

# LEKARZ WOJSKOWY

MILITARY PHYSICIAN



2022  
NR 2 VOL 100  
ISSN 0024-0745

- Leczenie neuroprotekcyjne w pourazowym uszkodzeniu mózgu – przyszłość czy teraźniejszość?
- Porównanie czasu hospitalizacji po zabiegach laparotomii, laparoskopii oraz robotycznych u pacjentek z rakiem endometrium
- Nowe lokalne markery stanu zapalnego w diagnostyce różnicowej zakażeń układu moczowego u najmłodszych dzieci
- Mięsak Kaposiego zlokalizowany w jamie ustnej u pacjenta z późno zdiagnozowanym HIV i toksoplazmozą ośrodkowego układu nerwowego

**WOJSKOWY  
INSTYTUT  
MEDYCZNY**

## Informacje dla autorów

### Informacje ogólne

„Lekarz Wojskowy” jest czasopismem ukazującym się nieprzerwanie od 1920 r., obecnie jako kwartalnik wydawany przez Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie.

1. „Lekarz Wojskowy” zamieszcza prace oryginalne (doświadczalne i kliniczne), prace poglądowe, doniesienia dotyczące zagadnień wojskowych, opracowania deontologiczne, opracowania ciekawych przypadków klinicznych, artykuły z historii medycyny, aspekty prawa medycznego, opisy wyników racjonalizatorskich, wspomnienia pośmiertne, listy do Redakcji, oceny książek, streszczenia (przeglądy) artykułów z czasopism zagranicznych dotyczących szczególnie wojskowej służby zdrowia, sprawozdania ze zjazdów i konferencji naukowych, komunikaty o zjazdach.
2. Każda praca przed przyjęciem do druku jest oceniana przez 2 niezależnych recenzentów z zachowaniem anonimowości. Czas na odpowiedź na zaproszenie do recenzji 7 dni, czas na recenzję 30 dni, czas na recenzję poprawionej pracy 14 dni.
3. Przesyłając pracę kliniczną należy zadbać o jej zgodność z wymogami Deklaracji Helsińskiej, w szczególności o podanie w rozdziale „Materiał i metody” informacji o zgodzie Komisji Bioetycznej, jak również o świadomej zgodzie chorych na udział w badaniu. W przypadku wykorzystania wyników badań z innych ośrodków należy to zaznaczyć w tekście lub podziękowaniu.
4. Autorzy badań klinicznych dotyczących leków (nazwa międzynarodowa) i procedur medycznych powinni przedstawić opis finansowania badań i wpływu sponsora na treść publikacji.
5. Autor ma obowiązek dostarczyć Redakcji zgodę właściciela ilustracji na ich użycie w artykule.
6. Prace należy nadsyłać przez Editorial System.
7. Redakcja zwraca się z prośbą do wszystkich Autorów pragnących zamieścić swe prace na łamach „Lekarza Wojskowego” o dokładne zapoznanie się z niniejszymi zasadami i ścisłe ich przestrzeganie. Niestosowanie się do wymagań Redakcji utrudnia badawcom, zwiększa koszty i opóźnia ukazywanie się prac. Prace napisane niezgodnie z niniejszymi zasadami nie będą publikowane, a przygotowane niewłaściwie będą zwracane Autorom w celu ich ponownego opracowania.

### Maszynopis wydawniczy

1. Artykuły należy przygotować w edytorze tekstu WORD i przesać przez Editorial System.
2. Liczba stron maszynopisu (łącznie z tabelami, rycinami i piśmiennictwem) nie może przekraczać w przypadku prac: oryginalnych – 30, poglądowych – 20, kazuistycznych – 10, z historii medycyny – 20, racjonalizatorskich – 15 stron. Streszczenia ze zjazdów, kongresów itp. powinny być zwięzłe, do 5 stron i zawierać tylko rzeczy istotne. W każdym przypadku piśmiennictwo nie powinno zawierać więcej niż 35 pozycji.
3. Publikacja oryginalna może mieć także formę krótkiego doniesienia tymczasowego.
4. Materiały do druku:
  - 1) Tekst (z piśmiennictwem) umieszcza się w odrębnym pliku. Tekst musi być napisany czcionką Times New Roman 12 pkt, z podwójnym odstępem między wierszami (dotyczy to też piśmiennictwa, tabel, podpisów itd.). Nowy akapit zaczyna się od lewego marginesu bez wcięcia akapitowego. Nie wstawia się pustych wierszy między akapitami lub wylicznicami. Prace oryginalne powinny być przygotowane zgodnie z układem: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo; prace kazuistyczne: wstęp, opis przypadku, omówienie, podsumowanie (wnioski), piśmiennictwo. Skróty i akronimy powinny być objaśnione w tekście przy pierwszym użyciu, a potem konsekwentnie stosowane.
  - 2) W tekście głównym trzeba zaznaczyć miejsca włamania rycin i tabel, np.: „na rycinie 1”, „(tab. 1)”. Tabele, ryciny i zdjęcia załącza się w osobnych plikach. Liczbę tabel należy ograniczyć do minimum. Zdjęcia cyfrowe powinny mieć min. rozdzielczość 300 dpi.
5. Prace powinny być przygotowane starannie i zgodnie z zasadami pisowni polskiej, ze szczególną dbałością o komunikatywność i polskie mianownictwo medyczne. Teksty niespełniające tych kryteriów będą odsyłane do poprawy.
6. Informacje afiliacyjne: imię i nazwisko Autora lub Autorów (maks. 10 osób) z tytułami naukowymi, pełną nazwą zakładu (zakładów) pracy umieszcza się w programie Editorial System. Należy wskazać także autora do korespondencji. Proszę nie zamieszczać tych informacji bezpośrednio w wysłanym manuskrypcie.
7. Streszczenie (do 250 słów) w języku polskim lub angielskim ze słowami kluczowymi w języku polskim i angielskim także należy załączyć przez program Editorial System, proszę nie umieszczać streszczenia dodatkowo w pliku manuskryptu. Piśmiennictwo powinno być ułożone zgodnie z kolejnością pojawiania się odsyłaczy w tekście. Jeśli artykuł ma nie więcej niż czterech autorów, należy podać nazwiska wszystkich, jeśli autorów jest więcej – maksymalnie trzech pierwszych z dopiskiem „et al.” Numerację piśmiennictwa należy wprowadzać z klawiatury, nie korzystając z możliwości automatycznego numerowania. Przykłady cytowań:

Artykuły z czasopism:  
Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 100: 452-457

Książki:  
Rudziński E. Alergia na leki: z uwzględnieniem odczynów anafaktycznych i idiosynkrazji. Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2002: 338-340

Rozdziały książki:  
Wantz GE. Groin hernia. In: Cameron JJ, ed. *Current surgical therapy*. St Louis, Mosby, 1998: 557-561

W wykazie piśmiennictwa należy uwzględnić tylko te prace, z których Autor korzystał, a ich liczbę należy ograniczyć do 30. W tekście artykułu należy się powołać na wszystkie wykorzystane pozycje piśmiennictwa, a numer piśmiennictwa umieścić w nawiasie kwadratowym. Tytuły należy kopiować z medycznych baz danych w celu uniknięcia pomyłek.
8. Przesłany artykuł musi spełniać kryteria zgody na publikację zgodnie z zasadami przyjętymi w jednostce afiliacyjnej autora. Do pracy należy dołączyć: oświadczenie, że praca nie została wcześniej opublikowana i nie jest złożona do innego czasopisma, oświadczenie o sprężności interesów, ewentualne podziękowanie.
9. Redakcja zastrzega sobie prawo poprawienia mianownictwa i usterek stylistycznych oraz dokonanie skrótów bez uzgodnienia z Autorem.
10. W przypadku nieprzyjęcia pracy do publikacji Redakcja pisemnie poinformuje Autora o takiej decyzji.

## Zasady etyki publikacyjnej

Zasady etyki publikacyjnej stosowane w czasopiśmie „Lekarz Wojskowy”:

1. Czasopismo „Lekarz Wojskowy” stosuje zasady etyki publikacyjnej mające na celu przeciwdziałanie nieuczciwym praktykom publikacyjnym.
2. Materiały zgłoszone Redakcji „Lekarza Wojskowego” do publikacji są weryfikowane pod kątem zgodności z zasadami etyki wydawniczej opisanymi m.in. w następujących dokumentach:
  - 1) wytyczne Komitetu ds. Etyki Publikacyjnej (Committee on Publication Ethics – COPE), „Kodeksu etyki pracownika naukowego” (opracowany przez Komisję do spraw etyki w nauce, wydanie drugie, PAN, Warszawa 2017);
  - 2) „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (opracowane przez Zespół do spraw Etyki w Nauce, który doradzał Ministrowi Nauki i Szkolnictwa Wyższego w latach 2009-2010);
  - 3) „Rzetelność w badaniach naukowych oraz poszanowanie własności intelektualnej” (Warszawa, 2012, MNiSW).
3. Redakcja „Lekarza Wojskowego” w szczególności:
  - 1) przeciwdziała zjawiskom ghostwritingu i guest authorship, które są przejawem nierzetelności naukowej;
  - 2) przestrzega przepisów prawa autorskiego zgodnie z ustawą z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1062, z późn. zm.);
  - 3) dokłada należytej staranności, by zapobiegać plagiatom i autoplagiatom poprzez stosowanie systemu antyplagiatowego Crossref Similarity Check przy użyciu oprogramowania iThenticate;
  - 4) ma prawo wycofać tekst (nawet po opublikowaniu), jeśli istnieją dowody świadczące o braku wiarygodności wyników badań i/lub fałszowaniu danych i/lub praca nosi znamiona plagiatu albo narusza zasady etyki wydawniczej;
  - 5) z chwilą wykrycia nieuczciwych praktyk jest zobowiązana:
    - a) skierować sprawę do Rzecznika Dyscyplinarnego WIM, jeśli dotyczy utworu pracownika naukowego;
    - b) w uzasadnionych przypadkach niezwłocznie informować o tych praktykach stosowne instytucje naukowe, jak również odpowiednie organy ścigania;
  - 6) zapewnia profesjonalny proces wydawniczy;
  - 7) zapewnia poufność i bezpieczeństwo przetwarzania danych osobowych zgodnie z obowiązującymi przepisami (m.in. RODO).

## Information for the authors

### General information

“Military Physician” has been published continuously since 1920, currently as a quarterly of the Military Institute of Medicine in Warsaw, Poland.

1. “Military Physician” publishes original (experimental and clinical) articles, reviews, reports on military issues, deontological papers, interesting case reports, articles on the history of medicine, descriptions of rationalisation results, posthumous memoirs, letters to the editor, book reviews, article (reviews) summaries from international journals particularly on military health service, reports on meetings and scientific conferences, and announcements of events.
2. Before publication, each article is reviewed by 2 independent reviewers while maintaining anonymity. The time to respond to a review invitation is 7 days, the time to complete a review is 30 days, and the time to complete the review of a corrected article is 14 days.
3. A clinical article for submission should be in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki, and the “Material and methods” section should contain both information on the approval of the Bioethical Committee and the patients’ informed consent to participate in the study. In the case of using the results of studies conducted by other centres, such information should appear either in the text or in the acknowledgements.
4. Authors of clinical studies on medications (international name) and medical procedures should provide a description of the research funding and the influence of the sponsor on the content of the publication.
5. The author must provide the editorial board with the consent of the owner of an image to use the image in an article.
6. Please submit your article using the Editorial System.
7. All authors who wish to publish their papers in Military Physician are asked to carefully read and strictly follow the guidelines listed below. Failure to follow the requirements of the Editorial Board makes editing more difficult, increases costs and delays publication. Manuscripts not meeting the requirements will not be published, and those considered inadequately prepared will be returned to the authors for revision.

### Manuscript

1. Articles should be in MS Word and sent by Editorial System.
  2. The number of pages of the manuscript (including tables, figures and references) cannot exceed 30 pages for original articles, 20 for review articles, 10 for reports, 20 for articles on the history of medicine and 15 for rationalisation articles. Reports on meetings and conferences should be concise (up to 5 pages) and discuss only significant issues. The number of references should never exceed 35.
  3. An original publication may also have the form of a short temporary report.
  4. Materials for printing:
    - 1) Text (with references) should be uploaded as a separate file. The text must be written in Times New Roman 12 point font, double spaced (this also applies to references, tables, captions, etc.). A new paragraph should be started from the left margin without paragraph indentation. Please do not insert blank lines between paragraphs or enumerations. Original articles should be prepared according to the following structure: introduction, aim, material and methods, results, discussion, conclusions, references. Case reports: introduction, case description, discussion, summary (conclusions), and references. Abbreviations and acronyms should be defined when first mentioned in the text and consequently used in the paper.
    - 2) Figures and tables should be referenced in the body of the text as follows: “in Figure 1”, “(Table 1)”. Tables, figures and images should be saved in a separate file. The number of tables should be reduced to a minimum. Digital images should have a resolution of 300 dpi.
  5. Papers should be prepared carefully, in accordance with Polish spelling and with special attention to communicativeness and Polish medical nomenclature. Manuscripts that do not meet the criteria will be sent back to the authors for revision.
  6. Affiliation information: author’s or authors’ (max. 10 people) first and last names, including academic degrees, full name of affiliated institute (institutes) should be introduced in the Editorial System. Please indicate the corresponding author. Please do not include this information directly in the manuscript.
  7. An abstract (up to 250 words) in Polish or English with keywords in Polish and English should also be saved in the Editorial system. Please do not also include the abstract in the manuscript. References should be presented according to the order in which they appear in the text. If the article has up to four authors then all of them should be named, while if there are more, then name only the first three, followed by “et al.”. References should be numbered using the keyboard, please do not use automatic numbering.
- Examples of citations:
- Journal articles:  
Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 100: 452-457
- Books:  
Rudziński E. Alergia na leki: z uwzględnieniem odczynów anafaktycznych i idiosynkrazji. Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2002: 338-340
- Chapter of a book:  
Wantz GE. Groin hernia. In: Cameron JJ, ed. *Current surgical therapy*. St Louis, Mosby, 1998: 557-561
- The list of references should include only those publications that were used by the author and should be reduced to 30. All references should be cited in the text and the numbers of references should be put in square brackets. In order to avoid errors, titles should be copied from medical databases.
8. The submitted article must comply with the criteria for consent to publication adopted in the author’s institution. The paper should be accompanied by: a declaration that the article has not been published before or simultaneously submitted to any other journal, Declaration of Conflict of Interest and acknowledgements, if applicable.
9. The Editorial Board reserves the right to correct nomenclature and stylistic errors as well as to introduce abbreviations without consultation with the author.
10. If the manuscript is not accepted for publication, the Editorial Board will inform the author in writing about the decision.

## Principles of publication ethics

Principles of publication ethics applied in the journal “Lekarz Wojskowy” (“Military Physician”):

1. The journal “Lekarz Wojskowy” applies principles of publication ethics aimed at preventing unfair publication practices.
2. Materials submitted to the editorial board of “Lekarz Wojskowy” for publication are reviewed for compliance with the principles of publication ethics described in the following documents:
  - 1) the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Code of Ethics for a Scientific Employee (developed by the Commission on Ethics in Science, second edition, PAN, Warsaw 2017);
  - 2) Good practices in review procedures in science (developed by the Team for Ethics in Science, which advised the Minister of Science and Higher Education in 2009-2010);
  - 3) Reliability in scientific research and respect for intellectual property (Warsaw, 2012, Ministry of Science and Higher Education).
3. The editorial board of “Lekarz Wojskowy” in particular:
  - 1) counteracts the phenomena of ghostwriting and guest authorship, which are manifestations of scientific unreliability;
  - 2) observes the provisions of copyright law in accordance with the Act of 4 February 1994 on Copyright and Related Rights (Journal of Laws of 2021, item 1062, as amended);
  - 3) exercises due diligence to prevent plagiarism and self-plagiarism through the use of the Crossref Similarity Check anti-plagiarism system using the iThenticate software;
  - 4) has the right to withdraw a text (even after publication) if there is evidence of unreliability of research results and/or falsification of data and/or the work shows signs of plagiarism or breaches the rules of publishing ethics;
  - 5) as soon as it discovers unfair practices, it is obliged to:
    - a) refer the matter to the Disciplinary Ombudsman of the WIM, if it concerns the work of a researcher;
    - b) in justified cases, immediately inform the relevant scientific institutions, as well as the appropriate law enforcement authorities about these practices;
  - 6) ensure a professional publishing process;
  - 7) ensure confidentiality and security of personal data processing in accordance with applicable regulations (including GDPR).



## ■ List Redaktora Naczelnego

Oddajemy w Państwa ręce kolejny 2. numer 100. tomu „Lekarza Wojskowego”. Jest on obszerniejszy i bogatszy w prace od poprzedniego. To zasługa kolegów, którzy zdecydowali się na publikacje w naszym piśmie. Mając świadomość trudnego rynku wydawniczego, w imieniu Redakcji, składam podziękowania Autorom za trud związany z przygotowaniem artykułów. Jednocześnie zapewniam, że zespół redakcyjny dołoży wszelkich starań, by proces publikacyjny przebiegał sprawnie, szybko i terminowo, a szata graficzna pisma odpowiadała współczesnym standardom.

W obecnym numerze na uwagę zasługują prace poświęcone robotyce w medycynie – pochodzące z WIM, bogato i ciekawie ilustrowane. Niezmiernie ciekawy jest opis przypadku leczenia następstw urazu z wykorzystaniem preparatu o działaniu neuroprotektynowym. Nie zabrakło też prac poświęconych aktualnym problemom związanym z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Jak zapowiadaliśmy, publikujemy prace z szeroko pojętej tematyki i ze wszystkich działów medycyny. Tym razem zachęcamy do zapoznania się z nowinkami z diagnostyki w pediatrii oraz biologii medycznej, a także ze sprawozdaniem z XXII Kongresu Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej. Całość dopełnia artykuł opisujący historię ośrodka diagnostyki epidemiologicznej w Puławach.

Życzę ciekawej lektury i zapraszam do nadsyłania swoich artykułów. Pracujmy razem nad podniesieniem pozycji naszego pisma!

*prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki*



**Redaktor Naczelny:**  
prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

**Z-cy Redaktora Naczelnego:**  
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski  
kpt. dr n. med. Agata Będzichowska

**Sekretarz Redakcji:**  
mgr Ewa Jędrzejczak



**Redaktorzy tematyczni:**

płk dr hab. n. med. Paweł Krzesiński  
dr hab. n. med. Jacek Staszewski  
płk dr hab. n. med. Marek Saracyn  
płk dr hab. n. med. Arkadiusz Lubas  
dr n. med. Andrzej Kwiatkowski  
dr n. med. Maciej Wałędziak  
ppłk dr hab. n. med. Kornel Szczygielski  
płk dr n. med. Marcin Możański  
kpt. dr n. med. Jacek Siewiera  
płk dr n. med. Radosław Tworus  
dr n. biol. Robert Zdanowski  
dr n. praw. Wawrzyniec Kowalski

*dziedzina: kardiologia, choroby wewnętrzne*  
*dziedzina: neurologia, rehabilitacja medyczna*  
*dziedzina: endokrynologia, nefrologia, choroby wewnętrzne*  
*dziedzina: nefrologia, biostatystyka, choroby wewnętrzne*  
*dziedzina: chirurgia ogólna, chirurgia onkologiczna*  
*dziedzina: chirurgia ogólna*  
*dziedzina: otorynolaryngologia, chirurgia ogólna*  
*dziedzina: anestezjologia i intensywne terapia, medycyna ratunkowa*  
*dziedzina: anestezjologia i intensywne terapia, medycyna ratunkowa*  
*dziedzina: psychiatria, psychologia*  
*dziedzina: nauki podstawowe*  
*dziedzina: bezpieczeństwo, prawo medyczne*

**Komitet Naukowy**

**Przewodniczący:**

gen. dyw. prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gielerak

**Członkowie honorowi:**

prof. dr hab. n. med. Teofan Domżał  
prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk  
dr hab. n. med. Stanisław Ilnicki  
prof. dr hab. n. med. Anna Jung-Hauska  
prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski  
prof. dr hab. n. med. Edward Stanowski  
prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkiewicz

**Członkowie krajowi:**

prof. dr hab. n. med. Andrzej Chciałowski  
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska  
prof. dr hab. n. med. Mirosław Dziuk  
prof. dr hab. n. med. Maciej Gonciarz  
prof. dr hab. n. med. Wiesław W. Jędrzejczak  
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk  
prof. dr hab. n. społ. Kuba Jałoszyński  
prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz  
płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński  
dr hab. n. med. Jolanta Korsak  
dr n. praw. Łukasz Młynarkiewicz  
prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk  
płk dr hab. n. med. Witold Owczarek  
prof. dr hab. n. med. Robert Rejdak  
płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas  
prof. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki  
prof. dr hab. n. med. Adam Stępień  
prof. dr hab. n. med. Witold Tłustołowicz  
prof. dr hab. n. med. Barbara Wróblewska  
prof. dr hab. n. med. Piotr Zaborowski  
płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Zieliński

**Członkowie zagraniczni:**

Massimo Barozzi (Włochy)  
Elspeth Cameron Ritchie (USA)  
Nihad El-Ghoul (Palestyna)  
Claudia E. Frey (Niemcy)  
Anselm Jünemann (Niemcy)  
Paweł Kaliński (USA)  
Frederic C. Lough (USA)  
Marc Morillon (Belgia)  
Arnon Nagler (Izrael)  
Tomasz Rozmysłowicz (USA)  
Marek Rudnicki (USA)  
Daniel Schneditz (Austria)  
Eugeny Tishchenko (Białoruś)  
Mario DamianoToro (Włochy)  
Brenda Widerhold (USA)

**Redakcja techniczna:**

Redaktor prowadząca:  
mgr Zuzanna Chodzeńska  
Korekta:  
APOGEA Mariola Łotysz  
Korekta j. angielskiego:  
dr hab. n. med. Katarzyna Jobs  
Projekt okładki:  
mgr inż. Krzysztof Gontarski  
Typografia:  
mgr inż. Krzysztof Gontarski  
DTP:  
APOGEA Mariola Łotysz

**Adres Redakcji**

Wojskowy Instytut Medyczny  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44  
tel./faks: +48 261 817 380  
e-mail: lekarzwojskowy@wim.mil.pl  
lekarzwojskowy.wim.mil.pl

© Copyright by WIM

## SPIS TREŚCI

<b>LIST REDAKTORA NACZELNEGO</b> . . . . .	<b>53</b>
B. Kalicki	
<b>PRACE POGLĄDOWE</b> . . . . .	<b>57</b>
<b>ZAGROŻENIA ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM ŻURAWINY W UROINFЕКCJACH W CIĄŻY</b> . . . . .	<b>57</b>
The dangers of using cranberry in urological infections during pregnancy	
E. Skopińska-Różewska, B.J. Bałan, P. Skopiński, M. Stelmasiak, S. Lewicki	
<b>NOWE LOKALNE MARKERY STANU ZAPALNEGO W DIAGNOSTYCE RÓŻNICOWEJ ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO U NAJMŁODSZYCH DZIECI</b> . . . . .	<b>62</b>
New local inflammatory markers in the diagnosis of urinary tract infections among infants	
J.P. Przekora, A. Mateja, K. Jobs	
<b>POWRÓT DO AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ PO PRZEBYTYM ZAKAŻENIU WIRUSEM SARS-COV-2 – OKIEM KARDIOLOGA</b> . . . . .	<b>66</b>
Return to physical activity after SARS-CoV-2 infection – cardiac considerations	
P. Łyżwa, K. Piotrowicz, P. Krzesiński	
<b>IMMUNOPATOLOGIA I POWIKŁANIA PŁUCNE ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM WIRUSEM SARS-COV-2. CZY MOGĄ NAM POMÓC ROŚLINY?</b> . . . . .	<b>70</b>
Immunopathology and pulmonary complications associated with SARS-CoV-2 virus infection. Can plants help us?	
B. Hajduk, B.J. Bałan, M. Stelmasiak, S. Lewicki	
<b>BADANIA PRZESIEWOWE RAKA JELITA GRUBEGO</b> . . . . .	<b>77</b>
Colorectal cancer screening	
Sz.A. Borowiec, B. Szymanowski, R. Duchnowska	
<b>PRACE ORYGINALNE</b> . . . . .	<b>81</b>
<b>GENDER RELATED DIFFERENCES IN ACTIVE RENIN, ALDOSTERONE AND BIG ENDOTHELIN CONCENTRATION DURING HEAD-UP TILT TESTING IN PATIENTS WITH ISOLATED VASOVAGAL SYNCOPE</b> . . . . .	<b>81</b>
A. Stańczyk, P. Krzesiński, K. Piotrowicz	
<b>PORÓWNANIE CZASU HOSPITALIZACJI PO ZABIEGACH LAPAROTOMII, LAPAROSKOPII ORAZ ROBOTYCZNYCH U PACJENTEK Z RAKIEM ENDOMETRIUM</b> . . . . .	<b>88</b>
Hospitalization time after laparotomy, laparoscopy and robotic procedures in patients with endometrial cancer	
A. Wodziszawska, J. Doniec	
<b>MODEL ORGANIZACJI PRACY ZGODNIE Z PROTOKOŁEM BPMN 2.0 NA PRZYKŁADZIE ODDZIAŁU LECZENIA COVID-19</b> . . . . .	<b>91</b>
The model of organizing work according to protocol BPMN 2.0 in a COVID-19 Unit	
A. Stańczyk, O. Rosiak, CR. Lipiński, M. Józefowicz-Korczyńska	

<b>OPIS PRZYPADKU</b> .....	<b>98</b>
<b>OSTRE OBWODOWE USZKODZENIE NARZĄDU RÓWNOWAGI W PRZEBIEGU ZAPALENIA NEURONU PRZEDSIONKOWEGO</b> .....	<b>98</b>
Acute peripheral balance system impairment in the course of vestibular neuritis – a case study	
M. Bielińska, J. Miłośki, J. Olszewski	
<b>LECZENIE NEUROPROTEKCYJNE W POURAZOWYM USZKODZENIU MÓZGU – PRZYSZŁOŚĆ CZY TERAŻNIEJSZOŚĆ?</b> .....	<b>101</b>
Neuroprotection treatment in traumatic brain injury – right now or later on?	
J. Staszewski, K. Gniadek-Olejniczak, M. Możański, A. Bebtocińska, R. Piusińska-Macoch, J. Świstak, I. Wołoszyńska, M. Wiszniewski, M. Lewandowska, A. Stępień, A. Maliborski	
<b>POURAZOWA PRZEPUKLINA PRZEPONOWA – DIAGNOSTYKA, LECZENIE</b> .....	<b>112</b>
Post-traumatic diaphragmatic hernia	
Justyna Pyrko, Arkadiusz Chmieliński, Andrzej Kwiatkowski, Artur Maliborski	
<b>MIĘSAK KAPOSIEGO ZLOKALIZOWANY W JAMIE USTNEJ U PACJENTA Z PÓŹNO ZDIAGNOZOWANYM HIV I TOKSOPLAZMOZĄ OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO</b> .....	<b>115</b>
Oral Kaposi Sarcoma in a late presented HIV patient, followed by central nervous system toxoplasmosis: a case report	
J. Bociański, P. Miszczyk, T. Mikuła, A. Wiercińska-Drapało	
<b>SPRAWOZDANIA</b> .....	<b>119</b>
<b>SPRAWOZDANIE Z XXII KONGRESU EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ</b> .....	<b>119</b>
Europe's Leading Gynaecological Oncology Gathering: ESGO 2021 Prague Congress	
A. Kubaty, M. Szafarowska	
<b>HISTORIA MEDYCYNY I WOJSKOWEJ SŁUŻBY ZDROWIA</b> .....	<b>121</b>
<b>20 LAT OŚRODKA DIAGNOSTYKI I ZWALCZANIA ZAGROŻEŃ BIOLOGICZNYCH WIHE – KIERUNKI DZIAŁANIA I OSIĄGNIĘCIA</b> .....	<b>121</b>
20 years of Biological Threats Identification and Countermeasure Center of MIHE – areas of activity and achievements	
AJ. Michalski, K. Chomiczewski, M. Bartoszcze, A. Bielawska-Drózd, L. Mizak	
<b>WYWIAD</b> .....	<b>131</b>
<b>WIM URUCHAMIA SZKOLENIA PERSONELU MEDYCZNEGO W CENTRUM CHIRURGII ROBOTYCZNEJ</b> .....	<b>131</b>
The Military Institute of Medicine launches training for medical personnel at the Robotic Surgery Center	
J. Doniec, Z. Chodzeńska	



## ZAGROŻENIA ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM ŻURAWINY W UROINFEKcjACH W CIĄŻY

The threats connected with cranberry use in urinary tract infections during pregnancy



Ewa Skopińska-Różewska<sup>1</sup>, Barbara Joanna Bała<sup>2</sup>, Piotr Skopiński<sup>3</sup>, Marta Stelmasiak<sup>4</sup>, Sławomir Lewicki<sup>4,5</sup>

1. Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii im. Generała Karola Kaczkowskiego, Polska
2. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych, Alergologii i Immunologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
3. Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
4. Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Polska
5. Zakład Biologii Molekularnej, Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt Polskiej Akademii Nauk, Polska

Ewa Skopińska-Różewska – 0000-0001-7033-5867

Marta Stelmasiak – 0000-0002-4644-4147

Sławomir Lewicki – 0000-0002-0539-0680

**Streszczenie:** U kobiet w ciąży i karmiących poważnym problemem są infekcje dróg moczowych. Zazwyczaj leczy się je antybiotykami, które mają pewne skutki uboczne i mogą negatywnie wpływać na rozwijający się płód. Żurawina i jej ekstrakty są obecnie często polecane kobietom w okresie ciąży i laktacji jako terapia alternatywna bądź uzupełniająca do leczenia antybiotykami. Powszechnie uważa się, że stosowanie żurawiny w terapii przeciwbakteryjnej jest bezpieczne zarówno dla matki, jak i rozwijającego się płodu. W niniejszym artykule opisano potencjalnie niepożądane mechanizmy działania związków zawartych w żurawinie na rozwój płodu i noworodków, ze szczególnym uwzględnieniem jej potencjalnego antyangiogenego wpływu na płód.

**Abstract:** Urinary tract infections are a severe problem in pregnant and lactating women. They are usually treated with antibiotics, which have certain side effects and can negatively affect developing fetus. Cranberry and its extracts are often recommended for pregnant and lactating women as an alternative or complementary therapy to antibiotic treatment therapy. It is commonly believed that the use of cranberry in antibacterial treatment is safe for both mother and developing fetus. The article describes potentially undesirable mechanisms of action contained in cranberry's compounds on the development of fetus and newborns, emphasizing its potential anti-angiogenic effect on the fetus.

**Słowa kluczowe:** ciąża, angiogeneza, suplementacja, żurawina, okres karmienia piersią.

**Key words:** pregnancy, angiogenesis, cranberry, breastfeeding, supplementation.

DOI 10.53301/lw/144756

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.10.2021

Zaakceptowano do druku: 10.12.2021

**Autor do korespondencji:**

Sławomir Lewicki

Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

e-mail: lewickis@gmail.com

tel: +48 261 816 108

### Antybiotykoterapia w okresie ciąży

Poważnym problemem u kobiet w ciąży są infekcje dróg moczowych. Zazwyczaj leczy się je antybiotykami, które mają pewne skutki uboczne i mogą negatywnie wpływać na rozwijający się płód. FDA (ang. *Food and Drug Administration*) podzieliła powszechnie stosowane ludzkie antybiotyki na pięć kategorii określających ryzyko stosowania u kobiet w ciąży (A, B, C, D, X), przy czym tylko grupa A jest uważana za bezpieczną do stosowania w tym okresie [1]. Prowadzone przez nas od wielu lat badania na modelu ciężarnej myszy potwierdziły słuszność tego podziału. Zwierzęta urodzone przez matki karmione w ciąży antybiotykami, należącymi do grupy penicylin

i cefalosporyn (zaliczanych do grupy B), miały zmienioną reaktywność układu immunologicznego, wyrażającą się obniżeniem odporności komórkowej i nasileniem odporności humoralnej, co może w przyszłości prowadzić do zjawisk autoimmunologicznych. W związku z tym do leczenia infekcji u kobiet w ciąży próbuje się stosować naturalne produkty roślinne, ich preparaty czy ekstrakty.

### Żurawina

Żurawina i jej ekstrakty są obecnie często polecane kobietom w okresie ciąży i laktacji jako terapia alternatywna bądź uzupełniająca do leczenia antybiotykami. Powszechnie uważa się, że stosowanie żurawiny w te-

rapii przeciwbakteryjnej jest bezpieczne. W badaniach przeprowadzonych na populacji ludzi w wieku podeszłym z nawracającymi zakażeniami układu moczowego nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ekstraktu z żurawiny [2]. Powszechnie zakłada się również, że preparaty uzyskane z żurawiny są bezpieczne zarówno dla matki, jak i rozwijającego się płodu. To twierdzenie nie jest poparte żadnymi mocnymi dowodami naukowymi.

Żurawina to grupa wiecznie zielonych krzewinek lub pnączy zwisających z podrodzaju *Oxycoccus* z rodzaju *Vaccinium*. Tradycyjnie żurawina była używana przez rdzennych Amerykanów jako źródło pożywienia oraz w medycynie do leczenia ran, zaburzeń układu moczowego, biegunki i cukrzycy. Unikalny zestaw związków występujących w owocach żurawiny może dawać synergiczne efekty zdrowotne. Żurawina jest doskonałym źródłem witamin A, C i B, błonnika i wielu makro i mikroelementów, w tym żelaza, wapnia, fosforu i potasu. Ponadto żurawina zawiera wiele substancji aktywnych tj. kwasy organiczne, polifenole roślinne (związki o właściwościach immunotropowych, antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych), terpeny oraz wiele innych, które przyczyniają się do niezwykłych właściwości tych owoców [3-14]. Żurawina zawiera 3 klasy flawonoidów (flawonole, antocyjany i proantocyjanidyny), katechiny, kwasy hydroksycynamonowe i inne kwasy fenolowe oraz triterpenoidy. Charakterystyka aktywnej pod-frakcji proantocyjanidyn ujawniła obecność dimerów i oligomerów katechiny-epikatechiny, monomerycznych katechin i glikozydów kwercetyny [15]. Główne antocyjany występujące w żurawinie to galaktozydy i arabinozydy cyjanidyny i peonidyny [16].

### Działania antyoksydacyjne i antynowotworowe

Owoce i ich przetwory (soki, ekstrakty) wykazują wysokie właściwości antyoksydacyjne dzięki znacznej zawartości flawonoidów i kwasów fenolowych [17]. Wykazano, że żurawina hamuje oksydacyjne i zapalne uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, procesy oksydacyjne, w tym utlenianie lipoprotein o małej gęstości oraz oksydacyjne uszkodzenia neuronów sznurów podczas symulowanego niedokrwienia [18, 19].

Związki znalezione w żurawinie wykazywały wysoką aktywność przeciwnowotworową o różnych mechanizmach działania. Całkowity ekstrakt polifenolowy hamował proliferację linii komórkowych raka okrężnicy (HT-29, HCT-116, SW480, SW620), jamy ustnej (CAL27, KB) i raka prostaty (RWPE-1, RWPE-2, 22Rv1) [6]. Pentacykliczny kwas ursolowy triterpenoidowy, znajdujący się w skórce owoców żurawiny, hamował wzrost kilku linii komórek nowotworowych [7, 8]. Wykazano również, że kwas ursolowy hamował wzrost linii komórek nowotworowych HT-29 skuteczniej niż frakcja proantocyjanidyny z żurawiny. Dodatkowe hydroksycynamoniany triterpenowe (zidentyfikowane przez HPLC i NMR jako izomery cis-(1) i trans-(2) kwasu 3-Op-hydroksycynamoilo-ursolowego), wyizolowane z całych owoców żurawiny, wykazały wyższą aktywność antyproliferacyjną w linii komórkowej raka sutka MCF-7, raka szyjki macicy ME180 i linii komórek raka prostaty PC3 niż kwercetyna lub cyjanidyno-3-galaktozyd [8]. Resweratrol, galusan epigallokatechiny

i kwercetyna (główny flawonoid w owocach żurawiny) są zdolne do indukowania apoptozy w komórkach raka [9, 10]. Uważa się, że żurawina częściowo hamuje karcynogenezę, wpływając na ekspresję metaloproteinaz macierzy (MMP). MMPs biorą udział w proteolizie macierzy zewnątrzkomórkowej, co może prowadzić do progresji nowotworów [11]. Proantocyjanidyny, kwercetyna i kwas ursolowy zmniejszają zarówno ekspresję, jak i aktywność MMP [12].

### Antyangiogenne działanie żurawiny

Duża grupa właściwości przeciwnowotworowych żurawiny związana jest z ich działaniem przeciwangiogenym. Badacze wielokrotnie udowodniali, że antocyjany, proantocyjanidyny, kwas ursolowy, kwercetyna i kwasy triterpenowe wykazują działanie antyangiogenne, hamują progresję i przerzuty nowotworu [13, 20-23]. Ekstrakt z żurawiny w ludzkich keratynocytach hamował ekspresję VEGF indukowaną przez nadtlenek wodoru lub TNF-alfa. Działanie antyangiogenne ekstraktu z żurawiny zaobserwowano również w badaniach linii komórek śródbłonka nowotworowego (EOMA) pochodzących z rozwijającego się naczyń u dzieci. Ekstrakt z żurawiny hamował transkrypcję produkowanego przez makrofagi czynnika MCP-1, który stymuluje angiogenezę. U myszy z czerniakiem kwas ursolowy obniżył poziom VEGF, tlenu azotu i cytokin prozapalnych oraz zwiększył poziom tkankowego inhibitora metaloproteinazy (TIMP1) i interleukiny 2 (IL-2) w surowicy [12].

### Angiogeneza a polifenole

Kobiety w ciąży spożywają różnorodne produkty spożywcze zawierające znaczne ilości różnych polifenoli (owoce, warzywa, kakao, herbata, czekolada, kawa, różne herbaty owocowe i ziołowe, powszechnie obecne na rynku suplementy diety). Jednoczesne przyjmowanie tak wielu produktów roślinnych zawierających substancje antyangiogenne może niekorzystnie wpłynąć na rozwój płodu i powodować różne zaburzenia u dorosłego potomstwa. Angiogeneza jest ważną składową wielu zjawisk fizjologicznych, a wraz z waskulogenezą jest motorem rozwoju tkanek i narządów w życiu embrionalnym i płodowym. We wcześniejszych badaniach wykazaliśmy, że zarówno czyste związki: polifenole (katechiny, kwasy fenolowe i glikozydy, resweratrol), triterpenoidy (kwas ursolowy), jak i zawierające je rośliny (*Echinacea*, *Rhodiola*, *Cocoa*) oraz ich ekstrakty mają właściwości immunotropowe i antyangiogenne [24-26]. W opracowanym przez nas modelu ciężarnej myszy wykazaliśmy, że kwas kawowy, czekolada oraz znajdujące się w niej teobromina i katechiny (katechina, epikatechina i epigallokatechina) znacząco zaburzają angiogenezę u płodu i produkcję angiogennych cytokin (VEGF i bFGF). Zmiany te prowadziły do rozwoju dysfunkcji narządowych i wyrażały się u dorosłego potomstwa jako zaburzenia wzrostu kończyn oraz zmiany w nerkach (zmiany liczby i wielkości kłębuszków nerkowych, podwyższony poziom kreatyniny i mocznika w surowicy). Ponadto wstępne badania wykazały nieprawidłowości w odpowiedzi immunologicznej na antygeny u dorosłego potomstwa myszy karmionych w ciąży kawssem kawowym, czekoladą (zawierającą duże ilości katechin) lub teobrominą [27, 28]. U potomstwa tych matek stwierdziliśmy również zaburzenia mineralizacji kości

i ich wzrostu skutkujące skróceniem kończyn górnych i dolnych, a także wpływ na odpowiedź immunologiczną, zarówno komórkową, jak i humoralną. Ponadto dorosłe potomstwo myszy karmionych czekoladą wykazywało znaczne nieprawidłowości morfometryczne w budowie nerek i patologicznie wysokie stężenie kreatyniny w surowicy [29-32].

### Żurawina w ciąży

Żurawina zawiera silne związki antyangiogenne należące do polifenoli (flawonoidy i kwasy fenolowe) oraz triterpenoidów (kwas ursolowy i jego pochodne) hamujące angiogenezę nowotworową. Istnieje prawdopodobieństwo, że zwiększone pobieranie tych substancji, zwłaszcza silnie stężonych ekstraktów, w okresie ciąży i laktacji może wpływać na angiogenezę embrionalną, płodową i poporodową, a później w okresie poporodowym na dojrzewanie i czynność narządów potomstwa. Sohn i wsp. [22] zaobserwowali, że kwasy ursolowy i oleanolowy hamują angiogenezę w modelu błony kosmówkowej zarodków kurzych, co wyraźnie wskazywało, że związki aktywne żurawiny mogą wpływać na angiogenezę embrionalną, przynajmniej u ptaków. Wyniki te stanowiły przesłankę do przeprowadzenia kolejnych badań na modelu myszy ciężarnych i karmiących, którym podawano preparat handlowy zawierający skoncentrowany ekstrakt żurawiny amerykańskiej (*Vaccinium macrocarpon*), wiele związków antyangiogennych, pod kątem wpływu na rozwój i funkcjonowanie niektórych narządów (nerki i śledziona) ich potomstwa [33]. W powyższej pracy oceniono wpływ karmienia myszy ciężarnych i karmiących ekstraktem z żurawiny amerykańskiej (dawka dzienna 0,88 mg) na morfologię i niektóre parametry czynności śledziony i nerek ich dorosłego potomstwa. Sześć tygodni po porodzie u potomstwa wykonano morfometrię śledziony i nerek, analizę cytometryczną limfocytów śledziony, ocenę odpowiedzi humoralnej na SRBC (ang. *Sheep Red Blood Cells*) oraz badanie stężenia kreatyniny/mocznika w surowicy. Śledziony potomstwa z grupy eksperymentalnej E różniły się od śledziony potomstwa myszy kontrolnych mniejszą liczbą ośrodków limfatycznych i ich większą średnicą. Cytometria komórek śledziony od potomstwa matek E wykazała więcej limfocytów CD19+ i CD8+ niż w grupie kontrolnej. Nie zaobserwowano różnicy w odpowiedzi humoralnej na immunizację myszy przez czerwone krwinki owcy (SRBC) między potomstwem kontrolnym a potomstwem E. Zaobserwowano wzrost średnicy kłębuszków w nerkach grupy doświadczalnej w porównaniu z grupą kontrolną. Nie zaobserwowano nieprawidłowości w stężeniu kreatyniny i mocznika w surowicy. Choć obserwowane różnice powyższych parametrów między grupą kontrolną a eksperymentalną nie były duże, należałoby zachować ostrożność w stosowaniu żurawiny i jej ekstraktów w czasie ciąży, dopóki nie zostaną przeprowadzone dalsze badania na ten temat.

Poza antyangiogennym działaniem żurawiny, niepokój mogą budzić ostatnie doniesienia o możliwym działaniu przeciwwkrzepliwym suplementów żurawinowych. W jednym z badań wykazano, że suplementacja żurawiną prowadziła do maszynych śródoperacyjnych krwotoków poprzez działanie podobne do aspiryny, polegające na blokowaniu płytek krwi [34].

