszym rokowaniem w zakresie deficytu funkcjonalnego oraz zwiększa ryzyko zgonu [22].

W jednym ze wspomnianych wcześniej badań dotyczących populacji polskiej, powikłania infekcyjne zidentyfikowano jako przyczynę zgonu u niemal 30% chorych. Współ-

istnienie zapalenia płuc i zapalenia układu moczowego zwiększało ryzyko zgonu. Podając dokładniejsze dane: spośród 343 pacjentów (16,6% całej analizowanej grupy chorych na udar niedokrwienny), którzy zmarli w ciągu 30 dni, u 83 (28,4%) przyczyną zgonu były powikłania infekcyjne. Wykazano, że wystąpienie zakażenia wewnątrzszpitalnego związane jest z większym nasileniem deficytu neurologicznego 30 dni po udarze lub przy wypisie ze szpitala, większym deficytem funkcjonalnym oraz z wyższą śmiertelnością. 31,0% pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem układu moczowego zmarło w ciągu 30 dni, a 51,3% w ciągu 90 dni; u ok. 80% chorych odnotowano niekorzystne rokowanie rozumiane jako zgon/ zależność od innych osób w zakresie podstawowych funkcji [25].

Wewnątrzszpitalne zapalenie płuc niezależnie zwiększało ryzyko niekorzystnego rokowania rozumianego jako zgon lub zależność funkcjonalna po 30 i 90 dniach od wystąpienia udaru. Zapalenie układu moczowego również przyczyniało się do pogorszenia rokowania po 30 i 90 dniach od udaru, rozumianego jako zgon lub zależność funkcjonalna. Wynik ten jest zgodny z innymi badaniami, w których wykazano niekorzystny wpływ zakażeń szpitalnych, zwłaszcza zapalenia płuc, na krótkoterminowe [34] i długofalowe skutki udaru mózgu [19, 35].

Niektórzy argumentują, iż różnorodne czynniki zakłócające występują częściej u pacjentów z infekcją i są jednocześnie predyktorami złego rokowania (choroby współistniejące, zaburzenia świadomości, interwencje medyczne). Trzeba jednak pamiętać o tym, że unieruchomienie i osłabienie w wyniku infekcji poudarowej może być bezpośrednią przyczyną dłuższej hospitalizacji oraz wydłużenia rehabilitacji. Ponadto infekcje wywoływać mogą defekty immunologiczne pogarszające rokowanie po udarze (gorączka wywołana infekcją zwiększa wymagania metaboliczne komórek, wzmacnia produkcję wolnych rodników tlenowych, nasila uszkodzenie bariery krew mózg oraz przyspiesza rozwój niedokrwienia mózgu) [4].

Istotny związek między infekcją poudarową a złym rokowaniem wskazuje na potencjalną korzyść z prewencji zakażeń u chorych po udarze. Wysłunięta została hipoteza, zgodnie z którą zastosowanie antybiotyków lub szczepionek przed wystąpieniem udaru może poprawić rokowanie poudarowe [36]. Niektórzy autorzy donosili, że antybiotykoterapia w ostrej fazie udaru mózgu (nawet u pacjentów bez ewidentnej infekcji) zmniejsza niedokrwienie mózgu i poprawia rokowanie [37, 38].

Obserwacji tych nie potwierdziły jednak inne badania [39, 40].

Temat ten będzie przedmiotem kolejnej części niniejszego opracowania.

7. Antybiotykoterapia w ostrej fazie udaru – wpływ na występowanie infekcji i na rokowanie poudarowe

Badania dotyczące prewencyjnego zastosowania środków drobnoustrojóbójczych u chorych po ostrych udarach mózgu dały niezgodne wyniki [23].

W 2005r opublikowano wyniki pierwszego randomizowanego badania klinicznego (Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke (ESPIAS)), które miało na celu określenie, czy wczesna terapia antybiotykowa może się przyczynić do zmniejszenia częstości powikłań infekcyjnych po udarze i poprawy rokowania [39].

W badaniu tym zastosowano lewofloksacynę – antybiotyk wykazujący aktywność w zwalczaniu drobnoustrojów wywołujących infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych oraz powszechne infekcje układu moczowego. Badania zostało przedwcześnie

zakończone, gdyż częstość infekcji była podobna u chorych leczonych lewofloksacyną lub placebo, a antybiotyk powodował pogorszenie rokowania zarówno w ocenie stanu neurologicznego chorych, jak też w analizie ogólnej śmiertelności w ciągu 90 dni po udarze [40].

W kolejnych latach prowadzone były dalsze badania mające na celu ustalenie czy antybiotykoterapia może mieć wpływ na zmniejszenie częstości infekcji oraz na rokowanie u chorych po udarze [40].

Wyniki tych badań zostały podsumowane w siedmiu pracach przeglądowych/metaanalizach [40].

Wyniki pierwszej z nich, opublikowane w 2009 roku, dotyczyły 4 randomizowanych badań klinicznych, obejmujących 426 chorych. W dwóch badaniach stosowano fluorochinolony, w pozostałych: tetracyklinę lub kombinację antybiotyku beta-laktamowego z inhibitorem beta-laktamazy. Podawanie antybiotyków w każdym z 4 powyższych badań dysponowano w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia udaru; czas leczenia wynosił od 3 do 5 dni. Wykazano, że stosowanie antybiotykoterapii wpływało na zmniejszenie częstości infekcji lecz nie miało znaczenia dla śmiertelności poudarowej. Z 210 pacjentów, którzy otrzymywali antybiotyki, zmarło 10 co stanowi 4,8% – w grupie kontrolnej śmiertelność wynosiła 6,0% [40].

Również w metaanalizie, której wyniki opublikowano w 2016 r, nie odnotowano wpływu antybiotykoterapii na częstość zgonów po udarze ani na nasilenie deficytu funkcjonalnego ocenianego w Skali Rankin [41] pomimo, że prewencja antybiotykowa zastosowana w ostrej fazie udaru zmniejszyła częstość występowania infekcji (OR = 0,57; $p < 0,005$), przy czym obserwacja dotyczyła infekcji dróg moczowych (OR = 0,34; $p < 0,001$) zaś nie odnotowano korzystnego wpływu antybiotykoterapii na zmniejszenie częstości występowania zapalenia płuc. Łączna liczba analizowanych chorych wynosiła w tym badaniu 4261 osób [42].

Temat zasadności stosowania antybiotykoterapii w ostrej fazie udaru był też przedmiotem kolejnych metaanaliz:

- a) dotyczącej 4125 chorych powyżej 18. roku życia, której wyniki opublikowano w 2017 roku. To badanie potwierdziło wcześniejsze obserwacje, dotyczące wpływu antybiotykoterapii na zmniejszenie częstości występowania poudarowych infekcji dróg moczowych oraz zapalenia płuc oraz braku wpływu leczenia na śmiertelność całkowitą, wczesną i późną. Śmiertelność całkowita odnotowana przy końcu okresu obserwacji wynosiła 17% w grupie antybiotykoterapii prewencyjnej i 15% w grupie kontrolnej [43].
- b) obejmującej 4110 chorych badanych w ramach sześciu randomizowanych badań kontrolowanych, w tym 3 badania obejmujące wyłącznie przypadki udarów niedokrwiennych. W dwóch badaniach podawane były penicyliny, w dwóch fluorochinolony, w jednym ceftriakson, a w jednym podawany antybiotyk był zgodny z lokalną polityką antybiotykową, przy czym przez okres tygodnia zalecano podawanie amoksyliny. Antybiotyki prewencyjne istotnie wpływały na zmniejszenie częstości definiowanych algorytmem infekcji w przypadkach ostrego udaru mózgu z 11,14% do 7,43%; w tej analizie, opublikowanej w 2018 roku, odnotowano brak wpływu antybiotykoterapii na odsetek chorych z korzystnym rokowaniem ani na śmiertelność, która wynosiła 17,03% w grupie leczonej antybiotykami i 16,10% w grupie kontrolnej [44].