### Podsumowanie

Zarówno zawartość, jak i właściwości składników żurawiny, a także brak toksycznych związków sprawiają, że owoc ten jest „idealnym naturalnym suplementem” wspomagającym leczenie lub zastępującym leki. Panuje powszechne przekonanie, że terapia żurawiną jest korzystna dla matki i rozwijającego się płodu. Dugoua i wsp. [35] sugerują, że spożywanie żurawiny w ciąży jest bezpieczne, przy czym wskazali, że nie ma bezpośrednich dowodów na bezpieczeństwo tego stosowania. Nigdy jednak nie badano możliwych późnych efektów takiej terapii (zwłaszcza u potomstwa w jego dorosłym życiu), a przekonanie o jej bezpieczeństwie nie jest poparte żadnymi dowodami eksperymentalnymi. Potencjalnie negatywny wpływ żurawiny stosowanej w okresie laktacji jest również niezbadany. Istnieje także przekonanie, że stosowanie żurawiny działa profilaktycznie i chroni kobiety przed nawracającymi infekcjami dróg moczowych [36, 37], co dodatkowo może wydłużać czas suplementacji żurawiną u kobiet w ciąży. Jednakże, niektórzy autorzy nie wykazali skuteczności zastosowania tej terapii w profilaktyce i leczeniu infekcji dróg moczowych [38, 39].

Zaniechanie kontynuacji badań nad bezpieczeństwem stosowania żurawiny w okresie ciąży i laktacji może w przyszłości skutkować niewydolnością nerek dorosłych dzieci matek suplementowanych ekstraktami żurawinowymi w czasie ciąży, bez możliwości zrozumienia przyczyn tego zjawiska (długi odstęp czasu między leczeniem a jego konsekwencjami). Ponadto istnieje możliwość (sugerowana również przez nasze wcześniejsze publikacje) przesunięcia odpowiedzi immunologicznej w kierunku odpowiedzi humoralnej (Th2), co może zwiększać częstość występowania zjawisk autoimmunizacji i autoagresji. Kobiety ciężarne oraz karmiące dziecko piersią stosujące długotrwale żurawinę jako element profilaktyki, bądź wspomagająco przy leczeniu zakażeń układu moczowego, powinny być informowane o braku solidnych badań nad bezpieczeństwem spożywania znacznych ilości żurawiny w tym okresie oraz związanymi z tym możliwymi działaniami niepożądanymi.

### Piśmiennictwo

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998
2. Macías Núñez JF, Pablos Hernández C, Cuadrado Blanco, i wsp. Cranberry dosed extract: An effective therapy for recurrent Escherichia coli cystitis in elderly patients. The GerHogar Cysticlean® study. Revista Colombiana de Nefrología. 2021; 8(1)
3. Piazza S, Fumagalli M, Khalilpour S, i wsp.. A Review of the Potential Benefits of Plants Producing Berries in Skin Disorders. Antioxidants (Basel). 2020; 9: 542. doi:10.3390/antiox9060542
4. Coleman CM, Ferreira D. Oligosaccharides and Complex Carbohydrates: A New Paradigm for Cranberry Bioactivity. Molecules. 2020; 25: 881. doi: 10.3390/molecules25040881
5. Wu X, Song M, Cai X i wsp. Chemopreventive Effects of Whole Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) on Colitis-Associated Colon Tumorigenesis. Mol Nutr Food Res. 2018; 62: e1800942. doi: 10.1002/mnfr.201800942

6. Seeram NP, Adams LS, Hardy ML, Heber D. Total cranberry extract vs. its phytochemical constituents: antiproliferative and synergistic effects against human tumor cell lines. *J Agric Food Chem.* 2004; 52: 2512–2517
7. Kondo M, MacKinnon SL, Craft CC, Matchett MD, Hurta RA, Neto CC. Ursolic acid and its esters: occurrence in cranberries and other *Vaccinium* fruit and effects on matrix metalloproteinase activity in DU145 prostate tumor cells. *J Sci Food Agric.* 2011; 91: 789–796
8. Murphy BT, MacKinnon SL, Yan X, i wsp. Identification of triterpene hydroxycinnamates with in vitro antitumor activity from whole cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*). *J Agric Food Chem.* 2003; 51: 3541–3545
9. Singh CK, Chhabra G, Ndiaye MA, i wsp. Quercetin-Resveratrol Combination for Prostate Cancer Management in TRAMP Mice. *Cancers (Basel).* 2020; 12(8): 2141. doi:10.3390/cancers12082141
10. Berretta M, Bignucolo A, Di Francia R, i wsp. Resveratrol in Cancer Patients: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 2945. doi:10.3390/ijms21082945
11. Pupa SM, Menard S, Forti S and Tagliabue E. New insights into the role of extracellular matrix during tumor onset and progression. *J Cell Physiol* 2002; 192: 259–267
12. Neto CC, Krueger CG, Lamoureaux TL, Kondo M, Vaisberg AJ, Hurta RAR, Curtis S, Matchett MD, Yeung H, et al.(2006): MALDI-TOF MS characterization of proanthocyanidins from cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*) that inhibit tumor cell growth and matrix metalloproteinase expression in vitro. *J Sci Food Agric.* 86: 18–25
13. Kim KK, Singh AP, Singh RK, i wsp. Anti-angiogenic activity of cranberry proanthocyanidins and cytotoxic properties in ovarian cancer cells. *Int J Oncol.* 2012; 40: 227–235
14. Skopińska-Różewska E, Sokolnicka I, Siwicki AK, i wsp. Dose-dependent in vivo effect of *Rhodiola* and *Echinacea* on the mitogen-induced lymphocyte proliferation in mice. *Pol J Vet Sci.* 2011; 14: 265–272
15. Neto CC, Krueger CG, Lamoureaux TL, i wsp. MALDI-TOF MS characterization of proanthocyanidins from cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*) that inhibit tumor cell growth and matrix metalloproteinase expression in vitro. *J Sci Food Agric.* 2006; 86: 18–25
16. Fuleki T, Francis FJ. Quantitative methods for anthocyanins. Purification of cranberry anthocyanins. *J Food Sci.* 1968; 33: 266–269
17. Vinson JA, Su X, Zubik L, Bose P. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: Fruits. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49: 5315–5321
18. Neto CC, Sweeney-Nixon MI, Lamoureaux TL, i wsp.. Cranberry phenolics: Effects on oxidative processes, neuron cell death and tumor cell growth. In Shahidi F, Ho C-T, editors. Symposium Series No. 909: Phenolic Compounds in Foods and Natural Health Products Columbus, OH: ACS Books; 2005, pp. 271–282
19. Yan X, Murphy BT, Hammond GB, i wsp. Antioxidant activities and antitumor screening of extracts from cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*). *J Agric Food Chem.* 2002; 50: 5844–5849
20. Bagchi D, Sen CK, Bagchi M, Atalay M. Anti-angiogenic, antioxidant and anticarcinogenic properties of novel anthocyanin-rich berry extract formula. *Biochemistry (Mosc).* 2004; 69: 75–80
21. Donnini S, Finetti F, Lusini L, i wsp. Divergent effects of quercetin conjugates on angiogenesis. *Br J Nutr.* 2006; 95: 1016–1023
22. Sohn KH, Lee HY, Chung HY, i wsp. Anti-angiogenic activity of triterpene acids. *Cancer Lett.* 1995; 94(2): 213–218
23. Skopiński P, Zdanowski R, Bałan BJ, i wsp. Aloe arborescens and American cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) extracts inhibit tumor-induced cutaneous angiogenesis in mice. *Centr Eur J Immunol.* 2013; 38: 480–485
24. Glinkowska G, Bałan B, Sommer E, i wsp. The effect of phenolic compounds of poplar leaves extract on cutaneous angiogenesis reaction induced in mice by human mononuclear leukocytes. *Acta Pol Pharm-Drug Res.* 1997; 54: 151–154
25. Siwicki AK, Skopinska-Różewska E, Hartwich M, i wsp. The influence of *Rhodiola rosea* extracts on non-specific and specific cellular immunity in pigs, rats and mice. *Centr Eur J Immunol.* 2007; 32: 84–91
26. Skopinski P, Skopinska-Różewska E, i wsp. Chocolate feeding of pregnant mice influences length of limbs of their progeny. *Pol J Vet Sci.* 2003; 6(3S): 57–59
27. Wasiutyński A, Siwicki AK, Bałan BJ, i wsp. Inhibitory effect of cocoa catechins on embryonic and tumor angiogenesis in mice. *Pol J Environm Studies.* 2005; 14(SII): 800–805
28. Skopiński P, Skopińska-Różewska E, Kamiński A, i wsp. Chocolate feeding of pregnant mice resulted in epigallocatechin-related embryonic angiogenesis suppression and bone mineralization disorder. *Pol J Vet Sci.* 2004; 7(3S) : 131–133
29. Patera J, Chorostowska-Wynimko J, Słodkowska J, Borowska A, Skopiński P, Sommer E, Wasiutyński A, Skopińska-Różewska E, (2006): Morphometric and functional abnormalities of kidneys in the progeny of mice fed chocolate during pregnancy and lactation. *Folia Histochem Cytobiol* 44: 207–211
30. Rogala E, Skopińska-Różewska, Wojtasik E i wsp. Caffeic acid feeding of pregnant mice influences the prenatal development of their offspring. *Pol J Vet Sci.* 2004; 7(3S): 101–103
31. Skopińska-Różewska E, Barcz E (2007): Wpływ substancji naturalnych i syntetycznych podawanych w okresie ciąży na rozwój układu odpornościowego potomstwa- badania na modelu ciężarnej myszy. W: Aktualne problemy immunodiagnostyki i immunotoksykologii, Red. A.K. Siwicki i E. Skopińska-Różewska, wyd. SPW EDYCJA, Olsztyn, str. 37–50
32. Skopinski P, Skopinska-Różewska E, Sommer E i wsp. The effect of some diet-derived angiogenesis inhibitors and sulindac sulfone on the ability of VEGF, bFGF and IL-18 to induce cutaneous neo-vascular response in mice. *Pol J Environm Studies.* 2005; 14(SII): 325–9
33. Bałan BJ, Lewicki S, Siwicki AK, i wsp. Morphometric abnormalities in spleen and kidney of the progeny of mice fed American cranberry extract (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Pol J Vet Sci.* 2017; 20: 57–65
34. Moroi MK, Loloi J, Songdej N. Cranberry supplementation as a cause of major intraoperative bleeding during vascular surgery due to aspirin-like platelet inhibition. *Blood Coagulation & Fibrinolysis,* 2020; 31(6), 402–404
35. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, i wsp. Safety and efficacy of cranberry (*vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol.* Winter 2008; 15: e80–86
36. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321
37. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol.* 2008; 180: 1367–1372
38. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009; 69: 775–807

- 
39. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, i wsp. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing*. 2005; 34: 256-2561. doi: 10.1093/ageing/afi101



## NOWE LOKALNE MARKERY STANU ZAPALNEGO W DIAGNOSTYCE RÓŻNICOWEJ ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO U NAJMŁODSZYCH DZIECI

New local inflammatory markers in the diagnosis of  
urinary tract infections among infants



Jędrzej Piotr Przekora<sup>1</sup>, Aleksandra Mateja<sup>1</sup>, Katarzyna Jobs<sup>1</sup>

1. Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, Polska

**Streszczenie:** Zakażenia układu moczowego są jedną z najczęstszych infekcji wieku dziecięcego. Prawidłowe pobranie moczu w grupie dzieci najmłodszych stwarza trudności techniczne, a w konsekwencji prowadzi do uzyskiwania, po kilkudniowym czasie oczekiwania, fałszywie dodatnich wyników badań bakteriologicznych. W przypadku niejednoznacznego wyniku badania ogólnego moczu włączenie antybiotyku bywa opóźnione do czasu otrzymania wyniku badania bakteriologicznego, co może przyczynić się do nasilenia zakażenia oraz zwiększenia ryzyka powikłań. Jednocześnie często dochodzi do sytuacji włączenia antybiotykoterapii w przypadkach, gdy leukocyturia wynika z nieprawidłowego pobrania próbki moczu, a wyhodowane w badaniu bakteriologicznym patogeny są wynikiem zanieczyszczenia. Naraża to dzieci na niepotrzebne wyjaławianie naturalnej flory jelitowej oraz stopniowe narastanie oporności bakterii na stosowane antybiotyki. Z tego względu poszukuje się nowych biomarkerów stanu zapalnego różnicujących zakażenia układu moczowego od zakażeń gorączkowych o innej przyczynie. W artykule przedstawiono badane nowe lokalne markery stanu zapalnego, które mogą być pomocne w diagnostyce ZUM. Są to: białko YKL40, lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii, interleukina 8 i 6, Kidney Injury Molecule-1 oraz kalprotektyna.

**Abstract:** Urinary tract infections (UTI) are among the most common childhood diseases. Proper urine collection in the youngest children is technically difficult and therefore can lead to false-positive results of bacteriological tests obtained after several days of waiting. In case of inconclusive urinalysis results, antibiotic administration is delayed until obtaining the result of bacteriological test, which may aggravate the infection and increase the risk of complications. At the same time, antibiotic is often administered in cases where leukocyturia is due to inadequate urine sampling and pathogens are cultured in a bacteriological test as a result of contamination. This exposes children to unnecessary destruction of normal intestinal bacterial flora and gradual build-up of bacterial resistance to antibiotics. Therefore, new inflammation biomarkers are being sought in order to differentiate urinary tract infections from febrile illnesses of other causes. The paper presents new local inflammatory markers that may be helpful in diagnosis of UTI. They include: YKL40 protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin 8 and 6, Kidney Injury Molecule-1 and calprotectin.

**Słowa kluczowe:** zakażenia układu moczowego, dzieci, kalprotektyna, YKL40.

**Key words:** urinary tract infections, infants, calprotectin, YKL40.

DOI 10.53301/lw/146727

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.12.2021

Zaakceptowano do druku: 15.02.2022

**Autor do korespondencji:**

Jędrzej Piotr Przekora

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej

CSK MON WIM

e-mail: jprzekora@wim.mil.pl

### Wstęp

Zakażenia układu moczowego (ZUM) są jedną z najczęstszych infekcji wieku dziecięcego. W zależności od lokalizacji rozróżnia się zakażenia górnych i dolnych dróg moczowych. Infekcje z zajęciem mięszu nerek charakteryzują się zwykle gwałtownym początkiem objawów, wysoką temperaturą oraz bólami brzucha lub okolicy lędźwiowej. Zapaleniu dolnych dróg moczowych towarzyszą objawy dyzuryczne (ból podczas mikcji, częstomocz), zmiana zapachu moczu oraz – u dzieci – utrata łaknienia. W grupie dzieci najmłodszych (do 2-3 roku życia) zwykle obserwuje się skąpoobjawowy przebieg, często z gorączką jako jedynym objawem. Stwarza to znaczące trudności diagnostyczne w różnicowaniu

ZUM z innymi przyczynami gorączki i wiąże się z częstym zalecaniem wykonania badania ogólnego moczu (BOM) w tej grupie wiekowej.

Badanie ogólne moczu wraz z badaniem bakteriologicznym są złotym standardem w diagnostyce ZUM. Zaleca się wykonanie BOM oraz badania bakteriologicznego pobierając mocz ze środkowego strumienia, ewentualnie cewnikując dziecko lub pobierając mocz przez nakłucie nadłonowe pęcherza moczowego. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNF) za znamiennej leukocyturię uznaje się stwierdzenie obecności powyżej 5 leukocytów w polu widzenia (wpw) w moczu nieodwirowanym lub obecność powyżej 10 leukocytów wpw w moczu odwirowanym. Za znamiennej bakteriurię

natomiast, uznaje się wzrost bakterii w posiewie powyżej 105 CFU/ml w moczu pobranym metodą środkowego strumienia, 104 CFU/ml w moczu cewnikowanym oraz jakkolwiek wzrost bakterii patogennych w moczu z nakłucia nadłonowego [1]. W najnowszych wytycznych PTNF z 2021 r., obecnie w trakcie publikacji, autorzy rekomendują, że w przypadku nakłucia nadłonowego za znamieną bakteriurię powinniśmy uznać dopiero wzrost bakterii 103 CFU/ml.

U najmłodszych dzieci prawidłowe pobranie moczu do badania techniką środkowego strumienia stwarza znaczne trudności techniczne. Niejednokrotnie dochodzi do zanieczyszczenia próbki i otrzymania niediagnostycznych wyników. Ponadto badanie to nie pozwala w szybki sposób wykluczyć zakażenia ze względu na kilkudniowy czas oczekiwania na wynik posiewu moczu. Wobec powyższego, poszukuje się nowych biomarkerów stanu zapalnego różnicujących ZUM od zakażeń gorączkowych o innym punkcie wyjścia. Dotychczasowe badania pozwalają pokładać nadzieję w parametrach, takich jak: białko YKL40, lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii, interleukina 8 i 6, Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) oraz kalprotektyna.

#### Ludzka glikoproteina chrząstkowa 39 (YKL-40)

Białko YKL40 w moczu znane jest również jako ludzka glikoproteina chrząstkowa 39 (HC gp-39) lub białko 1 podobne do chitynazy 3 (CHI3L1). YKL40 uczestniczy w ostrych i przewlekłych procesach zapalnych, angiogenezie oraz włóknieniu. Wydzielane jest przez szereg komórek układu odpornościowego, w tym neutrofile i makrofagi gromadzące się w miejscu zakażenia, powodując w ZUM lokalny wzrost stężenia YKL40 w moczu (uYKL40) [2].

Hyun Hee Kim i wsp. oceniali przydatność uYKL40 w diagnostyce gorączkowego przebiegu zakażenia układu moczowego u dzieci. Oznaczyli stężenie uYKL40 u dzieci gorączkujących z ZUM i porównali do grupy kontrolnej dzieci gorączkujących z innych przyczyn. Rozpoznanie zakażenia układu moczowego opierało się na dodatnim wyniku badania bakteriologicznego moczu ze znamieną bakteriurią w korelacji z objawami klinicznymi. Uzyskane wartości ocenianego współczynnika uYKL40/kreatynina były znacząco wyższe u dzieci z rozpoznaniem ZUM w porównaniu do grupy kontrolnej. U dzieci w grupie kontrolnej, u których w badaniu ogólnym stwierdzono leukocyturię przy ujemnym posiewie moczu, współczynnik ten był niższy, niż u dzieci w grupie z ZUM. Na podstawie uzyskanych wyników przyjęto punkt odcięcia powyżej 125pg/mg uYKL40/kreatyniny, jako wartość umożliwiającą rozpoznanie ZUM. Przy takiej wartości ocena współczynnika charakteryzowała się wysoką czułością i swoistością [3]. Do podobnych wniosków w swojej pracy doszli El-Saeed Mashaly i wsp. Mierzyl stężenie uYKL40 oraz uNGAL w grupie dzieci gorączkujących z potwierdzonym badaniem bakteriologicznym ZUM w porównaniu do dzieci z gorączką przy ujemnym posiewie moczu oraz do grupy kontrolnej dzieci zdrowych. Każda z trzech grup liczyła po 50 dzieci. Zarówno stężenie uYKL40, jak i współczynnik uYKL40/kreatynina były znacząco wyższe u dzieci z potwierdzonym zakażeniem układu moczowego w porównaniu do pozostałych dwóch grup. Natomiast różnice

średnich wartości tych parametrów pomiędzy grupą dzieci zdrowych, a dzieci gorączkujących z innych przyczyn niż ZUM, nie były statystycznie istotne. Na podstawie analizy danych autorzy uznali za punkt odcięcia w diagnostyce różnicowej stężenie uYKL40 171,5 pg/mg, a wartość współczynnika uYKL40/kreatynina 159,2 pg/mg, osiągając tym samym odpowiednio 84% czułości i 82% swoistości oraz 72% czułości i 71% swoistości. Dodatkowo uYKL40 charakteryzował się wyższą czułością i swoistością w rozpoznawaniu zakażenia układu moczowego w porównaniu do uNGAL. Pomimo obiecujących wyników badacze zwrócili uwagę na ograniczenia badania, takie jak: niewielka grupa badana, niemożność wykluczenia korelacji podwyższonego stężenia YKL40 w moczu ze stężeniem YKL40 w surowicy badanych oraz braku kontroli stężenia YKL40 po leczeniu a także jego dynamiki zmian w trakcie terapii [4]. Jakkolwiek w świetle dotychczasowych doniesień oznaczanie YKL40, jako kolejnego parametru w diagnostyce ZUM, wydaje się użyteczne, to parametr ten wymaga dalszych badań.

#### Lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii (NGAL)

Lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin) jest białkiem zaliczanym do rodziny lipokalin. Jej obiecująca funkcja jako biomarkera wczesnego uszkodzenia nerek oraz zakażeń układu moczowego związana jest ze znamienym wzrostem stężenia tego białka we krwi i moczu w odpowiedzi na zakażenie [5].

Valdimarsson i wsp. starali się ocenić przydatność NGAL jako kolejnego markera zapalenia w diagnostyce ZUM u małych dzieci. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że stężenie NGAL było znamienne wyższe u dzieci z ZUM w porównaniu do dzieci gorączkujących z innej przyczyny. NGAL w moczu w stężeniu bezwzględnym i przedstawiony jako współczynnik stężenia NGAL w moczu do stężenia kreatyniny w moczu miał czułość 93% i 96% oraz swoistość 95% i 100% dla diagnozy zakażenia dróg moczowych, przy stężeniu odcięcia 38 ng/mL i 233 ng/mg. Zdaniem autorów u dzieci z gorączką i wysokim stężeniem uNGAL zakażenie układu moczowego jest wysoce prawdopodobne, co daje możliwość wczesnego rozpoczęcia leczenia. W przypadku gorączki i niskiego stężenia uNGAL należy poszukiwać innych przyczyn objawów [5].

Krzemień i wsp. analizowali natomiast przydatność stężenia NGAL w surowicy krwi, a także jego korelację z CRP i PCT w diagnostyce różnicowej ostrego infekcyjnego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek (OCŚZN), w porównaniu do zapalenia dolnych dróg moczowych wśród dzieci najmłodszych. Mediana stężenia sNGAL a także PCT i CRP były istotnie wyższe u dzieci z OCŚZN w porównaniu z dziećmi z zakażeniem dolnych dróg moczowych. Jednocześnie u dzieci z OCŚZN częściej występowała gorączka, a jej czas trwania – do czasu włączenia leczenia – był zdecydowanie dłuższy [6].

Forester i wsp. zauważają, że jednoczesny wzrost NGAL w osoczu i w moczu może świadczyć o zakażeniu uogólnionym w przebiegu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, natomiast w przypadku wzrostu stężenia w moczu, przy prawidłowym stężeniu NGAL w osoczu,

prawdopodobne jest zakażenie dolnych dróg moczowych bez uogólnionej reakcji zapalnej [7].

### Interleukina 6 i 8

Interleukina 6 jest prozapalną cytokiną uważaną za jeden z głównych czynników regulujących mechanizm obrony, w tym indukcję gorączki i zwiększoną produkcję białek ostrej fazy. Interleukina 8 jest cytokiną chemotaktyczną odpowiedzialną za migrację granulocytów do miejsca zakażenia i rozwój ropomoczu. Interleukiny 6 i 8 są obecne jedynie w śladowych ilościach w moczu osób zdrowych, natomiast u dzieci i dorosłych z różnymi postaciami infekcji dróg moczowych stężenie tych cytokin w moczu jest znacznie podwyższone. W przypadku zakażenia dróg moczowych IL-6 i IL-8 są wytwarzane przez nabłonek moczowy w odpowiedzi na infekcje bakteryjne [8]. Pomiar stężenia IL-6 i IL-8 w moczu może być więc przydatny w ocenie lokalizacji i ciężkości zapalenia w obrębie dróg moczowych. Krzemień i wsp. zauważyli, że wzrost stężenia obu cytokin jest znacznie większy u dzieci z zakażeniem układu moczowego o przebiegu gorączkowym, w porównaniu do dzieci z zakażeniem układu moczowego o przebiegu bezgorączkowym. Intensywność odpowiedzi IL-8 może więc korelować z ciężkością ZUM i związanym z tym uszkodzeniem nerek u dzieci [8]. Stężenie IL-8 szybko obniża się po zastosowaniu leczenia [9]. Wzrost IL-8 obserwowano również w innych patologiach: odplywach pęcherzowo-moczowodowych, wrodzonych wadach układu moczowego, [5] a także w zespole hemolityczno-mocznicowym, chorobie Kawasaki, przewlekłych glomerulopatiach [9]. Jest to więc czuły, ale mało swoisty marker dla zakażeń układu moczowego [5]. W opisanych przypadkach wzrost współczynnika IL-8/kreatynina koreluje z zaostrzeniem choroby. Oznaczanie stężenia IL-8 w moczu u niemowląt bez zakażenia układu moczowego wydaje się obiecującym markerem w ocenie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wad wrodzonych oraz niemowląt ze zdiagnozowanym poszerzeniem miedniczek nerkowych [9].

### Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) to transbłonowe białko typu 1, z domeną immunoglobuliny i mucyny, którego ekspresja jest znacznie zwiększona w kanalikule proksymalnym w ostrej niewydolności nerek. Podobne wyniki obserwowano w przewlekłych chorobach nerek o różnej etiologii: pierwotnej chorobie zapalnej nerek takiej jak zapalenie kłębuszków nerkowych i zapalenie naczyń, w cukrzycy, nefropatii alopreszczepowej i raku nerkowokomórkowym. Aktywność KIM-1 wzrasta wcześniej niż konwencjonalnych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek (kreatyniny i BUN). Białko to nie jest markerem stanu zapalnego, ale może służyć jako moczowy marker ostrego uszkodzenia kanalików nerkowych. Dzieci z najmłodszej grupy wiekowej z zakażeniem układu moczowego mogą rozwinąć przednerkowe ostre uszkodzenie nerek z powodu odwodnienia i hipoperfuzji nerek w wyniku gorączki, zmniejszonego łaknienia i wymiotów. Z tego powodu obserwuje się zmianę stężenia KIM-1 w zakażeniach układu moczowego u dzieci [10].

Krzemień i wsp. w swoich badaniach wykazali, że mediana stężenia KIM-1 w surowicy (sKIM-1) była istotnie

wyższa zarówno w grupie niemowląt z zakażeniem układu moczowego o przebiegu gorączkowym, jak i bezgorączkowym w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono znaczącej różnicy stężenia sKIM-1 w grupach dzieci z ZUM z gorączką i bez gorączki. Natomiast średnie stężenia KIM-1 w moczu (uKIM-1) były znacznie niższe w grupie niemowląt gorączkujących z zakażeniem układu moczowego w porównaniu z grupą z ZUM o przebiegu bezgorączkowym i grupą kontrolną dzieci zdrowych. Nie znaleziono natomiast znaczącej różnicy stężenia uKIM-1, porównując grupę kontrolną i niemowlęta z zakażeniem układu moczowego o przebiegu bezgorączkowym.

Podsumowując, w badaniu stwierdzono, że stężenie KIM-1 w surowicy rośnie w ZUM o przebiegu zarówno gorączkowym, jak i bezgorączkowym, w moczu natomiast spada w ZUM o przebiegu gorączkowym. Krzemień i wsp. wykazali, że sKIM-1 ma wysoką specyficzność, ale niską czułość w diagnozowaniu ZUM o przebiegu gorączkowym, jednak zarówno sKIM-1, jak i uKIM-1 nie są użyteczne w diagnostyce ZUM o przebiegu bezgorączkowym [10]. Yim i wsp. oraz Lee i wsp. w swoich pracach wykazali natomiast, że stężenie KIM-1 w moczu może być wykorzystywane w diagnostyce zakażenia układu moczowego u dzieci. Stwierdzili oni wzrost współczynnika KIM-1 w moczu do stężenia kreatyniny w moczu u dzieci z ZUM przebiegającym z gorączką. Jednak czułość tego markera była stosunkowo niska (45%-76%) [11, 12]. Różne rezultaty cytowanych prac mogą wynikać ze wzrostu stężenia KIM-1 w moczu w ZUM u dzieci z nierozpoznanym subklinicznym AKI [10].

### Kalprotektyna

Kolejnym biomarkerem badanym pod kątem przydatności w diagnostyce ZUM jest stężenie kalprotektyny w moczu. Kalprotektyna jest heterodimerem dwóch białek kalgranuliny A (S100A8) i kalgranuliny B (S100A9). Wydzielana jest w organizmie, przede wszystkim przez granulocyty i monocyty, jako białko ostrej fazy w trakcie reakcji zapalnej. Występuje ponadto, w niewielkich stężeniach, we wszystkich płynach ustrojowych i kale, również u osób zdrowych [13]. Oznaczenie podwyższonego stężenia kalprotektyny znalazło już szerokie zastosowanie w diagnostyce chorób, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelit. Do tej pory badacze oceniali przydatność kalprotektyny w moczu w grupie pediatrycznej głównie jako parametr pozwalający na różnicowanie ostrego uszkodzenia nerek (AKI) z przyczyn przednerkowych i nerkowych. W swojej pracy Basiratnia i wsp. porównywali stężenie kalprotektyny w moczu u dzieci z ostrym miężdżowym uszkodzeniem nerek (45 pacjentów), przednerkowym AKI (30 pacjentów) oraz w grupie kontrolnej 20 zdrowych dzieci. Średnie stężenie kalprotektyny w moczu u dzieci z nerkowym AKI było 36 razy wyższe niż w grupie z przednerkowym AKI oraz 44 razy wyższe niż u dzieci zdrowych. Dodatkowo oceniono, że stężenie kalprotektyny rosło wraz ze wzrostem stopnia ciężkości uszkodzenia nerek. Również współczynnik kalprotektyna/kreatynina w moczu był 140 razy wyższy u dzieci z nerkowym AKI, w porównaniu do grupy z przednerkowym AKI. Stężenie kalprotektyny w moczu na poziomie 230 ng/ml pozwalało na rozróżnienie z 95% czułością i 100% swoistością przednerkowego i nerko-

wego AKI Jednym z kryteriów wykluczenia z badania było rozpoznane zakażenie układu moczowego z uwagi na lokalny wzrost stężenia kalprotektyny, który mógłby wpłynąć na wyniki. W grupie dzieci najmłodszych infekcja dróg moczowych często wiąże się z zajęciem miększu nerek. Warto zatem rozważyć ocenę, w kolejnych badaniach, przydatności kalprotektyny w moczu w rozpoznaniu ZUM w tej grupie wiekowej [14].

## Podsumowanie

Biorąc pod uwagę obserwowane powszechnie trudności w diagnozowaniu ZUM w oparciu o wyniki badania ogólnego moczu, w tym leukocyturię pojawiającą się jako skutek nieprawidłowego pobrania materiału, znalezienie markera, który pozwoliłoby na różnicowanie pomiędzy fałszywie dodatnimi wynikami badania ogólnego moczu i prawdziwym zakażeniem, byłoby cenną pomocą diagnostyczną. Być może, w przyszłych badaniach jedno z omówionych w tym artykule białek okaże się nowym złotym standardem diagnostyki zakażeń układu moczowego u najmłodszych dzieci.

## Piśmiennictwo

1. Żurowska A (red.). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej dotyczące postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego. 2012; <http://ptnfd.org/wp-content/uploads/2012/07/Zalecenia-PTND.pdf>
2. Volck B, Price PA, Johansen JS, Sørensen O, Benfield TL, Nielsen HJ, Calafat J, Borregaard N. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Assoc Am Physicians*, 1998; Jul-Aug; 110 (4): 351-60
3. Hyun H.K et al. Urinary YKL-40 as a Candidate Biomarker for Febrile Urinary Tract Infection in Young Children. *Annals of Laboratory Medicine*, 2018; 38; 39-45
4. Mashaly G, El-Kazzaz S and Zeid M. Urine YKL-40 versus Urine NGAL as Potential Markers for Diagnosis of Urinary Tract Infection in Febrile Pediatric Patients. *Open Journal of Immunology*, 2020; 10; 10-20
5. Valdimarsson S, Jodal U, Barregård L, Hansson S. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and other biomarkers in infants with urinary tract infection and in febrile controls. *Pediatr Nephrol*, 2017 Nov; 32 (11): 2079-2087
6. Krzemień G, Pańczyk-Tomaszewska M, Kotuła I, Demkow U, Szmigielska A. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin for predicting acute pyelonephritis in infants with urinary tract infection. *Central European Journal of Immunology*, 2019; 44 (1): 45-50
7. Forester C, Dawarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32; 377-381
8. Krzemień G, Roszowska-Blaim M, Kostro Izabella et al. Urinary levels of interleukin 6 and interleukin 8 in children with urinary tract infections to age 2. *Med Sci Monit*, 2004; 10 (11): 593-597
9. Bitsori M, Karatzi M, Dimitriou H et al. Urine il-8 concentrations in infectious and non-infectious urinary tract condition. *Pediatr. Nephrol*, 2011; 26; 2003-2007
10. Krzemień G, Turczyn A, Pańczyk-Tomaszewska M et al. Prognostic value of serum and urine kidney injury molecule-1 in infants with urinary tract infection. *Central European Journal of Immunology*, 2019; 44 (3): 262-268
11. Yim HE, Yim H, Bae ES, et al. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. *Pediatr. Nephrol*, 2014; 29; 2181-2189
12. Lee H-E, Kim DK, Kang HK, et al. The diagnosis of febrile urinary tract infection in children may be facilitated by urinary biomarkers. *Pediatr. Nephrol*, 2015; 30; 123-130
13. Leticia Reyes et al. The Role of Calgranulins in Urinary Tract Infection. *Clinical Management of Complicated Urinary Tract Infection*, 2011
14. Basiratnia, Mitra & Kosimov, Masrus & Farhadi, Pouya & Azimi, Arsalan & Hooman, Nakysa: Urinary Calprotectin as a Marker to Distinguish Functional and Structural Acute Kidney Injury in Pediatric Population. *Iranian Journal of Pediatrics*, 2017



## POWRÓT DO AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ PO PRZEBYTYM ZAKAŻENIU WIRUSEM SARS-COV-2 – OKIEM KARDIOLOGA

Return to physical activity after SARS-CoV-2 infection  
– in the eye of a cardiologist



Piotr Łyżwa<sup>1</sup>, Katarzyna Piotrowicz<sup>1</sup>, Paweł Krzesiński<sup>1</sup>

1. Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM, Polska

**Streszczenie:** Regularna aktywność fizyczna to podstawa profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych. Pandemia koronawirusa SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) w istotny sposób wpłynęła na ograniczenie aktywności fizycznej w populacji osób zdrowych. Ponadto infekcja SARS-CoV-2 związana jest ze zwiększonym, w porównaniu z innymi infekcjami wirusowymi, ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Powrót do aktywności fizycznej po chorobie koronawirusowej zależy przede wszystkim od stopnia ciężkości choroby, stwierdzanych w czasie infekcji nieprawidłowości w badaniach układu sercowo-naczyniowego oraz intensywności planowanego wysiłku. Pacjentom z pewnym lub prawdopodobnym rozpoznaniem świeżego zapalenia mięśnia sercowego należy zalecić powstrzymanie się od uprawiania jakichkolwiek sportów do czasu ustąpienia aktywnego zapalenia, a powrót do aktywności fizycznej należy rozważyć po 3-6 miesiącach od ustąpienia objawów, po przeprowadzeniu kompleksowej oceny kardiologicznej. W grupie pozostałych pacjentów (bez rozpoznanego zapalenia mięśnia sercowego) ze względu na ograniczony czas obserwacji i brak badań randomizowanych na temat powrotu do aktywności fizycznej po przechorowaniu, dotychczas opublikowane zalecenia mają charakter opinii ekspertów. W opiniach tych podkreśla się znaczenie stratyfikacji ryzyka i stopniowy, ograniczony objawami, indywidualnie dopasowany powrót do uprawiania sportu po zakażeniu wirusem SARS-CoV-2.

**Abstract:** Regular physical activity is the cornerstone of cardiovascular disease prevention. The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic has significantly reduced physical activity in the healthy population. In addition, SARS-CoV-2 infection is associated with a higher risk of cardiovascular complications than other viral infections. Return to physical activity after coronavirus disease depends primarily on severity of the illness, cardiovascular abnormalities found during the infection and intensity of the planned effort.

Patients with confirmed or probable diagnosis of recent myocarditis should be advised to abstain from all forms of sport until resolution of active inflammation, and return to physical activity should be considered 3 to 6 months after resolution of symptoms, following a comprehensive cardiac evaluation. In the remaining group of patients (without diagnosed myocarditis), because of the limited follow-up time and the lack of randomised trials concerning the return to physical activity after recovery, the recommendations published so far are expert opinions. These opinions emphasise that it is important to stratify the risk and return to sport after the SARS-CoV-2 infection in a gradual, symptom-limited and individualised way.

**Słowa kluczowe:** rehabilitacja, SARS-CoV-2, COVID-19, powrót do wysiłku, powikłania sercowo-naczyniowe.

**Key words:** rehabilitation, cardiovascular complications, COVID-19, SARS-CoV-2, return to physical activity.

DOI 10.53301/lw/147102

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.11.2021

Zaakceptowano do druku: 04.03.2022

**Autor do korespondencji:**

Piotr Łyżwa

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych  
CSK MON WIM

e-mail: plyzwa@wim.mil.pl

### Wstęp

Regularna aktywność fizyczna to podstawa profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego, zmniejszająca śmiertelność ogólną i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20-30% [1]. Pandemia koronawirusa SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) i związane z nią ograniczenia w przemieszczaniu oraz zalecenia dystansowania społecznego w istotny sposób wpłynęły na ograniczenie aktywności fizycznej w populacji. Różnorodny przebieg infekcji wirusem SARS-CoV-2 może skutkować opisanym w literaturze zjawiskiem

„przedłużającego się powrotu do zdrowia”. Objawy zgłaszane przez pacjentów, takie jak: zmęczenie, osłabienie, duszność, nietypowe bóle w klatce piersiowej utrzymujące się po przechorowaniu COVID-19, sugerują ich kardiologiczne tło, co opóźnia decyzję o powrocie do regularnej aktywności fizycznej [2]. Niniejsza praca ma zatem na celu przedstawienie aktualnych zaleceń dotyczących powrotu do aktywności fizycznej osób po przebytych zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 z uwzględnieniem czasu, rodzaju i intensywności planowanej aktywności dla osób wcześniej zdrowych a uprawiających sport rekreacyjnie i w celu profilaktyki sercowo-naczyniowej.

## Aktualne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące aktywności fizycznej w prewencji chorób serca

Według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 r. [1] zaleca się (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A):

- u wszystkich dorosłych w każdym wieku przynajmniej 150-300-minutowy wysiłek o umiarkowanej intensywności tygodniowo lub 75-150-minutowy intensywny, aerobowy wysiłek fizyczny lub połączenie stanowiące ekwiwalent obu ww. form wysiłku w celu redukcji śmiertelności ogólnej, śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych i zachorowalności;
- dorośli, którzy nie mogą wykonywać 150-minutowego wysiłku o umiarkowanej intensywności tygodniowo, powinni pozostać aktywni na tyle, na ile ich możliwości i stan zdrowia na to pozwala;
- ograniczenie siedzącego trybu życia, w tym zaangażowanie w co najmniej jedną, lekką aktywność fizyczną w ciągu dnia, w celu redukcji śmiertelności ogólnej, śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych i zachorowalności;
- wykonywanie treningu oporowego w połączeniu z aerobowym wysiłkiem fizycznym przez 2 lub więcej dni w tygodniu w celu redukcji śmiertelności ogólnej.

Klasyfikacja intensywności wysiłku fizycznego pozwala na wyodrębnienie trzech poziomów przedstawionych w tabeli 1:

Tabela 1. Poziomy wysiłek fizyczny na podstawie zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1]

poziom wysiłku	charakterystyka
wysiłek lekki	1,1 do 2,9 MET*, co odpowiada lekkiej pracy w domu, marszowi <4,7 km/h, skala Borga** 10-11
wysiłek umiarkowany	3 do 5,9 MET, marsz 4,1 do 6,5 km/h, jazda na rowerze do 15 km/h, taniec towarzyski, to wysiłek podczas którego oddech jest szybszy ale można swobodnie rozmawiać, skala Borga 12-13
wysiłek intensywny	>=6 MET, bieganie, jazda na rowerze >15 km/h, tenis, to wysiłek podczas którego niemożliwa jest rozmowa, skala Borga 14-16

\* MET- ekwiwalent metaboliczny, 1 MET to równoważnik zużycia 3,5 ml tlenu/ kg/ min.  
\*\* skala Borga- subiektywna skala obciążenia wysiłkiem; pacjent podczas aktywności określa odczuwany przez siebie stopień zmęczenia poprzez wskazanie na skali od 6 do 20 poziomu obciążenia wysiłkiem fizycznym gdzie 6 oznacza brak wysiłku a 20 oznacza wysiłek maksymalny.

### Powikłania sercowo-naczyniowe w przebiegu infekcji wirusem SARS-CoV-2 i wpływ na aktywność fizyczną

Choroba wywołana koronawirusem 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) wiąże się z ryzykiem wystąpienia istotnych powikłań sercowo-naczyniowych. Należą do nich, m.in.: zapalenie mięśnia sercowego, zawał serca, niewydolność serca, arytmie oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe. Dotychczasowe badania pokazują, że ostre uszkodzenie serca (definiowane jako wzrost stężenia troponiny sercowej powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych na poziomie 99. centyla z towa-

rzyszającymi nieprawidłowościami w EKG i/lub echokardiografii) dotyczy od 7 do 17% wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, a odsetek ten jest istotnie wyższy w porównaniu z innymi infekcjami wirusowymi [3]. Dokładny mechanizm uszkodzenia mięśnia sercowego i naczyń przez wirus SARS-CoV-2 jest przedmiotem badań. Dotychczasowa wiedza pochodzi głównie z obserwacji z okresu epidemii SARS (*severe acute respiratory syndrome*) i zakłada analogię patofizjologiczną do wirusa SARS-CoV o zbliżonej budowie. Uszkodzenie miokardium i naczyń w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 związane jest z m.in. receptorem błonowym – enzymem 2 konwertującym angiotensynę (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*) oraz układem renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Ekspresję receptora ACE2 wykazano w wielu narządach, w tym w obrębie pneumocytów, które stanowią główne wrota wejścia dla wirusa SARS-CoV-2. Ponadto receptory błonowe ACE2 są obecne w obrębie śródbłonna naczyniowego, miocytów oraz innych narządów, w tym nerek, co zwiększa prawdopodobieństwo uszkodzenia wielonarządowego. Ekspresja ACE2 z chwilą przyłączenia się wirusa ulega zmniejszeniu. Prowadzi to do lokalnego wzrostu stężenia angiotensyny II (Ang II), która jest głównym substratem ACE2, promując w ten sposób stymulację układu RAA i reakcję prozapalną. Wirus może uszkadzać serce nie tylko bezpośrednio, ale także oddziaływać na układ krążenia w mechanizmie uogólnionej reakcji zapalnej („burza cytokinowa”) lub też w następstwie ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) [4].