- c) podsumowującej wyniki ośmiu badań obejmujących łącznie 4488 chorych – w tej metaanalizie również nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości zgonów (17% vs. 16% w grupach: leczonej i nieleczonej antybiotykami, odpowiednio), ani w nasileniu deficytu funkcjonalnego rozumianego jako zależność od innych w czynnościach życia codziennego między chorymi leczonymi bądź nieleczonymi antybiotykami; odnotowano jednocześnie wpływ antybiotykoterapii na zmniejszenie częstości występowania infekcji dróg moczowych (4% vs. 10% w grupach: leczonej i nieleczonej) i brak wpływu na częstość infekcji dróg oddechowych. Wykazano, że profilaktyczna antybiotykoterapia w ostrej fazie udaru zmniejsza czas pobytu pacjentów poudarowych w szpitalu, jednak podwyższa ryzyko zdarzeń niepożądanych jak wystąpienie alergii, wysypek skórnych bądź też kolonizacji przez patogeny antybiotykoodporne, a także wstrząsu anafilaktycznego [45].

Niemal identyczne wyniki, jak w metaanalizach, wymienionych w punktach a, b i c, uzyskano w systematycznym przeglądzie, którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności profilaktycznej antybiotykoterapii w zapobieganiu zapalenia płuc w przypadkach po ostrym udarze mózgu. Dane użyte w badaniach zostały zaczerpnięte z baz danych Medline, Cochrane oraz EMBASE. Analizie poddano wyniki sześciu badań klinicznych (4111 chorych). Profilaktyczną antybiotykoterapię dysponowano chorym w ciągu 2 dob od wystąpienia u nich udaru. Antybiotykoterapia wpływała na zmniejszenie ryzyka poudarowego zapalenia płuc lecz nie odnotowano jej związku ze śmiertelnością czy z ryzykiem ciężkiego deficytu funkcjonalnego związanego z zależnością od innych w wykonywaniu czynności życia codziennego [46].

Najnowsze wyniki metaanalizy, dotyczącej związku antybiotykoterapii z występowaniem infekcji i rokowaniem poudarowym, opublikowane zostały w 2021 roku. Przeanalizowano dane pochodzące z baz MEDLINE (1946-7 maja 2021 roku), Embase (1947-7 maja 2021 roku), CENTRAL (17 września 2021 roku), rejestry badań, a także dane pochodzące od poszczególnych badaczy w celu określenia efektywności profilaktycznej antybiotykoterapii w porównaniu z placebo lub standardową opieką u chorych z udarem niedokrwiennym lub krwotocznym. Analizowane dane dotyczyły 4197 chorych. Przedstawione przez autorów metaanalizy wyniki po raz kolejny wskazują na to, że profilaktyczna antybiotykoterapia zmniejsza częstość zakażeń (13,4% vs. 20,3% w grupach: leczonej antybiotykami i kontrolnej, odpowiednio), przy czym wpływ ten nie dotyczył występowania zapalenia płuc. Stosowanie antybiotyków nie było związane z poprawą rokowania w zakresie stanu funkcjonalnego chorych ocenianego po 3 miesiącach od wystąpienia udaru przy pomocy zmodyfikowanej Skali Rankin – podobne rezultaty uzyskano w grupach wyodrębnionych zależnie od wieku, ciężkości udaru, typu udaru).