### Zapalenie mięśnia sercowego jako powikłanie w przebiegu infekcji SARS-CoV-2

Jednym z najpoważniejszych powikłań zakażenia wirusem SARS-CoV-2 jest zapalenie mięśnia sercowego. Na modelach zwierzęcych wykazano, że ćwiczenia powodują przyspieszoną i postępującą odpowiedź zapalną, a tym samym zwiększają ryzyko zgonu. Dlatego też osobom z pewnym lub prawdopodobnym rozpoznaniem świeżego zapalenia mięśnia sercowego należy zalecić powstrzymanie się od uprawiania sportów, w tym rekreacyjnych, do czasu ustąpienia aktywnego zapalenia. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego po wyzdrowieniu z ostrej fazy zapalenia należy przeprowadzić kompleksową ocenę kardiologiczną (z wykorzystaniem badań obrazowych, testu wysiłkowego i monitorowania EKG metodą Holtera) w celu oceny ryzyka nagłego zgonu sercowego związanego z wysiłkiem fizycznym (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B). Powrót do aktywności fizycznej, w tym sportów wyczynowych, należy rozważyć po 3-6 miesiącach u osób bezobjawowych z prawidłowym stężeniem troponin i markerów stanu zapalnego, prawidłową funkcją skurczową lewej komory w badaniu echokardiograficznym i MRI, przy braku cech aktywnego zapalenia lub włóknienia mięśnia w MRI, z dobrą wydolnością czynnościową oraz przy braku licznej lub złożonej arytmii komorowej w Holter EKG lub w trakcie testu wysiłkowego (klasa zaleceń II a, poziom wiarygodności danych C). U osób z resztkowym uszkodzeniem mięśnia sercowego i utrzymującą się dysfunkcją lewej komory nie zaleca się uprawiania sportu rekreacyjnego lub wyczynowego o dużej intensywności (klasa zaleceń III, poziom wiarygodności danych C) [5].

## Etapy powrotu do aktywności fizycznej z uwzględnieniem typu i intensywności wysiłku

Wszystkie dotychczas opublikowane zalecenia dotyczące powrotu do uprawiania sportu po COVID-19 (z wyłączeniem pacjentów z rozpoznaniem zapaleniem mięśnia sercowego) mają charakter opinii ekspertów z uwagi na brak wyników dużych badań na ten temat. Zalecenia dotyczące powrotu sportowców do aktywności fizycznej po COVID-19 przygotowane przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (*American College of Cardiology Sports and Exercise Cardiology Section*) uwzględniają podział na trzy grupy chorych:

- przebieg bezobjawowy – stopniowy powrót do aktywności fizycznej po 2 tygodniach od dodatniego wyniku testu, niezbędny nadzór zespołu medycznego i obserwacja pod kątem ewentualnego pojawienia się objawów chorobowych,
- objawy łagodne do umiarkowanych, bez konieczności hospitalizacji – powstrzymanie się od aktywności fizycznej w czasie choroby oraz przez 2 tygodnie po ustąpieniu objawów. Po tym czasie ocena medyczna oraz badania dodatkowe: stężenie tropoin, spoczynkowe EKG, badanie echokardiograficzne oraz do rozważenia rezonans magnetyczny serca, test wysiłkowy, przedłużone monitorowanie EKG. W przypadku braku dolegliwości oraz nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, sugerujących uszkodzenie mięśnia sercowego, możliwy jest stopniowy, nadzorowany powrót do uprawiania sportu. W przypadku nieprawidłowych wyników badań eksperci zalecają dalsze postępowanie rekomendowane w wytycznych dotyczących zapalenie mięśnia sercowego,
- objawy ciężkie, konieczność hospitalizacji – w przypadku nieprawidłowego stężenia troponin i/lub nieprawidłowości w badaniach obrazowych serca (wykonanych w trakcie hospitalizacji z powodu COVID-19) zaleca się postępowanie według wytycznych dotyczących zapalenie mięśnia sercowego. U pozostałych chorych zaleca się unikanie wysiłków przez co najmniej 2 tygodnie od ustąpienia objawów, po tym czasie dokładną ocenę układu krążenia i dalsze postępowanie uzależnione od wyników badań dodatkowych (opisane wyżej) [6].

Rekomendacje dotyczące zasad powrotu do aktywności fizycznej po przechorowaniu COVID-19 w przeważającej części dotyczą osób zawodowo uprawiających sport lub osób z chorobami przewlekłymi. Natomiast ograniczona jest dostępność danych na temat powrotu do aktywności fizycznej osób wcześniej zdrowych i uprawiających sport rekreacyjnie, bądź w celu profilaktyki sercowo-naczyniowej. Salman i wsp. zaproponowali schemat stratyfikacji ryzyka oparty na obecności lub braku objawów klinicznych [7]. Optymalnym rozwiązaniem jest zalecenie, aby pacjent po przechorowaniu zakażenia SARS-CoV-2, zwłaszcza jeśli przebiegało z hospitalizacją z tego powodu, został skierowany do ośrodka zajmującego się rehabilitacją „pocovidową”. W pierwszym kroku, w ramach stratyfikacji ryzyka, należy wykluczyć zapalenie mięśnia sercowego. Następnie, w przypadku utrzymywania się objawów ze strony układu oddechowego, pokarmowego, nerwowego czy objawów psychologicznych, konieczna jest bardziej szcze-

gółowa ocena pacjenta w ramach ośrodka rehabilitacji. W przypadku obecności chorób sercowo-naczyniowych przed zachorowaniem na COVID-19 docelowym miejscem może być ośrodek rehabilitacji kardiologicznej. Pozostali pacjenci po 7-dniowym okresie bezobjawowym mogą rozpocząć powrót do aktywności fizycznej według określonego schematu składającego się z 5 faz przedstawionych w tabeli 2.

**Tabela 2. Kolejne fazy powrotu do aktywności fizycznej – opracowano wg. Salman D. et al. [7]**

Faza	Zalecana aktywność
Faza 1 (7 dni)	gimnastyka oddechowa, rozciąganie, ćwiczenia równowagi, spokojny marsz, lekki wysiłek aerobowy, skala Borga 6-8
Faza 2 (7 dni)	marsz, joga, lekkie prace domowe/ogrodowe, lekki wysiłek aerobowy, skala Borga 6-11, ze stopniowym wydłużaniem czasu aktywności o 10-15 minut przy tej samej ocenie Borga, do osiągnięcia aktywności w skali Borga 11 przez 30 minut
Faza 3 (7 dni)	wysiłek interwałowy początkowo 2 cykle po 5 minut np. szybki marsz, wchodzenie po schodach, jogging, pływanie, jazda na rowerze; umiarkowany wysiłek aerobowy, stopniowe dodawanie po jednym interwale w skali Borga 12-14, do osiągnięcia 30 minut aktywności i poczuciu całkowitego odpoczynku po godzinie od zakończenia treningu
Faza 4 (7 dni)	aktywności z elementami ćwiczeń równowagi, koordynacji, oporowych, umiarkowany wysiłek aerobowy, skala Borga 12-14, 2 dni treningu na 1 dzień odpoczynku
Faza 5 (7 dni)	powrót do wcześniejszej aktywności fizycznej, skala Borga >15 jeżeli tolerowana

W przypadku wystąpienia niepokojących objawów: kaszel, gorączka, trudności z oddychaniem, kołatania serca, bez względu na fazę w jakiej znajduje się pacjent, należy przerwać aktywność, skonsultować się ze specjalistą i powrócić do aktywności po ustąpieniu objawów.

### Podsumowanie

Infekcja wirusem SARS-CoV-2 wiąże się z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, dlatego też istotne jest opracowanie szczegółowych zaleceń dotyczących nie tylko ich diagnostyki i leczenia, ale także powrotu do aktywności fizycznej po zakończonej chorobie. Dotychczasowe zalecenia mają charakter jedynie opinii ekspertów z uwagi na niewystarczającą liczbę dużych badań naukowych oraz krótki czas obserwacji. Istotnym problemem, stanowiącym przedmiot licznych badań, pozostaje także, wpływ COVID-19 na odległe powikłania sercowo-naczyniowe, w tym dotyczące dużej populacji pacjentów bezobjawowych lub leczonych ambulatoryjnie.

**Piśmiennictwo**

1. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 2021 Sep 7; 3227-3337
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli. Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 2020; 324: 603-5. doi:10.1001/jama.2020.12603. pmid:32644129
3. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 2020 May 12; 75 (18): 2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32201335; PMCID: PMC7198856
4. Kałużna-Oleksy M, Gackowski A, Jankowska E, et al. Pacjent z niewydolnością serca w obliczu pandemii COVID19. Opinia ekspertów Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Polish Heart Journal*. Vol 78, Supp. IV (2020) – Zeszyt edukacyjny 4/2020
5. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 1, 2021 Jan 1; 17-96
6. Phelan D, Kim JH, Chung EH. A Game Plan for the Resumption of Sport and Exercise After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *JAMA Cardiol*, 2020; 5 (10): 1085-1086. doi:10.1001/jamacardio.2020.2136
7. Salman D, Vishnubala D, Le Feuvre P, et al. Returning to physical activity after COVID-19 *BMJ*, 2021 Jan 8; 372: m4721. doi: 10.1136/bmj.m4721



## IMMUNOPATOLOGIA I POWIKŁANIA PŁUCNE ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM WIRUSEM SARS-COV-2. CZY MOGĄ NAM POMÓC ROŚLINY?

Immunopathology and pulmonary complications  
associated with SARS-CoV-2 virus infection.  
Can plants help us?



**Bogdan Hajduk<sup>1</sup>, Barbara-Joanna Bałań<sup>2</sup>, Marta Stelmasiak<sup>3</sup>, Sławomir Lewicki<sup>3, 4</sup>**

1. TS Klinika Przychodnia Diagnostyki i Terapii Chorób Serca, Płuc i Naczyń, Centrum Leczenia Przewlekłego, Polska
2. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych Alergologii i Immunologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
3. Katedra Medycyny, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu, Polska
4. Zakład Biologii Molekularnej, Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt PAN, Polska

Barbara-Joanna Bałań –  0000-0001-6704-0806

Marta Stelmasiak –  0000-0002-4644-4147

Sławomir Lewicki –  0000-0002-0539-0680

**Streszczenie:** W czasie trwania pandemii wirusa SARS-CoV-2, która rozpoczęła się w 2019 r., zaobserwowano, że zdecydowana większość ludzi ma łagodny obraz kliniczny lub przechodzi chorobę COVID-19 całkowicie bezobjawowo. Jednak około 10% osób zakażonych wirusem będzie miało ciężki, potencjalnie śmiertelny przebieg kliniczny związany z hiperzapaleniem, uszkodzeniem śródbłonna naczyń, zmianami zakrzepowymi i uszkodzeniem płuc. Do oceny prognostycznej i rokowniczej przebiegu COVID-19 konieczne jest poznanie mechanizmów immunologicznych indukowanych po infekcji. Znajomość immunopatologii zakażenia jest niezbędna dla opracowania skutecznej terapii immunomodulującej. W pracy opisano wybrane immunomodulatory pochodzenia roślinnego, które mogą wykazywać działanie prewencyjne i łagodzące objawy choroby COVID-19.

**Abstract:** During the SARS-CoV-2 virus pandemic, which began in 2019, it has been observed that the vast majority of people have a mild clinical picture or asymptomatic COVID-19. However, approximately 10% of individuals infected with the virus will have a severe, potentially fatal clinical course associated with hyperinflammation, vascular endothelial damage, thrombotic complications and lung injury. To predict and make prognoses about course of COVID-19, it is necessary to understand the immunologic mechanisms induced after the infection. Knowledge of the infection immunopathology is essential for development of effective immunomodulatory therapy. The paper describes selected plant-derived immunomodulators that may exhibit preventive and soothing effects on COVID-19 disease symptoms.

**Słowa kluczowe:** SARS-CoV-2, COVID-19, immunopatologia, uszkodzenie płuc, fitoimmunomodulatory.

**Key words:** lung damage, immunopathology, COVID-19, SARS-CoV-2, phytoimmunomodulators.

DOI 10.53301/lw/147770

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.12.2021

Zaakceptowano do druku: 28.03.2022

**Autor do korespondencji:**

Marta Stelmasiak

Katedra Medycyny, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu

e-mail: mjestelmasiak@gmail.com

tel.: 669346189

### Wstęp

Pod koniec grudnia 2019 r. w Wuhan zidentyfikowano pierwszego pacjenta zakażonego wirusem SARS-CoV-2. Nowy koronawirus wywołujący chorobę COVID-19 okazał się wysoce zakaźny i w krótkim czasie rozprzestrzenił się, wywołując pandemię. Wirus okazał się zdolny do mutacji, co utrudnia opracowanie skutecznej terapii oraz profilaktyki szczepiennej zakażenia. Według klasyfikacji WHO wyróżnia się pięć wariantów SARS-CoV-2, należących do kategorii VOC (*Variants of Concern* – warianty wywołujące niepokój): Alfa, Beta, Gamma, Delta i Omikron

oraz kilka innych wariantów klasyfikowanych do dwóch niższych kategorii VOI (*Variants of Interest* – wariant wart zainteresowania) i VUM (*Variants Under Monitoring* – warianty pod obserwacją). Obecnie trwa piąta fala pandemii. Mimo opracowania kilku algorytmów leczenia nadal trwają badania nad nowymi możliwościami profilaktyki i terapii zakażenia.

### Budowa SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) jest wirusem zawierającym jednoniciową cząstkę

RNA (ssRNA) i należącym do grupy betakoronawirusów. Prawdopodobnie pochodzi od wirusów zwierzęcych (nie-teropde, łuskowce) ponieważ wykazuje ponad 90% podobieństwo łańcucha nukleotydów, chociaż nie jest do końca jasne, w jaki sposób nastąpiło przeniesienie infekcji na człowieka. Wirus ten przenosi się drogą kropelkową, wywołuje chorobę ogólnoustrojową jaką jest COVID-19. U niektórych chorych wywołuje ciężkie zapalenie płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), wymagający zastosowania wentylacji mechanicznej. Porównano także strukturę SARS-CoV-2 z SARS-CoV-1 i MERS (*Midle East respiratory syndrome* – bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej), gdzie podobieństwo wynosi odpowiednio ponad 70% i 50% [1, 2].

SARS-CoV-2 jest wirusem osłonkowym, a jego genom stanowi jednoniciowe RNA. Każdy wirion ma średnicę od 60-140 nm i jest otoczony wypustkami (*spikes*), których długość wynosi 9-12 nm. Długość genomu wirusa wynosi od 29867 do 29903 nukleotydów, co powoduje, iż jest on, podobnie jak w przypadku innych koronawirusów, jednym z największych wirusów RNA, zarówno pod względem długości genomu, jak i rozmiaru wirionu. Genom SARS-CoV-2 koduje białka niestrukturalne (*nonstructural proteins* – nsp, potrzebne do replikacji), strukturalne oraz pomocnicze (*accessory proteins*) [3].

Podobnie do innych koronawirusów SARS-CoV-2 ma cztery białka strukturalne:

- S (*spike*) – białko fuzyjne, czyli glikoproteina powierzchniowa, która jest odpowiedzialna za interakcję z receptorem na powierzchni komórek,
- E (*envelope*) – białko płaszczka, odpowiadające m.in. za formowanie wirionów,
- M (*membrane*) – białko błonowe, membranowe, czyli główne białko macierzy wirusa,
- N (*nucleocapsid*) – białko nukleokapsydu, które pełni funkcję ochronną dla dużej cząsteczki RNA, a także uczestniczy w modyfikacji procesów komórkowych oraz replikacji wirusa.

### Mechanizmy fuzji komórkowej i replikacji

Cztery białka strukturalne wirusa SARS-CoV-2 – S, M, N i E – mają zasadnicze znaczenie w jego namnażaniu i zakaźności. Białko N stabilizuje RNA wirusa, a białka S, E i M wspólnie budują otoczkę wirusa. Ponadto białko S odpowiada za łączenie się wirusa z błoną komórkową komórki gospodarza i jest głównym immunogenem wirusa. Białko S znajduje się na powierzchni otoczki wirusowej i tworzy charakterystyczne kolce składające się z dwóch typów glikoprotein, które oznaczają się jako podjednostki S1 i S2 [4]. Podjednostka S1 pośredniczy w procesie wiązania z receptorem powierzchniowym komórki gospodarza a podjednostka S2 w fuzji z jej błoną komórkową. W procesie wnikania do komórek gospodarza wirus wykorzystuje białko S, którym przyłącza się do receptora ACE2 (konwertaza angiotensyny II – *angiotensin converting enzyme*). Receptory ACE2 rozmieszczone są głównie w płucach (pneumocyty 2 typu) a także w nosogardzieli, jelitach, układzie sercowo-naczyniowym, OUN. Rozkład ten decyduje o różnorodności objawów choroby. Wykazano eksperymentalnie, że wirus może namnażać się nie tylko w obrębie płuc, ale

również w komórkach nabłonka jelit (enterocytach), nerkach oraz naczyniach krwionośnych [5]. Zablockowanie ACE2 prowadzi do kumulacji angiotensyny II i zmniejszenia wytwarzania angiotensyny 1-7. Prawdopodobnie, wirus bezpośrednio przez kumulację angiotensyny II indukuje ekspresję TGF- $\beta$ , która ma działanie profibrotyczne. Z kolei angiotensyna 1-7 ma działanie antyproliferacyjne i zapobiega uszkodzeniu płuc. Białko ACE2 nie jest jedynym receptorem, który wirus wykorzystuje do fuzji komórkowej [6]. Oprócz białka ACE2 istotnym czynnikiem patogenezy CoV-2 jest enzym – przebłonowa proteaza serynowa 2 (*transmembrane serine protease 2* – TMPRSS2), który obok ACE2 został przez naukowców uznany za kluczowy w procesie wnikania do komórek gospodarza. Proteaza TMPRSS2 aktywuje proces fuzji komórkowej z białkiem S wirusa SARS-CoV-2 oraz indukuje formację syncytium [7]. Sugeruje się, że blokowanie TMPRSS2 może być kluczową strategią leczenia pacjentów z COVID-19 [8, 9].

Wirus SARS-CoV-2 może kolonizować i atakować:

- układ oddechowy – powodując w ciężkich przypadkach ostre atypowe zapalenie płuc oraz ARDS,
- układ nerwowy – wywołując objawy neurologiczne, jak ból głowy, nudności, uczucie splotania, zaburzenia świadomości a w ciężkich przypadkach choroby naczyniowo-mózgowe. Wywołuje utratę węchu i smaku, co jest spowodowane atakowaniem receptorów węchowych i smakowych – to jeden z ważniejszych objawów diagnostycznych zakażenia,
- układ pokarmowy – powodując między innymi biegunkę i wymioty; badania wykazały obecność wirusa w kale,
- układ moczowy – wywołując powikłania, takie jak ostre uszkodzenie nerek; badania wykazały obecność wirusa w moczu pacjentów,
- układ krwionośny – uszkadza komórki śródbłonna naczyń, przyczyniając się do ostrej niewydolności krążenia i serca, wywołuje limfopenię oraz może powodować: małopłytkowość i leukocytozę z podwyższonym poziomem CRP i LDH; genom wirusa był znajdowany w mięśniu sercowym,
- wątrobę – badanie histopatologiczne narządów 11 zmarłych pacjentów z COVID-19 wykazało stłuszczenie wątroby u wszystkich pacjentów. Próbkę wątroby pacjentów wykazywały również przewlekłe przekrwienie, stwierdzono różne formy martwicy hepatocytów oraz proliferację guzkową.

### Uszkodzenie płuc

Infekcja wirusem jest niespecyficzna i może przebiegać bezobjawowo lub z łagodnymi objawami, a pierwotnym szlakiem zakażenia jest najczęściej układ oddechowy. Czynniki kolonizacji nie są jednak do końca poznane. Charakterystyczne objawy różnią się w zależności od wariantu wirusa, jednak najczęściej są to: objawy grypopodobne, wysoka gorączka, bóle kostno-stawowe, zmniejszenie koncentracji, wymioty, biegunki, utrata węchu, smaku, kaszel, gorączka, duszność, spadek saturacji krwi. W przypadku wariantu delta charakterystyczne są zaburzenia słuchu [12].

Okres inkubacji, czyli czas od zakażenia wirusem do momentu wystąpienia choroby, wynosi do 14 dni.

Po wniknięciu wirusa do komórek następuje uwolnienie mediatorów zapalnych, a proces ten, przy znacznym nasileniu, został określony jako burza cytokinowa. Działanie cytokin wywołuje objawy ogólne i miejscowe. W skrajnych przypadkach SARS-CoV-2 może doprowadzić do infekcji ogólnoustrojowej (wiremii i sepsy). Na terenie płuc pojawiają się kolejno następujące zmiany:

- zwiększenie przepuszczalności bariery włośniczkowo-pęcherzykowej prowadzące w krańcowy nasileniu do obrzęku płuc i ostrej niewydolności oddychania,
- uszkodzenie pęcherzyków płucnych – złuszczenie uszkodzonych pneumocytów i tworzenie się błon szklistych,
- zaawansowane zmiany zapalne,
- procesy naprawcze mogące powodować zmianę architektury śródmiąższu i jego włóknienie, czego wynikiem jest upośledzenie dyfuzji gazów przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową.

Równoległe do opisywanych zmian dochodzi do zakrzepicy w drobnych naczyniach płucnych. Zmniejszenie produkcji angiotensyny 1-7, silna reakcja zapalna (tzw. burza cytokinowa), uszkodzenie śródbłonna, być może przytłumienie fibrylizy, a także prawdopodobnie bezpośrednie działanie wirusa na składowe układy hemostazy zwiększają potencjał trombogenny i prowadzą do zakrzepicy – głównie w drobnych naczyniach płucnych – zarówno tętnicznych, jak i żylnych. Zakrzepica może rozwijać się także w innych lokalizacjach, co w dalszej fazie choroby może prowadzić do uszkodzeń narządowych [10].

Parametry hemostazy przypominają zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation – DIC*), chociaż przy zmianach głównie w mikrokrążeniu płucnym proponowane są określenia: płucna koagulopatia wewnątrznaczyniowa lub koagulopatia w przebiegu COVID-19 (*COVID-19 associated coagulopathy – CAC*). Zakrzepcy występują również w naczyniach żylnych i tętnicznych innych narządów, co może prowadzić do ich uszkodzenia. Obserwuje się także, częstsze niż w innych infekcjach, występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. U części chorych zmiany zapalne obejmują również oskrzela, niekiedy opłucną [11].

Molekularne i immunologiczne podstawy powyższych uszkodzeń opisano poniżej.

### Powikłania COVID-19

Większość pacjentów po przechorowaniu COVID-19 wraca do zdrowia i normalnej aktywności. W części przypadków (około 10%), zwłaszcza tych z ciężkim przebiegiem infekcji, objawy kliniczne choroby mogą się utrzymywać przez wiele tygodni a nawet miesięcy. Po przebyciu zakażenia pacjenci często uskarżają się na powikłania, takie jak: zaburzenia koncentracji, określane jako mgła covidowa, zapalenie serca, tachykardię, osłabienie, wzrost ciśnienia tętniczego, zapalenie naczyń. W niewielkim odsetku, niejasne jest obecnie jak dużym, dochodzi do trwałych następstw choroby. Utrzymywanie się objawów po chorobie najczęściej dotyczy starszych osób i/lub z chorobami współistniejącymi. Jednak nawet u młodych osób, wcześniej zdrowych

i początkowo bezobjawowych lub z łagodnym przebiegiem COVID-19, mogą się pojawić późne lub długotrwałe objawy [13].

Objawy COVID-19 ustępują zwykle po 2-6 tygodniach, a na ten czas ma wpływ m.in. ciężkość przebiegu choroby. Wydłużony powrót do zdrowia może mieć związek z przedłużającą się wiremią, ponownym zakażeniem, znaczną reakcją zapalną, nadkażeniem bakteryjnym. Wg WHO w 10-15% przypadków COVID-19 ma przebieg ciężki, w 5% – krytyczny a śmiertelność wynosi ok. 2-3% (CFR – *case fatality rate*, czyli liczba zgonów na zarejestrowane przypadki zachorowania). W badaniu przeprowadzonym na 143 pacjentach leczonych szpitalnie – po dwóch miesiącach od choroby prawie połowa z nich zgłaszała ograniczenie tolerancji wysiłku [14].

### Następstwa płucne w przebiegu COVID-19

Jak już wspomniano, COVID-19 jest chorobą ogólnoustrojową, ale o losie chorych decydują głównie zmiany w płucach. Radiologiczne badania obrazowe pozwalają na ocenę rozległości i zaawansowania zmian w płucach. Należy podkreślić, że podstawowym badaniem wykorzystywanym rutynowo do tej oceny jest RTG klatki piersiowej. Badanie TK klatki piersiowej powinno być zarezerwowane do przypadków utrzymywania się przewlekłych dolegliwości ze strony układu oddechowego i/lub długo-trwałe zaawansowanych zmian w miąższu i/lub naczyniach płucnych. W spektrum zmian płucnych w przebiegu COVID-19 możemy wyróżnić:

- prawidłowy obraz radiologiczny klatki piersiowej lub z niewielkimi zmianami przy przebiegu bezobjawowym,
- cechy atypowego, śródmiąższowego zapalenia płuc u pacjentów bez niewydolności oddychania,
- cechy atypowego, śródmiąższowego zapalenia płuc, bardziej nasilone o różnym stopniu zaawansowania, prowadzące do niewydolności oddechowej a w krańcowej postaci do ARDS,
- dodatkowe zmiany wynikające z koinfekcji bakteryjnych, zająć opłucnej czy zatorowości płucnej. Przy rozległym zapaleniu płuc niekiedy występuje odma opłucnowa.

Oceniając zaburzenia czynnościowe płuc zwraca się uwagę, że najczęstszym zaburzeniem jest zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgl TLco – stwierdzone u około 40% chorych. Zaburzenie to ulega poprawie w okresie do 12 miesięcy po chorobie. Z kolei najczęstszym zaburzeniem mechaniki oddychania jest restrykcja (około 15%), prawie dwa razy rzadziej stwierdza się obturację (około 7%), ponadto stwierdza się zmiany w obrazie radiologicznym płuc [15].

Podstawowym objawem upośledzonej dyfuzji gazów w płucach, a także mikrozakrzepicy naczyń płucnych, jest pojawienie się duszności. Przy zmianach niewielkich lub średnio nasilonych może to być tylko duszność przy większych wysiłkach. Wraz ze zwiększeniem rozległości zmian w płucach ograniczenie tolerancji wysiłku jest coraz większe, aż w końcu dochodzi do duszności spoczynkowej, w skrajnie ciężkich przypadkach przebiegających z niewydolnością oddychania. U części chorych pojawiają się objawy związane ze stanem zapal-

nym oskrzeli. Mogą występować od początku choroby i z różnym nasileniem utrzymywać się przez wiele tygodni czy miesięcy albo pojawiać się w późniejszym okresie. Możemy je podzielić na:

- przewlekające się zapalenie oskrzeli – kaszel suchy i/lub połączony z wykrztuszaniem śluzowej lub śluzowo-ropnej wydzieliny głównie rano; zmniejszenie tolerancji wysiłku,
- objawy wynikające z nadreaktywności oskrzeli i bronchoobturacji – suchy kaszel, często przez całą dobę z nasileniem się w godzinach nocnych, świsty, napadowa duszność spoczynkowa, duszność wysiłkowa połączona ze świstami i/lub suchym kaszlem,
- kombinacja powyższych objawów.

Przewlekające się zapalenie oskrzeli częściej pojawia się u osób palących papierosy albo mających takie epizody po wcześniejszych infekcjach. Objawy astmatyczne mogą pojawić się po raz pierwszy w życiu, bądź występowały wcześniej epizodycznie lub przez dłuższy czas. U pacjentów z przewlekłymi chorobami oskrzeli (POChP, astma oskrzelowa) może dojść do nasilenia ich dolegliwości. Rzadziej występują bóle w obrębie klatki piersiowej, a część z nich ma charakter opłucnowy [16].

### Immunopatologia

Zarówno swoista, jak i nieswoista odpowiedź immunologiczna odgrywają istotną rolę w infekcji SARS-CoV-2. Pierwsza faza infekcji wirusa, związana z jego replikacją, powoduje bezpośrednie uszkodzenie tkanek w wyniku namnażania i uwalniania wirusa. Wzorce molekularne uszkodzenia komórek (*damage-associated molecular pattern* – DAMP) oraz wzorce molekularne patogenów (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMP) uwalniane z zainfekowanych komórek powodują aktywację odpowiedzi immunologicznej związanej z rekrutacją limfocytów T, B, monocytów i neutrofilii [17]. Towarzyszy temu uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak: czynnik martwicy nowotworu- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha* – TNF  $\alpha$ ), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF), interleukiny 1, 2, 6, 7, 8, 12 (*interleukins* – IL), białkowy chemoatraktant monocytów typ 1 (*monocyte chemotactic protein* – MCP1), białko zapalne makrofagów typ 1 alfa (*macrophage inflammatory protein* – MIP) i interferon- $\gamma$  (*interferon* – IFN). Nadmierne wydzielanie tych cytokin może prowadzić do burzy cytokinowej, która jest wysoce niebezpieczna dla organizmu i jest charakterystyczna dla ciężkiego przebiegu COVID-19 [18]. Wirus może także unikać nadzoru immunologicznego w organizmie [19] poprzez wytwarzanie protein mogących tłumić odpowiedź przeciwwirusową w organizmie gospodarza np. białka niestrukturalne (*non-structural proteins* – nsp), aktywując inflamasom np. białko otwartej ramki odczytu typ 3a (*open reading frame* – orf) lub wytwarzając białka będące antagonistami INF typu I np. białka otwartej ramki odczytu typ 6 i 9b (Orf6, Orf9b). Taki schemat działania widoczny jest głównie w skąpoobjawowym lub bezobjawowym przebiegu COVID-19, w których to nie obserwuje się zmian w płucach charakterystycznych dla ciężkiego przebiegu tej choroby.

### Indukcja burzy cytokin

Odpowiedź organizmu na zakażenie wirusem SARS-CoV-2 wykazuje pewne podobieństwa do odpowiedzi na zakażenie wirusem grypy. Wykazano podwyższenie liczby komórek wydzielających swoiste przeciwciała ASC, limfocytów pomocniczych grudkowych TFH, aktywowanych limfocytów CD4+ i CD8+ wraz z przeciwciałami IgM i IgG wiążącymi koronawirusa SARS-CoV-2. Schemat odpowiedzi immunologicznej może być przydatny przy prognozowaniu przebiegu choroby, opracowaniu szczepionki lub leków łagodzących przebieg choroby [20].

W innych badaniach wykazano, że infekcja wirusem SARS-CoV-2 wywołuje w organizmie aktywację limfocytów T CD4+, które następnie różnicują się w komórki limfocytów Th1 i wydzielają czynnik GM-CSF. Cytokiny te indukują powstawanie prozapalnych monocytów CD14+CD16+ z wysoką ekspresją cytokin IL-6, co przyspiesza rozwój zapalenia płuc i odgrywa rolę w zwiększeniu ryzyka śmiertelności. Mając na uwadze, że u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 zaobserwowano dużą liczbę nacieków zapalnych w płucach, naukowcy sugerują, że wspomniane wcześniej nieprawidłowe patogenezy komórki Th1 i monocyty zapalne mogą dostać się w ogromnej liczbie do krążenia płucnego i odgrywać szkodliwą rolę immunologiczną, prowadząc do zaburzeń czynności płuc a nawet śmierci klinicznej. Z tego powodu autorzy badania sugerują, że przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw GM-CSF lub IL-6 mogą skutecznie blokować burzę cytokinową i stanowić obiecującą terapię pacjentów z ostrym przebiegiem COVID-19 [21].

Główną przyczyną śmierci u pacjentów w przebiegu COVID-19 jest zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Jednym z głównych mechanizmów występujących w ARDS jest niekontrolowana, systemowa odpowiedź zapalna w postaci burzy cytokin (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  itp.) oraz chemokiny (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10), co prowadzi w konsekwencji do uszkodzenia śródbłonna naczyń. Uszkodzenie śródbłonna w drogach oddechowych prowadzi do niewydolności oddechowej, zaś uszkodzenie śródbłonna w układzie krwionośnym może być przyczyną zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, co prowadzi do niewydolności wielu organów a w konsekwencji do śmierci [22].

### Oslabienie układu odpornościowego

Wirus SARS-CoV-2 infekuje limfocyty typu T, B i komórki NK oraz inicjuje lub promuje apoptozę limfocytów, co jest obserwowane w leukogramie jako limfopenia. Wyjaśnia to, dlaczego u pacjentów zainfekowanych SARS-CoV-2 po fazie prozapalnej następuje etap supresji immunologicznej, który jest związany z trwałym i znaczącym zmniejszeniem liczby limfocytów obwodowych, głównie typu T CD4 i CD8. Zmniejszenie liczby limfocytów T w przebiegu COVID-19 jest silnie skorelowane ze zwiększonym stanem zapalnym. U chorych z ostrym przebiegiem choroby obserwuje się również znaczne zmniejszenie liczby limfocytów T regulatorowych [23] odpowiedzialnych za wyciszenie reakcji układu immunologicznego. Zmniejszeniu liczby limfocytów może towarzyszyć również osłabienie ich funkcji, co zostało wykazane w pracach

Cossarizza i inni 2020 [24] oraz Diao i inni 2020 [25]. Do tej pory nie jest znany mechanizm, w którym zakażenie wirusem SARS-CoV-2 wpływa na liczebność limfocytów. Wiadomo, że limfocyty nie wykazują ekspresji ACE2, więc nie mogą być w ten sposób zakażone [26]. Określenie potencjalnego mechanizmu dostarcza badanie Xiong i inni, wykonane na popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych, w których wykryto zmiany w ekspresji genów związanych z apoptozą i szlakami sygnałowymi P53, co sugeruje, że spadek liczby komórek jednojądrzastych krwi obwodowej może być spowodowany wzrostem programowanej śmierci komórki [27].

### Schemat badań kontrolnych

Z własnych obserwacji wynika, że u większości chorych z COVID-19 zmiany płucne ustępują po 3-6 miesiącach, chociaż nie zawsze koreluje to z poprawą stanu czynnościowego płuc.

Sposób postępowania uzależniony jest od ciężkości przebiegu choroby (stanu początkowego i utrzymywania się objawów odległych) oraz rozległości zmian płucnych. Przy przebiegu lekkim, u pacjentów bez dolegliwości i bez zmian płucnych, postępowanie diagnostyczno-lecnicze może zostać zakończone. Co prawda zalecenia nie nakładają obowiązku laboratoryjnego potwierdzenia zakażenia przy lekkim przebiegu choroby, jednak pacjenci często wykonują testy we własnym zakresie, bądź z obowiązku epidemiologicznego, np. celem skrócenia kwarantanny. W tej grupie chorych nie podejmuje się leczenia innego niż objawowe (m.in. przeciwbólowe, przeciwgorączkowe). Przy utrzymywaniu się dolegliwości w tej grupie chorych, a także u pacjentów z zapaleniem płuc i lekkim oraz umiarkowanie-ciężkim przebiegiem klinicznym, wskazana jest kontrola najpóźniej po trzech miesiącach. Powinna polegać na przeprowadzeniu badania przedmiotowego i podmiotowego oraz wykonaniu radiogramu klatki piersiowej. U pacjentów po zatorowości płucnej konieczna jest ocena wyników początkowego leczenia i utrzymujących się czynników ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz sprawdzenie wskazań do dalszego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej. W przypadku pacjentów z ciężkim przebiegiem zapalenia płuc – leczonych szpitalnie – zaleca się wstępną ocenę po 4-6 tygodniach po opuszczeniu szpitala, a po około trzech miesiącach kontrolę opisaną powyżej. Przy stwierdzeniu istotnych nieprawidłowości i utrzymywaniu się dolegliwości ze strony układu oddechowego po tym okresie, wskazana jest ocena czynności płuc i poszerzenie diagnostyki. W zależności od uzyskanych wyników należy rozważyć skierowanie pacjentów do placówek zajmujących się chorobami śródmiąższowymi płuc lub nadciśnieniem płucnym [28].

### Leczenie zakażenia SARS-CoV-2. Czy mogą nam pomóc rośliny?

Pandemia SARS-CoV-2 spowodowała, że świat nauki zaczął poszukiwać substancji, które zmniejszałyby narażenie na zakażenie, a w przypadku wystąpienia objawów chorobowych zmniejszały ich nasilenie i skutecznie broniły przed ostrym przebiegiem COVID-19 (związanym z wystąpieniem burzy cytokinowej) i poważnym uszkodzeniem płuc. W początkowej fazie pandemii testowane

były różnego typu preparaty, zarówno farmakologiczne, jak i te pochodzenia naturalnego. Początkowo najlepszym wyborem wydawały się leki przeciwwirusowe, takie jak: remdesiwir, lopinawir, rytonawir lub fawipirawir [29]. Testowano również m.in. antybiotyki (aztromycynę), leki przeciwmalaryczne (chlorochina i hydrochlorochina) [30]. W Polsce dwie terapie zakażeń SARS-CoV-2 zyskały popularność: pierwsza związana z lekiem stosowanym w leczeniu stwardnienia rozsianego – amantadyną [31] oraz terapia z wykorzystaniem osocza ozdrowieńców [32]. W przebiegu dwóch lat pandemii udało się określić skuteczność działania wielu preparatów, które w dużym stopniu są w stanie zmniejszać powikłania kliniczne wywołane zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Należą do nich leki przeciwwirusowe (remdesiwir, paxlovid), leki na bazie przeciwciał monoklonalnych (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab, tixagevimab/cilgavimab) czy inhibitor kinaz janusowych (*Janus-activated kinases* – JAK) (Olumiant) [33].

Większość preparatów o udowodnionym działaniu klinicznym w terapii zakażenia SARS-CoV-2 jest dosyć dobrze opisana w literaturze w Polsce (m.in. wytyczne Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Medycyny Rodzinnej, Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych lub Agencji Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji). W niniejszej pracy chcielibyśmy podjąć temat mniej opisany a związany z możliwością zastosowania w terapii zakażenia SARS-CoV-2 związków pochodzenia roślinnego.

W medycynie tradycyjnej istnieje wiele roślin, których aktywne biologicznie składniki wpływają na procesy wnikiwania, replikacji wirusa w komórkach gospodarza lub stymulują układ immunologiczny do skutecznej odpowiedzi na zakażenie. Poniżej przedstawiono dwa gatunki roślin, które ze względu na skład substancji biologicznie aktywnych oraz ich przeciwwirusowe działanie mogłyby być stosowane w każdym etapie COVID-19. Należą do nich rośliny z gatunku jeżówka (*Echinacea*) oraz różeniec (*Rhodiola*).

**Jeżówka (*Echinacea*)** – jest rośliną należącą do gatunku z rodziny astrowatych. Istnieją trzy gatunki *Echinacea* posiadające właściwości lecznicze, należą do nich: *Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida* oraz *Echinacea angustifolia*. Preparaty na bazie *Echinacea* przyczyniają się do skrócenia częstości występowania różnego rodzaju infekcji oraz przeziębień. Dzieje się to za sprawą występujących w niej składników aktywnych, polisacharydów, alkaloidów, pochodnych kwasu kawowego oraz proteoglikanów, które wykazują właściwości immunomodulujące, przeciwwirusowe, antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne [34]. Polisacharydy, a zwłaszcza arabinogalaktyny, aktywują makrofagi i działają cytotoksycznie przeciwko komórkom nowotworowym [35, 36]. Składniki aktywne występujące w *Echinacea* wykazują również działanie przeciwutleniające. W przypadku wirusów grypy badania wykazały, że rozpoczęcie przyjmowania jeżówki zaraz po wystąpieniu pierwszych objawów chorobowych znacznie skraca czas rekonwalescencji i łagodzi przebieg kliniczny choroby. Badania potwierdziły przeciwwirusowe działanie jeżówki w zakażeniach wywołanych wirusami grypy: H5N1, H1N1 oraz H7N7. W przypadku wirusa SARS-CoV-2 sugeruje się użycie jeżówki na różnych etapach

choroby. W działaniu profilaktycznym jeżówka, ze względu na zawartość kaemperolu i kwercetyny oraz kwasu kawowego, ma działanie blokujące wobec receptorów wykorzystywanych przez wirusa do wnikania do komórki [37, 38]. Do tej pory nie wykazano bezpośrednich właściwości przeciwwirusowych wyciągów z jeżówki purpurowej w odniesieniu do wirusa SARS-CoV-2. Suplementacja tą rośliną może być jednak skuteczną bronią w leczeniu COVID-19 poprzez bezpośredni wpływ na poziom wydzielanych cytokin. Wykazano bowiem, że suplementacja jeżówką powoduje zmniejszenie wydzielania cytokin prozapalnych (głównie IL-1, -6 -8 i TNF- $\alpha$ ), które są kluczowymi cytokinami występującej w trakcie ciężkiego przebiegu COVID burzy cytokinowej [39]. Jednocześnie, w niektórych badaniach osób suplementowanych jeżówką, zauważono zwiększenie stężenia przeciwzapalnych cytokin: IL-10 i TGF- $\beta$  wykazujących silne działanie immunosupresyjne [40].

**Różeniec** – rodzaj *Rhodiola* (rodzina *Crassulaceae*) składa się z ponad 200 gatunków, z których ponad 20 wykazuje właściwości lecznicze. Rośliny z tego rodzaju są stosowane w tradycyjnej medycynie w Azji i Europie, jako leki tonizujące, adaptogenne, przeciwdepresyjne i przeciwzapalne. Ekstrakty z tych roślin wykazują także korzystne działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne i immunomodulacyjne [41, 42]. Ekstrakty z roślin *Rhodiola* suplementowane przez 7 dni zmniejszają rozmiar infekcji u myszy, które zostały zakażone *Pseudomonas aeruginosa*. Obserwowano u tych myszy istotne zwiększenie liczby leukocytów we krwi oraz zwiększenie ich aktywności metabolicznej [43]. Ekstrakty z roślin rodzaju *Rhodiola* wykazują również bezpośrednie działanie przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne w stosunku do wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) i *Mycobacterium tuberculosis* [44, 45]. Obecnie opracowywanych jest kilka nowych terapii klinicznych opierających się na zdolnościach wyciągów z roślin gatunków *Rhodiola* do stymulowania układu odpornościowego. Podobnie jak w przypadku jeżówki pozytywne działanie ekstraktów z różenca może być wielokierunkowe. W ekstraktach z *Rhodioli* zawarte są kaemperol i kwercetyna, które – jak wspomniano wcześniej – mogą blokować przyłączanie się wirusa do komórek. Nie ma do tej pory informacji, czy ekstrakty z różenca mogą bezpośrednio wpływać na namnażanie się wirusa SARS-CoV-2, jednakże, tak jak jeżówka, mogą wpływać na sekrecję cytokin pro- i przeciwzapalnych. W 2021 r. Wang i wsp. w analizie ścieżek *in silico* wykazali, że bioaktywne polifenole (głównie kwercetyna) obecne w ekstrakcie z *Rhodiola crenulata*, są silnie powiązane z odpowiedzią przeciwzapalną i powinny zmniejszać sekrecję cytokin prozapalnych, takich jak: IL-6, IL-1B i TNF- $\alpha$  [46]. Także inny polifenol – salidrozyd – istotnie zmniejszał stężenie cytokin prozapalnych: IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, STAT-3 and NF- $\kappa$ -B2 [47, 48]

## Piśmiennictwo

- Holmes E, Goldstein C, Rasmussen S. A, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*, 2021
- Wang H, Li X, Li T, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2., *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2020; 1-7
- Zeng W, Liu G, Ma H, et al. Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Biochemical and biophysical research communications*, 2020; 527 (3), 618-623
- Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal K. E, et al. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. *Cell*, 2020; 183 (3), 739-751
- Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*, 2020; 181 (4), 905-913
- Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020; 117 (21), 11727-11734
- Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature communications*, 2020; 11 (1), 1-12
- Harrison C, Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. *Nature biotechnology*, 2020; 38 (4), 379-381
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; 181 (2), 271-280
- Iba T, Levy J. H, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020; 18 (9), 2103-2109
- Becker R. C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2020; 1
- Saniasiaya J. Hearing loss in SARS-CoV-2: what do we know? *Ear, Nose & Throat Journal*, 2020
- Weiss P, Murdoch D. R. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *The Lancet*, 2020; 395 (10229), 1014-1015.
- Wang D, Li R, Wang J, et al. Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a descriptive study. *BMC infectious diseases*, 2020; 20 (1), 1-9
- Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, et al. CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge. *Radiology*, 2021; 211746
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 2020; 92 (10), 1915-1921
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls*, 2021
- Pedersen S.F, Ho Y.C, SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*, 2020; 130 (5): 2202-2205
- Issa E, Merhi G, Panossian B, et al. SARS-CoV-2 and ORF3a: nonsynonymous mutations, functional domains, and viral pathogenesis. *Msystems*, 2020; 5 (3), e00266-20
- Thevarajan I, Nguyen T. H, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature medicine*, 2020; 26 (4), 453-455
- Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*, 2020; 7 (6), 998-1002
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu Sh. *Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19*. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2020; 10 (2), 102-8
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 2020; 71 (15): 762-768
- Cossarizza A, Gibellini L, De Biasi S, et al. Handling and processing of blood specimens from patients with COVID-19 for safe studies on cell phenotype and cytokine storm.

- Cytometry Part A*, 2020; 97 (7), 668-673
25. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology*, 2020; 11, 827
  26. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*, 2020; 395 (10235): 1517-15
  27. Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections*, 2020; 9 (1), 761-770
  28. Piotrowski W. J, Barczyk A, Chciałowski A, et al. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) dotyczące leczenia powikłań płucnych u chorych po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2-Statement of Polish Respiratory Society and Polish Society of Allergology on the treatment of pulmonary complications in patients after SARS-CoV-2 infection. *Alergologia Polska*, 2021; 8 (3)
  29. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines; National Institutes of Health (US): Bethesda (MD), 2021
  30. Rouamba T, Barry H, Ouédraogo E, et al. Safety of Chloroquine or Hydroxychloroquine Plus Azithromycin for the Treatment of COVID-19 Patients in Burkina Faso: An Observational Prospective Cohort Study. *Ther Clin Risk Manag*, 2021; 17, 1187-1198
  31. Bodnar W, Aranda-Abreu G, Slabon-Willand M, et al. The Efficacy of Amantadine Hydrochloride in the Treatment of COVID-19 – a Single-Center Observation Study. *Pol Merkur Lekarski*, 49, 389-393
  32. Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Zarębska-Michaluk D, et al. Convalescent Plasma Transfusion for the Treatment of COVID-19-Experience from Poland: A Multicenter Study. *J Clin Med*, 2020; 10, E28
  33. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-under-evaluation>
  34. Barnes J, Anderson L. A, Gibbons S, Phillipson J. D, Echinacea species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2005; 57 (8), 929-954
  35. Melchart D, Clemm C, Weber B, et al. Polysaccharides isolated from *Echinacea purpurea* herba cell cultures to counteract undesired effects of chemotherapy – a pilot study. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 2002; 16 (2), 138-142
  36. Luettig B, Steinmüller C, Gifford G. E, et al. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1989; 81 (9), 669-675
  37. Berretta A. A, Silveira M. A. D, Capcha J. M. C, De Jong D. Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020; 110622
  38. Coelho J, Barros L, Dias M. I, et al. *Echinacea purpurea* (L.) Moench: chemical characterization and bioactivity of its extracts and fractions. *Pharmaceuticals*, 2020; 13 (6), 125
  39. Aucoin M, Cooley K, Saunders P. R, et al. The effect of *Echinacea* spp. on the prevention or treatment of COVID-19 and other respiratory tract infections in humans: A rapid review. *Advances in integrative medicine*, 2020; 7 (4), 203-217
  40. Dapas B, Dall'Acqua S, Bulla R, Immunomodulation mediated by a herbal syrup containing a standardized Echinacea root extract: a pilot study in healthy human subjects on cytokine gene expression. *Phytomedicine*, 2014; 21 (11): 1406-10
  41. Mishra K. P, Ganju L, Singh S. B. Anti-cellular and immunomodulatory potential of aqueous extract of *Rhodiola imbricata* rhizome. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 34 (3), 513-518
  42. Cui J. L, Guo T. T, Ren Z. X, et al. Diversity and antioxidant activity of culturable endophytic fungi from alpine plants of *Rhodiola crenulata*, *R. angusta*, and *R. sachalinensis*. *PLoS one*, 2015; 10 (3), e0118204
  43. Bany J, Zdanowska D, Skopińska-Różewska E, Sommer E, et al. Experimental immunology The effect of *Rhodiola rosea* extracts on the bacterial infection in mice. *Central European Journal of Immunology*, 2009; 34 (1), 35-37
  44. Zuo G, Li Z, Chen L, Xu X. Activity of compounds from Chinese herbal medicine *Rhodiola kirilowii* (Regel) Maxim against HCV NS3 serine protease. *Antiviral research*, 2007; 76 (1), 86-92
  45. Wong Y. C, Zhao M, Zong Y. Y, et al. Chemical constituents and anti-tuberculosis activity of root of *Rhodiola kirilowii*. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica*, 2008; 33 (13), 1561-1565
  46. Wang L, Wang Y, Yang W, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on mechanisms of Tibetan Hongjingtian (*Rhodiola crenulata*) in the treatment of COVID-*Journal of medical microbiology*, 2021; 70 (7)
  47. Yin L, Ouyang D, Lin L, et al. Salidroside regulates imbalance of Th17/Treg and promotes ischemic tolerance by targeting STAT-3 in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Archives of Medical Science: AMS*, 2021; 17 (2), 523
  48. Li R, Guo Y, Zhang Y, et al. Salidroside ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting the TLR4/NF-κB and MAPK signaling pathways. *International journal of molecular sciences*, 2019; 20 (5), 1103



# BADANIA PRZESIEWOWE RAKA JELITA GRUBEGO

## Colorectal cancer screening



Szymon Andrzej Borowiec<sup>1</sup>, Bartosz Szymanowski<sup>1</sup>, Renata Duchnowska<sup>1</sup>

1. Klinika Onkologii CSK MON WIM, Polska

Szymon Andrzej Borowiec –  0000-0003-3843-6208

Bartosz Szymanowski –  0000-0002-4135-7079

Renata Duchnowska –  0000-0002-9272-3462

**Streszczenie:** Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie. Na rozwój raka jelita grubego, poza predyspozycją genetyczną, wpływa szereg czynników wynikających ze stylu życia. Szacuje się, że proces rozwoju nowotworu złośliwego od przednowotworowej zmiany (gruczolaka) do zmiany złośliwej (gruczolakoraka) wynosi około 10 lat. Badania przesiewowe (skrining) raka jelita grubego pozwalają na skuteczne leczenie zmian przednowotworowych i rozpoznanie nowotworu we wczesnym etapie rozwoju, co pozwala na radykalne leczenie i zmniejsza umieralność. Celem pracy jest omówienie dostępnych w Polsce badań przesiewowych raka jelita grubego.

**Abstract:** Colorectal cancer is one of the most common cancers worldwide. Genetic and lifestyle-associated factors affect its development. It is estimated that it takes approximately ten years for a precancerous lesion (adenoma) to progress to malignancy (adenocarcinoma). Colorectal cancer screening enables effective treatment of precancerous lesions and obtaining an early cancer diagnosis, allowing radical treatment and reducing mortality. This article presents colorectal cancer screening methods available in Poland.

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, badania przesiewowe, skrining, program badań przesiewowych.

**Key words:** colorectal cancer, screening, screening programme.

DOI 10.53301/lw/147602

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.02.2022

Zaakceptowano do druku: 22.03.2022

**Autor do korespondencji:**

Szymon Andrzej Borowiec

Klinika Onkologii CSK MON WIM

e-mail: sborowiec@wim.mil.pl

## Wstęp

Rak jelita grubego (*colorectal cancer* – CRC) jest trzecim co do częstości nowotworem złośliwym na świecie o stale rosnącej liczbie zachorowań [1]. W 2020 r. rozpoznano na świecie około 2 miliony nowych przypadków CRC, w tym większość w krajach rozwiniętych, a u ponad 900 tysięcy chorych był on przyczyną zgonu [1]. Na CRC częściej chorują mężczyźni niż kobiety. Podobny trend w zachorowaniach obserwuje się również w Polsce, gdzie CRC jest trzecim najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn (po raku gruczołu krokowego i raku płuca) i kobiet (po raku piersi i raku płuca) [2]. W 2019 r. zanotowano w Polsce ponad 18 tysięcy nowych przypadków CRC i ponad 11 tysięcy zgonów [2]. Większość CRC lokalizuje się w okrężnicy, a około jedna trzecia przypadków obejmuje odbytnicę [1, 2].

## Profilaktyka pierwotna

Ryzyko CRC rośnie z wiekiem, a większość przypadków dotyczy osób po 45 r.ż. [1, 2]. Zachorowania poniżej 40 r.ż. są rzadkie, jednak w ostatnich latach zachorowal-

ność w tej grupie wiekowej wzrasta, co wynika ze stylu życia, m.in.: spożywania alkoholu, palenia papierosów, złych nawyków żywieniowych prowadzących do otyłości, w tym nadmiernego spożycia czerwonego i przetworzonego mięsa [3-6]. Z kolei dieta bogata w warzywa, owoce i pełnoziarniste produkty zmniejsza ryzyko CRC. Metaanaliza 21 badań wykazała, że na zmniejszenie ryzyka zachorowania na CRC, niezależnie od masy ciała, wpływa regularna aktywność fizyczna [7, 8]. W kilku badaniach wykazano korzystny wpływ kwasu acetylosalicylowego (*acetylsalicylic acid* – ASA) na zmniejszenie zachorowalności i umieralności na CRC [9]. Efekt ten wynika m.in. ze zmniejszenia ryzyka powstawania polipów gruczolakowatych pod wpływem ASA. Profilaktyka z udziałem ASA nie jest jednak rutynowo zalecana z powodu potencjalnych niepożądanych działań, w tym głównie krwawienia z przewodu pokarmowego [9]. Amerykańska agencja *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) zaleca natomiast stosowanie małych dawek ASA (około 80 mg na dobę) w profilaktyce wtórnej chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular disease* – CVD) i pierwotnej CRC [10]. Zalecenia te dotyczą osób w wieku 45-59 lat, u których 10-letnie ryzyko CVD jest

większe lub równe 10%, nie występuje zwiększone ryzyko krwawienia oraz średnia szacowana długość życia wynosi co najmniej 10 lat [10].

### Profilaktyka wtórna

Badania przesiewowe (skrining) w raku jelita grubego są uzasadnione, ponieważ nowotwór ten jest istotnym problemem zdrowotnym. Charakteryzuje się długą fazą zmian przednowotworowych (gruczolaki i polipy ząbkowane), w trakcie której możliwe jest wyleczenie i w efekcie zmniejszenie umieralności [11]. Skrining populacyjny skierowany jest do grupy średniego ryzyka zachorowania, czyli populacji zarówno kobiet, jak i mężczyzn w przedziale wiekowym 50-65 r.ż. Odmienne kryteria kwalifikacji do badań przesiewowych stosuje się w populacji o wysokim ryzyku zachorowania związanej z obciążeniem genetycznym: dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowością (*hereditary non-polyposis colorectal cancer - HNPCC*, zespół Lyncha), zespołami polipowości (*familial adenomatous polyposis - zespół FAP*, zespół Peutza-Jeghersa i inne), obciążonych wywiadem rodzinnym (zachorowanie na raka jelita grubego u krewnego pierwszego stopnia przed 50 r.ż. lub dwóch krewnych pierwszego stopnia, niezależnie od wieku zachorowania) oraz nieswoistymi zapaleniami jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna) [11].

W diagnostyce CRC stosuje się m.in.: badania stolca, procedury endoskopowe, a także – rzadziej – kolonografię z udziałem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego (kolonoskopia wirtualna). Wybór odpowiedniej metody zależy głównie od analizy efektywności kosztowej oraz dostępności.

Stosowaną od lat, szeroko dostępną i tanią metodą wykrywania CRC jest badanie stolca na krew utajoną metodą gwajakolową (*guaiac fecal occult blood test - gFOBT*) [12]. Badanie to cechuje się jednak niską czułością (50-75%) i swoistością (50%) w wykrywaniu CRC i zaawansowanych gruczolaków [13]. Na wynik testu może mieć wpływ dieta i stosowane leki i wymaga on pobrania wielu próbek [13].

Nowszą metodą jest badanie stolca na krew utajoną metodą immunochemiczną (*faecal immunochemical test - FIT*), która wykrywa zawartą w hemoglobinie ludzką globinę. FIT cechuje się większą od gFOBT czułością w wykrywaniu zaawansowanych gruczolaków oraz wysoką czułością (79%) i swoistością (94%) dla CRC [13, 14]. FIT nie wymaga także wielokrotnych pobrań stolca – wystarcza jedna próbka, a dieta i przyjmowane leki nie wpływają na wynik. Kwestią sporną pozostaje poziom odcięcia dla pozytywnego wyniku testu. Najczęściej przyjmuje się wartość 10-20 µg Hb/g [15, 16]. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że FIT w porównaniu do gFOBT jest badaniem lepiej akceptowanym przez badanych i szerzej stosowanym [14]. Podobne obserwacje dotyczą polskiej populacji: w badaniu PICCOLINO, które objęło ponad 13 tysięcy pacjentów zaproszonych do badania przesiewowego, wykazano wyższy poziom akceptacji dla FIT w porównaniu z kolonoskopią. Spowodowało to większą zgłaszalność do badania i nie wpłynęło na wyniki skriningu [17]. Według międzynarodowych zaleceń w badaniach przesiewowych, FIT należy powtarzać co

1-2 lata, a w przypadku pozytywnego wyniku konieczne jest wykonanie kolonoskopii [13].

Przedmiotem badań klinicznych są badania stolca z udziałem innych zaawansowanych testów, m.in. w kierunku mutacji DNA (mt-sDNA test) i mikrobiomu jelita [13, 18].

Dużą zaletą badań endoskopowych (sigmoidoskopia i kolonoskopia), oprócz diagnostyki CRC i zmian przednowotworowych, jest możliwość usunięcia polipów i gruczolaków, które mogą być źródłem raka. Sigmoidoskopia ma na celu wizualizację błony śluzowej odbytnicy, esicy i części okrężnicy do wysokości zgięcia śledzionowego. Jest badaniem o potwierdzonej skuteczności w obniżeniu zachorowalności i umieralności na CRC [13]. W porównaniu do gFOBT i FIT sigmoidoskopia jest bardziej czuła i swoista w wykrywaniu zaawansowanych gruczolaków i CRC, ale ma niższą wartość niż kolonoskopia [13]. Częstość powikłań w przypadku sigmoidoskopii jest niska i są to głównie ból, wzdęcie brzucha i miejscowe krwawienie, natomiast ciężkie powikłania (nasilone krwawienie, perforacja, zgon) są niezmiernie rzadkie (0,08%) [19, 20]. W porównaniu do kolonoskopii, sigmoidoskopia cechuje się krótszym czasem badania i jest mniej uciążliwa dla badanej osoby.

Standardem w badaniach przesiewowych CRC jest kolonoskopia, która umożliwia obejrzenie błony śluzowej całego jelita grubego. Wskazaniem do kolonoskopii jest również dodatni wynik któregośkolwiek z pozostałych badań przesiewowych: gFOBT, FIT czy sigmoidoskopii. W badaniach populacyjnych wykazano skuteczność kolonoskopii w zmniejszeniu ryzyka zachorowania i umieralności związanej z CRC [13, 21-23]. Co istotne, efekt ten jest długotrwały, co pozwala wykonać przesiewową kolonoskopię w populacji o średnim ryzyku zachorowania co 10 lat, a nawet jednorazowo – w zależności od wieku badanej osoby [13, 21-23]. Podobnie jak w przypadku sigmoidoskopii, częstość zagrażających życiu powikłań związanych z kolonoskopią, takich jak nasilone krwawienie czy perforacja jelita, występuje wyjątkowo rzadko (około 0,2% i 0,05%) [24]. Powikłania częściej obserwuje się u osób w podeszłym wieku oraz w przypadku wykonywania endoskopowych procedur zabiegowych [24]. Jakość kolonoskopii zależy od właściwego przygotowania pacjenta do badania (ocena oczyszczenia jelita w skali Boston – *Boston Bowel Preparation Scale - BBSP*), oraz doświadczenia i sprawności endoskopisty. Miarą jej jakości jest wskaźnik wykrywania gruczolaków (*adenoma detection rate - ADR*), osiągalność kątnicy (*cecal intubation rate - ADR*) lub częstość CRC wykrytego do 3 lat po kolonoskopii (rak interwałowy, *post-colonoscopy CRC - PCCRC*) [25, 26].

W związku ze wzrastającą zachorowalnością w młodszej populacji w wytycznych USPSTF i *American Cancer Society* zaleca się obecnie rozpoczęcie skriningu populacyjnego od 45 r.ż. [13], w przeciwieństwie do zaleceń europejskich, gdzie nadal zaleca się ich rozpoczęcie od 50 r.ż. Z kolei górna granica wieku dla przeprowadzania badań nie jest dobrze określona – przyjmuje się zwykle zakończenie skriningu w wieku 75 lat lub u osób z szacowaną długością przeżycia poniżej 10 lat. W zaleceniach uwzględnia się metody endoskopowe a także badania stolca i kombinacje powyższych [13]. Mimo wysokiego

kosztu programów przesiewowych ich finansowanie jest w pełni uzasadnione z uwagi na dużo wyższe koszty medyczne i społeczne leczenia zaawansowanego CRC [27].

W badaniu populacyjnym, do którego włączono ponad 3 miliony chorych w 21 krajach Europy, którzy zachorowali na CRC w latach 2000-2016, wykazano, że tam gdzie program przesiewowy CRC trwa od wielu lat, niezależnie od zachorowalności, osiągnięto zmniejszenie umieralności [26]. Dotyczy to Niemiec (od 1977 r.), Austrii (od 1980 r.), Czech (od 2000 r.), Finlandii (od 2004 r.) i Wielkiej Brytanii (od 2006 r.) [23]. We wszystkich wymienionych krajach początkowo stosowano test gFOBT, a obecnie jest to głównie kolonoskopia i FIT.

Badania przesiewowe CRC prowadzone są w formie oportunistycznej (samodzielne zgłaszanie się pacjentów z określonej populacji do ośrodków) lub zorganizowanej (na podstawie zaproszeń na badanie wysyłanych do osób z docelowej grupy) [23, 28].

W Polsce Program Badań Przesiewowych (PBP) wczesnego wykrywania CRC oparty o kolonoskopię rozpoczęto w 2000 r. PBP funkcjonował początkowo tylko w formie oportunistycznej i objął populację w wieku 50-65 lat bez objawów ze strony przewodu pokarmowego, osoby w wieku 40-49 lat z rodzinnym obciążeniem RJG oraz osoby z rodzin obciążonych HNPCC lub zespołem FAP w wieku 25-49 lat. W 2012 r. uruchomiono również zorganizowany skrining, czyli imienne zaproszenia na kolonoskopię dla osób w wieku 55-65 lat. Ponadto realizowane są regionalne programy skriningowe CRC w ramach europejskich funduszy społecznych. Dane z PBP wskazują, że co roku zwiększa się: liczba ośrodków prowadzących skrining (w 2019 r. – 141), liczba wysłanych zaproszeń (w 2017 r. – 41.868) i wykonywanych badań (w 2019 r. – 69.699 badań), ale nadal zgłaszalność na kolonoskopię utrzymuje się na niskim poziomie (w 2017 r. – 12,9%). Jednak po wprowadzeniu PBP wskaźnik 5-letnich przeżyć u chorych na CRC zwiększył się z około 25% w latach 90., do około 50% w 2014 r. [29]. Program jest koordynowany przez Narodowy Instytut Onkologii, a jego szczegóły i wykaz ośrodków realizujących badania dostępne są na stronie internetowej [www.pbp.org.pl](http://www.pbp.org.pl). Do 2020 r. PBP był finansowany ze środków Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych a obecnie – Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO) 2020-2030. CRC NSO zakłada wprowadzenie FIT jako testu alternatywnego dla kolonoskopii (drugi wybór dla osób niewyrażających zgody na kolonoskopię), zwiększenie odsetka osób w docelowej populacji, które odbyły badanie przesiewowe w kierunku CRC (kiedykolwiek kolonoskopia lub FIT co 2 lata), z 18% do 30% do końca 2024 r. i do 45% do końca 2027 r., wprowadzenie finansowanych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) badań przesiewowych w kierunku wykrywania CRC (do końca 2021 r. finansowanych w ramach NSO), a do końca 2028 r. wprowadzenie obowiązku stosowania endoskopów wysokiej rozdzielczości w badaniach kolonoskopowych [30].

## Podsumowanie

Rak jelita grubego stanowi istotny problem zdrowotny w Polsce i na świecie. W 2008 r. Parlament Europejski

ustanowił „Marzec Miesiącem Świadomości Raka Jelita Grubego”. Badania przesiewowe pozwalają na wczesne rozpoznanie nowotworu i leczenie zmian przednowotworowych. Wprowadzenie do badań przesiewowych FIT spowodowało większą zgłaszalność pacjentów i nie wpłynęło na wyniki skriningu. Standardem pozostaje kolonoskopia, a oparty o nią Program Badań Przesiewowych CRC ma istotny wpływ na poprawę parametrów przeżycia i powinien być nadal rozwijany.

## Piśmiennictwo

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021; *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 7-33
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Warszawa, Ministerstwo Zdrowia, 2021
3. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and Colorectal cancer. *JAMA* 2008; 300: 2765-2778
4. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*, 2011; 22: 1958-1972
5. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2015; 181: 832-845
6. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*, 2015; 16: 1599-600
7. Boyle T, Keegel T, Bull F, et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2012; 104: 1548-1561
8. Shaw E, Farris MS, Stone CR, et al. Effects of physical activity on colorectal cancer risk among family history and body mass index subgroups: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2018; 18: 71
9. Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, et al. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2016; 164: 814-825
10. U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication. 2017. Available at: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer>. Accessed March 23, 2020
11. Ladabum U, Dominitz JA, Kahi C, Shoen RE: Strategies for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2020; 158: 418-432
12. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, et al. Screening for colorectal cancer: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021; 325: 1978-1998
13. Lee MW, Pourmorady JS, Laine L. Use of Fecal Occult Blood Testing as a Diagnostic Tool for Clinical Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 2020; 115: 662-670
14. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2010; 59: 62-68
15. Westwood M, Lang S, Armstrong N, et al. Faecal immunochemical tests (FIT) can help to rule out colorectal cancer in patients presenting in primary care with lower abdominal

- symptoms: a systematic review conducted to inform new NICE DG30 diagnostic guidance. *BMC Med*, 2017; 15: 189
16. Navarro M, Hijos G, Sostres C, et al. Reducing the Cut-Off Value of the Fecal Immunochemical Test for Symptomatic Patients Does Not Improve Diagnostic Performance. *Front Med (Lausanne)*, 2020; 7: 410
  17. Pilonis ND, Bugajski M, Wieszczy P, et al. Participation in Competing Strategies for Colorectal Cancer Screening: A Randomized Health Services Study (PICCOLINO Study). *Gastroenterology*, 2021; 160: 1097-1105
  18. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*, 2014; 371:187-188
  19. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*, 2012; 366: 2345-2357
  20. Miller EA, Pinsky PF, Schoen RE, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: long term follow-up of the randomised US PLCO cancer screening trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019; 4: 101-110
  21. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, et al. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology*, 2014; 146: 709-717
  22. Løberg M, Kalager M, Holme Ø, et al. Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal. *N Engl J Med*, 2014; 371: 799-807
  23. Cardoso R, Guo F, Heisser T, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. *Lancet Oncol*, 2021; 22: 1002-1013
  24. Ko CW, Riffle S, Michaels L, et al. Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010; 8: 166-173
  25. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014; 270: 1298-1306
  26. Kaminski MF, Regula J, Krasewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795-1803
  27. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev*, 2011; 33: 88-100
  28. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut*, 2015; 64: 1637-1649
  29. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Warszawa, Ministerstwo Zdrowia, 2016
  30. Program wieloletni pn. NARODOWA STRATEGIA ONKOLOGICZNA na lata 2020-2030. Warszawa, Ministerstwo Zdrowia, 2020



# GENDER RELATED DIFFERENCES IN ACTIVE RENIN, ALDOSTERONE AND BIG ENDOTHELIN CONCENTRATION DURING HEAD-UP TILT TESTING IN PATIENTS WITH ISOLATED VASOVAGAL SYNCOPE



Adam Stańczyk<sup>1</sup>, Paweł Krześciński<sup>2</sup>, Katarzyna Piotrowicz<sup>2</sup>

1. Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska
2. Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM, Polska

**Abstract:** Introduction and objective: Neuroendocrine dysregulation seems to play the main role in liberation of abnormal vasovagal reflex, and the pathomechanism can be gender-related. The aim of the study was to assess changes in concentration of active renin (R), aldosterone (A) and big endothelin (BE) at rest and tilting in patients with vasovagal syncope in reference to gender and result of the head-up tilt test (HUTT). Material and methods: Study involved 133 patients with syncope. In all HUTT were performed. Concentrations of the analyzed hormones were measured at the last minute of the rest, at the 10th minute of tilting and at the end of the test. An aldosterone/renin ratio (A/R) was calculated for each of the phases. Results: HUTT(+) was observed in 87 subjects (65%). During tilting a gradual increase of R and A was observed. The highest A/R was present in women HUTT(-) ( $p=0.040$ ), contrary to non-fainting men in which decrease of A/R was accompanied with the highest absolute values at the end of the test ( $>18.6$  pg/ml and A/R ratio at the end of the test  $<2.53$  revealed to be independent predictors of syncope during tilt. The increase of R concentration during tilting  $<1.26$  fold and the lack of increase of A predicted syncope during passive phase. In men, A concentration at the end of the test  $<44.0$  pg/ml and the increase of A during tilting less than 2.10 fold, independently predicted positive result. None of analyzed parameters was pointed as an independent factor of syncope during passive phase. Conclusions: The activity of the vasoactive hormones is different in women and men and can determine the result of the test and the tolerance to passive tilting.

**Key words:** vasovagal syncope, head-up tilt test, aldosterone, renin, big-endothelin.

DOI 10.53301/lw/147948

Received: 2021-12-25

Accepted: 2022-04-01

## Corresponding author

Adam Stańczyk  
Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny  
w Łodzi, Kopcińskiego 22, 90-153, Łódź  
e-mail: adam.stanczyk@umed.lodz.pl  
Phone: +48692079695

## INTRODUCTION

According to actual guidelines, syncope is defined as „transient loss of consciousness (TLOC) due to cerebral hypoperfusion, characterized by a rapid onset, short duration, and spontaneous complete recovery” [1]. In the general population of patients diagnosed due to the syncope, more than 37% episodes are caused by pathological vasovagal reflex syncope (VVS) [2]. They concern mostly the young persons without structural heart disease. The main diagnostic tool of VVS is detailed anamnesis and head-up tilt test (HUTT) that allows to reproduce VVS in the controlled conditions [3, 4].

Short-term blood pressure regulation is a result of detailed cooperation between humoral and autonomic nervous systems. The increase of sympathetic activity is expressed by increase of catecholamine concentration, activation of a renin – angiotensin – aldosterone system (RAS) [5] and other vasoactive hormones, including endothelin 1 (ET-1) or its precursor big endothelin (BE). Neuroendocrine dysregulation seems to play the main role in liberation of abnormal vasovagal reflex, and the pathomechanism can be different in men (M) and women (W).

Female steroids hormones have significant influence on blood pressure regulation, that's why differences in RAS activity before and after menopause are observed [6].

The primary objective of the study was to assess changes in concentration of active renin, aldosterone and big endothelin at rest and at prolonged tilting in patients with isolated vasovagal syncope in relation to gender.

The additional aim was to determine hormonal parameters that could be useful in prediction a result of the head-up tilt test.

## METHODS

### Study population

The initial assessment involved consecutive patients presenting symptoms suggesting VVS and qualified for the HUTT after exclusion of other cardiac, neurological or endocrine disturbances. To avoid a potential influence of additional factors all patients with chronic comorbidities (including cardiac pacing) or taking any medicines in the last 8 weeks prior to testing (including nonsteroidal anti-

inflammatory drugs and hormonal contraceptives) were excluded from recruitment. Finally 133 persons with isolated VVS were enrolled.

The study was conducted according to Good Clinical Practice guidelines and Declaration of Helsinki, with the approval of local Ethics Committee RNN/170/05/KE. All subjects gave written informed consent to participate in the study.

### Head-up tilt test

The diagnostic HUTT was performed on the morning, in slightly darkened room. The participants were asked not to smoke tobacco, not taking alcohol, caffeine or other psychoactives during 12 hours prior to the HUTT. Changes in body position were made with the use of table tilt testing SP-1 the feet supported and the straps placed at the height of the knees and chest. HUTT according to extended Westminster protocol included a 30-minute resting phase and 45-minute tilting at an angle of 60 degrees. If there was a negative response to passive tilting, pharmacological provocation with an aerosol of glyceryl trinitrate (GTN) were administered sublingually in a dose of 0.4mg and tilting continued for a further 15 minutes. The HUTT result was considered positive in the occurrence of syncope or presyncope with sudden hypotension and/or bradycardia, and was evaluated according to the international VASIS classification [7].

During the HUTT heart rate (HR) and blood pressure (BP) were continuously monitored with the use of Spacelabs Medical 90369 Patient Monitor, and subsequently analyzed offline (HR were calculated as an average of a 30-second period). The used set included the module to noninvasive automatic blood pressure measurement in a 1-minute intervals.

A study group were divided according to the HUTT result (HUTT(+)- positive HUTT; HUTT(-)- negative HUTT) and then according to the phase in which the syncope has occurred (passive vs GTN). Independent analysis for W and M were done.

### Hormonal analysis

An active renin (R) and aldosterone (A) concentrations were measured three times: at the last minute of the rest (R1, A1), the 10th minute of tilting (R2, A2) and at the end of the test (syncope or the end of tilting for HUTT(-)) (R3, A3). To avoid a renin activation the blood samples were directly centrifuged in ambient temperature, and then frozen in minus 80 degrees till final laboratory analysis. Immunoradiometric and radioimmunological method to measure of active renin and aldosterone concentration were used respectively.

An aldosterone/renin ratio (A/R) was calculated for each of the phases of the test.

A Big Endothelin (BE) concentration was measured three times: at the last minute of the rest (BE1), the 10th minute of tilting (BE2) and the end of the test (syncope or the end of HUTT(-)) (BE3). Blood samples were immediately placed on ice and centrifuged, and then frozen in minus

80 degrees till final laboratory analysis with immunoenzymatic method.

For an objective evaluation of variability of parameters assessed in subsequent stages of the tilt test, comparative analysis of the absolute values and also indicators of the dynamics of change (x<sub>F</sub>), with respect to the reference values were performed:  $x_F(a/b) = F(a)/F(b)$ , where F(a) – the value of the analyzed parameter during phase, F(b) – the parameter value during the phase of being compared.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using StatSoft STATISTICA software and MedCalc 20. Continuous variables were presented mean ± SD and categorical variables as the absolute and relative frequencies (percentages). The distribution and normality of data were assessed by visual inspection and the Kolmogorov-Smirnov test. In the case of continuous variables t-Student's or U Mann-Whitney test was used to determine the significance of differences and the Chi-square test for categorical variables.

To find the relationship between continuous variables the evaluation of the linear correlation of Pearson (or Spearman) was performed.

From the analysis of ROC curves (Receiver Operating Curve) the cut-off values of the discriminative parameters were determined. Then, they were appointed for the final validation with use of univariate and multivariate logistic regression models for each of the sexes independently. A p value of <0.05 was considered significant.

## RESULTS

### Head-up tilt test result

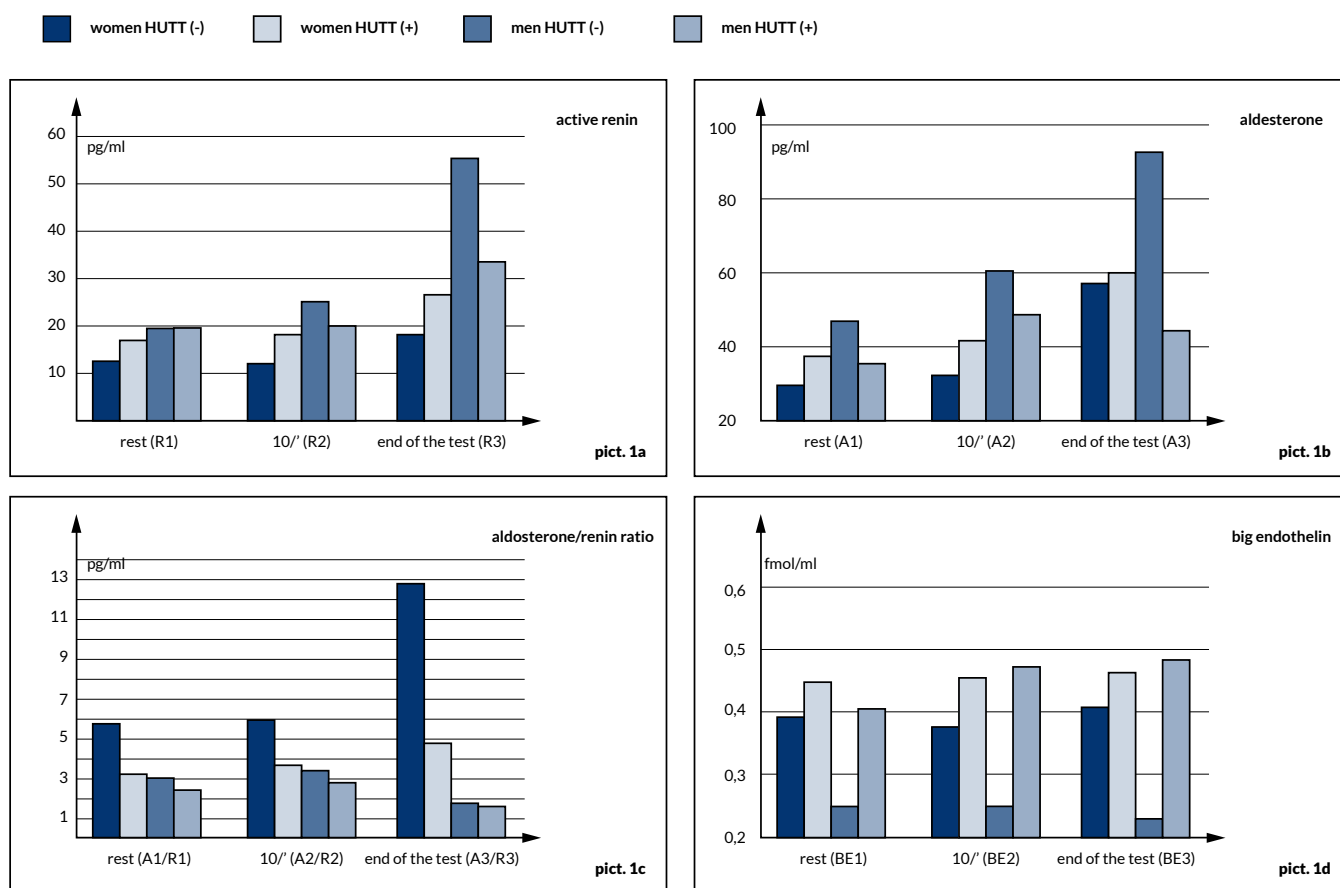
In group of 133 patients (W 84 (63%); mean age 36.8 ± 16.5 years; modal 22 years) which were enrolled, the positive result of HUTT was observed in 87 subjects (65%). There were no sex differences in relation to the percentage of positive results (p=0.103) nor to the phase of HUTT in which syncope was occurred (p=0.881).

### Resting hormonal activity and age

Resting mean values of analyzed hormones were similar in M and W. The trend to lower R and higher BE in W was noted (table 1).

In W significant decrease of R for 0.16 pg/ml for each year was observed ( $R(\text{pg/ml})=21.31-0.1558*\text{age}$ ; p=0.036); this trend was not noted in M. Significant negative correlations of age and A in both groups were observed (W:  $A(\text{pg/ml})=52.42-0.4639*\text{age}$ ; p<0.0001; M:  $A(\text{pg/ml})=54.78-0.4214*\text{age}$ ; p=0.043). Significant positive correlation between age and A/R ratio in W and negative trend in M were also found (W:  $A/R=1.1+0.0727*\text{age}$ ; p=0.039; M:  $A/R=3.742-0.032*\text{age}$ ; p=0.055). Insignificant influence of age for BE was noted.

### Hormonal activity during HUTT in relation to the result of tilting

**Table 1. Resting hormonal activity in women and men**

	Women (n=84)	Men (n=49)	p
R (pg/ml)	15.36±11.67	19.47±11.46	0.050
A (pg/ml)	34.70±19.98	40.48±22.48	0.127
A/R	3.88±5.53	2.63±1.74	0.127
BE (fmol/ml)	0.43±0.24	0.35±0.27	0.089

A - aldosterone

A/R - aldosterone/renin ratio

BE - Big Endothelin

R - renin

During tilting a gradual increase of R and A in all subgroups were observed (picture 1a, 1b). The highest absolute values at the end of the test were noted in M HUTT(-) ( $p < 0.001$ ) accompanied with decrease of A/R ratio, while the highest A/R ratio was present in W HUTT(-) ( $p < 0.05$ ) (picture 1c). M HUTT(-) were also characterized with the lowest BE activity during all the HUTT phases ( $p < 0.01$ ) (picture 1d).

In W, R concentration after 10 minutes of tilting (R2), A/R ratio at the end of the test (A3/R3) and coefficient of dynamics of BE concentration from the 10th minute of tilting to the end of the test (xF BE(3/2)) differentiated groups of HUTT(-) and HUTT(+). The R concentration at the end of the test (R3), coefficients of dynamics of R and A concentration from basal to the end of the test (xF R(3/1), xF A(3/1)) and from 10th minute of tilting to the end of the test (xF R(3/2), xF A(3/2)) differentiated sub-

cts in which syncope occurred during passive tilting and after GTN.

In M, positive result of HUTT was related to RAS activity during syncope (R3, xF R(3/1), xF R(3/2), A3, xF A(3/1), xF A(3/2)) and BE activity during tilting (BE2). None of the parameters revealed to distinguish M HUTT(+) that fainted during passive and GTN phase. Significant differences between subgroups, for both sexes independently, are summarize in table 2.

### Predictors of positive HUTT

The ROC analysis allowed to identify cut-off values of the parameters presented in table 2. Then, as binary variables, they were incorporated into multivariate logistic regression models. In W, R2 concentration over 18.61 pg/ml (ROC: 0.757; percent of cases correctly classified: 73.81%) and A3/R3 ratio lower than 2.53 (ROC: 0.708; percent of cases correctly classified: 71.43%) revealed to be independent predictors of syncope during HUTT (table 3).

In M, A concentration at the end of the test (A3) below 44.05 pg/ml (ROC: 0.753; percent of cases correctly classified: 75.51%) and the increase of A during tilting (xF A(3/2)) less than 2.10 (ROC: 0.709; percent of cases correctly classified: 73.47%), independently predicted HUTT(+) (table 4).

### Predictors of syncope during passive phase of HUTT

**Table 2. Significant differences of hormonal activity during prolonged tilting according to the result of head-up tilt test in females and males groups**

	women HUTT(+) (n=60)	women HUTT(-) (n=24)	p
R2 (pg/ml)	18.36±13.83	11.57±7.29	0.025
A3/R3	4.71±12.11	12.71±22.92	0.040
xF BE(3/2)	1.11±0.34	1.93±2.63	0.027
	women HUTT(+) GTN (n=36)	women HUTT(+) passive (n=24)	p
R3 (pg/ml)	33.51±20.63	17.49±11.27	0.001
xF R(3/1)	2.82±2.87	1.3±0.60	0.014
xF R(3/2)	1.97±1.00	1.33±0.77	0.010
xF A(3/1)	1.87±0.86	1.4±0.79	0.036
xF A(3/2)	1.69±0.76	1.29±0.67	0.041
	men HUTT(+) (n=27)	men HUTT(-) (n=22)	p
R3 (pg/ml)	33.40±21.03	54.67±18.76	<0.001
xF R(3/1)	2.23±2.15	3.4±1.53	0.036
xF R(3/2)	1.82±0.97	2.69±1.65	0.024
A3 (pg/ml)	43.09±32.76	92.65±65.02	0.001
xF A(3/1)	1.29±0.71	2.2±1.51	0.007
xF A(3/2)	1.07±0.51	1.72±1.0	0.004
BE2 (fmol/ml)	0.479±0.35	0.251±0.19	0.012
	men HUTT(+) GTN (n=17)	men HUTT(+) passive (n=10)	
	No significant differences		

A – aldosterone  
BE – Big Endothelin  
HUTT(+) – positive head-up tilt test  
HUTT(-) – negative head-up tilt test  
GTN – glyceryl trinitrate  
R – renin  
xF – indicators of the dynamics of change  
1 – concentration at rest  
2 – concentration after 10 minutes of tilting  
3 – concentration at the end of the test (syncope or the end of negative test)  
(detailed description of abbreviation was presented in methodology of the study)

In W the increase of R concentration during tilting (xF R(3/2)) below 1.26 (ROC: 0.833; percent of cases correctly classified: 83.33%) and the lack of increase of A (xF A(3/2) ≤ 1) (ROC: 0.847; percent of cases correctly classified: 86.67%) predicted syncope during passive phase (table 5). In M none of analyzed parameters was pointed as an independent factor of HUTT(+) during passive tilting.

**Table 3. Results of univariate and multivariate logistic regression distinguishing women with positive and negative head-up tilt test**

Factors	OR	-95% CI	+95% CI	p
Univariate analysis				
R2 > 18.61 (pg/ml)	6.37	1.37	29.70	0.018
A3/R3 ≤ 2.53	6.00	2.06	17.47	0.001
Multivariate analysis				
R2 > 18.61 (pg/ml)	5.77	1.17	28.48	0.031
A3/R3 ≤ 2.53	5.62	1.86	16.93	0.002

A3/R3 – aldosterone/renin ratio at the end of the tilting (syncope or the end of negative test)  
R2 – renin concentration at 10th minute of the tilting

**Table 4. Results of univariate and multivariate logistic regression distinguishing men with positive and negative head-up tilt test**

Factors	OR	-95% CI	+95% CI	p
Univariate analysis				
R3 ≤ 37.51 (pg/ml)	10.69	2.74	41.74	0.001
xF R(3/1) ≤ 2.05	9.33	2.53	34.43	0.001
xF R(3/2) ≤ 2.32	4.20	1.22	14.45	0.023
A3 ≤ 44.05 (pg/ml)	9.33	2.53	34.43	0.001
xF A(3/1) ≤ 1.35	6.33	1.81	22.11	0.004
xF A(3/2) ≤ 2.10	21.67	2.48	189.10	0.005
BE2 > 0.40 (fmol/ml)	8.36	1.61	43.27	0.011
Multivariate analysis				
A3 ≤ 44.05 (pg/ml)	7.67	1.65	35.67	0.009
xF A(3/2) ≤ 2.10	11.54	1.14	117.00	0.039

A – aldosterone  
BE – Big Endothelin  
R – renin  
xF – indicators of the dynamics of change  
1 – concentration at rest  
2 – concentration after 10 minutes of tilting  
3 – concentration at the end of the test (syncope or the end of negative test)  
(detailed description of abbreviation was presented in methodology of the study)

## DISCUSSION

Recurrent syncope is an important diagnostic and therapeutic problem of high prevalence in the general population. The greatest amount of information on the epidemiology of syncope can be found in the Framingham study, with all limitations due to studied population, in which 3.5% of women and 3% of men experienced at least one syncope episode in their lifetime [8]. Due to various conditions and comorbidities the pathomechanisms trig-

**Table 5. Results of univariate and multivariate logistic regression distinguishing women with syncope occurred during passive tilting and pharmacological provocation**

Factors	OR	-95% CI	+95% CI	p
<b>Univariate analysis</b>				
R3 ≤ 14.90 (pg/ml)	5.83	1.87	18.25	0.002
xF R(3/1) ≤ 1.54	8.85	2.48	31.53	0.001
xF R(3/2) ≤ 1.26	25.00	6.25	99.96	<0.001
xF A(3/1) ≤ 1.09	16.00	4.18	61.22	<0.001
xF A(3/2) ≤ 1.00	51.00	9.32	278.96	<0.001
<b>Multivariate analysis</b>				
xF R(3/2) ≤ 1.26	7.45	1.44	38.55	0.017
xF A(3/2) ≤ 1.00	18.91	2.98	120.07	0.002

A - aldosterone

R - renin

xF - indicators of the dynamics of change

1 - concentration at rest

2 - concentration after 10 minutes of tilting

3 - concentration at the end of the test

(detailed description of abbreviation was presented in methodology of the study)

gering syncope has not yet been clearly established. There is evidence that its pathophysiological basis in men and women may not be the same [6]. The results of our study show that different activity of RAS and BE in response to tilting can be crucial. It can be explained by the important role of these hormones in short- and long-term regulation of blood pressure. Changing the position of the body leads to decrease of venous return, decompression of high-pressure baroreceptors of the aortic arch and carotid body, resulting in disinhibition of the sympathetic nerve fibers (type C1) activity. On the other hand, catecholamines released from sympathetic endings are major activators of RAS. In case of functional disorders of any of the components of neurohumoral reflex, hemodynamic imbalance may occur. Unambiguous determination of the cause-and-effect relationship is often impossible to perform.