8. Wnioski

Na podstawie wyników przytoczonych badań i metaanaliz można wywnioskować, że zapobiegawcza antybiotykoterapia wprowadzona w początkowej fazie udaru ma wpływ na zmniejszenie częstości występowania powikłań infekcyjnych. Nie jest jednak jasne dlaczego prewencyjna antybiotykoterapia nie wykazuje znaczącego wpływu na rokowanie poudarowe, w tym na śmiertelność i deficyt funkcjonalny chorych. W doświadczalnych modelach udaru po podaniu wybranych antybiotyków (m.in. ceftriakson oraz minocyklina) obserwowany był efekt neuroprotektoryjny. Podobne obserwacje dotyczyły chorych po udarze niedokrwiennym, jednak efekt stosowania przez okres 5 dni,

oceniany w 90. dniu, był zależny od płci: mniejszy deficyt neurologiczny odnotowano u mężczyzn niż u kobiet [23].

Być może wpływ antybiotykoterapii na rokowanie poudarowe jest zależny od płci, co nie było przedmiotem przeprowadzonych analiz. Chociaż infekcje poudarowe mają negatywny wpływ na rokowanie, a prewencyjna antybiotykoterapia zmniejsza częstość ich występowania – to jednak nie przekłada się to korzystnie na rokowanie. Potrzebne są dalsze badania, które pozwolą doprecyzować powyższą zależność. Istotne byłoby także określenie kryteriów kwalifikacji pacjentów do antybiotykoterapii czy też ewentualnie ustalenie protokołów leczenia udaru, ukierunkowanych na poprawę funkcji układu odpornościowego tak, aby zwiększyć naturalną odporność na infekcje.

Aktualnie, uwzględniając brak dowodów na skuteczność profilaktycznej antybiotykoterapii, nie jest zalecane prewencyjne stosowanie antybiotyków w ostrym udarze mózgu [21].

Literatura

1. Strepikowska A., Buciuński A., *Udar mózgu – czynniki ryzyka i profilaktyka*; Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne 2009.
2. Mazur R., *Neurologia kliniczna dla lekarzy i studentów medycyny*, Via Medica, Gdańsk 2007.
3. Kraft P., *Udar mózgu; Elsevier Essentials Schlaganfall*; wyd. Polskie, 2018.
4. Vermeij J.D., Westendorp W.F., *Post-stroke infections and preventive antibiotics instroke: Update of clinical evidence*, SAGE journals, First published online September 3, 2018.
5. Putaala I., *Ischemic Stroke in Young Adults*, Continuum (Minneapolis), 26(2), 2020, s. 386-414.
6. Siebert J., Nyka W., Trzeciak B., *Udar mózgu — możliwości efektywnego monitorowania Zastosowanie kardiografii impedancyjnej, tonometrii aplanacyjnej oraz spirografii mózgowej*, Via Medica, 2011, s. 1897-3590.
7. Prus K., *Udar mózgu – przyczyny*, Care Experts, 06 lis 2020.
8. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J., Hubbard R., Farrington P., Vallance P., *Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination*, N Engl J Med, 351, 2004, s. 2611-2618.
9. Grau A.J., Buggle F., Becher H., Zimmermann E., Spiel M., Fent T., Maiwald M., Werle E., Zorn M., Hengel H., Hacke W., *Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies*, Neurology, 50, 1998, s. 196-203.
10. Syrjanen J., Valtonen V.V., Iivanainen M., Kaste M., Huttunen J.K., *Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients*, Br Med J (Clin Res Ed), 296, 1988, s. 1156.
11. Macko R.F., Ameriso S.F., Barndt R., Clough W., Weiner J.M., Fisher M., *Precipitants of brain infarction. Roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress*, Stroke, 27, 1996, s. 1999-2004.
12. Van der Poll T., Buller H.R., ten Cate H., Wortel C.H., Bauer K.A., van Deventer S.J., Hack C.E., Sauerwein H.P., Rosenberg R.D., ten Cate J.W., *Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects*, N Engl J Med, 322, 1990, s. 1622-1627.
13. Esmon C.T., Taylor F.B. Jr, Snow T.R., *Inflammation and coagulation: linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C*, Thromb Haemost, 66, 1991, s. 160-165.
14. Okajima K., Yang W.P., Okabe H., Inoue M., Takatsuki K., *Role of leukocytes in the activation of intravascular coagulation in patients with septicemia*, Am J Hematol, 36, 1991, s. 265-271.