#### Age and gender related differences in resting hormonal activity

Analyzing resting hormonal activity we observed the association of the resting concentrations of R with age, but only in W. This phenomenon can be related to more pronounced hormonal and hemodynamic changes in aging females. Pecher-Bertschi et al. [6] reported a different profile of arterial pressure regulation in groups of W before and after menopause. Jacob et al [9] observed higher level of aldosterone and plasma renin activity in women with constitutional hypotension both supine and tilting.

In our study there was no effect of age and gender on the initial concentration of BE, but the significant differences in the activity of the RAS, catecholamines and other vasoactive hormones in relation to age and gender were observed among healthy subjects [6].

#### RAS dynamics during tilting

Another issue is intensity of activation of the RAS in patients with syncope. In the group of patients prone to hypotension (both young and elderly), there is a subgroup with the initial low plasma renin activity, which does not increase during syncope [7]. Therefore, in our analysis we scoped on the dynamics of hormonal activity. We identified different patterns of neurohormonal regulation in M and W, as well as for passive and GTN provoked syncope.

In response to the tilting we expected the increase of the R and A concentration as that was reported previously [10,11]. Indeed, Grasser et al. [12] noted nearly 3-fold increase in R during tilting, however not accompanied by an increase of A concentration. The authors explained the results by delay in the activation of the RAS axis.

In our study the relation of A and R revealed to be clinically important, especially in W. In W HUTT(+) a growth of R resulted in relatively lower increase in the concentration of A (A/R ratio) in comparison to W HUTT(-). The detailed analysis showed that high R activity during first 10 minutes of tilting can predict syncope generally (regardless of the phase, table 3), but low final R activity and RAS dynamics favors syncope just during passive phase (table 5). That suggests that high activation of RAS can prevent syncope during passive test but can predispose to VVS after GTN.

In men a reaction of RAS turned out to be also important. In M HUTT(-) significantly higher values of R and A were observed, rising in the course of prolonged tilting. Despite the highest absolute values of both RAS components, the A/R ratio has declined to the value noted in M HUTT(+), in which A, lower just at the beginning, did not increase in response to R. Thus, similarly as for women, the RAS compensatory function was blunted (the strong predictive condition of syncope was the final A below 44.05 pg/ml and only slight increase during tilting). None of the analyzed parameters allowed to identify the test phase in which the syncope would occur.

These results may indicate the presence of additional pathways modulating adrenal response to R in men and women that participate in the syncope triggering. A pathomechanism of hypotension may also be different in case of passive tilting and after GTN admission, what in our study was clearly shown in women, although Nilsson et al. did not observed difference in resting concentrations or at 3 minutes of HUTT after adjustment for age and gender [13].

#### Role of endothelin in the response to tilting

Another important element of the neurohormonal regulation of blood pressure is ET-1. In our study, we used BE concentration assays. BE is a precursor to ET-1, and thanks to the greater stability of the molecule, the risk of pre-laboratory errors is reduced. The evaluation of BE change during tilting, that we performed, was justified by both: association of endothelial function with RAS and additional independent input of endothelin on cardiovascular hemodynamics. The increase in blood pressure is directly dependent on the endothelin's dose

- 2-3-fold increase in the concentration of ET-1 causes a 19% increase in the value of blood pressure. Immediately after intravenous administration of endothelin, a decrease in blood pressure associated with the secretion of nitric oxide and of natriuretic peptides occurs, then there is a significant increase in arterial pressure, resulting from the increased vascular resistance, which is maintained for some hours [14]. Sex differences in endothelin 1 levels seems to be due to different transcriptional regulation of endothelin 1 and its metabolism from precursor to converting enzyme activity [15]. Males are also more prone to endothelin-induced vasoconstriction and increases in blood pressure than females [15]. In contrast, women experienced a greater increase in forearm blood flow in response to combined endothelin-A and endothelin-B receptor antagonism, supporting a hypothesis about more prominent role for endothelin-B receptor function in female [16]. However, the observations on endothelin dynamics in response to upright position are discordant. White et al. [17] in a group of 46 healthy subjects reported the increase in ET-1 during prolonged upright but only in those with a negative test result. The opposite results presented Magerkurth et al. [18], who observed significantly higher levels of endothelin in patients with HUTT(+) in both the supine and the upright position compared with HUTT(-). Similarly, Galletta et al. [19] found increased activity of endothelium with progressive peripheral vasodilation and significant bradycardia in patients with induced VVS. Interesting conclusions provided Kaufmann [20] that compared the relationship between the change in blood pressure and endothelin concentrations in healthy subjects, patients with primary autonomic failure, vasovagal syncope and diabetes. In healthy controls the concentration of endothelin increased while pressure was stable. In diabetics and patients with autonomic failure the decrease in blood pressure was not accompanied by the increase in ET-1, whereas in patients with VVS decrease in arterial pressure was associated with an increase in ET-1. Nilsson concluded that higher resting concentration of C-terminal -proET-1 predicts pronounced fall in SBP during first 3 minutes of HUTT [21]. Thus, the relation of endothelin to hemodynamics depends significantly on clinical state of the patient.

Our results revealed the other difference. The BE response to upright position in males and females was not uniform. Only in M the BE concentration differentiated patients according to the result of HUTT. Non-fainting M, in comparison with other subgroups, were characterized by significantly lower BE at all stages of the test. Moreover, the levels of BE in M HUTT(+) were similar as in W. However, in multivariate analysis BE activity did not reach the significant power to be independent predicting factor. It can be explained by strong relationship with RAS that probably dominates the control on vascular hemodynamics during HUTT.

It is difficult to clarify why low endothelial activity protects against syncope. It can be supposed that high BE release is an insufficient compensatory mechanism in case of RAS failure. Due to the prominent role played by the ET system in maintaining cardiovascular homeostasis, coupled with the ability of the ET system to interact with numerous other pathways involved in BP control,

more studies are needed to better define how the ET system regulates BP in both males and females. Besides the evaluation of changes in the concentration of BE during prolonged upright also requires further research because our analysis is the first of this kind in patients with recurrent syncope.

### Clinical implications

Our results indicate the different relation between renin-aldosterone axis and endothelin in males and females. They suggest modulating action of female hormones on neuroendocrine pathways, water and electrolytes balance [22, 23]. Resting neurohormonal evaluation did not revealed to be useful to predict response to prolonged tilting. However, the differences in dynamic changes of evaluated hormones provide some new insight into gender related differences in provoked fainting. Our observations may have some clinical value. The different response to orthostatic stress may result in a different efficacy of the management of recurrent syncope. The further studies evaluating the effect of the pharmacotherapy guide by the neurohormonal assessment could verify the clinical importance of our results.

### Limitations of work

The main limitation of our study is that we did not measure sex hormones and we do not take into account the current phase of the menstrual cycle in W, which can affect the neurohormonal regulation. We also did not measure arterial pressure in the continuous manner (by *beat to beat* method), which may impede the proper classification of the different types of vasovagal response. Thus, the analysis does not include the types of vasovagal reaction that can be characterized by specific neurohormonal patterns.

The methodological limitation can be the fact that we measured BE instead of ET-1. This assumption was justified by very short half-life of ET-1 and its low concentration in young subjects. Clearance of BE is much slower that limits the potential laboratory errors. For this reason we don't have possibility to direct comparing of our results to the other researches performed with using ET-1, what from the other hand can be treated as an innovative, positive aspect of our study.

Another limitation is, paradoxically, the high selectivity of the study group. Therefore our observations should be interpreted carefully for the general population, where fainting is frequently associated with hypertension, diabetes or other cardiovascular diseases.

### Conclusions

The RAS and endothelin are involved in the regulation of blood pressure in response to change in body position. The activity of these vasoactive hormones is different in women and men and can determine the result of the test and the tolerance to passive tilting. The observed differences in the activity of RAS and endothelin confirm the important contribution of hormonal dysregulation in the triggering a vasovagal reaction.

## Bibliography

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*, 2018; 39(21): 1883-1948. doi: 10.1093/eurheartj/ehy037. PMID: 29562304
2. Ammirati F, Colivicchi F, Minardi G, et al. [The management of syncope in the hospital: the OESIL Study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio)]. *G Ital Cardiol*, 1999; 29(5): 533-9. Italian. PMID: 10367221
3. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol*, 1996; 28(1): 263-75. doi: 10.1016/0735-1097(96)00236-7. PMID: 8752825
4. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace*, 2000; 2(4): 339-42. doi: 10.1053/eupc.2000.0125. PMID: 11194602
5. Benditt DG, Ermis C, Padanilam B, et al. Catecholamine response during haemodynamically stable upright posture in individuals with and without tilt-table induced vasovagal syncope. *Europace*, 2003; 5(1): 65-70. doi: 10.1053/eupc.2002.0271. PMID: 12504643
6. Pechère-Bertschi A, Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am J Hypertens*, 2004; 17(10): 994-1001. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.009. PMID: 15485766
7. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study. Europace*, 2000; 2(1): 66-76. doi: 10.1053/eupc.1999.0064. PMID: 11225598
8. Savage DD, Corwin L, McGee DL, et al. Epidemiologic features of isolated syncope The Framingham Study. *Stroke*, 1985; 16: 626-9. doi: 10.1161/01.str.16.4.626. PMID: 4024175
9. Jacob G, Barbic F, Glago M, et al. Cardiovascular autonomic profile in women with constitutional hypotension. *J Hypertens*, 2018; 36(10): 2068-2076. doi: 10.1097/HJH.0000000000001790. PMID: 29781840
10. Harrison MH, Kravik SE, Geelen G, et al. Blood pressure and plasma renin activity as predictors of orthostatic intolerance. *Aviat Space Environ Med.*, 1985; 56(11): 1059-64. PMID: 3907614
11. Jacob G, Robertson D, Mosqueda-Garcia R, et al. Hypovolemia in syncope and orthostatic intolerance role of the renin-angiotensin system. *Am J Med.*, 1997; 103(2): 128-33. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00133-2. PMID: 9274896
12. Grasser EK, Goswami N, Rössler A, et al. Hemodynamic and neurohormonal responses to extreme orthostatic stress in physically fit young adults. *Acta Astronautica*, 2009; 64: 688-696. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2008.11.002>
13. Nilsson D, Sutton R, Melander O, Fedorowski A. Spontaneous vs nitroglycerin-induced vasovagal reflex on head-up tilt: Are there neuroendocrine differences? *Heart Rhythm*, 2016; 13(8): 1674-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.018. PMID: 27450157
14. Mortensen LH, Fink GD. Salt-dependency of endothelin-induced, chronic hypertension in conscious rats. *Hypertension*, 1992; 19(6 Pt 1): 549-54. doi: 10.1161/01.hyp.19.6.549. PMID: 1592449
15. Tostes RC, Fortes ZB, Callera GE, et al. Endothelin, sex and hypertension. *Clin Sci (Lond)*, 2008; 114(2): 85-97. doi: 10.1042/CS20070169. PMID: 18062774
16. Stauffer BL, Westby CM, Greiner JJ, et al. Sex differences in endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010; 298(2): R261-5. doi: 10.1152/ajpregu.00626.2009. Epub 2009 Nov 25. PMID: 19939973; PMCID: PMC2828167
17. White M, Cernacek P, Courtemanche M, et al. Impaired endothelin-1 release in tilt-induced syncope. *Am J Cardiol*, 1998; 81(4): 460-4. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00938-7. PMID: 9485137
18. Magerkurth C, Riedel A, Braune S. Permanent increase in endothelin serum levels in vasovagal syncope. *Clin Auton Res*, 2005; 15(4): 299-301. doi: 10.1007/s10286-005-0291-6. PMID: 16032385
19. Galetta F, Franzoni F, Plantinga Y, et al. Endothelial function in young subjects with vaso-vagal syncope. *Biomed Pharmacother*, 2006; 60(8): 448-52. doi: 10.1016/j.biopha.2006.07.014. PMID: 16930937
20. Kaufmann H, Oribe E, Oliver JA. Plasma endothelin during upright tilt: relevance for orthostatic hypotension? *Lancet*, 1991; 338(8782-8783): 1542-5. doi: 10.1016/0140-6736(91)92370-h. PMID: 1683970
21. Nilsson D, Sutton R, Tas W, et al. Orthostatic Changes in Hemodynamics and Cardiovascular Biomarkers in Dysautonomic Patients. *PLoS One*, 2015; 10(6): e0128962. doi: 10.1371/journal.pone.0128962. PMID: 26053073; PMCID: PMC4460014
22. Christ M, Seyffart K, Tillmann HC, Wehling M. Hormone replacement in postmenopausal women: impact of progestogens on autonomic tone and blood pressure regulation. *Menopause*, 2002; 9(2): 127-36. doi: 10.1097/00042192-200203000-00008. PMID: 11875332
23. Sealey JE, Atlas SA, Glorioso N, et al. Cyclical secretion of prorenin during the menstrual cycle: synchronization with luteinizing hormone and progesterone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985; 82(24): 8705-9. doi: 10.1073/pnas.82.24.8705. PMID: 3909151; PMCID: PMC391505



## PORÓWNANIE CZASU HOSPITALIZACJI PO ZABIEGACH LAPAROTOMII, LAPAROSKOPII ORAZ ROBOTYCZNYCH U PACJENTEK Z RAKIEM ENDOMETRIUM

Hospitalization time after laparotomy, laparoscopy and robotic procedures in patients with endometrial cancer



Agnieszka Wodzisławska<sup>1</sup>, Jacek Doniec<sup>2</sup>

1. Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej CSK MON WIM, Polska
2. Centrum Chirurgii Robotycznej CSK MON WIM, Polska

**Streszczenie:** Wprowadzenie i cel: porównanie długości hospitalizacji pozabiegowej pacjentek operowanych z powodu raka endometrium metodą laparotomii, laparoskopii oraz robotyczną. Materiał i metody: analizie retrospektywnej poddano dane pacjentek operowanych z powodu raka gruczołowego endometrium, u których wykonano całkowite wycięcie macicy z przydatkami z limfadenektomią biodrową i/lub oceną węzła wartowniczego drogą laparotomii pośredkowej, laparoskopii lub chirurgii robotycznej. Wyniki: najdłuższy średni czas hospitalizacji odnotowano w grupie operowanych drogą laparotomii i wynosił on 5,27 doby, ponad połowę krótszy w grupie kobiet operowanych laparoskopowo i wynosił – 2,45 doby. Najkrótszy czas, wynoszący średnio 1,96 doby, odnotowano w grupie poddanych operacji robotycznej. Wnioski: zastosowanie technik małoinwazyjnych skraca znacząco czas hospitalizacji chorych operowanych z powodu raka trzonu macicy.

**Abstract:** Introduction and purpose: comparison of the length of postoperative hospitalisation of patients operated on for endometrial cancer by laparotomy, laparoscopy and robotic surgery. Material and methods: retrospective analysis of the data of patients operated for endometrial adenocarcinoma who underwent total hysterectomy and adnexal procedures with iliac lymphadenectomy and/or sentinel lymph node evaluation by midline laparotomy, laparoscopy or robotic surgery. Results: the longest average hospitalisation time was 5.27 days in the group operated by laparotomy, it was more than half shorter in the laparoscopic group (2.45 days). The shortest time, on average 1.96 days, was recorded in the group having undergone robotic surgery. Conclusions: use of minimally invasive techniques shortens significantly the hospitalisation time of patients operated for endometrial cancer.

**Słowa kluczowe:** laparoscopia, rak trzonu macicy, chirurgia robotyczna, chirurgia robotowa.

**Key words:** laparoscopy, endometrial cancer, robotic surgery.

DOI 10.53301/lw/150268

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.04.2022

Zaakceptowano do druku: 20.05.2022

**Autor do korespondencji:**

Agnieszka Wodzisławska  
Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej CSK  
MON WIM  
e-mail: awodzislawski@wim.mil.pl  
tel.: 606 931 722, 725 530 382

### Wstęp

Rak trzonu macicy jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych u kobiet czwartym po raku piersi, jelita grubego i płuc [1]. Od lat w naszym kraju obserwujemy wzrost zachorowań na raka endometrium, co jest zgodne z tendencją europejską i nierozdzielnie związane z wydłużeniem czasu życia oraz wzrostem częstości otyłości. Jest to choroba kobiet po menopauzie, otyłych, często z innymi internistycznymi obciążeniami, szczególnie cukrzyca, nadciśnieniem tętniczym, zespołem metabolicznym. Występowanie tego typu nowotworu przed 40 r.ż. jest rzadkie i nie przekracza 4% wszystkich przypadków. U części pacjentek ma podłoże genetyczne związane z mutacjami warunkującymi zespół Lynch [2].

Leczenie raka błony śluzowej trzonu macicy obejmuje chirurgię, radioterapię, radiochemioterapię, chemioterapia

pię oraz hormonoterapię, a udział poszczególnych metod leczenia zależy od stopnia klinicznego zaawansowania choroby wg FIGO (*The International Federation of Gynecology and Obstetrics*).

Leczenie chirurgiczne jest podstawą leczenia raka gruczołowego trzonu macicy w sytuacjach, kiedy możliwe jest osiągnięcie całkowitej cytoredukcji (R0). Podstawowa procedura obejmuje prostą histerektomię z wycięciem przydatków, bez mankietu pochwy. Operację można wykonać poprzez laparotomię, jak również z dostępu laparoskopowego czy przezpochwowego. Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Onkologii, popartym rekomendacjami towarzystw międzynarodowych ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*) NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), preferowane są techniki małoinwazyjne [3, 4, 5]. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych potwierdzają korzyści zarówno krótko- jak i długoterminowe, wyboru

technik małoinwazyjnych (MIS) leczenia raka endometrium.

W niniejszej pracy podjęto próbę oceny poszczególnych metod operacyjnych (laparotomii, laparoskopii oraz metody robotycznej), oceniając korzyści z zastosowanej metody pośrednio przez ocenę czasu pozabiegowej hospitalizacji.

### Materiały i metody

Analizie retrospektywnej poddano pacjentki operowane w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej CSK MON WIM w latach 2018-2021 r. Były to pacjentki z rozpoznaniem raka gruczołowego endometrium, zakwalifikowane do zabiegu całkowitego wycięcia macicy z przydatkami, bez lub z limfadenektomią biodrową lub selektywnym wycięciem węzłów chłonnych miednicznych w procedurze węzła wartowniczego. Zabiegi były wykonywane metodą laparotomii z cięcia pośrodkowego (TAH), drogą laparoskopową (TLH) lub operacją robotyczną przy wykorzystaniu robota operacyjnego da Vinci (RS). Ocenie poddano wskaźniki demograficzne kobiet poddanych różnym typom zabiegów – wiek pacjentek oraz wskaźnik masy ciała. Wyliczono czas operacji dla każdej grupy – za kryterium rozpoczęcia zabiegu przyjęto nacięcie skóry przy zabiegach laparotomii, a przy operacjach laparoskopowych i robotycznych nacięcie skóry przed wkłuciem pierwszego trokara. Za kryterium zakończenia zabiegu przyjęto moment oddania narzędzi przez operatora po zszyciu skóry po laparotomii oraz po zszyciu skóry po wyjęciu trokarów po zabiegach laparoskopowych i robotycznych. Analizie poddano okres hospitalizacji pacjentek po poszczególnych typach zabiegów. Czas ten podawano w pełnych dobach od dnia operacji do dnia wypisu ze szpitala.

### Wyniki

Do oceny włączono 134 pacjentki przydzielone do jednej z trzech grup poddanych dalszej analizie (tab. 1). Grupa chorych poddanych operacji metodą laparotomii liczyła 65 kobiet, metodą laparoskopową – 20 kobiet oraz metodą robotyczną – 49 kobiet. Średnia wieku w grupie laparotomii wynosiła 68,36 lat i była wyższa od wieku kobiet poddanych zabiegom robotycznym (64,2 lat). W grupie operacji laparoskopowych średnia wieku kobiet była najniższa i wynosiła 62,37 lat. Wskaźnik masy ciała BMI (*Body Mass Index*) w poszczególnych grupach był podobny i najniższy w grupie TAH (*Total Abdominal Hysterectomy*) – 28,8, następnie w grupie TLH (*Total Laparoscopic Hysterectomy*) – 28,9 i stosunkowo najwyższy w grupie RS (*Robotic Surgery*) – 29,6. Porównano również czasy trwania procedur. Najdłużej trwały operacje wykonywane metodą klasyczną (średnia: 121 minut), podobnie metodą robotyczną (średnia: 117 minut). Najkrótszy średni czas operacji odnotowano przy operacjach metodą laparoskopową (94 minuty). Największe różnice zaobserwowano określając czas pobytu pacjentki w szpitalu po zabiegu. Najdłuższy średni czas hospitalizacji odnotowano w grupie operowanych drogą laparotomii i wynosił on 5,29 doby, ponad połowę krótszy był czas w grupie kobiet operowanych laparoskopowo i wynosił 2,45 doby. Najkrótszy czas, wynoszący średnio 1,96 doby, odnotowano w grupie pacjentek poddanych operacji robotycznej. Różnice między

grupami były istotne statystycznie. Otrzymane wyniki przedstawiono zbiorczo w tabeli.

**Tabela 1. Dane demograficzne**

Rodzaj zabiegu	Liczba pacjentek	Wiek pacjentek (średnia, lata)	BMI (średnia, kg/m <sup>2</sup> )
TAH	65	68,36	28,8
TLH	20	62,37	28,9
RS	49	64,2	29,6

**Tabela 2. Wyniki analizy statystycznej**

	średnia	mediana	SD	p
Czas operacji (minuty)				
TAH	121	110	40,4	
TLH	94	90	16,7	
RS	117	115	36,0	
TAH vs. TLH				< 0,001
TAH vs. RS				0,583
TLH vs. RS				< 0,001
Czas hospitalizacji (dni)				
TAH	5,29	4	3,3	
TLH	2,45	2	1,14	
RS	1,95	2	0,67	
RS vs. TAH				< 0,001
RS vs. TLH				0,003
TLH vs. TAH				< 0,001

Do analizy użyto testu T-student (czas zabiegu) oraz testu Manna-Whitneya

### Dyskusja

Randomizowane badanie GOG LAP2 opublikowane w 2009 r. pokazało, że laparoskopowa chirurgiczna ocena stopnia zaawansowania raka macicy jest możliwa i przede wszystkim bezpieczna [6]. W grupie laparoskopii odnotowano mniejszą liczbę powikłań pooperacyjnych (odpowiednio 21% vs. 14%;  $P < 0,001$ ), podobny odsetek powikłań śródoperacyjnych, pomimo znacznie dłuższego czasu operacji (średnio 204 vs. 130 minut) oraz znacząco krótszego czasu hospitalizacji średnio o 2 dni. Wyniki dalszej obserwacji pacjentek objętych tym badaniem (średnia: 59 miesięcy) wykazały po 3 latach 1,14% różnicę w odsetku nawrotów między dwoma ramionami. Szacowany odsetek nawrotów w grupie laparoskopii wyniósł 11,4%, a w grupie laparotomii 10,2%. Szacowane 5-letnie przeżycie całkowite było prawie identyczne w obu ramionach i wynosiło 89,8% [7]. Janda i wsp. w randomizowanym badaniu potwierdzili słuszność wyboru technik małoinwazyjnych u kobiet z rakiem endometrium w I stopniu zaawansowania [8]. Po 4,5 roku obserwacji przeżycie wolne od choroby wyniosło 81,3% w grupie TAH i 81,6% w grupie TLH. Różnica wskaźnika

przeżycia wolnego od choroby między grupami wyniosła 0,3%. W randomizowanym badaniu Mäenpää i wsp. [9] wzięto udział 99 chorych. Porównano obie techniki pod względem czasu trwania operacji oraz zdarzeń śródoperacyjnych. Mediana czasu operacji w grupie laparoskopii wyniosła 170 minut (zakres 126-259) a w grupie robotycznej – 139 minut (zakres 86-197)  $P < 0,001$ . W grupie laparoskopii doszło do 5 konwersji do laparotomii i żadnej w grupie chirurgii robotycznej  $P = 0,027$ . Nie stwierdzono różnic w liczbie usuniętych węzłów chłonnych, krwawień czy długości pobytu chorych w szpitalu po operacjach. Wystąpiły 4 powikłania śródoperacyjne (uraz pęcherza moczowego, jelita, naczynia krwionośnego i niewydolność oddechowa), wszystkie w grupie laparoskopii. Nie było różnic statystycznych w odniesieniu do powikłań pooperacyjnych. W badaniu Silva e Silva et al. [10] zrandomizowano 89 chorych w wieku 47-69 lat. Mediana czasu trwania całej procedury wyniosła 319,5 (170-520) minut w ramieniu chirurgii robotycznej i 248 (85-465) minut w tradycyjnej laparoskopii. Nie było różnic statystycznych w utracie krwi i długości pobytu w szpitalu. Wnioski z tych prac potwierdzają liczne prace retrospektywne, a wyniki tych badań nie pozwalają na uznanie wyższości jednej z metod. W lutym 2022 r. pojawiła się publikacja podejmująca próbę porównania metod małoinwazyjnych (MIS, *minimally invasive surgery*) i laparotomii (TAH). Jest to ocena retrospektywna obejmująca 1382 chore, spośród których 684 (49,5%) było operowanych za pomocą chirurgii małoinwazyjnej (MIS) i 698 (50,5%) metodą otwartą (TAH). W ramieniu MIS – 233 pacjentki (34%) za pomocą laparoskopii wspomaganą robotem (RS), 451 (66%) za pomocą konwencjonalnej laparoskopii (TLH). Po analizie czas wolny od choroby (DFS), całkowite przeżycia (OS) i przeżycia związane z EC (SS) były znacznie wyższe dla MIS w porównaniu z TAH. Biorąc pod uwagę, że do laparotomii kwalifikowano chore starsze, z obciążeniami i bardziej agresywną chorobą wyłoniono grupy jednorodne pod względem wieku, BMI, chorób współistniejących, wyniku (American Society of Anesthesiologists), typu histologicznego, stopnia zaawansowania, naciekania mięśniówki macicy i stadium wg FIGO, i stwierdzono, że wartości DFS, OS i SS były podobne w grupach MIS i TAH [11].

Liczne dowody potwierdzające bezpieczeństwo technik małoinwazyjnych znalazły uznanie naukowców i zostały wykorzystane przy tworzeniu rekomendacji. Jednak nadal nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających wyższość jednego ze sposobów. Wyniki naszego opracowania, zgodne z wynikami z innych publikacji, potwierdzają korzyści z zastosowania technik małoinwazyjnych w leczeniu operacyjnym chorych z rakiem trzonu macicy. Wykorzystanie tych technik skraca znacząco czas hospitalizacji po zabiegu. Wykazanie korzyści chirurgii robotycznej nad innymi technikami wymaga potwierdzenia w dużych badaniach randomizowanych.

## Piśmiennictwo

1. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/>
2. Witek A. Zasady leczenia raka endometrium w Ginekologia Onkologiczna Ł. Wicherek, PZWL, Warszawa 2017, 95-97
3. <https://ptgo.pl/rekomendacje/zalecenia-polskiego-towarzystwa-ginekologii-onkologicznej-dotyczące-diagnostyki-i-leczenia-raka-endometrium/>

4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016, 26, 2–30
5. <https://ptgo.pl/rekomendacje/stanowisko-polskiego-towarzystwa-ginekologii-onkologicznej-w-sprawie-chirurgii-maloinwazyjnej-w-tym-robotycznej-w-leczeniu-chorych-na-nowotwory-szyjki-i-trzonu-macicy/>
6. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*, 2009; 27 (32): 5331–5336
7. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*, 2012; 30 (7): 695–700
8. Janda M, Gebiski V, Davies, et al. M. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017, 317, 1224–1233
9. Mäenpää MM, Nieminen K, Tomás El et al. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2016; 215: 588.e1-588.e7
10. Silva e Silva A, Mancusi de Carvalho JP, Anton C et al. Introduction of robotic surgery for endometrial cancer into a Brazilian cancer service: a randomized trial evaluating perioperative clinical outcomes and costs *Clinics*, 2018; 73: 522-526
11. Coronado PJ, Rychlik A, Baquedano L Survival, et al. Analysis in Endometrial Carcinomas by Type of Surgical Approach: A Matched-Pair Study., *Cancers (Basel)*, 2022 Feb 21; 14 (4): 1081. doi: 10.3390/cancers14041081



## MODEL ORGANIZACJI PRACY ZGODNIE Z PROTOKOŁEM BPMN 2.0 NA PRZYKŁADZIE ODDZIAŁU LECZENIA COVID-19

The model of work organization on the example of COVID-19 Unit according to protocol BPMN 2.0



Adam Stańczyk<sup>1</sup>, Oskar Rosiak<sup>2</sup>, Cezary R. Lipiński<sup>3</sup>, Magdalena Józefowicz-Korczyńska<sup>2</sup>

1. Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska
2. Zakład Układu Równowagi, I Katedra Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska
3. Centrum Innowacji i Transferu Technologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

**Streszczenie:** Ogłoszenie ogólnoświatowej pandemii COVID-19 postawiło współczesne systemy ochrony zdrowia w zupełnie nowej sytuacji, niespotykanej w ostatnim stuleciu. Wymagało to adaptacji systemów opieki zdrowotnej i wypracowania nowych rozwiązań na szeroką skalę. Masowe występowanie zakażeń przebiegających z niewydolnością oddechową wiązało się z koniecznością utworzenia oddziałów tymczasowych i szpitali polowych w miejscach, które często nie były przygotowane do tego typu działalności leczniczej. Opracowanie schematów postępowania zgodnego z procedurami biznesowymi (protokół BPMN 2.0), z jasnym określeniem zakresu odpowiedzialności, zdaje się stanowić w takich sytuacjach gwarancję zachowania optymalnego poziomu bezpieczeństwa dla wszystkich uczestników procesu diagnostyczno-terapeutycznego.

Cel pracy: opracowanie modelu funkcjonowania Szpitalnego Oddziału Ratunkowego oraz Oddziału Leczenia COVID-19 zgodnie z protokołem procesów biznesowych BPMN 2.0 oraz zweryfikowanie w oparciu o system i strukturę funkcjonującą w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym nr 1 w Łodzi.

Materiał i metody: w pracy wykorzystano elementy notacji BPMN 2.0 z wykorzystaniem platformy Adonis CE wersja 11.0. Następnie, stworzone modele zweryfikowano w oparciu o istniejącą infrastrukturę architektoniczno-administracyjną istniejącą w USK nr 1 w Łodzi.

Wyniki: autorzy stworzyli wzorcowy protokół notacji procesu postępowania z pacjentem w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym/Izbie Przyjęć oraz Oddziale Leczenia COVID-19, a następnie zweryfikowali model w oparciu o doświadczenia własne, zebrane podczas tworzenia i prowadzenia tymczasowego Oddziału Leczenia COVID-19 z Obszarem Izolacyjnym.

Wnioski: opracowanie algorytmów postępowania w obszarze medycyny zgodnie z procedurami biznesowymi w oparciu o protokół BPMN 2.0 stanowi podstawę do płynnego działania personelu medycznego z wyznaczeniem zakresu obowiązków i odpowiedzialności. Zastosowanie ujednoczonych procedur pracy z pacjentem – podejrzanym lub z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 – w obszarze SOR i Oddziału Leczenia COVID-19 podczas przekraczania poszczególnych stref ryzyka zakażeniem SARS-CoV-2 pozwala na zachowanie należytych standardów epidemiologicznych.

**Abstract:** The announcement of a world pandemic of COVID-19 has placed the modern healthcare systems in a new, unprecedented situation, unencountered in the past century. Rapid introduction of guidelines and standards regarding reorganization of healthcare systems was required. A massive occurrence of infections with respiratory failure resulted in overcrowding of infectious disease wards and the necessity to open new temporary infectious disease wards and field hospitals worldwide, in places that were often not prepared for this type of medical activity. The development of diagrams of conduct in accordance with business procedures (BPMN2.0) with a clear definition of the scope of responsibility seems in such situations a guarantee of maintaining an optimal level of safety for all participants of the diagnostic and therapeutic process. The aim of the study: to develop the Emergency Department and the COVID-19 Unit functioning model in accordance with the BPMN2.0 business process protocol and its verification based on the system and structure functioning at the University Clinical Hospital No1 in Lodz. Results: the authors created a standard notation protocol for the process of dealing with a patient in the Emergency Department/ Admission Room and the COVID-19 Unit, and then verified the model based on their own experience, gathered during the creation and running of a temporary COVID-19 Unit with an Isolation Area. Conclusions: the development of treatment algorithms in the field of medicine in accordance with business procedures based on the BPMN2.0 protocol is the basis for the smooth operation of medical personnel with the determination of the scope of duties and responsibilities. The use of standardized procedures for working with a suspected or confirmed patient with SARS-CoV-2 infection in the area of ED and COVID-19 Unit when crossing individual risk zones of SARS-CoV-2 infection allows for maintaining appropriate epidemiological standards.

**Słowa kluczowe:** algorytm postępowania, COVID-19, protokół postępowania biznesowego.

**Key words:** medical algorithm, COVID-19, Business Process Modelling and Notation.

DOI 10.53301/lw/146854

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.12.2021

Zaakceptowano do druku: 22.02.2022

## Wstęp

Pierwsze zakażenia nieznanym dotychczas wirusem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), powodującym wystąpienie COVID-19, zostały stwierdzone w prowincji Wuhan (Chiny) w grudniu 2019 r. Na skutek szybkiego i globalnego rozprzestrzeniania się patogenu Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) 11 marca 2020 r. ogłosiła wystąpienie światowej pandemii [1].

W trakcie pierwszej fali zachorowań w grupie pracowników medycznych ryzyko zarażenia SARS-CoV-2 było kilkakrotnie wyższe niż w populacji ogólnej [2] a śmiertelność, zwłaszcza wśród lekarzy i pielęgniarek, szczególnie wysoka [3]. Spowodowane było to brakiem wiedzy dotyczącej dróg rozprzestrzeniania się patogenu, brakami środków ochrony indywidualnej (ŚOI), niewłaściwym ich stosowaniem [4] oraz tworzeniem oddziałów dla pacjentów z COVID-19 bez dostatecznej wiedzy na ten temat.

Opracowane na podstawie zdobytych doświadczeń wytyczne WHO wskazują, iż w populacji ogólnej największe znaczenia w prewencji zakażenia mają poza szczepieniami: noszenie maseczek zasłaniających nos i usta, utrzymywanie dystansu społecznego oraz regularna dezynfekcja rąk. Dla personelu medycznego najważniejsze jest właściwe stosowanie ŚOI [5]. Pomimo wdrażanych lokalnie procedur, podczas pierwszej fali zachorowań do końca sierpnia 2020 r., na całym świecie zarażono i zmarło ponad 7000 pracowników medycznych [6]. Liczne opinie wskazują, iż z uwagi na zwiększenie dostępności swobodnego przemieszczania się pomiędzy kontynentami z wykorzystaniem transportu lotniczego podobne pandemie mogą być zjawiskiem cyklicznym [7].

Wobec braku uogólnionych zaleceń dotyczących organizacji pracy tymczasowych oddziałów zakaźnych i opieki nad chorymi z ciężką postacią choroby konieczne staje się ustalenie należytej strategii ochronnej dla personelu medycznego oraz wprowadzenie odpowiednich, ściśle zdefiniowanych procedur i zakresu odpowiedzialności. Opisane algorytmów postępowania zgodnie z funkcjonującymi protokołami opisu procesów biznesowych w modelu *Business Process Modelling and Notation* w wersji 2.0 (BPMN 2.0) stwarzają możliwość dystrybucji jasno sformułowanych zakresów obowiązków i odpowiedzialności [8].

Celem pracy było opracowanie modelu postępowania z pacjentem podejrzanym lub z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, w obszarze Szpitalnego Oddziału Ratunkowego oraz Oddziału Leczenia COVID-19, zgodnie z protokołem procesów biznesowych BPMN 2.0 oraz zweryfikowanie modelu w oparciu o system wprowadzony w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym nr 1 (USK nr 1) w Łodzi.

## Autor do korespondencji:

Adam Stańczyk  
Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny  
w Łodzi  
e-mail: adam.stanczyk@umed.lodz.pl  
tel.: 692079695

## Metodyka

W pracy wykorzystano elementy notacji BPMN 2.0 z wykorzystaniem platformy Adonis CE wersja 11.0. Następnie, stworzone modele zweryfikowano w oparciu o istniejącą infrastrukturę architektoniczno-administracyjną istniejącą w USK nr 1 w Łodzi.

## Wyniki

Powstałe modele procesowe postępowania z pacjentem w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR)/Izbie Przyjęć (IP) oraz Oddziale Leczenia COVID-19 (OLCV) przedstawiono na rycinach 1, 2, 3.

USK nr 1 w Łodzi z uwagi na ograniczenia architektoniczne i przestrzenne (budynek wpisany do wojewódzkiego rejestru zabytków, nr rej.: A/106 z 1971-01-20) nie ma możliwości stworzenia i wydzielenia „modułowego” charakteru oddziału. W celu dostosowania dostępnej infrastruktury do potrzeb opieki nad pacjentami z COVID-19 wprowadzono następujące zmiany organizacyjne (Ryc. 4):

- południowe skrzydło szpitala wydzielono do obsługi pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 (COVID +),
- ustalono odrębne wejście dla personelu medycznego oraz dla pacjentów zgłaszających się do SOR,
- w obrębie pionu komunikacyjnego nad obszarem SOR (parter) przekształcono dotychczas funkcjonujące oddziały w – zlokalizowany na pierwszym piętrze – Obszar Izolacyjny (OI) oraz OLCV na piętrze drugim,
- windę łączącą oddziały wyłączono z użytkowania dla pozostałych oddziałów,
- w tym samym skrzydle na poziomie -1 przeznaczono jeden z tomografów komputerowych do wykonywania badań u pacjentów trafiających na OLCV,
- utworzono odrębny trakt komunikacyjny (żółty) prowadzący z klatki schodowej łączącej ww. piętra na zewnątrz – wykorzystywany do opuszczania przez pacjentów budynku szpitala po wypisaniu z OI oraz OLCV.

Pacjenci zgłaszający się do szpitala w przypadkach nagłych byli pierwotnie kierowani do strefy TRIAŻ zlokalizowanej w namiocie przed wejściem do SOR. Następnie, po wstępnej ocenie, wykonywano antygenowe testy przesiewowe II generacji. Do czasu uzyskania wyników testu przesiewowego pacjent pozostawał w tzw. „strefie czerwonej” SOR. Pozostałe pomieszczenia SOR, m.in. sala operacyjna oraz sala resuscytacyjno-zabiegowa, zostały objęte strefą żółtą. W razie silnego klinicznego podejrzenia COVID-19 oraz konieczności hospitalizacji i rozpoczęcia leczenia pobierano wymaz z nosogardła w celu wykonania testu RT-PCR a pacjenta kierowano do

OI – do czasu uzyskania wyniku. Po uzyskaniu dodatniego wyniku testu i wskazaniach do kontynuacji hospitalizacji pacjenta przenoszono do OLCV.

Na podstawie decyzji wojewody łódzkiego do pracy w OLCV powołano multidyscyplinarny zespół lekarski i pielęgniarski obejmujący lekarzy różnych specjalności (choroby wewnętrzne, pulmonologia, kardiologia, gastroenterologia, neurologia, anestezjologia, chirurgia, laryngologia), który następnie przeszkolono ze stosowania ŚOI. Szkolenia objęły cały personel, włączając także personel pomocniczy (sanitariusze, salowe, opiekunowie medyczni) wykonujący codzienne obowiązki w strefach żółtej i czerwonej.

### Strefy ryzyka

Rozróżnienie trzech stref ryzyka zakażenia pozwoliło na deeskalację stosowanych procedur dezynfekcyjnych i zaoszczędzenie ŚOI. Strefy te są opisane poniżej i znajdują odzwierciedlenie w prezentowanej architekturze OLCV oraz stworzonych diagramach procesowych.

#### Strefa zielona

Personel przebywający w strefie czystej jest głównie narażony na potencjalne zakażenie ze strony innych członków zespołu medycznego, w związku z tym zalecono ciągłe stosowanie masek bez zastawki wydechowej. W strefie zielonej znajdować się powinna cała dokumentacja medyczna pacjentów, włącznie z zaleceniami lekarskimi. W strefie czystej przygotowywane są leki podawane pacjentom na stałe.

Wydzielone pomieszczenia socjalne dla personelu pielęgniarskiego i lekarskiego służą do odpoczynku i spożywania posiłków z zaleceniem, aby posiłki spożywać pojedynczo, zaś liczba osób przebywająca w jednym pomieszczeniu była ograniczona do niezbędnego minimum. W pomieszczeniach socjalnych stosowane jest oczyszczanie powietrza za pomocą przepływowych oczyszczaczy plazmowych.

#### Strefa żółta

Osoby przebywające w strefie potencjalnie skażonej, takiej jak obszar SOR, obszar traktów komunikacyjnych szpitala między OI a OLCV oraz części wspólne OI, powinny być zabezpieczone w stosowne ŚOI. Ponadto należy wyłączyć wentylację mechaniczną i grawitacyjną w obrębie całego pionu wentylacyjnego, a pomieszczenia często wietrzyć poprzez otwieranie okien. Drzwi do części wspólnych muszą być zamykane, zaś powietrze należy oczyszczać z bioaerozolu za pomocą przepływowych oczyszczaczy powietrza. Przy używaniu oczyszczaczy opartych na filtrach HEPA należy pamiętać o regularnej wymianie filtra. Oczyszczacze oparte na technologii plazmowej nie wymagają wymiany a jedynie mechanicznego czyszczenia filtrów stałych. Przedmioty (w tym rzeczy osobiste pacjentów) znajdujące się w strefie żółtej należy traktować jako potencjalnie skażone. Nie powinny być wniesione do strefy zielonej bez należnego okresu kwarantanny lub dezynfekcji. Trakty komunikacyjne i pomieszczenia w strefie żółtej powinny podlegać regularnej dezynfekcji podłóg i powierzchni płaskich. W literaturze

brak jest zaleceń co do częstości dezynfekcji, niektórzy autorzy zalecają rutynowe dezynfekcje 1-2 razy dziennie [9]. Pomieszczenia strefy żółtej w miarę możliwości powinno się poddawać dezynfekcji także po każdym przeprowadzeniu przez nie pacjenta z potwierdzoną infekcją SARS-CoV-2.

#### Strefa czerwona

W strefie skażonej konieczne jest zupełne wyłączenie wentylacji mechanicznej. Najczęściej, w polskich warunkach, w obrębie obszarów tymczasowych oddziałów zakaźnych nie ma możliwości stosowania ujemnego ciśnienia w salach chorych oraz indywidualnej izolacji pacjentów. Środki takie są jednak silnie zalecane, jeśli w szpitalu są odpowiednie warunki techniczne. Ujemne ciśnienie może być również stosowane na czas przewożenia pacjenta wspólnymi traktami komunikacyjnymi [10]. Tańszą alternatywą do tego rozwiązania mogą być namioty barierowe. W strefie czerwonej nie powinno się przechowywać dokumentacji medycznej. W strefie czerwonej przygotowywane są jedynie leki ratujące życie oraz wymagające przygotowania bezpośrednio przed podaniem, o ile przygotowanie w strefie czystej stanowiłoby zwłokę skutkującą zagrożeniem życia pacjenta.

#### Sytuacje szczególne

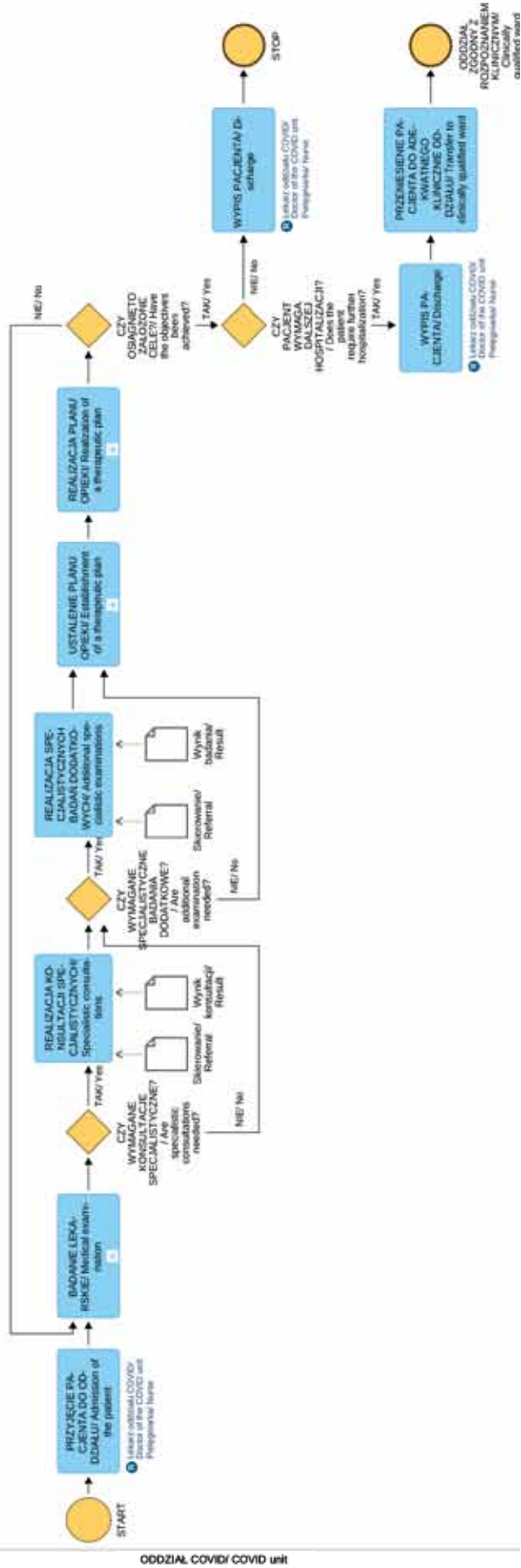
Część pacjentów chorujących na COVID-19 cierpi na schyłkową niewydolność nerek lub wymaga dializ w przebiegu ostrej niewydolności nerek. Problem ten w analizowanym przypadku został rozwiązany poprzez ustalenie osobnej tury dializ dla pacjentów hospitalizowanych w OLCV, jako ostatniej tury dializ danego dnia. Stację dializ następnie poddaje się dezynfekcji. Transport pacjentów przez trakty komunikacyjne nieskażone powinien odbywać się w namiotach barierowych. Po zakończeniu procedur związanych z transportem trakty te należy poddać dekontaminacji.

Konieczność wykonywania badań obrazowych u pacjentów z COVID-19 wymaga opracowania procedury transportu pacjenta do tomografu komputerowego. Pomieszczenie z tomografem powinno być wyposażone w instalację tlenową lub butlę z tlenem do prowadzenia wentylacji w trakcie badań. W USK nr 1 przeznaczono jeden tomograf komputerowy do wykonywania badań u pacjentów potencjalnie zakażonych. W razie braku takich możliwości należy dołożyć wszelkich starań, aby ustalić osobne godziny do wykonywania planowych badań tomograficznych oraz procedurę transportu wentylowanego pacjenta przez wspólne trakty komunikacyjne.

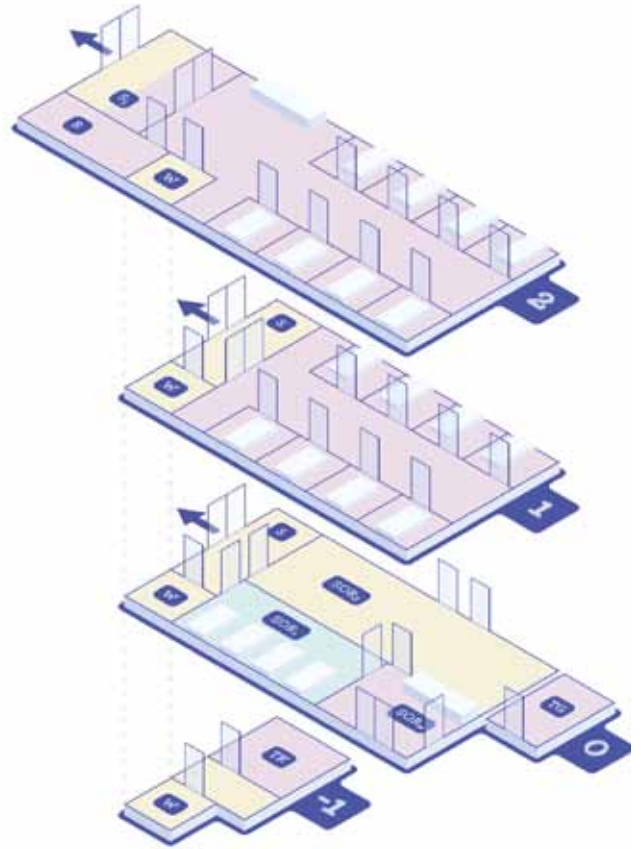
Odbiór odpadów oraz rzeczy po pacjentach zmarłych stanowi kolejne wyzwanie logistyczne. Wszystkie odpady opuszczające oddział należy traktować jako skażone i umieszczać w podwójnych workach z przeznaczeniem do utylizacji. Rzeczy po zmarłych wydawane rodzinie należy umieścić w podwójnych workach plastikowych oraz poddać 5-dniowej kwarantannie przed rozpakowaniem w domu. Informacje o postępowaniu z rzeczami należy przekazać rodzinie osoby zmarłej.

W miarę możliwości winno się ustalić listę specjalistów konsultantów Oddziału COVID-19 tak, aby jak najmniej





Ryc. 3



Ryc. 4

sza liczba personelu zmuszona była do wejścia w strefę czerwoną. W ośrodkach aktywnych w medycynie zabiegowej ustalić należy osobną procedurę na bloku operacyjnym na wypadek pilnych zabiegów u pacjentów z COVID-19.

Przekazywanie pacjentów w śluzach wymaga osobnego omówienia. Należy zwrócić uwagę, aby personel odbierający pacjenta do strefy zielonej zastosował ŚOI właściwe dla strefy żółtej oraz przyprowadził własne łóżko. Łóżka i wózki używane w strefie czerwonej i żółtej nie powinny opuszczać tych stref bez uprzedniej dezynfekcji. Rzeczy osobiste przy przekazaniu pacjenta ze stref skażonych powinny zostać spakowane w foliowy worek i nie powinny być otwierane w czasie 5-dniowej kwarantanny.

## Dyskusja

W USK nr 1 w Łodzi pierwszy przypadek zakażenia SARS-CoV-2 stwierdzono w kwietniu 2020 r., natomiast OLCV został powołany na mocy polecenia wojewody łódzkiego w dniu 26 października 2020 r.

Celem niniejszej pracy była ocena możliwości zastosowania formalnych notacji graficznych przeznaczonych do modelowania procesów biznesowych [8] do opisu procedur administracyjnych związanych z opieką nad pacjentem w obszarze SOR oraz dedykowanego oddziału szpitalnego w aspekcie zakażeń SARS-CoV-2. Przyświecającą ideą było wskazanie ścieżki postępowania, sekwencji zdarzeń, decyzji podejmowanych na podstawie pozyskanych informacji oraz możliwych modyfikacji przebiegu procesu w zależności od plastyczności sytuacji klinicznej.

Opisana w procesie sekwencja zdarzeń jest oparta na zasadzie przyrostu informacji na kolejnych etapach oraz adekwatnego do nich postępowania. Pod dyskusję można poddać poziom szczegółowości opisanych czynności. Jako jedna z pierwszych tego typu prób została ona pojęta jako swoisty kompromis pomiędzy czytelnością grafiki a rozwlekłościami opisu. Docelowo można pokusić się o jeszcze bardziej szczegółowe opisy i procesy obejmujące sekwencje kilku czynności, zbliżając się do instrukcji stanowiskowych.

Kolejnym krytycznym elementem pracy było ukazanie „punktów przejścia” pomiędzy strefami. Jest to niezwykle istotny, a jednocześnie najstarszy element ochrony epidemiologicznej, bowiem to właśnie w tych miejscach i w określonych sytuacjach dochodzi do migracji czynników mogących być transmiterami patogenów. Dobre ich zidentyfikowanie, opisanie zdarzeń, w których mogą wystąpić oraz opisanie reżimów towarzyszących przekraczaniu stref pozwala na lepsze zarządzanie ryzykiem i przygotowanie środowiska wykonywanych czynności do pokonania takiej śluzu, buforu.

Jak wspomniano powyżej, stworzenie algorytmu postępowania i kwalifikacji pacjentów z podejrzeniem i potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 miało za zadanie zmniejszenie ryzyka występowania ognisk epidemicznych na terenie USK nr 1. Jednocześnie, w oparciu o decyzję wojewody, do pracy w OLCV powołano multidyscyplinarny zespół lekarsko-pielęgniarski. Motywacją do

oddelegowania do pracy w OLCV lekarzy różnej specjalności była możliwość ograniczenia konsultacji zewnętrznych do niezbędnego minimum, dzięki czemu w strefie czerwonej przebywały głównie osoby z wypracowanymi nawykami sanitarnymi.

W aspekcie prewencji rozprzestrzeniania patogenów poprzez personel medyczny szczególne znaczenie mają szkolenia z zakresu stosowania procedur sanitarnych i ŚOI. W szkoleniu personelu należy podkreślić procedury związane z przebiegiem resuscytacji pacjentów w obszarze skażonym, w tym wskazać absolutną konieczność stosowania ŚOI z uwagi na szczególne narażenie na wydzieliny z drzewa oskrzelowego w trakcie zabiegów resuscytacyjnych.

Zarządzanie procesowe jest z jednej strony stosunkowo nowym podejściem do zarządzania w organizacji sektora zdrowotnego, a z drugiej strony prawie każda organizacja oparta o kulturę wiedzy i powtarzalność realizowanych funkcji, wytwarza i realizuje procesy, często nie nazywając ich tym mianem. Za normą ISO 9001:2008 przez proces rozumie się: „zestaw działań wzajemnie powiązanych lub wzajemnie oddziaływujących, które przekształcają wejścia w wyjścia. Wejścia do procesów są zazwyczaj wyjściami z innych procesów” [8]. Przez wyjścia należy rozumieć rezultat, przez wejście – rozpoczęcie procesu w określonych warunkach. Literatura podaje różne definicje procesów ujmując je z różnych poziomów. Dla potrzeb tej pracy oparto się na cytowanej powyżej definicji i zastosowano powszechnie znaną notację BPMN. Ponieważ modele notacji nie są dedykowane wprost do zdarzeń medycznych, lecz w rozumieniu Autorów mogą przyczynić się do lepszego zobrazowania ciągu przyczynowo-skutkowego, opierając się na generalnych założeniach notacji. Jako priorytet postawiono zrozumiałość i czytelność grafik niż ortodoksyjne trzymanie się zasad notacji. W rozumieniu Autorów jest to oparta na solidnych podstawach modyfikacja własna zapisów. Należy nadmienić, iż trwają intensywne prace nad stworzeniem wariantu notacji obejmującej jeszcze dokładniejszą potrzebę i specyfikę opisów medycznych.

Obecne tendencje ewaluacji systemów zarządzania procesowego włączają, a nawet można zaryzykować, że dążą do unifikacji zarządzania procesami z zarządzaniem wiedzą [11]. Przedstawione w pracy diagramy należy odbierać jako procesy dynamiczne, które wykorzystując wiedzę osób zaangażowanych w ich realizację, mogą uplastyczniać ich przebieg. Spełnia to postulat elastyczności i odróżnia je od ścisłych procedur, które z definicji ograniczają różnorodność interpretacyjną. Procedury są niejako tłem, a ich wykonanie jest wywoływane przez sytuacje opisane procesem, ale proces może wywołać w zależności od potrzeb, wiedzy i doświadczenia różne procedury. Tak rozumiane zarządzanie procesowe, wykorzystujące analizę przebiegu rzeczywistych zdarzeń do przedstawionego procesu, umożliwia ewaluację i lepsze dopasowanie procesu do stale zmieniającej się rzeczywistości, a jednocześnie daje podstawę do komparacji stanów „as is” i stanów „to be”. Zapewnia ramy do rozwoju i oceny kierunków zmian. Autorzy ufają w przydatność i operacyjność tak prezentowanej wiedzy, wykorzystującej z jednej strony zdobycze narzędzi zarządzania procesowego, a z drugiej umożliwiającej plastyczne podejście

do realizacji procesu. Badanie rzeczywistych przebiegów, sekwencji zdarzeń, podejmowanych decyzji i aktywności pozwoli na poprawę modelu i/lub poprawę działania rzeczywistego. Zawsze zaś stanowić będzie możliwą do wykonania komparację ze wszystkimi skutkami poprawy efektywności, mierzalności przebiegu i optymalizacji podejmowanych działań.

### Podsumowanie

Opracowanie algorytmów postępowania w obszarze medycyny, zgodnie z procedurami biznesowymi w oparciu o protokół BPNM 2.0, stanowi podstawę do płynnego działania personelu medycznego z wyznaczeniem zakresu obowiązków i odpowiedzialności. Funkcjonowanie oddziału zakaźnego przeznaczonego dla leczenia chorych z COVID-19 wymaga reorganizacji pracy całego szpitala, z opracowaniem dedykowanych procedur oraz przeszkoleniem personelu medycznego w zakresie stosowania ŚOI – adekwatnie do strefy pracy. Zastosowanie ujednoczonych procedur pracy z pacjentem podejrzanym o zakażenie lub z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, w obszarze SOR i OLCV i podczas przekraczania poszczególnych stref ryzyka zakażeniem SARS-CoV-2, pozwala na zachowanie należytych standardów epidemiologicznych.

### Podziękowania

*Autorzy pragną wyrazić szczególne podziękowania całemu zespołowi Oddziału Leczenia COVID-19 oraz dyrekcji, personelowi medycznemu i administracyjno-technicznemu Szpitala im. N. Barlickiego w Łodzi.*

### Piśmiennictwo

- World Health Organization [Internet]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard; 2021 [cited 2021 Dec 25]. Available from: <https://covid19.who.int>
- Felice C, Di Tanna GL, Zanusi G, Grossi U. Impact of COVID-19 Outbreak on Healthcare Workers in Italy: Results from a National E-Survey. *J Community Health*, 2020; 45 (4): 675-68doi:10.1007/s10900-020-00845-5
- Nava S, Tonelli R, Tonelli R, Clini EM. An Italian sacrifice to the COVID-19 epidemic. *Eur Respir J*, 2020; 55 (6): 0-doi:10.1183/13993003.01445-2020
- Lapolla P, Mingoli A, Lee R. Deaths from COVID-19 in healthcare workers in Italy – What can we learn? *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2021; 42 (3), 364-36doi:10.1017/ice.2020.241
- World Health Organization [Internet]. Transmission of SARS-CoV-2: Implications for Infection Prevention Precautions: Scientific Brief, 202 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333114>
- Medical Express [Internet]; Over 7000 health workers dead from coronavirus. Amnesty says, 2020; <https://medicalexpress.com/news/2020-09-health-workers-dead-coronavirus-amnesty.html>
- Carlson CJ, Albery GF, Phelan A. Preparing international cooperation on pandemic prevention for the Anthropocene. *BMJ Global Health*, 2021; 6: e00425doi:10.1136/bmjgh-2020-004254
- Modelowanie Organizacji Procesowej. Red. Naukowa: Auksztol J, Chomuszek M, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2012; 14
- Shimabukuro PMS, Duarte ML, Imoto AM, et al. Environmental cleaning to prevent COVID-19 infection. A rapid systematic review. *Sao Paulo Med J*, 2020; 138 (6): 505-51doi:10.1590/1516-3180.2020.0417.09092020
- Nilson J, Bugaev N, Sekhar P, Hojman H, Gonzalez-Ciccarelli L, Quraishi SA. Portable negative pressure environment to protect staff during aerosol-generating procedures in patients with COVID-19. *BMJ Open Respir Res*, 2020; 7: e000653 doi:10.1136/bmjresp-2020-000653
- Szelągowski M, Zarządzanie Procesowe w Gospodarce Wiedzy. Tworzenie Wartości z Kapitału Intelaktualnego. Wydawnictwo Linia, Warszawa, 2018; 67



## OSTRE OBWODOWE USZKODZENIE NARZĄDU RÓWNOWAGI W PRZEBIEGU ZAPALENIA NEURONU PRZEDSIONKOWEGO

Acute peripheral balance system damage  
in the course of vestibular neuritis



Marzena Bielińska<sup>1</sup>, Jarosław Miłośki<sup>1</sup>, Jurek Olszewski<sup>1</sup>

1. *Klinika Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej, Audiologii i Foniatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska*

Marzena Bielińska –  0000-0002-9523-9895

**Streszczenie:** Celem pracy było przedstawienie przypadku ostrego obwodowego uszkodzenia narządu równowagi w przebiegu zapalenia neuronu przedsionkowego. Pacjentka, lat 32, przyjęta do Kliniki Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej, Audiologii i Foniatrii – II Katedry Otolaryngologii, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w trybie pilnym z powodu silnych zawrotów głowy z uczuciem wirowania otoczenia, nudnościami oraz wymiotami utrzymującymi się od ok. kilkunastu godzin. Wcześniej zawroty u niej nie występowały. Innych dolegliwości nie zgłaszała. Zaburzenia słuchu oraz szumy uszne nie występowały i dotychczas z powodu tych dolegliwości nie była leczona. Przeprowadzono badanie ORL, diagnostykę audiologiczną, otoneurologiczną oraz obrazową (TK głowy) oraz badania laboratoryjne. Rozpoznano ostre obwodowe uszkodzenie narządu równowagi w przebiegu zapalenia nerwu przedsionkowego po stronie prawej. Zastosowano leczenie objawowe: Piracetam, Vinpocetine. Po zmniejszeniu dolegliwości vegetatywnych zalecono indywidualnie dobraną kinezyterapię – ćwiczenia habitacyjne oraz równoważne i koordynacyjne, wykonywane przez pacjentkę – w miarę możliwości – kilka razy dziennie. Wnioski: Etiologia zapalenia neuronu przedsionkowego w większości przypadków jest nie do końca wyjaśniona. Naukowcy opowiadają się za teorią wirusową, ale podkreślano także znaczenie zaburzeń ukrwienia okolicy jąder przedsionkowych. Obraz schorzenia jest zawsze podobny, dominują nagłe burzliwe objawy. Wiążą się one z występującym deficytem błędniaka często z całkowitym wypadnięciem jego funkcji.

**Abstract:** Summary: The aim of the study was to present a case of acute peripheral damage to the balance system in the course of vestibular neuritis. 32 year-old female was admitted to the Department of Otolaryngology, Laryngological Oncology, Audiology and Phoniatics – II Department of Otolaryngology, of Lodz Medical University, due to sudden onset of severe vertigo with a sensation of spinning of her surroundings, nausea and lasting several hours vomiting. She had never experienced such symptoms before. She also did not report any other ailments. She experienced no hearing disorders or tinnitus and she hadn't been treated so far due to these ailments so far. ENT (ear, nose, throat) examination, audiological and otoneurological diagnostics, imaging (CT scans of the head) and laboratory tests were performed. The patient was diagnosed with acute peripheral damage to the balance system in the course of right-sided vestibular neuritis. Symptomatic treatment was delivered: piracetam, vinpocetine. Individually selected kinesiotherapy consisting of habituation exercises together with balance and coordination exercises (performed by the patient – if possible – several times a day), was recommended after reducing vegetative symptoms. Conclusions: The etiology of vestibular neuritis is not fully explained in most cases. The scientists advocate for viral theory, but the disorders of vestibular nuclei blood supply is either emphasized. The clinical picture is usually similar and involves sudden, rapid symptoms, resulting from the labyrinthine deficit, often with complete loss of its function.

**Słowa kluczowe:** ostre obwodowe zawroty głowy, narząd równowagi, zapalenie neuronu przedsionkowego.

**Key words:** acute peripheral vertigo, balance system, vestibular neuritis.

DOI 10.53301/lw/147180

Praca wpłynęła do Redakcji: 22.11.2021

Zaakceptowano do druku: 7.03.2022

**Autor do korespondencji:**

Marzena Bielińska

Klinika Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej,

Audiologii i Foniatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Stefana Żeromskiego 113, 90-549, Łódź

e-mail: marzena.bielinska@umed.lodz.pl

tel.: 725 530 382

## Wstęp

Zapalenie nerwu przedsionkowego, zwane *neuronitis vestibularis*, jest trzecią co do częstości przyczyną zawrotów głowy pochodzenia obwodowego. Jednostka chorobowa po raz pierwszy została opisana w 1909 r. przez Ruttina. Jej etiologia nie jest do końca poznana, a prawdopodobną przyczynę stanowi choroba wirusowa (aktywacja utajonego wirusa opryszczki zwykłej typu 1 – HSV1). Reakcje autoimmunologiczne wywołane replikacją wirusów prowadzą do stanu zapalnego i w rezultacie do demielinizacji nerwu.

Zespół ten przeważnie dotyczy osób młodych i nie stwierdza się różnic w jego występowaniu zależnych od płci. Może przebiegać w postaci pojedynczych, napadowych zawrotów głowy, a także przejść w postać przetrwałego zespołu objawów, zanikając po około dwóch tygodniach. W obrazie klinicznym dominują bardzo silne, występujące nagle układowe zawroty głowy, opisywane jako uczucie wirowania, połączone z mdłościami i wymiotami. Pojawiają się zaburzenia równowagi i widoczny jest także oczopląs. Poza wywiadem wykonuje się również badanie videonystagmograficzne, a podstawę rozpoznania stanowi zniesienie lub osłabienie pobudliwości jednego błędnika w próbie kalorycznej. Pomimo dramatycznego początku (wstrząs przedsionkowy) rokowania są jednak pozytywne.

## Opis przypadku

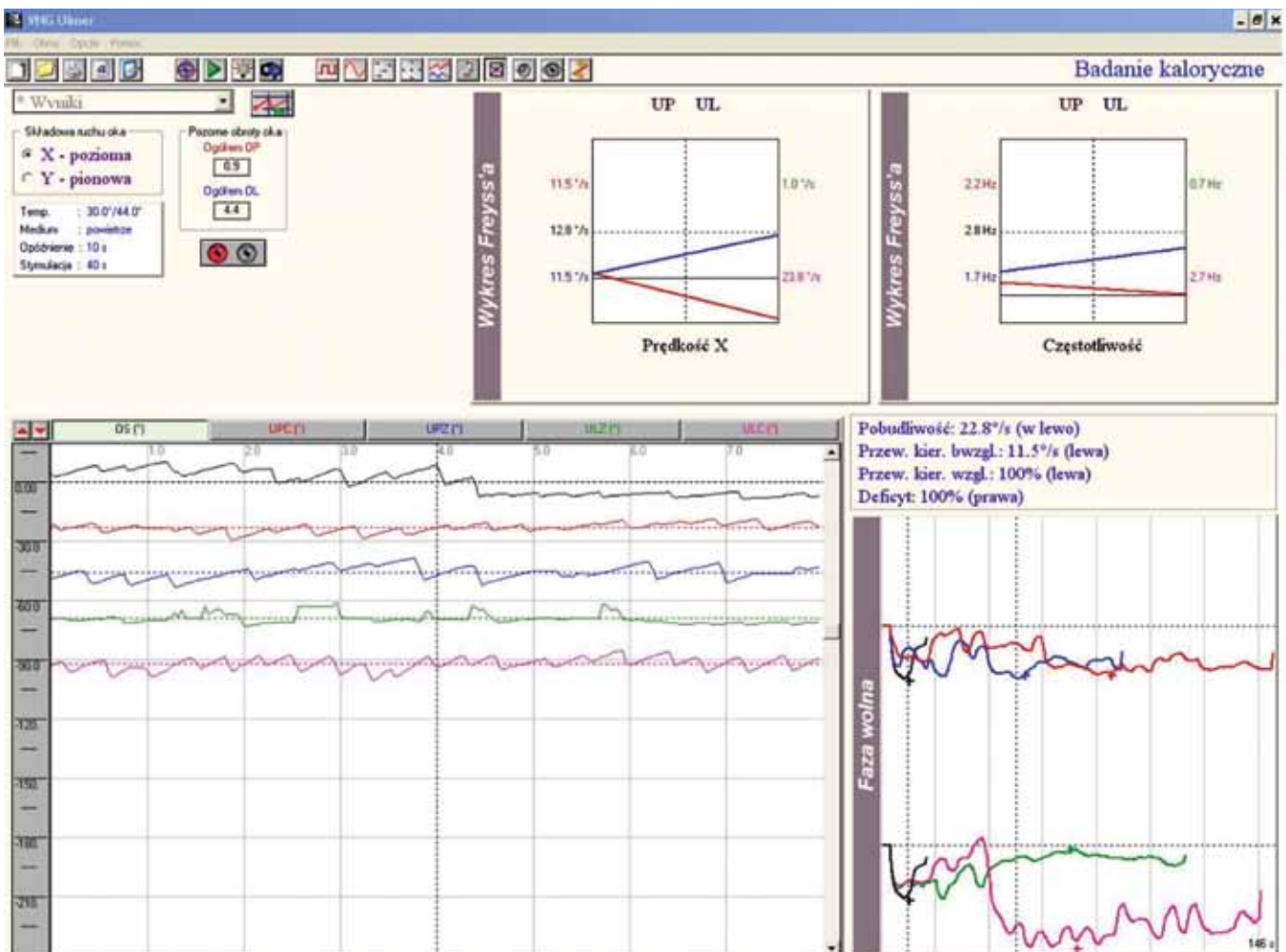
Pacjentka C.E., lat 32 (nr hist. chor. 19-17948), przyjęta do Kliniki Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej, Audiologii i Foniatrii – II Katedry Otolaryngologii, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w trybie pilnym w celu leczenia nagłych zawrotów głowy.

Chora zgłaszała silne zawroty głowy z uczuciem wirowania otoczenia, nudnościami oraz wymiotami utrzymującymi się od ok. kilkunastu godzin. Dotychczas nie występowały u niej zawroty. Innych dolegliwości nie zgłaszała. Zaburzenia słuchu oraz szumy uszne nie występowały i dotychczas z powodu tych dolegliwości nie była leczona. Chorób przewlekłych pacjentka nie zgłosiła. Nie przyjmowała na stałe żadnych leków. Nie została poddana zabiegom operacyjnym. Bez nałogów.

W wywiadzie ustalono, że przed dwoma tygodniami przeszła infekcję górnych dróg oddechowych z współistniejącą opryszczką w obrębie wargi górnej ust.

Przeprowadzono badania: podstawowe, laboratoryjne, badanie ORL, diagnostykę audiologiczną i otoneurologiczną oraz badanie dodatkowe (TK głowy).

W dniu przyjęcia stwierdzono poziomo-obrotowy oczopląs samoistny trzeciego stopnia w lewo. W celu oceny odruchów przedsionkowo-rdzeniowych w drugiej dobie



Ryc. 1. Wynik testu kalorycznego wg Fitzgeralda-Hallpike'a.

pobytu w Klinice wykonano dwa testy: Romberga oraz próbę Unterbergera. Stwierdzono w nich przewagę kierunkową (padanie) w stronę prawą.

W badaniu videonystagmograficznym zarejestrowano oczopląs samoistny poziomo-obrotowy w lewo 12,8%/s, w górę 8,7%/s oraz oczopląs położeniowy. W próbach kalorycznych wg Fitzgeralda-Hallpike'a stwierdzono nieskompensowany deficyt błędniaka prawego wynoszący 100%, z przewagą kierunkową względną 100% w lewo (ryc. 1).

Poza tym nie zanotowano odchyień w neurologicznych badaniach. Audiometria tonalna progowa oraz tympanometria wraz z odruchami – prawidłowe.

Wyniki badań dodatkowych wskazywały na nieznacznie podwyższony poziom glukozy – 6.97 (4.1-5.5 mmol/l) oraz CRP – 8.0 (0.0-6.0 mg/l).

Wynik badania TK mózgowia – prawidłowy.

Zastosowano leczenie objawowe: Memotropil 20% (12 g/60 ml) x 1 flak. dożylnie, Cavinton (0,01 g/2 ml) x 1 amp. dożylnie, Natrium Chloratum (0,9%) x 250 ml, 1 szt. dożylnie (2 x dziennie).

Na podstawie obserwacji klinicznej oraz badań audiologicznych, otoneurologicznych i badań dodatkowych, a także wykluczenia innych przyczyn dolegliwości, rozpoznano ostre obwodowe uszkodzenie narządu równowagi w przebiegu zapalenia nerwu przedsionkowego po stronie prawej.

Od trzeciej doby hospitalizacji zaobserwowano stopniowe zmniejszanie dolegliwości, zarejestrowano oczopląs samoistny drugiego stopnia oraz oczopląs położeniowy. Po zmniejszeniu dolegliwości wegetatywnych zalecono indywidualnie dobraną kinezyterapię – ćwiczenia habituacyjne oraz równoważne i koordynacyjne – wykonywane przez pacjentkę, w miarę możliwości, kilka razy dziennie.

Pacjentka wypisana z kliniki w szóstej dobie w stanie ogólnym i miejscowym dobrym z zaleceniami: Memotropil 1,2 g; 2 x 1 tabl. (1-1-0), Cavinton 0,005 g; 3x1 tabl. (1-1-1). Pacjentka pozostaje pod opieką poradni otolaryngologicznej.

## Podsumowanie

Zapalenie nerwu przedsionkowego obserwowane jest u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych, chociaż przeważają osoby w średnim wieku. Etiologia zapalenia neuronu przedsionkowego w większości przypadków nie jest do końca wyjaśniona. Naukowcy opowiadają się za teorią wirusową [1, 2], ale podkreślano także znaczenie zaburzeń ukrwienia okolicy jąder przedsionkowych. Obraz schorzenia jest zawsze podobny, dominują nagłe i burzliwe objawy. Wiążą się one z występującym deficytem błędniaka, często z całkowitym wypadnięciem jego funkcji [1, 2, 3].

Niezależnie od etiologii zespołu zalecane jest najczęściej leczenie objawowe [3], a jeśli podejrzewa się tło wirusowe (wirus *Herpes*), stosuje się dodatkowo acy-

klowir. Większość objawów ustępuje po 1-6 tygodniach (średnio 3 tygodnie), chociaż niedowład kanałowy może utrzymywać się znacznie dłużej [4, 5, 6]. Niezależnie od czasu trwania zespołu pacjent, po zakończeniu leczenia w warunkach szpitalnych, powinien pozostawać pod opieką poradni otolaryngologicznej, a jego stan zdrowia i proces kompensacji należy monitorować przy pomocy badań specjalistycznych, takich jak videonystagmografia, VHIT, testy na platformie stabilometrycznej. W około 95% przypadków zapalenie neuronu przedsionkowego to jednorazowo występujący w życiu pacjenta zespół, a nawroty są bardzo rzadko obserwowane.

## Piśmiennictwo

1. Aw ST, Fetter M, Cremer PD, Karlberg M, Halmagyi GM. Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis. *Neurology*, 2001; 57: 768-74
2. Arbusov V, Strupp M, Wasicky R, Horn AK, Schulz P, Brandt T. Detection of herpes simplex virus type 1 in human vestibular nuclei. *Neurology*, 2000; 55 (6): 880-8
3. Baloh RW. Clinical practise. Vestibular neuritis. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1027-32
4. Bergenius J, Perols O. Vestibular neuritis: a follow-up study. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1999; 119: 895-9
5. Bień S. Badania kliniczne procesu kompensacji uszkodzeń narządu przedsionkowego. Praca habilitacyjna. AM, Warszawa 1985
6. Silvoniemi P. Vestibular neuronitis. An neurological evaluation. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1988; (Supp.) 453:1-72



## LECZENIE NEUROPROTEKCYJNE W POURAZOWYM USZKODZENIU MÓZGU - PRZYSZŁOŚĆ CZY TERAŻNIEJSZOŚĆ?

Neuroprotection treatment in traumatic brain injury  
- future or present?



Jacek Staszewski<sup>1</sup>, Katarzyna Gniadek-Olejniczak<sup>2</sup>, Marcin Możański<sup>3</sup>, Anna Beblińska<sup>1</sup>,  
Renata Piusińska-Macoch<sup>1</sup>, Jarosław Świstak<sup>1</sup>, Izabela Wołoszyńska<sup>1</sup>, Marcin Wiszniewski<sup>2</sup>,  
Monika Lewandowska<sup>2</sup>, Adam Stępień<sup>1</sup>, Artur Maliborski<sup>4</sup>

1. Klinika Neurologii CSK MON WIM, Polska
2. Klinika Rehabilitacji CSK MON WIM, Polska
3. Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii CSK MON WIM, Polska
4. Zakład Radiologii Lekarskiej CSK MON WIM, Polska

Jacek Staszewski –  0000-0002-5588-9148  
Adam Stępień –  0000-0003-0214-4940

**Streszczenie:** Pourazowe uszkodzenie mózgu (TBI) stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny z powodu znacznej częstości występowania, zróżnicowanego obrazu klinicznego oraz konieczności interdyscyplinarnego postępowania często obejmującego intensywną terapię, leczenie chirurgiczne, farmakologiczne, żywieniowe i rehabilitację. Pomimo postępu w uzyskiwanych wynikach leczenia ciężkich TBI wciąż wielu chorych wymaga długotrwałej opieki i nie odzyskuje pełnej samodzielności. Z tego powodu trwają badania nad nowymi terapiami, w tym nad leczeniem neuroprotektynym, które mogłoby poprawić rokowanie po urazie mózgu zarówno na wczesnym, jak i późnym etapie leczenia. W artykule przedstawiono opis przypadku chorego z ciężkim TBI przebiegającym z długotrwałymi zaburzeniami świadomości, niedowładem czterokończynowym, padaczką pourazową pomimo wczesnej intensywnej terapii i rehabilitacji, którego stan znacząco poprawił się po zastosowaniu leku o działaniu neurotroficznym i neuroprotektynym (cerebrolizyny) w połączeniu z intensywną rehabilitacją i terapią zajęciową. Multidyscyplinarne postępowanie oraz terapia multimodalna będąca połączeniem zróżnicowanych metod leczenia, w tym neuroprotektynowego w TBI, jest obiecującą strategią postępowania, które może znacząco przyczynić się do sukcesu terapeutycznego.

**Abstract:** Traumatic brain injury (TBI) poses a challenge to modern medicine because of its high incidence, varied clinical presentation, and the need for interdisciplinary treatment including often surgery, pharmacologic therapy, intensive care, nutritional therapy, and rehabilitation. Despite advances in the treatment of severe TBI, many patients require long-term care and do not gain self-reliance. For this reason, new therapies are still under evaluation, including neuroprotective treatment, which could improve prognosis after brain injury in both early and late stages. This paper presents a case of a patient with prolonged unconsciousness due to severe TBI, quadriplegia, and post-traumatic epilepsy despite intensive therapy and early rehabilitation, whose condition significantly improved after the use of a neurotrophic drug (cerebrolysin) and extensive rehabilitation with occupational therapy. Multidisciplinary management and multimodal therapy including neuroprotective treatment in TBI, is a promising management strategy that may contribute to therapeutic success.

**Słowa kluczowe:** pourazowe uszkodzenie mózgu, leczenie neuroprotektynowe, cerebrolizyna, rokowanie krótkoterminowe i odległe.

**Key words:** traumatic brain injury, neuroprotective treatment, cerebrolysin, shortterm and longterm prognosis.

DOI 10.53301/lw/149423

Praca wpłynęła do Redakcji: 09.04.2022

Zaakceptowano do druku: 25.04.2022

**Autor do korespondencji:**

Jacek Staszewski  
Klinika Neurologii CSK MON WIM  
e-mail: jstaszewski@wim.mil.pl

## Wstęp

Nastęstwa urazów czaszkowo-mózgowych, zwłaszcza odniesionych wskutek wypadków komunikacyjnych, stanowią poważny problem współczesnej medycyny. Pourazowe uszkodzenie mózgu (ang. *traumatic brain injury* – TBI) jest główną przyczyną zgonów oraz długoterminowej lub trwałej niepełnosprawności. Powoduje wysokie koszty ekonomiczne ponoszone przez systemy opieki zdrowotnej i stanowi globalny problem zdrowotny. Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego wypadki komunikacyjne są trzecią, co do częstości, zewnętrzną przyczyną zgonów i szacuje się je na około 10/100 tys. ludności (2014 r.) [1]. Przyczyniają się do przedczesnej umieralności i są pierwszą przyczyną śmierci osób młodych (mężczyzn <39 lat oraz kobiet <24 lat). Tylko w 2014 r. w wyniku obrażeń doznanych w wypadkach zginęło blisko 13 tys. osób (dane GUS). Na każdą ofiarę śmiertelną wypadków przypada średnio 220 osób poszkodowanych ogółem, 15 osób z pourazową niepełnosprawnością różnego stopnia oraz 30 przyjętych do szpitali [2]. Pomimo ogólnego trendu zmierzającego w kierunku spadku umieralności z powodu wypadków komunikacyjnych, w Polsce współczynnik zgonów jest o ok. 72% wyższy niż w UE. Według danych NFZ w 2020 r. częstość hospitalizacji z powodu następstw urazów głowy, odniesionych z różnych przyczyn, leczonych zachowawczo wyniosła 18,9/100 tys., a wymagających interwencji neurochirurgicznych 12,2/100 tys. mieszkańców [3]. W największym na Mazowszu Centrum Urazowym przy Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie w 2021 r. hospitalizowano lub konsultowano na SOR 351 chorych z powodu następstw urazów głowy odniesionych wskutek wypadków. W Stanach Zjednoczonych w 2013 r. odnotowano ponad 1,5 mln urazów czaszkowo-mózgowych rocznie, z tego ponad 55 tys. poszkodowanych zmarło. Szacowany koszt leczenia TBI wynosi rocznie w USA około 80 mld dolarów.

## Przebieg kliniczny TBI

Urazy czaszkowo-mózgowe odniesione wskutek wypadków komunikacyjnych w ponad 80% skutkują ciężkimi następstwami powodującymi konieczność długotrwałej hospitalizacji i rehabilitacji. TBI nie jest pojedynczym zdarzeniem patofizjologicznym występującym w momencie urazu, ale złożonym, ciągłym i często przewlekłym procesem chorobowym. W patologii urazu czaszkowo-mózgowego wyróżnia się uraz pierwotny zależny od działania czynników zewnętrznych (z uszkodzeniem tkanek miękkich, złamaniem kości pokrywy czaszki, ogniskami stłuczeń mózgowia, krwiakami wewnątrzczaszkowymi oraz rozlanym uszkodzeniem aksonalnym) oraz uraz wtórny, będący odroczone następstwem obrażeń wielonarządowych lub pierwotnego urazu ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i zwykle prowadzący do obrzęku mózgu, który pogłębia następstwa pierwotnego uszkodzenia [4]. Rodzaj i siła działającego czynnika urazowego, prowadzącego do urazu zamkniętego, determinuje stopień obrażeń w jamie czaszki. Do stłuczenia mózgu dochodzi wskutek bezpośredniego uszkodzenia lub zadziaania na mózgowie sił przyspieszenia i hamowania (skutkujące np. uszkodzeniem w lokalizacjach odległych od miejsca obrażenia w mechanizmie z odbicia w wyniku bezwładnego przemieszczenia mózgu w jamie czaszki) lub w wy-

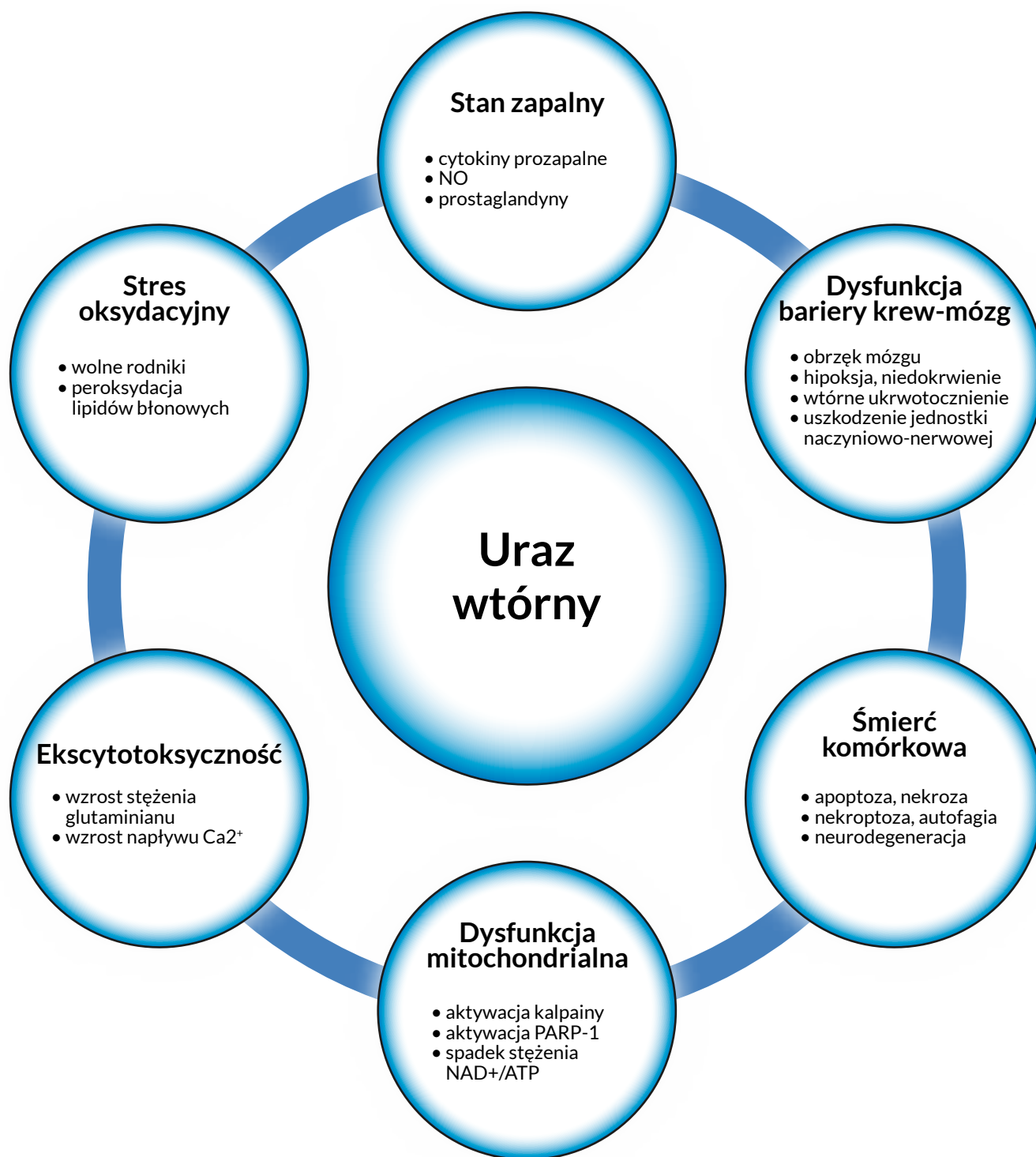
niku kawitacji (rozerwania mózgowia poprzez działanie ujemnych ciśnień wytworzonych podczas urazu). Do rozlanego urazu aksonalnego dochodzi zazwyczaj w mechanizmie z odbicia a uszkodzenia są rozlane i zwykle zlokalizowane w obrębie ciała modzelowatego, pnia mózgu oraz płatów mózgu. Zmiany te są zwykle mikroskopowe i początkowo obraz tomografii komputerowej (TK) może być prawidłowy lub uwidaczniać drobne, ogniskowe, rozlane, wybroczynowe wylewy krwi. Stłuczenie mózgu, rozlany uraz aksonalny oraz uszkodzenie małych naczyń krwionośnych zwykle występują wspólnie.