15. Liuba P., Persson J., Luoma J., Yla-Herttuala S., Pesonen E., *Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid intima-media*, Eur Heart J, 24, 2003, s. 515-521.
16. Ameriso S.F., Wong V.L., Quismorio F.P. Jr, Fisher M., *Immunohematologic characteristics of infection-associated cerebral infarction*, Stroke, 22, 1991 s.1004-1009.
17. Grau A.J., Bugge F., Schnitzler P., Spiel M., Lichy C., Hacke W., *Fever and infection early after ischemic stroke*, J Neurol Sci, 171, 1999, s. 115-120.
18. Langhorne P., Stott D.J., Robertson L., MacDonald J., Jones L., McAlpine C., Dick F., Taylor G.S., Murray G., *Medical complications after stroke: a multicenter study*, Stroke, 31, 2000, s. 1223-1229.
19. Hilker R., Poetter C., Findeisen N., Sobesky J., Jacobs A., Neveling M., Heiss W.D., *Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine*, Stroke, 34, 2003, s. 975-981.
20. Shi K., Wood K., Shi F., *Stroke-induced immunosuppression and poststroke infection*, Stroke Vasc Neurol, 3(1), 2018, s. 34-41.
21. Zheng F., Von Spreckelsen N., Zhang X., Stavrinou P., Timmer M., Dohmen C., Goldbrunner R., Cao F., Zhang Q., Ran Q., Li G., Fan R., Yao S., Kriscsek B., *Should preventive antibiotics be used in patients with acute stroke? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*, PLoS One, .2017.
22. Han X, Huang J., X., Peng L., Yan K., Zan X., Ma L., *Preventive Antibiotics for Poststroke Infection in Patients With Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis*, Neurologist, 23(2), 2018, s. 35-42.
23. Liu L., Xiong X., Zhang Q., Fan X, Yang Q., *The Efficacy of Prophylactic Antibiotics on Post-Stroke Infections: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis*, Nat Med, 2016.
24. Vermeij J.D., Westendorp W.F., Van de Beek D., Nederkoorn P.J., *Post-stroke infections and preventive antibiotics in stroke: Update of clinical evidence*, Int J Stroke, 2018.
25. Grabska K., Gromadzka G., Członkowska A., *Infections and ischemic stroke outcome*, Neurol Res Int, 2011.
26. Członkowska A., Cyrta B., Korlak J., *Immunological observations in patients with acute cerebral vascular disease*, J Neurol Sci, 43, 1979, s. 455-459.
27. Neveu P.J., Deleplanque B., Vitiello S., Rouge-Pont F., Le Moal M., *Hemispheric asymmetry in the effects of substantia nigra lesioning on lymphocyte reactivity in mice*, Int J Neurosci, 64, 1992, s. 267-273.
28. Neveu P.J., *Assymetrical brain modulation of the immune response*, Brain Res Rev, 17, 1992, s. 101-107.
29. Renoux G., Biziere K., Renoux M., Guillaumin J.M., Degenne D., *A balance brain asymmetry modulates T cell-mediated events*, J Neuroimmunol, 5, 1983, s. 227-238.
30. Kadlecova O., Masek K., Seifert J., Petrovicky P., *The involvement of some brain structures in the effect of immunomodulators*, Ann N Y Acad Sci, 496, 1987, s. 394-398.
31. Neveu P.J., Barneoud P., Georgiades O., Vitiello S., Vincendeau P., Le Moal M., *Brain neocortex influence on the mononuclear phagocyte system*, J Neurosci Res, 22, 1989, s. 188-193.
32. Welsh P., Barber M., Langhorne P., Rumley A., Lowe G.D.O., Stott D.J., *Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke*, Cerebrovasc Dis, 27, 2009, s. 247-253.
33. Aslanyan S., Weir C.J., Diener H.C., Kaste M., Lees K.R., *GAIN International Steering Committee and Investigators. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial*, Eur J Neurol, 11, 2004, s. 49-53.
34. Kwan J., Hand P., *Infection after acute stroke is associated with poor short-term outcome*, Acta Neurol Scand, 115, 2007, s. 331-338.

35. Vermeij F.H., Reimer W.J.M.S.O, De Man P., Van Oostenbrugge R.J., Franke C.L., De Jong G., De Kort P.L.M., Dippel D.W.J., the Netherlands Stroke Survey Investigators., *Stroke- associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey*, *Cerebrovasc Dis*, 27, 2009.
36. Emsley H.C.A, Tyrrell P.J., *Inflammation and infection in clinical stroke*, *J Cereb Blood Flow Metab*, 22, 2002, s. 1399-1419.
37. Lampl Y., Boaz M., Gilad R., Lorberboym M., Dabby R., Rapoport A., Anca-Herschkowitz M., Sadeh M., *Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study*, *Neurology*, 69, 2007, s. 1404-1410.
38. Schwarz S., Al-Shajlawi F., Sick C., Meairs S., Hennerici M.G., *Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke*, *Stroke*, 39, 2008, s. 1220-1227.
39. Chamorro A., Horcajada J.P., Obach V., Vargas M., Revilla M., Torres F., Cervera A., Planas A.M., Mensa J., *The early systemic prophylaxis of infection after stroke study. A randomized clinical trial*, *Stroke*, 36, 2005, s. 1495-1500.
40. Van de Beek D., Wijdicks E.F.M., Vermeij F.H., De Haan R.J., Prins J.M., Spanjaard L., Dippel D.W.J., Nederkoorn P.J., *Preventive antibiotics for infections in acute stroke. A systematic review and meta-analysis*, *Arch Neurol*, 66, 2009, s. 1076-1081.
41. Van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C., Schouten H.J., Van Gijn J., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*, *Stroke*, 19, 1988, s. 604-607.
42. Yang L., Wenping X., Jinfeng Z., Jiangxia P., Jingbo W., Baojun W., *Are beta blockers effective in preventing stroke-associated infections? - a systematic review and meta-analysis*, *AGING*, 2022.
43. Zheng F., Von Spreckelsen N., Zhang X., Stavrinou P., Timmer M., Dohmen C., Goldbrunner R., Cao F., Zhang Q., Ran Q., Li G., Fan R.S., Krischek B., *Should preventive antibiotics be used in patients with acute stroke? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*, *PLoS One*, 2017.
44. Han X., Huang J.J., L., Yan K., Zan X., Ma L., *Preventive Antibiotics for Poststroke Infection in Patients With Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis*, *Neurologist*, 2018.
45. Vermeij J.D., Van de Beek D., *Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018.
46. Badve M.S., Zhou Z., Anderson C.S., Hackett M.L., *Effectiveness and Safety of Antibiotics for Preventing Pneumonia and Improving Outcome after Acute Stroke: Systematic Review and Meta-analysis*, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018.

Infekcje u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu – zasadność stosowania profilaktyki antybiotykowej

Streszczenie

Według danych WHO udary mózgu stanowią drugą najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Następstwem udaru u osób, które przeżyją, są różne ubytki neurologiczne.

Wykazano, że udar osłabia ogólnoustrojową odpowiedź immunologiczną i zwiększa podatność na infekcje, które są częstym powikłaniem po udarze, występującym u 15-30% chorych. Do czynników prognostycznych wystąpienia infekcji po udarze zaliczane są: czynniki kliniczne, anatomiczne oraz immunologiczne. Wystąpienie infekcji związane jest z gorszym rokowaniem w zakresie deficytu funkcjonalnego oraz zwiększa ryzyko zgonu.