Uraz wtórny może rozwinąć się zarówno w ciągu kilku minut, miesięcy, a nawet lat po urazie pierwotnym. Jest następstwem zaburzeń biochemicznych i patofizjologicznych, które mogą prowadzić do uszkodzenia i/ lub śmierci komórek mózgu oraz ich następowej atrofii. Mechanizmy wtórnych uszkodzeń obejmują: dysregulację szlaków sygnałowych i homeostazy jonowej, dysfunkcję mitochondriów, uwalnianie neuroprzekazników (np. ekscytotoksycznego glutaminianu) oraz inicjowanie stanu zapalnego i innych złożonych reakcji immunologicznych (ryc. 1) [5, 6]. W ramach tej kaskady neurochemicznej dochodzi do powstawania toksycznych i prozapalnych metabolitów oksydacyjnych, wolnych rodników, prostaglandyn i cytokin, które prowadzą do peroksydacji lipidów błonowych, apoptozy w neuronach, uszkodzenia bariery krew-mózg i jednostki naczyniowo-nerwowej oraz w konsekwencji do wzrostu przepuszczalności naczyniowej i rozwoju obrzęku mózgu [7]. Związany z tym wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego może przyczynić się do lokalnego niedotlenienia, niedokrwienia lub wtórnych krwawień wewnątrzczaszkowych współistniejących lub odoczonych w czasie, co zwiększa złożoność tych zaburzeń oraz determinuje zmienność objawów i przebieg kliniczny [8, 9].

Obraz kliniczny TBI obejmuje szerokie spektrum objawów od krótkotrwałej utraty przytomności, przez długotrwałą śpiączkę do stanu wegetatywnego lub zgonu. Osiove objawy TBI: zaburzenia świadomości, dezorientacja lub następne deficyty poznawcze, zaburzenia zachowania lub afektu mogą być spowodowane bezpośrednio przez uraz mózgu, wynikać z zaburzeń autoregulacji przepływu i spadku perfuzji mózgu oraz z ich odoczonych następstw [10]. W zależności od konsekwencji odniesionego urazu wyróżnia się kilka etapów klinicznych, które są podstawą rozpoznania umiarkowanego lub ciężkiego urazu mózgu (tab. 1).

**Tabela 1. Fazy kliniczne pourazowego uszkodzenia mózgu**

<b>Faza 1.</b>	Utrata przytomności lub śpiączka, nie występuje w lekkich urazach czaszkowo-mózgowych.
<b>Faza 2.</b>	Okresowa dezorientacja, dysfunkcja pamięci oraz zaburzenia behawioralne (amnezja pourazowa).
<b>Faza 3.</b>	Ustępowanie wyjściowych zaburzeń motorycznych oraz poprawa funkcji poznawczych.
<b>Faza 4.</b>	Utrwalenie deficytu neurologicznego, kompensacja trwałego uszkodzenia.



**Ryc. 1.** Zróżnicowane mechanizmy uszkodzenia wtórnego po urazie czaszkowo-mózgowym.

Czas trwania poszczególnych etapów klinicznych zależy od odniesionego obrażenia i wynosi od poniżej doby do wielu dni lub tygodni po urazie. W umiarkowanych lub ciężkich TBI pierwsza faza jest wydłużona i obejmuje zróżnicowane ilościowe zaburzenia świadomości, m.in. śpiączkę, stupor, senność patologiczną. W ekstremalnych przypadkach okres ten może trwać wiele tygodni lub utrwalić się. Najczęściej występującymi objawami w fazie drugiej jest dezorientacja, majaczenie, zaburzenia behawioralne lub przedłużające się zaburzenia pamięci epizodycznej percepcyjnej wzrokowo-przestrzennej i słuchowo-werbalnej oraz niepamięć wsteczna obejmująca

nawet tygodnie lub miesiące poprzedzające uraz. Może to powodować pobudzenie psychoruchowe chorego (agitację) i stanowić zagrożenie dla samego pacjenta i/lub personelu medycznego [11]. Inne częste zaburzenia obejmują szereg deficytów poznawczych w tym: uwagi, koncentracji, fluencji słownej, aktywności werbalnej, sprawności intelektualnej oraz depresję i zaburzenia snu [12].

Ze względu na zróżnicowane rokowanie w TBI stosuje się różne modele predykcyjne i prognostyczne w oparciu o ciężkość stanu klinicznego przy przyjęciu lub wyjściową charakterystykę obrazu TK [13]. W tym celu zwykle

wykorzystuje się skalę kliniczną zaburzeń świadomości Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS), czas trwania zaburzeń świadomości i występowanie amnezji pourazowej [14]. Śmiertelność w grupie chorych ocenianych wyjściowo na GCS 6-7 pkt wynosi 50% i dochodzi do 90% wśród chorych z GCS 3 pkt. Stopień ciężkości doznanego urazu czaszkowo-mózgowego jest określany jako:

- uszkodzenie lekkie – w przypadku GCS  $\geq 13$  punktów, z krótkotrwałą utratą świadomości i/lub krótkotrwałą niepamięcią wsteczną,
- uszkodzenie umiarkowane – w przypadku GCS 9-12 punktów, z utratą świadomości do 24 h, niepamięcią wsteczną od 1 do 24 h,
- uszkodzenie ciężkie – przy GCS  $\leq 8$  punktów, z utratą świadomości powyżej 24 h, niepamięcią wsteczną trwającą dłużej niż 1 dzień [15]. W grupie pacjentów z uszkodzeniami ciężkimi 60% to osoby z obrażeniami wielonarządowymi, 25% z nich wymaga leczenia operacyjnego z powodu różnych obrażeń.

Skala Marshalla (lub komplementarna do niej nowsza skala Rotterdam) ułatwiają określenie rokowania na podstawie oceny zmian radiologicznych w jamie czaszki w badaniu TK, poprzez określenie możliwości kompensacyjnych mózgowia w zależności od rodzaju i wielkości zmian pourazowych oraz obrazu układu komorowego, zbiorników podstawy mózgu i stopnia przesunięcia struktury pośrodkowych (tab. 2) [16]. W skali Marshalla:

- I stopień – obejmuje brak widocznej patologii wewnątrzczaszkowej,
- II stopień (rozlany uraz mózgu) – rozpoznaje się, gdy przesunięcie linii środkowej wynosi od 0 do 5 mm, zbiorniki podstawy pozostają widoczne, brak jest zmian o dużej lub mieszanej gęstości  $>25 \text{ cm}^3$ ,
- III stopień (rozlany uraz mózgu z obrzękiem) – rozpoznaje się, gdy przesunięcie linii środkowej wynosi od 0 do 5 mm, zbiorniki podstawy są ściśnięte lub całkowicie zniszczone, brak jest zmian o dużej lub mieszanej gęstości  $>25 \text{ cm}^3$ ,
- IV stopień – rozpoznaje się, gdy przesunięcie linii środkowej wynosi  $>5 \text{ mm}$ , brak jest zmian o dużej lub mieszanej gęstości  $>25 \text{ cm}^3$ ,
- V stopień – rozpoznaje się w obecności zmiany pourazowej wywołującej efekt masy i wymagającej ewakuacji chirurgicznej,
- VI stopień – rozpoznaje się przy każdej zmianie pourazowej wywołującej efekt masy, o dużej lub mieszanej gęstości  $>25 \text{ cm}^3$ , nie ewakuowanej chirurgicznie.

Stopień III wiąże się z 34% śmiertelnością, w przypadku stopnia IV śmiertelność przekracza 50%.

**Tabela 2. Skala Rotterdam oceny urazów czaszkowo-mózgowych w badaniu tomografii komputerowej**

Zbiorniki podstawy mózgu	Przemieszczenie mózgu poza linię środkową	Krwotok nadtwardówkowy	Krwawienie wewnątrzkomorowe lub podpajęczynówkowe	Śmiertelność po 6 miesiącach
0: prawidłowe	0: nie występuje lub $\leq 5 \text{ mm}$	0: nie występuje	0: nie występuje	1: 0 % 2: 7 % 3: 16 % 4: 26 % 5: 53 % 6: 61 %
1: zaciśnięte	1: przemieszczenie $>5 \text{ mm}$	1: występuje	1: występuje	
2: niewidoczne				

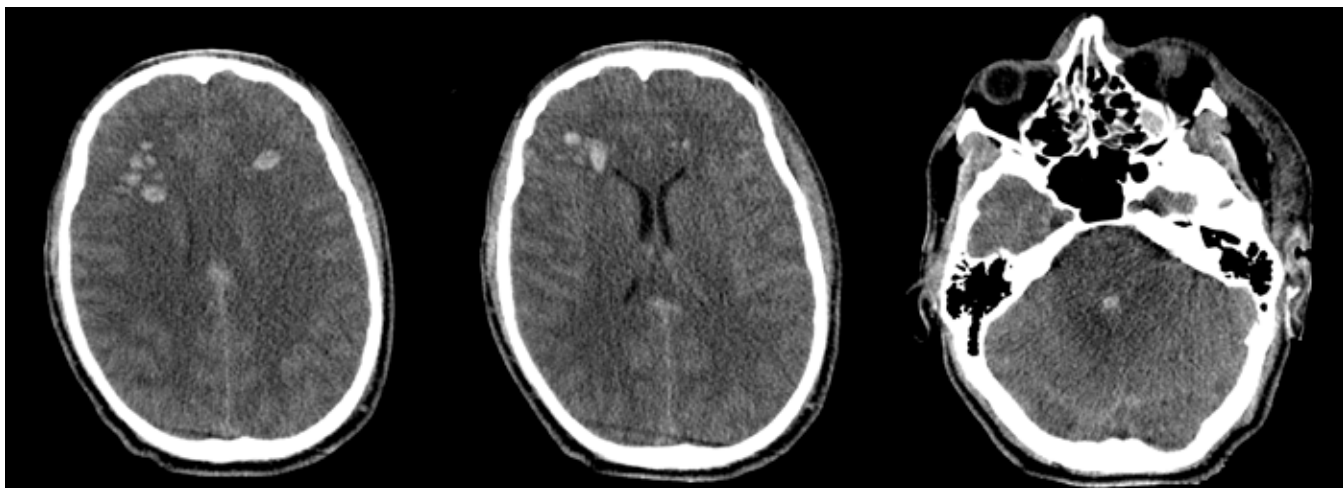
W ciągu ostatnich lat dokonał się znaczący postęp w zakresie strategii postępowania u chorych z TBI. Leczenie pierwotnych urazów skupia się przede wszystkim na zapobieganiu wtórnym uszkodzeniom i wystąpieniu powikłań. Pacjenci z urazami czaszkowo-mózgowymi wymagają kompleksowej opieki ze strony całego multidyscyplinarnego zespołu terapeutycznego. Chorzy z ciężkim TBI, w śpiączce (GCS  $\leq 8$  pkt.) oraz kwalifikujący się do wykonania pilnej kraniotomii, z powodu krwawienia wewnątrzczaszkowego powodującego efekt masy, są zwykle przyjmowani na oddziały intensywnej terapii przynależne do wyspecjalizowanych ośrodków neurochirurgicznych.

### Następstwa TBI

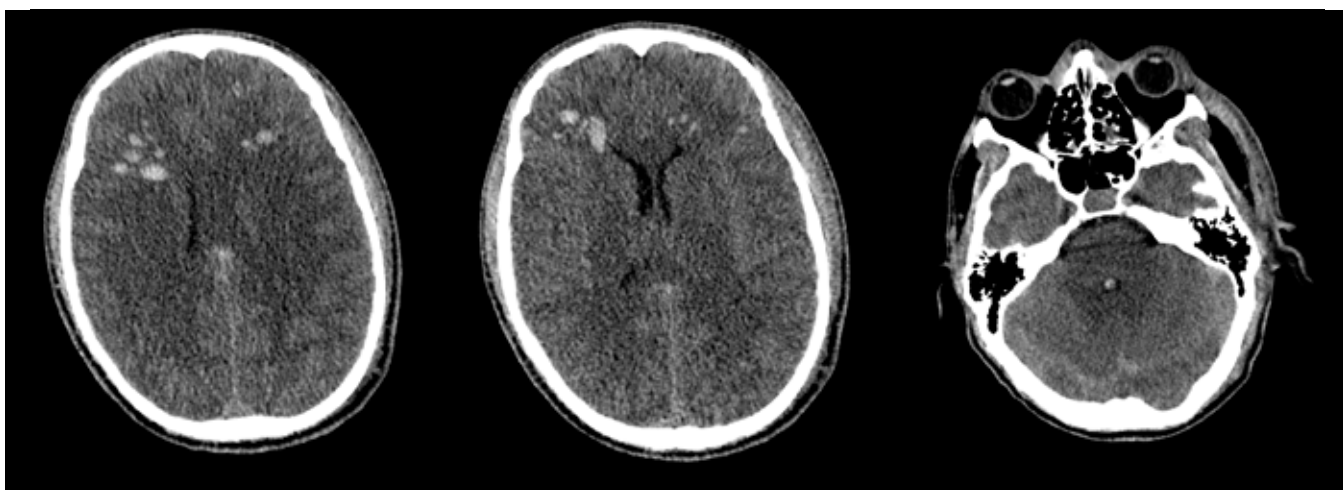
Poprawa jakości opieki w okresie ostrym i zwiększenie przeżywalności spowodowało, że wielu chorych z poważnymi uszkodzeniami OUN wymaga długotrwałego interdyscyplinarnego leczenia i przede wszystkim wielokierunkowej rehabilitacji. Przewlekłe następstwa TBI obejmują m.in.: napady drgawkowe (często po umiarkowanym lub ciężkim TBI), wodogłowie, zakrzepicę żył głębokich (częstość występowania sięga 54%), spastyczność kończyn, dysfagię, zaburzenia zwieraczy, nieprawidłowości chodu oraz przewlekłą encefalopatię pourazową ze zróżnicowanymi zaburzeniami funkcji poznawczych. W pierwszym roku po TBI chorzy częściej umierają z powodu padaczki, posocznicy, zapalenia płuc, chorób układu pokarmowego niż inne osoby w podobnym wieku, podobnej płci i rasy [17].

Napady padaczkowe mają zwykle morfologię ogniskowych lub uogólnionych napadów drgawkowych, rzadko występują tylko zaburzenia świadomości. Częstość występowania padaczki pourazowej waha się w granicach 5-19%. Czynniki ryzyka obejmują przewlekły alkoholizm, podeszły wiek w chwili urazu i padaczkę w wywiadzie. Jeśli u pacjenta z TBI wystąpił napad drgawkowy, to prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego wynosi ponad 50%. W tej grupie chorych częściej występuje wewnątrzszpitalne zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostre uszkodzenie nerek i zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Chorzy z napadami drgawkowymi uzyskują zwykle gorsze wyniki leczenia szpitalnego, z wyższym odsetkiem skierowań do placówek opiekuńczych [18].

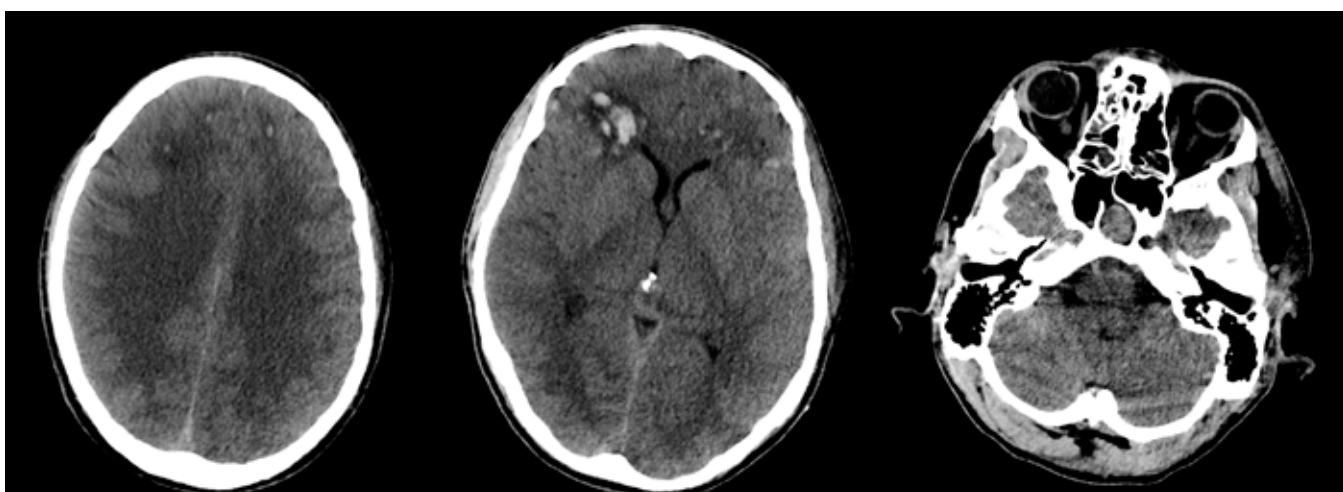
Agresja pourazowa jest częstym zjawiskiem po TBI i występuje u około 25% pacjentów. Czynniki ryzyka są depresja i młody wiek w chwili urazu. Przyczyny zach-



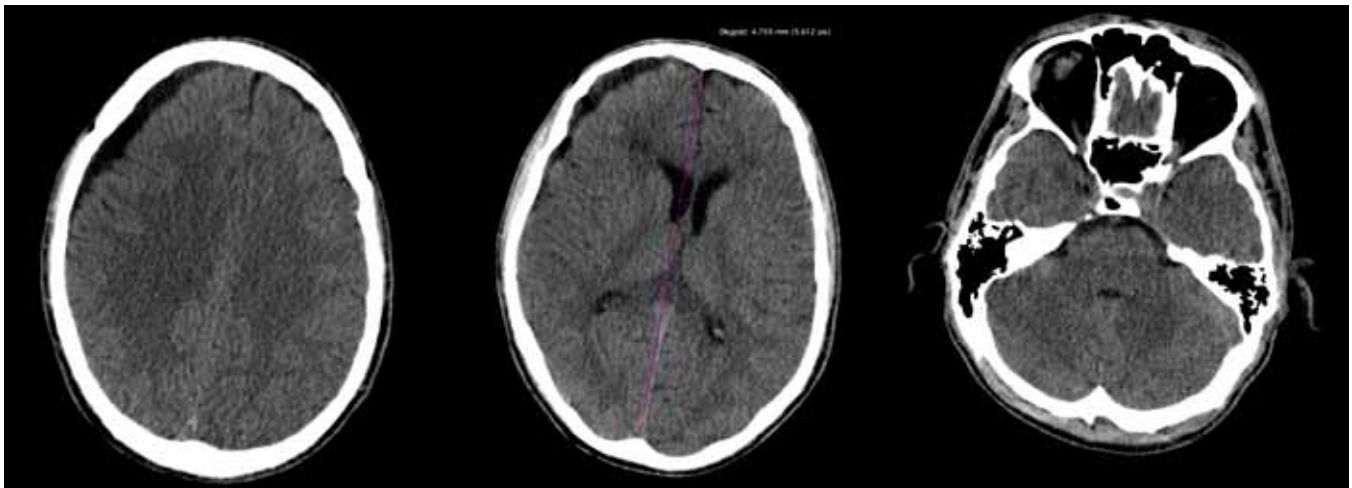
**Ryc. 2.** Wyjściowy obraz TK przy przyjęciu do szpitala przedstawia liczne ogniska krwotoczne płatów czołowych, ślad krwi wzdłuż namiotu mózdzku, obrzęk mózgowia, zredukowaną przymózgową rezerwę płynową i zniesienie/zaciśnięcie bruzd, cechy zwężenia komór bocznych, zwężenie zbiorników podstawy mózgu oraz krwawienie do komory IV.



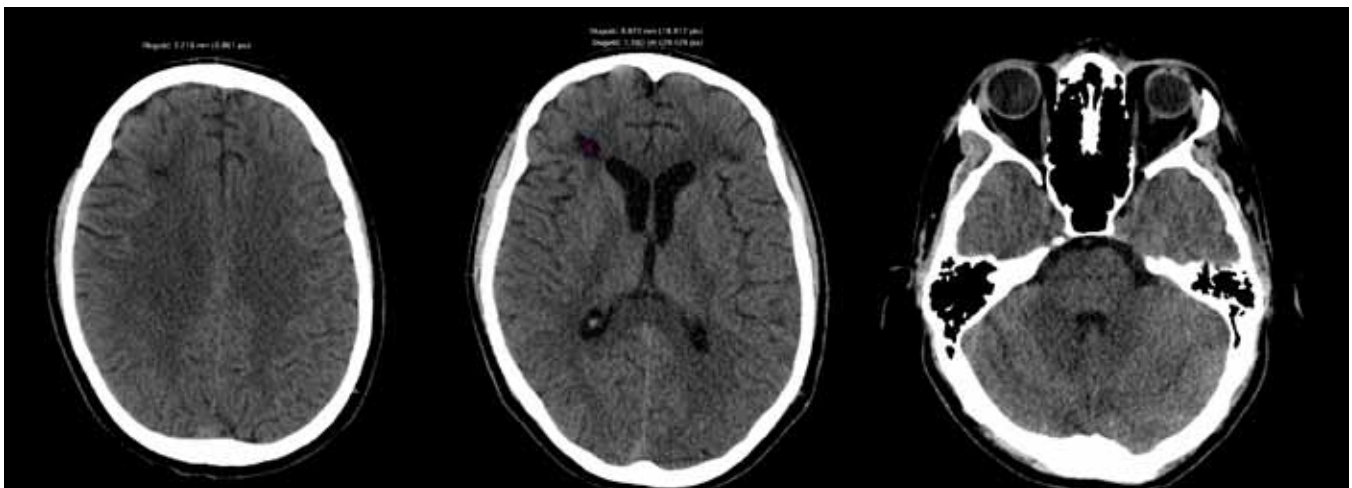
**Ryc. 3.** Kontrolny obraz TK mózgu po 24 godzinach od urazu przedstawia ogniska ukrwotocznych stłuczeń płatów czołowych i skroniowych, obecność krwi w komorze IV, wzdłuż namiotu mózdzku, cechy obrzęku mózgu z redukcją bruzd i przymózgowej przestrzeni płynowej oraz obrzęku obu półkul mózdzku ze zwężeniem komór bocznych, zwężenie zbiorników podstawy mózgu oraz krwawienie do komory IV.



**Ryc. 4.** Kontrolny obraz TK mózgu po 3 dniach od urazu przedstawia ogniska ukrwotocznych stłuczeń płatów czołowych i skroniowych z cechami malacji tkanki mózgowej w miejscach ukrwotoczenia. Cechy obrzęku mózgu z redukcją bruzd i przymózgowej przestrzeni płynowej. Regresja zwężenia komór bocznych i zbiorników podstawy. Nie stwierdza się obecności krwi w komorze IV.



**Ryc. 5.** Kontrolny obraz TK mózgu po 30 dniach od urazu przedstawia obecność wodniaka wzdłuż prawego płata czołowego z przesunięciem struktur pośrodkowych 4,7 mm na stronę lewą, regresję obrzęku mózgowia z pojawieniem się bruzd oraz wyraźnym zaznaczeniem zbiorników podstawy. Układ komorowy prawidłowej szerokości. Nie stwierdza się obecności krwi w komorze IV.



**Ryc. 6.** Kontrolny obraz TK mózgu przy wypisie ze szpitala przedstawia obecność śladowego wodniaka wzdłuż prawego płata czołowego (grubość 3,2 mm), bez przesunięcia struktur pośrodkowych mózgowia, prawidłową szerokość bruzd i przymózgowych przestrzeni płynowych oraz zbiorników podstawy. Jama malacyjna po ognisku krwotocznym w prawym płacie czołowym. Układ komorowy granicznej szerokości (rogi przednie komór bocznych = 6-7 mm), prawidłowa komora IV oraz prawidłowe zbiorniki podstawy.

wań agresywnych mogą być związane z odczuwanym przez chorego bólem, obniżoną zdolnością komunikowania się, bezsennością, infekcją, zaburzeniami równowagi elektrolitowej, działaniami niepożądanymi leków lub z endogennymi zaburzeniami psychotycznymi [19]. Do zespołu przewlekłych objawów TBI zalicza się również pogorszenie funkcji poznawczych, cerebriestenię pourazową: depresję, zaburzenia lękowe, dysregulację ekspresji emocjonalnej, bezsenność, pourazowe bóle głowy (najczęściej o charakterze napięciowym) oraz nadużywanie substancji psychoaktywnych lub leków przeciwbólowych. Do rozwinięcia tych przewlekłych objawów może dochodzić także u chorych, którzy doznali tylko niewielkiego urazu. W badaniu przeprowadzonym przez Krausa i wsp. obejmującym 235 pacjentów, najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami po 6 miesiącach od łagodnego TBI były: zmęczenie (43%), osłabienie (43%), zaburzenia pamięci (40%), ból (36%) i zawroty głowy (34%) [20]. W innym badaniu na podobnej grupie stwierdzono, że pod koniec 6-miesięcznego okresu obserwacji około 83% pacjentów zgłaszało co najmniej jedną dolegliwość fizyczną

[21]. Długoterminowe obserwacje wykazały również, że przebyty TBI jest czynnikiem ryzyka chorób neurodegeneracyjnych np. stwardnienia zanikowego bocznego, choroby Alzheimera, choroby Parkinsona, prawdopodobnie wskutek indukcji stanu zapalnego i/lub akumulacji w mózgu patologicznych agregatów białkowych, w tym amyloidu beta [22, 23]. Długotrwałe upośledzenie sprawności fizycznej, poznawczej i behawioralnej ograniczają także reintegrację pacjenta ze społeczeństwem i jego powrót do pracy.

#### Leczenie farmakologiczne TBI

Poza leczeniem neurochirurgicznym obecnie rutynowo stosowane jest leczenie farmakologiczne chorych po TBI, które polega głównie na terapii wspomagającej, ukierunkowanej na zapobieganie, wczesne wykrywanie i leczenie wtórnych uszkodzeń. Ograniczeniem skuteczności tej terapii są różnorodne mechanizmy patologiczne i patogenetyczne, do których dochodzi wskutek urazu [24]. Z tego powodu wciąż poszukuje się nowych, efek-

tywniejszych metod leczenia farmakologicznego TBI w fazie ostrej oraz redukujących ryzyko odległych powikłań, zwłaszcza u chorych z dominującymi zaburzeniami świadomości [25].

Pomimo obiecujących wyników badań przedklinicznych i prób leczenia nefarmakologicznego (np. hipotermią) oraz farmakologicznego (m.in. blokerami kanału wapniowego, kortykosteroidami, antagonistami receptora N-metylo-D-asparagianu, antyoksydantami, siarczanem magnezu, komórkami macierzystymi) o zakładanym zróżnicowanym efekcie neuroprotektynym, dotychczas nie udowodniono w sposób jednoznaczny ich skuteczności lub bezpieczeństwa w dużych badaniach klinicznych i nie są one rutynowo rekomendowane po TBI u ludzi [26, 27]. Przyczyny tego stanu są złożone i obejmują:

- ograniczone mechanizmy działania – np. w modelach zwierzęcych wykazano, że leki o pojedynczym punkcie uchwytu prawdopodobnie nie wywierają istotnego działania zarówno w fazie neuroprotekcji, jak i neurorehabilitacji,
- błędy metodologiczne związane z projektowaniem i planowaniem badań – np. zbyt niska dawka leku, brak grupy kontrolnej lub nieadekwatna liczebność próby, heterogeniczność populacji oraz brak standaryzowanego programu rehabilitacji i uwzględnienia wpływu chorób przewlekłych,
- zbyt mało czułe metody oceny stanu chorych nie oddające istotnych klinicznie zaburzeń funkcjonalnych lub zróżnicowane punkty końcowe i czas trwania obserwacji klinicznej [28].

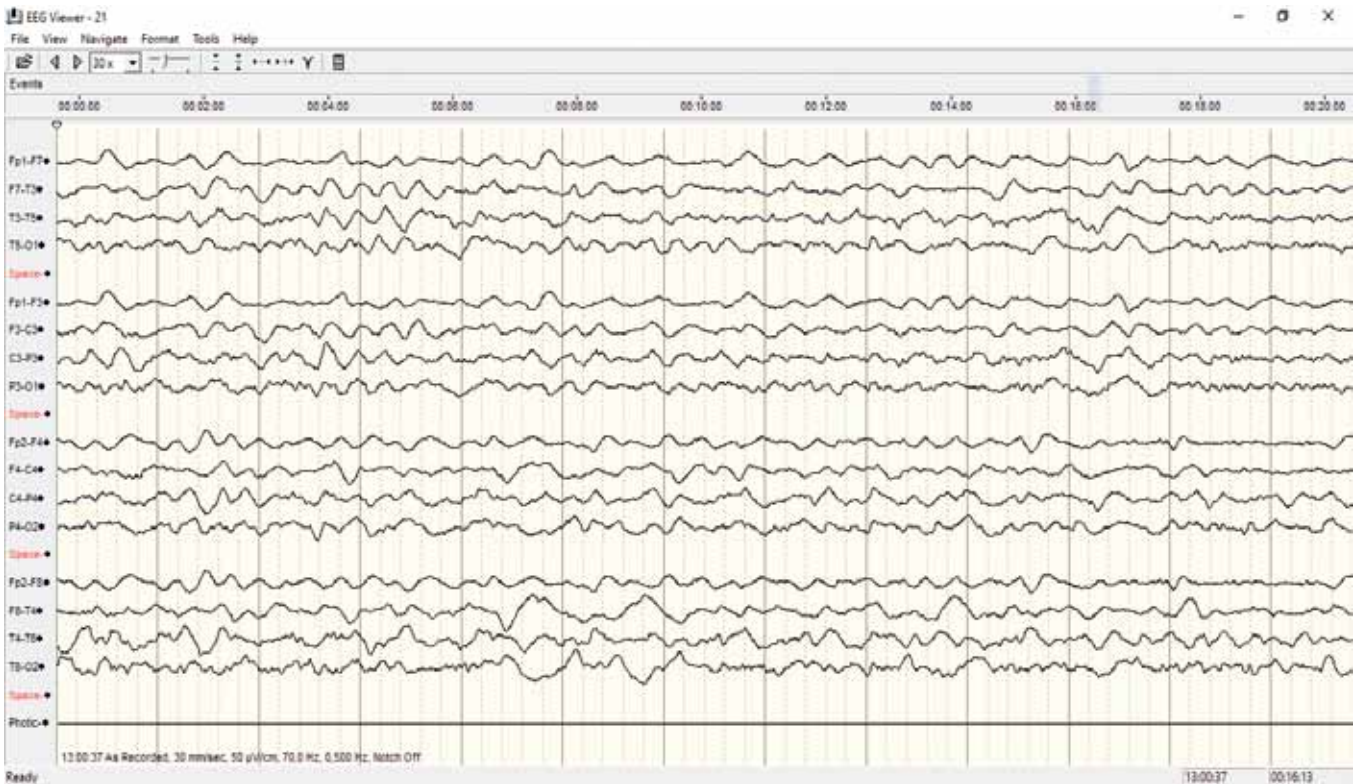
Jednym z wyzwań dla nowoczesnych strategii neuroprotektynych w ostatnich latach stało się zatem zidentyfikowanie i ukierunkowanie leczenia na specyficzne mechanizmy zaangażowane w złożoną kaskadę wtórnego uszkodzenia. Najnowsze interwencje są ukierunkowane m.in. na mechanizmy neuroplastyczności obejmujące złożone procesy reorganizacji neuronów, w tym formowanie i aktywację nieaktywnych synaps, wzrost dendrytów, aksonów, rekrutację nowych ścieżek anatomicznych o funkcjach podobnych do uszkodzonych. Zgromadzone dotychczas dane z badań przedklinicznych wskazują, że mózgi ssaków posiadają zdolność do strukturalnej i funkcjonalnej plastyczności oraz częściowej regeneracji, które mogą wpływać korzystnie na powrót utraconych funkcji po urazie i które można stymulować farmakologicznie. W tych procesach zaangażowane są zróżnicowane mechanizmy obejmujące promowanie angio-, neuro-, oligodendro- i aksonogenezy, co w efekcie wpływa korzystnie na stan neurologiczny po TBI [29]. Potwierdzenie optymalnego sposobu postępowania farmakologicznego w TBI u ludzi nie jest jednak w pełni ustalone – istnieje potrzeba prowadzenia dalszych obserwacji i badań klinicznych, a także zindywidualizowanego postępowania.

### Opis przypadku

21-letni mężczyzna, kierowca auta osobowego, został przetransportowany do SOR WIM przez Lotnicze Pogotowie Ratunkowe z powodu obrażeń wielonarządowych odniesionych wskutek wypadku komunikacyjnego: zderzenia czołowego dwóch samochodów osobowych z kilkukrotnym dachowaniem, w trakcie którego mężczyzna wypadł na zewnątrz pojazdu. Na miejscu zdarzenia był

nieprzytomny. Oceniony przez Zespół Pogotowia Ratunkowego na GCS 6 pkt., niewydolny oddechowo, wymagał wdrożenia wentylacji mechanicznej przez konikotomię z powodu obrażeń twarzoczaszki uniemożliwiających intubację. Był stabilny krążeniowo. Po przyjęciu do SOR WIM wykonano TK w protokole trauma-scan, uwidaczniając liczne ogniska krwotoczne płatów czołowych, ciemieniowych, krwawienie do komory IV, cechy obrzęku mózgowia, zredukowaną przymózgową rezerwę płynową, cechy zwężenia komór bocznych oraz zwężenie zbiorników podstawy mózgu (2 pkt. w skali Rotterdam, III stopień w skali Marshalla), liczne złamania kości twarzoczaszki, dyskretne cechy stłuczenia płuc (ryc. 2). Nie wykazano uszkodzenia kręgosłupa w odcinkach C-LS oraz innych narządów wewnętrznych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy powierzchownego urazu kończyn, barków i bioder. W SOR został wprowadzony w śpiączkę farmakologiczną, był konsultowany przez chirurga twarzowo-szczękowego i neurochirurga, którzy nie stwierdzili wskazań do interwencji zabiegowej. Z wywiadu uzyskanego od rodziny chorego wynikało, że dotychczas był zdrowy i nie leczył się przewlekle. Przyjęty na Oddział Intensywnej Terapii, gdzie utrzymano wentylację mechaniczną i rozpoczęto intensywną terapię obejmującą m.in. antybiotykoterapię, leczenie wspomagające, żywieniowe oraz rehabilitację. W kontrolnym TK mózgu po 24 h i w 3. dobie od urazu uwidoczniło liczne ogniska ukrwotoczniowych stłuczeń mózgu, obecność krwi w komorze III i IV, cechy obrzęku mózgu (ryc. 3, 4). Nie wymagał interwencji neurochirurgicznej. W 8 dobie hospitalizacji zakończono wentylację mechaniczną – na dalszym etapie leczenia chory oddychał samodzielnie i wydolnie przez tracheostomię. Pomimo stabilizacji czynności życiowych w trakcie pobytu na OIT chory pozostawał stale nieprzytomny (GCS 6-7 pkt.), okresowo znacząco pobudzony ruchowo, wymagający stosowania leków sedatywnych.

W 19. dobie pobytu pacjenta przekazano do Kliniki Neurologii WIM w celu dalszego leczenia. Przy przyjęciu: w stanie ogólnym ciężkim, nieprzytomny (GCS 7 pkt.: otwieranie oczu 1 pkt., kontakt słowny 2 pkt., odpowiedź motoryczna 4 pkt.), źrenice P=L z zachowaną reakcją, zespół piramidowy obustronny ze spastycznym głębokim niedowładem czterokończynowym (MRC 1/5). W trakcie hospitalizacji wystąpiły liczne incydenty napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych do toniczno-klonicznych, opornych na początkowo stosowane leczenie przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, lewetyracetam, fenytoina, topiramát). W wyjściowym badaniu EEG: zapis nieprawidłowy z zarejestrowanym napadem kliniczno-elektrograficznym w lewej okolicy skroniowej ze znacznym uogólnionym zwolnieniem czynności podstawowej i pojedynczymi falami ostrymi uogólnionymi nad lewą i prawą półkulą (ryc. 7a). Zadowolającą kontrolę napadów padaczkowych i poprawę zapisu EEG uzyskano dopiero po zastosowaniu wysokich dawek leków przeciwpadaczkowych (kwas walproinowy w dawce adekwatnej do uzyskania stężenia w górnym przedziale terapeutycznym, lewetyracetam 2 g/dobę, topiramát 0,8 g/dobę). W kontrolnym badaniu TK głowy stwierdzono regresję ognisk krwotocznych, ale wciąż utrzymujący się obrzęk mózgu (ryc. 5). Pomimo dobrego wyrównania parametrów życiowych i elektrolitowych, niewystępowania cech infekcji, prowadzonego leczenia



**Ryc. 7.** Zapis EEG. A) wyjściowy – widoczny brak zróżnicowania przestrzennego i uogólnione zwolnienie do fal delta i theta czynności podstawowej, B) w trakcie leczenia cerebrolizyną – poprawa zapisu z obecną czynnością podstawową zróżnicowaną przestrzennie, z obecnością fal alfa w tylnych okolicach i zwolnieniem głównie w okolicach czołowych.

farmakologicznego (przeciwbólowego, anksjolitycznego), żywieniowego i rehabilitacji stan chorego poprawił się nieznacznie – chory pozostawał w stanie minimalnej świadomości (GCS 10 pkt.), bez reakcji na bodźce werbalne, okresowo śledził wzrokiem, lokalizował bodźce bólowe, utrzymywał się głęboki niedowład czterokończynowy. Często dochodziło do pobudzenia psychoru-

chowego z dominującym niepokojem ruchowym (pomimo zapewnienia komfortu fizycznego i ograniczenia narażenia na bodźce zewnętrzne).

W 5. tygodniu hospitalizacji podjęto decyzję o włączeniu cerebrolizyny (*Cerebrolysin*) w dawce dobowej 30 ml podawanej przez kolejnych 28 dni w 1-godzinnych wle-

wach dożylnych (lek podawano w 250 ml 0,9% NaCl). Po kilku dniach leczenia zaobserwowano poprawę stanu klinicznego ze zmniejszeniem zaburzeń świadomości (GCS 14 pkt.) i częstotliwości incydentów pobudzenia ruchowego, niedowładu kończyn. Podjęto próby sadzania na łóżku, jednak chory nie utrzymywał samodzielnie pozycji siedzącej, pozostawał zależny od osób trzecich. Ponadto udało się zredukować dawki leków przeciwpadaczkowych. Dalszej poprawie uległ zapis EEG (ryc. 7b). Chory zaczął reagować na głos i okresowo spełniać proste polecenia, wydłużył się także czas fiksacji wzrokowej. Możliwe było zwiększenie częstotliwości stymulacji sensorycznej wielomodalnej. Chory podtrzymywał kontakt emocjonalny. W obrazie klinicznym dominowały jednak cechy zespołu czołowego.

W 7. tygodniu od odniesionego urazu pacjent został przeniesiony do Kliniki Rehabilitacji CSK MON WIM, gdzie kontynuowano leczenie cerebrolizyną oraz prowadzono intensywną rehabilitację przyłóżkową, a następnie prowadzono rehabilitację na sali ćwiczeń. Początkowo na poziomie uczestnictwa chory pozostawał bez kontaktu słownego, utrzymywał się głęboki niedowład kurczowy kończyn, wymagał pomocy przy większości czynności dnia codziennego, w tym przy samoobsłudze, codziennej toalecie i zmianie pozycji. W trakcie kolejnych 2 tygodni leczenia i intensywnej rehabilitacji (realizowanej rano i w godzinach popołudniowych) obejmującej zajęcia z neuropsychologiem, neurologopedą, terapeutą zajęciowym, uzyskano poprawę stanu chorego. Poprawie uległ również kontakt słowno-logiczny, chociaż pacjent nadal nie był zorientowany co do czasu i przestrzeni. Zmniejszył się niedowład kończyn (MRC 3). Na poziomie aktywności pacjent potrafił samodzielnie zmieniać pozycję w łóżku, utrzymać pozycję siedzącą oraz wykonać transfer na wózek i z powrotem do łóżka z pomocą osoby trzeciej. W kontrolnej TK nastąpiła dalsza poprawa obrazu radiologicznego (ryc. 6). Po łącznie 2 miesiącach rehabilitacji chory został wypisany do domu w dobrym kontakcie słowno-logicznym, zorientowany do miejsca i przestrzeni, z niepamięcią wsteczną obejmującą okres sprzed wypadku, z utrzymującym się dyskretnym zespołem czołowym z obniżonym krytycyzmem i wielomównością oraz dyskretnym niedowładem kończyn. Samodzielny w obrębie sali, większość czynności dnia codziennego, w tym korzystanie z toalety, wykonuje samodzielnie.

## Omówienie

W Polsce prawie 3 miliony osób rocznie jest poszkodowanych w różnego rodzaju wypadkach, z czego ponad 384 tys. wymaga hospitalizacji, a 192 tys. doznaje uszczerbku na zdrowiu powodującego niepełnosprawność. Przedstawiony przypadek pacjenta po ciężkim TBI wskazuje na korzystny efekt terapeutyczny uzyskany dzięki łączonej terapii cerebrolizyną ze standardowym leczeniem oraz intensywną rehabilitacją.