Niektórzy autorzy donoszą, że terapia antybiotykami w ostrej fazie udaru (nawet u pacjentów bez objawów infekcji) zmniejsza niedokrwienie mózgu i poprawia rokowanie. Wyniki najnowszych randomizowanych badań klinicznych wskazują na przydatność antybiotykoterapii w redukcji częstości występowania infekcji po udarze; nie przekłada się to jednak na poprawę stanu funkcjonalnego czy zmniejszenie śmiertelności.

Nie można wykluczyć, że antybiotykoterapia może poprawiać rokowanie poudarowe w określonych grupach chorych.

Wnioski: Potrzebne są badania, dotyczące patofizjologii oraz etiologii infekcji poudarowych, których wyniki mogłyby przyczynić się do ustalenia kryteriów kwalifikacji pacjentów do antybiotykoterapii. Wyniki badań, dotyczących wpływu udaru na zmiany w zakresie funkcji układu odpornościowego, mogłyby być przydatne dla opracowania nowych protokołów leczenia udaru, ukierunkowanych na modyfikację funkcji układu odpornościowego.

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny, antybiotykoterapia, profilaktyka infekcji, infekcje po udarze

Infections in patients after ischemic stroke – validity of antibiotic prophylaxis

Abstract

According to WHO data, strokes are the second most common cause of death worldwide. The sequelae of stroke in survivors are various neurological losses.

Stroke has been shown to weaken the systemic immune response and increase susceptibility to infection, which is a common complication after stroke, occurring in 15-30% of patients. Predictors of the occurrence of infection after stroke include clinical, anatomical and immunological factors. The occurrence of infection is associated with a worse prognosis in terms of functional deficit and increases the risk of death.

Some authors report that antibiotic therapy in the acute phase of stroke (even in patients without signs of infection) reduces cerebral ischemia and improves prognosis. The results of recent randomized clinical trials indicate the usefulness of antibiotic therapy in reducing the incidence of infection after stroke; however, this does not translate into improved functional status or reduced mortality.

It cannot be excluded that antibiotic therapy may improve post-stroke prognosis in specific groups of patients. Conclusions: Research is needed on the pathophysiology and etiology of post-stroke infections, the results of which could contribute to establishing criteria for qualifying patients for antibiotic therapy. The results of studies, concerning the impact of stroke on changes in immune system function, could be useful for the development of new stroke treatment protocols aimed at modifying immune system function.

Keywords: ischemic stroke, antibiotic therapy, infection prevention, post-stroke infections

Indeks Autorów

| | |
|------------------------------|--------------------|
| Baldy-Chudzik K..... | 7 |
| Bejga D. | 63 |
| Berlik D..... | 7 |
| Bieniasiewicz A. | 63 |
| Blachut D. | 39, 52 |
| Błażkowska D..... | 104 |
| Borecka P..... | 104 |
| Czarnul K..... | 104 |
| Dworak M..... | 185 |
| Gromadzka G..... | 185 |
| Kaczmarska A..... | 179 |
| Kania K. | 30, 69 |
| Kruk-Słomka M..... | 132 |
| Kwaśniak J..... | 63 |
| Listos J. | 132 |
| Łabuz-Roszak B..... | 63 |
| Łupina M..... | 132 |
| Mazurek-Popczyk J. | 7 |
| Mazurkiewicz M..... | 39, 52 |
| Misiak M..... | 185 |
| Morawiec B..... | 39, 52 |
| Oleś I. | 22 |
| Pajor D. | 179 |
| Przywara-Chowaniec B..... | 39, 52 |
| Rajski R..... | 116, 140, 153, 163 |
| Ryguła I..... | 30, 69 |
| Siudem P..... | 80 |
| Sławomira Kononowicz W. | 92 |
| Wcisło-Dziadecka D..... | 92 |
| Wolińska J..... | 63 |