Cerebrolizyna jest mieszaniną neuropeptydów i wolnych aminokwasów o małej masie cząsteczkowej (<10 kDa), pozbawioną właściwości antygenowych o wykazanym na modelach przedklinicznych oraz obserwacjach klinicznych wielokierunkowym i korzystnym działaniu w TBI oraz w innych jednostkach chorobowych przebiegających z ostrym lub przewlekłym uszkodzeniem mózgu,

m.in. w udarze mózgu oraz otępieniach naczyniopochodnym i alzheimerowskim [30]. Działanie cerebrolizyny jest oparte na zróżnicowanych mechanizmach cytoprotekcji, neuroregeneracji oraz plastyczności neuronalnej i synaptycznej. Czynniki neurotroficzne zawarte w cerebrolizynie (m.in. mózgowy [BDNF] i rzęskowy czynnik neurotroficzny [CNTF], czynnik wzrostu nerwów [NGF], oreksyny, enkefaliny) penetrują przez barierę krew-mózg, inicjują wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy Shh, prowadzą do aktywacji białek transkrypcyjnych, ekspresji endogennych neurotrofin i hamowania procesów ekscytotoksyczności oraz stresu oksydacyjnego [31].

Cerebrolizyna stabilizuje barierę krew-mózg, mikrokrążenie, zmniejsza ryzyko obrzęku mózgu i martwicy niedokrwiennej, wpływa korzystnie na funkcje mikrogleju i hamuje powstawanie związków neurotoksycznych, w tym wolnych rodników [32, 33]. Na modelach przedklinicznych TBI wykazano, że stymuluje endogenne procesy naprawcze oraz wykazuje efekt cytoprotekcyjny poprzez zaangażowanie w transmisję glutaminergiczną, GABA-ergiczną i cholinergiczną [34]. Ten multimodalny mechanizm działania oraz wpływ na szereg składników kaskady patologicznej jest korzystny zarówno w TBI, jak i chorobach naczyniowych OUN i neurodegeneracyjnych. Cerebrolizyna jest aktualnie rekomendowana przez liczne towarzystwa naukowe (m.in. Sekcję Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Europejską Akademię Neurologii i Europejską Federację Neurorehabilitacji, Niemieckie Towarzystwo Neurorehabilitacji) w leczeniu wspomagającym wczesną rehabilitację poudarową, zwłaszcza u chorych z umiarkowanym lub ciężkim udarem [35, 36]. Wykazuje istotny wpływ na poprawę funkcji poznawczych u chorych z otępieniem oraz niezależnie od wskazań – bardzo dobry profil bezpieczeństwa w szerokich dawkach między 10-50 ml/dobę [37, 38].

Skuteczność kliniczna terapii cerebrolizyną w TBI była przedmiotem kilku badań, do których włączano chorych w różnym stanie neurologicznym, różnym czasie od odniesionego urazu oraz w których stosowano zróżnicowane dawki leku (10-50 ml/dobę) i długość terapii (5-30 dni) [39]. Największe dotychczas, retrospektywne badanie kohortowe na grupie 615 chorych, wykazało poprawę stanu świadomości oraz stanu funkcjonalnego (odpowiednio na podstawie skali *Glasgow Outcome Score* GOS i zmodyfikowanej skali Rankina) w porównaniu do grupy kontrolnej [40]. W innym badaniu retrospektywnym, na grupie 129 chorych po ciężkim TBI, stwierdzono korzystny wpływ leczenia dawką 10 ml/dobę przez 30 dni na poprawę stanu funkcjonalnego po 3 i 6 miesiącach [41]. W metaanalizie 8 badań o różnej metodologii wykazano, że chorzy leczeni cerebrolizyną (n=112) uzyskiwali korzystny wynik w skali GOS trzykrotnie częściej niż osoby z grupy kontrolnej (iloraz szans, OR 3,01; 95% CI 1,7-5,1; p = 0,003) oraz że prawdopodobieństwo poprawy funkcji poznawczych było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (OR 3,4; 95%CI 1,8-5,2; p < 0,001) [42]. Przeżycie pacjentów leczonych cerebrolizyną nie różniło się od przeżycia pacjentów z grupy kontrolnej.

Korzystne wyniki uzyskano w analizie obejmującej dwa prospektywne, randomizowane badania przeprowadzo-

ne pod kontrolą placebo u 185 chorych po umiarkowanym lub ciężkim TBI (GCS 6-12 pkt.) otrzymujących cerebrolizynę w dawce 50 ml/dobę przez 10 dni (z następowymi dwoma dodatkowymi cyklami leczenia 10 ml/dobę przez 10 dni) [43]. Badanie wykazało istotną statystycznie poprawę stanu neurologicznego, funkcji poznawczych oraz pamięci operacyjnej określanych za pomocą zróżnicowanych skal oceny (m.in. GCS, MMSE, skala Barthel, test Stroopa) w 30. i 90. dniu po urazie. Podobnie w przeglądzie systematycznym badań nad cerebrolizyną wykazano, na podstawie analizy efektów losowych, że podanie cerebrolizyny, jako uzupełnienia standardowej opieki, istotnie poprawiało stan funkcjonalny (w skali GOS) oraz w skali Rankina [44]. W interesującym badaniu przeprowadzonym na grupie 23 chorych z ukrwotoczonym stłuczeniem mózgu, nie wymagających kraniotomii, stwierdzono, że podanie cerebrolizyny w ciągu 24 godzin od TBI wiązało się z znaczącą poprawą funkcji poznawczych [45].

Ciekawą obserwacją kliniczną omawianego przez nas przypadku chorego było wykazanie poprawy w zapisie EEG po zastosowaniu cerebrolizyny. Podobne obserwacje wykazali Alvarez i wsp., którzy w otwartym badaniu z udziałem 20 pacjentów po TBI ze znaczącą niepełnosprawnością, w tym w stanie wegetatywnym, stwierdzili poprawę stanu klinicznego oraz zapisu EEG u chorych otrzymujących cerebrolizynę z istotnym zmniejszeniem nieprawidłowej wolnej czynności bioelektrycznej mózgu (fal *delta* i *theta*) oraz zwiększeniem aktywności fal *alfa* i *beta* [46]. Trwa randomizowane badanie nad oceną skuteczności stosowania „koktajlu” leków neuroprotektoryjnych o różnym mechanizmie działania u chorych z przedłużającymi się zaburzeniami świadomości po TBI z zastosowaniem cerebrolizyny i amantadyny [47]. W niedawno opublikowanym badaniu retrospektywnym wykazano, że taka łączona terapia może być skuteczniejsza niż leczenie w monoterapii [48].

## Wnioski

Stosowanie leków neuroprotektoryjnych, np. cerebrolizyny, budzi coraz większe nadzieje w leczeniu chorych z porazowym uszkodzeniem mózgu. Prezentowany przypadek pacjenta oraz dostępne dane z badań klinicznych wskazują, że dożylnie podawanie cerebrolizyny w połączeniu z intensywną rehabilitacją wiąże się z poprawą szans na powrót do sprawności funkcjonalnej po TBI. Istnieje jednak konieczność przeprowadzenia dalszych badań celem określenia optymalnego doboru chorych i schematu takiego leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Wojtyniak B, Stokwiszewski J, Goryński P, Zdrojewski T. Długość życia i umieralność ludności Polski. [w:] Wojtyniak B., Goryński P (red.) Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2016
2. Injuries in the European Union. Summary of injury statistics for the years 2008–2010 Issue 4 EuroSafe, 2013
3. Mapa Statystyk NFZ. Dostęp: 1 kwietnia 2022, <https://sga.waw.pl/web/mapNFZ/index.html?w=0&z=0&o=0&j=42&k=1&y1=2019&y2=2020>
4. Radek A, Radek M. Neurologia po Dyplomie, 01. Urazy czaszkowo-mózgowe, 2016

5. Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N, et al. Modulation of immune response by head injury. *Injury*, 2007; 38: 1392–1400
6. Loane DJ, Stoica BA, Faden AI. Neuroprotection for traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2015; 127: 343–66. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00022-2
7. Andriessen TM, Jacobs B, Vos PE. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *J Cell Mol Med*, 2010; 14: 2381–2392
8. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol*, 2015 Mar; 72 (3): 355–62. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558
9. Xiong Y, Zhang Y, Mahmood A, Chopp M. Investigational agents for treatment of traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015 Jun; 24 (6): 743–60. doi: 10.1517/13543784.2015.1021919
10. Liu W, Wang B, Wolfowitz R, et al. Perfusion deficits in patients with mild traumatic brain injury characterized by dynamic susceptibility contrast MRI. *NMR Biomed*, 2013 Jun; 26 (6): 651–63. doi: 10.1002/nbm.2910
11. Vakil E. The effect of moderate to severe traumatic brain injury (TBI) on different aspects of memory: a selective review. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2005 Nov; 27 (8): 977–1021. doi: 10.1080/13803390490919245
12. Arciniegas DB, Held K, Wagner P. Cognitive Impairment Following Traumatic Brain Injury. *Curr Treat Options Neurol*. 2002 Jan; 4(1): 43–57. doi: 10.1007/s11940-002-0004-6
13. Zarzycki A, Korzep Ł, Gogol P, Sobstyl M. Ocena stanu świadomości pacjenta po incydencie mózgowym w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (Oait). *Anestezjologia i Ratownictwo*, 2018; 12: 423–430
14. Malec JF, Brown AW, Leibson CL, et al. The Mayo Classification System for Traumatic Brain Injury Severity. *Journal of Neurotrauma*, 2007; 24 (9), 1417–1424. doi:10.1089/neu.2006.0245
15. Servadei F, Teasdale G, Merry G. Neurotraumatology Committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. *J Neurotrauma*, 2001; 18 (7): 657
16. Mata-Mbemba D, Mugikura S, Nakagawa A, et al. Early CT findings to predict early death in patients with traumatic brain injury: Marshall and Rotterdam CT scoring systems compared in the major academic tertiary care hospital in northeastern Japan. *Acad Radiol*, 2014; 21: 605–611
17. of death following 1 year postinjury among individuals with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, 2006 Jan-Feb; 21 (1): 22–33
18. Bushnik T, Englander J, Duong T. Medical and social issues related to posttraumatic seizures in persons with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, 2004 Jul-Aug; 19 (4): 296–304
19. Baguley IJ, Cooper J, Felmingham K. Aggressive behavior following traumatic brain injury: how common is common?. *J Head Trauma Rehabil*, 2006 Jan-Feb; 21 (1): 45–56
20. Kraus J, Schaffer K, Ayers K, et al. Physical complaints, medical service use, and social and employment changes following mild traumatic brain injury: a 6-month longitudinal study. *J Head Trauma Rehabil*, 2005 May-Jun; 20 (3): 239–56
21. Malojcic B, Mubrin Z, Coric B, et al. Consequences of mild traumatic brain injury on information processing assessed with attention and short-term memory tasks. *J Neurotrauma*, 2008; 25 (1): 30–7
22. DeKosky ST, Blennow K, Ikonomic MD, Gandy S. Acute

- and chronic traumatic encephalopathies: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol*, 2013; 9 (4): 192-200. doi:10.1038/nrneurol.2013.36
23. Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology*, 2012; 79: 1970-1974
  24. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci*, 2013; 14 (2): 128-42
  25. Ghiam MK, Patel SD, Hoffer A, Selman WR, Hoffer BJ, Hoffer ME. Drug Repurposing in the Treatment of Traumatic Brain Injury. *Front Neurosci*, 2021 Mar 23; 15: 635483. doi: 10.3389/fnins.2021.635483
  26. Lu J, Gary KW, Neimeier JP, et al. Randomized controlled trials in adult traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2012; 26 (13-14): 1523-48
  27. Chen H, Wu F, Yang, P. et al. A meta-analysis of the effects of therapeutic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury. *Crit Care* 23, 396 (2019), <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2667-3>
  28. Smith DH, Kochanek PM, Rosi S, et al. Roadmap for Advancing Pre-Clinical Science in Traumatic Brain Injury *Journal of Neurotrauma*, 2021; 3204-3221. <http://doi.org/10.1089/neu.2021.0094>
  29. Xiong Y, Zhang Y, Mahmood A, Chopp M. Investigational agents for treatment of traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015 Jun; 24 (6): 743-60. doi: 10.1517/13543784.2015.1021919
  30. Chen H, Tung YC, Li B, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiol Aging*, 2007 Aug; 28 (8): 1148-62. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.036
  31. Zhang L, Chopp M, Meier DH, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke*, 2013; 44 (7): 1965-1972
  32. Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell Mol Med*, 2012;16 (12): 2861-2871. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x>
  33. Riley C, Hutter-Paier B, Windisch M, Doppler E, Moessler H, Wronski R. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. *J Neural Transm*, 2006; 113 (1): 103-110. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0302-8>
  34. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc)*, 2012; 48 (Suppl. A): 3-24. [https://doi.org/10.1358/dot.2012.48 \(Suppl.A\).1739716](https://doi.org/10.1358/dot.2012.48 (Suppl.A).1739716)
  35. Błażejewska-Hyżorek B. et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*; 2019, tom 15, suplement A
  36. Beghi E, Binder H, Birle C, et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*, 2021 Sep; 28 (9): 2831-2845. doi: 10.1111/ene.14936
  37. Gauthier S, Proaño JV, Jia J, et al. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015; 39 (5-6): 332-347, doi: 10.1159/000377672
  38. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*, 2018; 39 (4): 629-640. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0>
  39. Ghaffarpassand F, Torabi S, Rasti A, et al. Effects of cerebrolysin functional outcome of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019; 15: 127-135. <https://doi.org/10.2147/NDT.S186865>
  40. Muresanu DF, Ciurea AV, Gorgan RM, et al. A retrospective, multi-center cohort study evaluating the severity-related effects of cerebrolysin treatment on clinical outcomes in traumatic brain injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015; 14 (5): 587- 599 doi: 10.2174/1871527314666150430162531
  41. Khalili H, Niakan A, Ghaffarpassand F. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017 Jan; 152: 34-38. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.11.011
  42. El Sayed I, Zaki A, Fayed AM, Shehata GM, Abdelmonem S. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurgical Review*, 2018 Apr; 41 (2): 427-438. doi: 10.1007/s10143-016-0775-y
  43. Vester JC, Buzoianu AD, Florian SI, et al. Cerebrolysin after moderate to severe traumatic brain injury: prospective meta-analysis of the CAPTAIN trial series. *NeuroSci*, 2021 Nov; 42 (11): 4531-4541. doi: 10.1007/s10072-020-04974-6
  44. Ghaffarpassand F, Torabi S, Rasti A, et al. Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018 Dec 27; 15: 127-135. doi: 10.2147/NDT.S186865
  45. Chen CC, Wei ST, Tsaia SC, Chen XX, Cho DY. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Neurosurg*, 2013 Dec; 27 (6): 803-7. doi: 10.3109/02688697.2013.793287
  46. Alvarez XA, Sampedro C, Perez P et al. Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: an exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2003; 18: 271-278
  47. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427241> ClinicalTrials.gov, NCT04427241. Dostęp 4 kwietnia 2022
  48. Lee S, Lee HH, Lee Y, Lee J. Additive effect of cerebrolysin and amantadine on disorders of consciousness secondary to acquired brain injury: A retrospective case-control study. *J Rehabil Med*, 2020 Feb 27; 52 (2): jrm00025. doi: 10.2340/16501977-2654



## POURAZOWA PRZEPUKLINA PRZEAPONOWA - DIAGNOSTYKA, LECZENIE

Post-traumatic diaphragmatic hernia  
- diagnosis and treatment



Justyna Pyrko<sup>1</sup>, Arkadiusz Chmieliński<sup>1</sup>, Andrzej Kwiatkowski<sup>1</sup>, Artur Maliborski<sup>2</sup>

1. Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Metabolicznej i Torakochirurgii CSK MON WIM, Polska
2. Zakład Radiologii Lekarskiej CSK MON WIM, Polska

**Streszczenie:** Artykuł podejmuje problem zaopatrzenia pourazowej przepukliny przeponowej, która wystąpiła u 56-letniej pacjentki po urazie wielonarządowym. Nie istnieje wypracowany standard postępowania w sytuacji wystąpienia szerokiego ubytku przepony. Zgodnie z obowiązującą wiedzą medyczną obecność przepukliny przeponowej z towarzyszącymi objawami klinicznymi stanowi wskazanie do interwencji chirurgicznej. Nie budzi wątpliwości konieczność natychmiastowej operacji w przypadku potwierdzenia krwotoku, niedrożności lub innych wskazań pilnych. Natomiast odroczenie operacji u części chorych może przynieść znaczące korzyści. Przedoperacyjne leczenie żywieniowe, wyrównanie metaboliczne i wodno-elektrolitowe oraz opracowanie strategii postępowania chirurgicznego obniżają ryzyko powikłań i śmiertelności chorych.

**Abstract:** The article deals with the problem of treatment of post-traumatic diaphragmatic hernia in a 56 year-old female. There is no developed standard of conduct in case of a massive loss of the diaphragm. According to current medical knowledge clinical symptoms of diaphragmatic hernia are an indication for surgical treatment. Immediate surgery does not raise any doubts in case of haemorrhage, bowel obstruction or other urgent indications. However, some patients may benefit from postponement of surgical treatment. Nutritional treatment, metabolic and water-electrolyte management as well as developing of a surgical strategy can reduce the risk of complications and mortality.

**Słowa kluczowe:** przepuklina przeponowa, uraz.

**Key words:** diaphragmatic hernia, trauma.

DOI 10.53301/lw/147669

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.02.2022

Zaakceptowano do druku: 24.03.2022

**Autor do korespondencji:**

Justyna Pyrko

Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Metabolicznej i Torakochirurgii CSK MON WIM

e-mail: jpyrko@wim.mil.pl

### Wstęp

Nabyte przepukliny przeponowe mogą wystąpić zarówno po urazach tępych (69,8%), jak i przenikających (30,2%) [1]. Wspólnym i charakterystycznym elementem w obu przypadkach jest wysoka siła urazu. U poszkodowanych w wypadkach komunikacyjnych urazy przepony dotyczą około 5% pacjentów po urazie wielonarządowym [2], przeważnie u motocyklistów i rowerzystów. Częstość występowania przepuklin przeponowych jest rzadka i dotyczy 0,8-1,6% pacjentów po przebytych urazach. Zdecydowana większość poszkodowanych to mężczyźni (4 razy częściej uraz przepony występuje u mężczyzn niż u kobiet, co jest powiązane z większym narażeniem mężczyzn na czynniki urazowe). Około 79% urazów przepony obejmuje jej lewą kopułę, pozostałe przypadki dotyczą jej prawej strony, gdzie wątroba pochłania większą siłę urazu [3]. Mniej niż 2% urazów przepony występuje obustronnie [4]. Patomechanizm przemieszczenia trzewi do klatki piersiowej jest ściśle powiązany z wyrównaniem gradientu ciśnień pomiędzy jamami opłucną a otrzewną [5].

### Diagnostyka

Algorytm diagnostyczny uwzględnia badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz panel badań laboratoryjnych i obrazowych w odniesieniu do diagnostyki pacjenta urazowego. Objawem mogącym sugerować uraz przepony jest brak szmeru pęcherzykowego podczas osłuchiwania płuc, duszność, destabilizacja oddechu oraz cechy odmy opłucnowej. W badaniu ultrasonograficznym można uwidocznić ruchy perystaltyczne jelit w jamie opłucnowej. Ostateczne rozpoznanie ustalone jest w oparciu o badanie tomograficzne klatki piersiowej i jamy brzusznej, które potwierdza przemieszczenie trzewi do klatki piersiowej przez powstałe uszkodzenie przepony.

### Postępowanie

Postępowaniem zalecanym jest operacyjna naprawa powstałego ubytku [6]. Tryb leczenia operacyjnego jest uzależniony od stanu ogólnego pacjenta oraz zagrożenia związanego z uwężnieniem zawartości worka.

Wskazania pilne do zabiegu operacyjnego:

- podejrzenie krwawienia do jamy brzusznej lub klatki piersiowej,
- niedrożność mechaniczna przewodu pokarmowego,
- niedokrwienie, martwica pętli jelit pozostających w worku przepuklinowym,
- ostra niewydolność oddechowa,
- inne obrażenia narządów stanowiące niezależny czynnik podjęcia interwencji chirurgicznej.

W przypadkach wymagających pilnej interwencji chirurgicznej nie należy opóźniać decyzji o operacji, ponieważ w przypadkach pojawienia się niedrożności pętli jelit w worku przepuklinowym, śmiertelność gwałtownie wzrasta z około 10-40% do 40-57% [7].

### Metody naprawy

Możliwe dostępy operacyjne to torakotomia oraz laparotomia. Dostęp od strony jamy brzusznej daje korzyści w postaci możliwości eksploracji narządów otrzewnej w celu weryfikacji uszkodzeń po przebyłym urazie. W wybranych przypadkach pomocne są metody mało-inwazyjne (*video-assisted thoracoscopic surgery* – VATS, laparoscopia), które przy odpowiednim doświadczeniu operacyjnym pozwalają często na całkowitą naprawę przepony bez konieczności rozszerzania zakresu zabiegu.

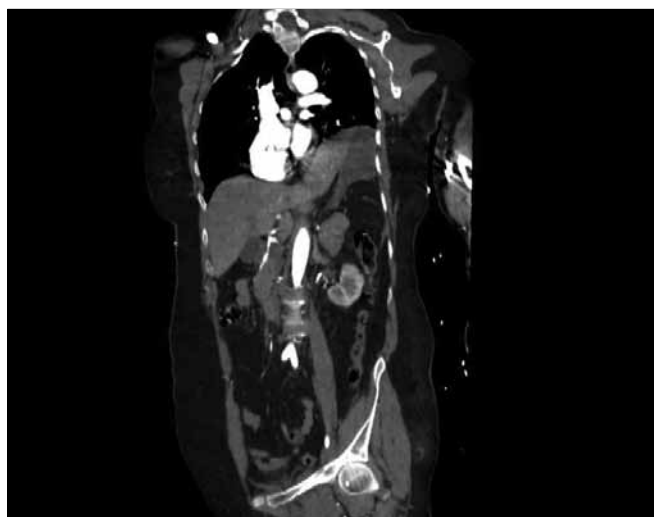
Wrota przepukliny przeponowej można zaopatrzyć poprzez proste zeszytanie lub z użyciem materiałów z tworzywa sztucznego. Materiał uzupełniający wykorzystywany jest przeważnie w przypadkach przepuklin zastarzałych, zaopatrywanych w odległym czasie od urazu. Włóknienie i utrata sprężystości tkanek bliznowatych, otaczających worek przepuklinowy, nie pozwala wówczas na skuteczne i trwałe zabezpieczenie wrót. Ubytki pourazowe mają zazwyczaj kilkucentymetrową średnicę, co utrudnia zbliżenie tkanek przepony. W celu uniknięcia napięcia tkanek, aby zminimalizować ryzyko nawrotu, preferowane są siatki o większych niż standardowe wymiarach. Umownie należy pokryć obszar wrót oraz co najmniej 5 cm tkanek naokoło. Pierwotne zeszytanie wrót przepukliny, bez konieczności zastosowania materiału sztucznego, daje wiele korzyści. Pozwala uniknąć powikłań związanych z pozostawieniem wszczepu, do których należą infekcje, odczyn zlepek lub zwiększony wysięk lokoregionalny – potencjalne źródło ropni wewnątrzbrzusznych.

### Opis przypadku

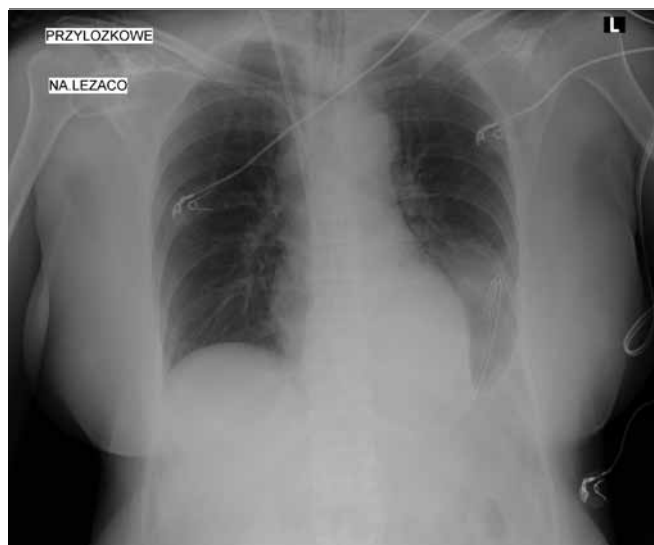
56-letnia pacjentka została przyjęta do SOR WIM z powodu urazu wielonarządowego po przebyłym wypadku komunikacyjnym – rowerzystka potrącona przez samochód. Wiodącym urazem było mnogie złamanie kości miednicy. Przy przyjęciu do SOR pozostawała w stanie ogólnym bardzo ciężkim. Została zaintubowana i podłączona do respiratora. Wykonano badanie fast-usg, które nie potwierdziło patologii. W badaniu Trauma scan CT stwierdzono kilka ognisk krwotocznych w OUN. Dodatkowo badanie potwierdziło stłuczenie płuc oraz przemieszczenie lewego płata wątroby i żołądka do klatki piersiowej (Ryc. 1, Ryc. 2, Ryc. 3). Badanie uwidoczniało także wieloszczelinowe złamanie masy bocznej kości krzyżowej po stronie lewej, złamanie gałęzi kości łonowych obustronnie, złamanie końca bliższego kości pisz-



Ryc. 1. Ct Trauma scan. Przemieszczenie lewego płata wątroby i żołądka do klatki piersiowej (Zakład Radiologii Lekarskiej WIM).



Ryc. 2. TK żołądek wypełniony gazem w polu dolnym płuca lewego (Zakład Radiologii Lekarskiej WIM).



Ryc. 3. RTG klatki piersiowej. Zmniejszenie przejrzystości w polu dolnym PL – przepuklina przeponowa (Zakład Radiologii Lekarskiej WIM).

czelowej i strzałkowej prawej obejmujące powierzchnie stawowej, złamanie kostki przyśrodkowej i bocznej prawej kończyny dolnej.

Po wstępnym zaopatrzeniu w SOR chorą przekazano do leczenia w KOIT. Odbyły się konsultacje wielospecjalistyczne. Zdecydowano o wstrzymaniu decyzji operacyjnych do czasu stabilizacji stanu ogólnego. Doraźnie wykonano repozycję zwinięcia stawu skokowego prawego.

W pierwszym okresie hospitalizacji w KOIT stan chorej nie pozwalał na podjęcie skomplikowanych zabiegów operacyjnych. Chora prezentowała objawy wstrząsu, wymagała stałej stymulacji krążenia przez aminy presyjne. Regularnie wykonywano zabiegi hemodializy z uwagi na ostre uszkodzenie nerek. Przetaczano preparaty krwio-pochodne. Dzięki intensywnej opiece ostatecznie uzyskano stabilizację stanu ogólnego. Po przeanalizowaniu ryzyka, związanego z wystąpieniem powikłań towarzyszących obecności przepukliny przeponowej, podjęto decyzję o wykonaniu laparotomii zwiadowczej w trybie planowym przyspieszonym. Uznano, że realne zagrożenie późniejszą niewydolnością oddechową, zapaleniem płuc i śródpiersia oraz niedrożnością jelit stanowią silne wskazania medyczne do podjęcia interwencji chirurgicznej u pacjentki.

Przed operacją wdrożono leczenie żywieniowe dla uzyskania optymalnego przygotowania metabolicznego organizmu. W 20. dobie hospitalizacji wykonano laparotomię z cięcia pośrodkowego. Śródoperacyjnie stwierdzono 15 cm uszkodzenie kopuły przepony z przemieszczeniem żołądka i sieci większej do klatki piersiowej. Wykonano sprowadzenie trzewi oraz proste zeszcycie ubytku w przeponie. Po zabiegu kontynuowano leczenie (Ryc. 4). Użytko pełne wygojenie ran, a chorą przekazano do dalszego zaopatrzenia ortopedycznego.



Ryc. 4. RTG Stan po zabiegu naprawczym przepukliny (Zakład Radiologii Lekarskiej WIM).

## Podsumowanie

Nie wszystkie przypadki przepuklin przeponowych stanowią zagrożenie życia. U części pacjentów brak trafnego rozpoznania skutkuje rozwinięciem przewlekłego stanu,

który może przebiegać skąpoobjawowo. Wówczas ostateczne wykrycie patologii ma miejsce podczas rutynowej diagnostyki radiologicznej lub przy poszukiwaniu przyczyn niespecyficznych dolegliwości układowych. W takich sytuacjach pacjent jest kwalifikowany do planowej plastyki przepukliny, co minimalizuje ryzyko powikłań i śmiertelności. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych niezmiennie należy kierować się zasadą optymalnego przygotowania pacjenta. W sytuacji kryzysowej strategia DAMAGE CONTROL daje potrzebny czas na przeprowadzenie niezbędnych czynności, jednak czas do definitywnej naprawy ubytku nie powinien być przedłużany.

## Piśmiennictwo

1. Deng X, Deng Z & Huang E, Surgical management of traumatic diaphragmatic hernia: a single institutional experience of more than two decades. *BMC Surg* 21, 2021; 142
2. Aprea G, Canfora A, Ferronetti A, et al. 7 years-delayed presentation of a traumatic diaphragmatic rupture: laparoscopic repair. *BMC Surg* 13, 2013; A2
3. Al-Thani H, Jabbour G, El-Menyar A, Abdelrahman H, Peralta R, Zarour A. Descriptive Analysis of Right and Left-sided Traumatic Diaphragmatic Injuries, Case Series from a Single Institution. *Bull Emerg Trauma*, 2018; 6 (1): 16-25
4. Dwivedi S, Banode P, Gharde P, Bhatt M, Ratanlal Johrapurkar S. Treating traumatic injuries of the diaphragm. *J Emerg Trauma Shock*, 2010; 3 (2): 173-17doi:10.4103/0974-2700.62122
5. Townsend C. M., Beauchamp R. D., Evers B. M., Mattox K.L. Chirurgia Sabistona. Popiela T. (red) Tom 2. Elsevier Urban Partner Wrocław 2010, 28-29
6. Dąbrowski B, Berent A, Wójcik Z, Krasnodębski I. Pourazowa przepuklina przeponowa- opis przypadku: *Chirurgia Polska* 2007;9(4): 244-248
7. Petrone P et al. „Diaphragmatic injuries: challenges in the diagnosis and management.” *Trauma* 9.4 (2007): 227-236.



## MIĘSAK KAPOSIGO ZLOKALIZOWANY W JAMIE USTNEJ U PACJENTA Z PÓŻNO ZDIAGNOZOWANYM HIV I TOKSOPLAZMOZĄ OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Oral Kaposi sarcoma complicated by central nervous system toxoplasmosis in a late diagnosed HIV patient



Jan Bociański<sup>1</sup>, Patrycja Miszczyk<sup>1</sup>, Tomasz Mikuła<sup>2</sup>, Alicja Wiercińska-Drapała<sup>2</sup>

1. Koło Naukowe przy Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii WUM, Polska
2. Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii WUM, Polska

Jan Bociański – 0000-0003-1841-9793  
 Patrycja Miszczyk – 0000-0002-1693-5500  
 Tomasz Mikuła – 0000-0001-830-7321  
 Alicja Wiercińska-Drapała – 0000-0001-5921-1409

**Streszczenie:** Mięsak Kaposiego to złośliwy nowotwór najczęściej rozwijający się na podłożu infekcji HIV. Jest zaliczany do chorób wskaźnikowych AIDS. Diagnostyka tego nowotworu może nasuwać trudności u pacjentów bez innych objawów wskazujących na niedobór odporności. Pacjent 35-letni został przyjęty do kliniki z powiększającym się od dwóch lat guzem jamy ustnej. Rok wcześniej u pacjenta pobrano wycinek z tej zmiany, jednak wynik badania histopatologicznego nie nasuwał podejrzeń rozrostu nowotworowego. W momencie przyjęcia do kliniki pacjent był odwodniony i wyniszczony, zgłaszał ból przy przyjmowaniu płynów i pokarmu. Postawiono podejrzenie zmian o typie mięsaka Kaposiego i potwierdzono zakażenie HIV. Ponadto w badaniu TK OUN stwierdzono zmiany sugerujące toksoplazmozę ośrodkowego układu nerwowego. Wczesna diagnostyka zakażenia HIV i współpraca między lekarzami wielu specjalności może prowadzić do usprawnienia procesu diagnostycznego i lepszych wyników leczenia HIV oraz chorób wskaźnikowych.

**Abstract:** Kaposi sarcoma is a malignant neoplasm most often developing on the basis of HIV infection. It is considered one of the indicator diseases of AIDS. Its diagnostics can be challenging in patients without other symptoms indicating immunodeficiency. A 35-year-old patient was admitted to the Clinic with an advanced tumor of the oral cavity after a period of two-year observation. One year earlier he underwent an excisional biopsy, however the result of the histopathological examination did not raise any suspicions of neoplastic growth. At the time of admission, he suffered from severe dehydration and malnutrition, reported pain when consuming fluids and food. Kaposi's sarcoma was suspected and the diagnosis of HIV was confirmed. CT of the central nervous system showed signs of toxoplasmosis. Early diagnosis of HIV and efficient cooperation between various medical professionals can lead to an improved diagnostics of HIV and indicator diseases of AIDS, and therefore better treatment outcomes.

**Słowa kluczowe:** mięsak Kaposiego, nowotwór jamy ustnej, HIV, toksoplazmoza.

**Key words:** Kaposi sarcoma, oral neoplasm, HIV, toxoplasmosis.

DOI 10.53301/lw/147851

Praca wpłynęła do Redakcji: 08.03.2022

Zaakceptowano do druku: 30.03.2022

**Autor do korespondencji:**

Jan Bociański  
 Koło Naukowe przy Klinice Chorób Zakaźnych,  
 Tropikalnych i Hepatologii WUM  
 e-mail: jasielbocianski@gmail.com  
 tel.: 602334471

### Wstęp

Mięsak Kaposiego (MK) to nowotwór związany z wirusem opryszczki typu 8 (HHV-8) i z zakażeniem HIV. Od czasu wprowadzenia terapii antyretrowirusowej częstość występowania MK u pacjentów zakażonych wirusem HIV znacząco spadła, zwłaszcza wśród pacjentów z dobrze kontrolowanym zakażeniem [1]. Rozpoznanie

mięsaka Kaposiego może okazać się trudne, zwłaszcza gdy pacjent nie miał wcześniej chorób sugerujących niedobór odporności. Kiedy MK jest pierwszym powikłaniem, skłaniającym pacjenta nieświadomego zakażenia HIV do szukania pomocy medycznej, obowiązuje definicja późnego rozpoznania (*late presenter*) opracowana przez *European Late Presenter Consensus Working Group*

[2]. Późne rozpoznanie jest związane z gorszym rokowaniem w tej grupie pacjentów.

Wprowadzenie skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART – Combined Antiretroviral Therapy) zmieniło nasz pogląd na temat zakażenia wirusem HIV, które jest obecnie uważane za chorobę przewlekłą. Obecnie pacjenci zakażeni HIV mają prawie taką samą długość życia, jak populacja ogólna. Badania europejskie nadal wykazują 10-krotnie wyższe ryzyko zgonu – w ciągu pierwszego roku po postawieniu diagnozy – w przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano zakażenie w stadium AIDS. Ta rozbieżność jest ściśle związana z późniejszym rozpoczęciem terapii antyretrowirusowej [3]. Jedną z najczęstszych chorób u pacjentów późno rozpoznanych jest toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego, która jest reaktywacją latentnej inwazji *Toxoplasma gondii* – wszechobecnego, wewnątrzkomórkowego pierwotniaka pasożytniczego. Ostre zarażenie *Toxoplasma gondii* ma zwykle charakter subkliniczny u zdecydowanej większości osób z prawidłową odpornością.

### Prezentacja przypadku

35-letni pacjent został przyjęty do Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii WUM z powodu powiększającego się od ok. 2 lat guza górnego dziąsła, języka i podniebienia (ryc. 1 i ryc. 2). Dwa lata wcześniej zgłosił swojemu dentyście narastającą zmianę w jamie ustnej, jednak wzrost był niewielki i nie budził u pacjenta niepokoju.



Ryc. 1. Mięsak Kaposiego na podniebieniu twardym.

Po upływie roku ponownie zgłosił się do tego samego dentystry z przewlekłym bólem i powiększeniem guza obejmującego już język, dziąsła oraz podniebienie. Po kilku miesiącach został przyjęty do oddziału chirurgicznego z objawami odwodnienia i wyniszczenia, gdzie wykonano tomografię komputerową głowy i szyi, w której opisano wieloogniskową zmianę. Największe ognisko miało średnicę 16 mm. Ponadto opisano obustronnie powiększone węzły chłonne do 12-13 mm.

Pacjentowi po raz pierwszy w życiu wykonano test w kierunku HIV, którego wynik był niejasny, w związku z czym chorego przewieziono do Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii WUM. W trakcie badań potwierdzono zakażenie wirusem HIV. Wiremia HIV-1 RNA wynosiła 396 121 kopii/ml, a liczba limfocytów



Ryc. 2. Mięsak Kaposiego obejmujący dziąsła.

T CD4+ wynosiła 83 komórki/ $\mu$ l (norma limfocytów CD4+ 420-1490 kom/ $\mu$ l). Zastosowano skojarzoną terapię antyretrowirusową (cART): emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru, darunawir, rytonawir. Zastosowano żywienie pozajelitowe równocześnie.

Zaplanowano badania kontrolne dla limfocytów CD4+ i wiremii HIV-1 RNA w 30. dniu hospitalizacji. W trakcie hospitalizacji zwrócono się z prośbą o reocenę badania histopatologicznego.

W wykonanym rezonansie magnetycznym głowy i szyi stwierdzono progresję zmiany w jamie ustnej, w porównaniu z badaniem obrazowym (TK) wykonanym w oddziale chirurgii. Ponadto w badaniu tym ujawniono typowe obszary sygnałów hiperintensywnych, które sugerowały aktywną infekcję ośrodkowego układu nerwowego *Toxoplasma gondii*. Pomimo negatywnego wyniku badań serologicznych krwi – IgG, IgM w kierunku toksoplazmozy, pacjent leczony był zgodnie z zaleceniami CDC. W ciągu następnego kilku dni ogólny stan pacjenta ustabilizował się. W 18. dobie hospitalizacji stan kliniczny pacjenta nagle się pogorszył. Wystąpiły drgawki, oczopląs, zatrzymanie akcji oddechowej i zatrzymanie akcji serca. Mimo podjętych działań terapeutycznych pacjent zmarł.

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny, stosowane leki antyretrowirusowe, podejrzewano zgon w przebiegu zespołu odbudowy immunologicznej (*IRIS-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*). Kilka dni później otrzymano wynik reoceny histopatologicznej biopsji wykonanej rok wcześniej, w której potwierdzono rozpoznanie mięsaka Kaposiego.

### Dyskusja

Mięsak Kaposiego często lokalizuje się w okolicach głowy i szyi, dlatego każda nieprawidłowa masa w tej lokalizacji powinna skłaniać do wykonania testu w kierunku HIV.

Wczesne rozpoznanie zakażenia HIV jest kluczowe. Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wykazało, że u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cART w momencie, gdy liczba limfocytów CD4+ była niższa niż 100 komórek/ml, oczekiwana długość życia była o około 15 lat krótsza niż u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie, gdy liczba komórek CD4 wynosiła pomiędzy 200 i 350 komórek/ $\mu$ l. Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię w zaawansowanym stadium, są również narażeni na większe ryzyko

zapadania na choroby związane z HIV, co przyczynia się do wyższych kosztów opieki medycznej [4, 5, 6].

Według Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) jest definiowany jako reakcja zapalna na czynniki zakaźne lub niezakaźne, związana z nadmierną lub zaburzoną odpowiedzią immunologiczną na skutek rozpoczęcia terapii cART. Kryteria rozpoznania zespołu to: związek czasowy między IRIS a cART, nietypowe objawy kliniczne, szybki spadek wirēmii HIV-1 RNA, wzrost liczby limfocytów T CD4+, pojawienie się reakcji skórnej, wykluczenie innych przyczyn objawów. Nie byliśmy w stanie potwierdzić wszystkich kryteriów niezbędnych do rozpoznania IRIS u naszego pacjenta. Nie posiadaliśmy kontrolnych wyników wirēmii HIV-1 RNA, ani liczby limfocytów CD4 – zostały one zaplanowane na 30. dobę hospitalizacji. Pacjent prezentował dwa główne czynniki wysokiego ryzyka rozwoju IRIS – niską (<100 komórek/ $\mu$ l) liczbę limfocytów oraz wysoką wirēmę HIV-1 RNA >100 000 kopii/ml [7]. Ze względu na stopniowo poprawiający się stan pacjenta po włączeniu cART podejrzewano wystąpienie IRIS, który mógł być przyczyną zgonu.

U pacjentów z niedoborami odporności może rozwinąć się toksoplazmoza mózgu jako reaktywacja latentnych cyst w mózgu [8]. Wprowadzenie cART istotnie zmniejszyło częstość występowania toksoplazmozy mózgu u chorych na AIDS [9]. Badanie przeprowadzone w populacji duńskiej wykazało znaczne zmniejszenie ryzyka w okresie, gdy dostępne jest cART (1997-2014) w porównaniu z pre-cART (1995-1996) po pierwszym roku diagnozy HIV. W tym samym badaniu wykazano, że w tych okresach zaobserwowano 78% redukcję śmiertelności toksoplazmozy mózgu w pierwszych 3 miesiącach od rozpoznania i 98% redukcję w kolejnych latach [10]. To pokazuje, jak ważne jest zbudowanie skutecznego systemu wczesnego wykrywania i leczenia AIDS współistniejącego z toksoplazmozą mózgu.

W zależności od liczby i lokalizacji zmian w mózgu najczęstszymi objawami toksoplazmozy mózgu mogą być gorączka, bóle głowy i zaburzenia psychiczne. Mogą również wystąpić zaburzenia widzenia, drgawki, zaburzenia funkcji nerwów czaszkowych i zaburzenia czucia. Typowe obrazy w tomografii komputerowej i rezonansie magnetycznym u pacjentów z toksoplazmozą mózgu to liczne zmiany wzmacniające się pierścieniowo takie jak te, które stwierdzono wyniku rezonansu magnetycznego ośrodkowego układu nerwowego naszego pacjenta. Zazwyczaj są one zlokalizowane w istocie białej, jądrach podstawnych, połączeniach korowo-rdzeniowych lub okolicach okołokomorowych [11]. W tego typu zmianach należy również wziąć pod uwagę różnicowanie z chłoniakiem mózgu. Pewne rozpoznanie toksoplazmozy mózgu u pacjentów z ciężkimi niedoborami odporności jest możliwe najczęściej na podstawie typowych zmian w badaniach obrazowych ośrodkowego układu nerwowego (czułość PCR 50%) [7]. Wyniki badań serologicznych krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego są bardzo trudne do interpretacji i nawet otrzymanie ujemnych wyników może nie wykluczać obecności choroby. Z podobnymi trudnościami spotkaliśmy się także w przypadku naszego pacjenta. Przy stawianiu ostatecznej diagnozy

wzięto pod uwagę zarówno wyniki MRI, jak i pełny obraz kliniczny.

## Wnioski

Późne rozpoznanie zakażenia HIV bardzo często wiąże się ze współwystępowaniem chorób wskaźnikowych, których przebieg może znacznie pogarszać rokowanie. Dodatkowym czynnikiem nasilającym objawy kliniczne może być zespół odbudowy immunologicznej, którego wystąpienie stanowi duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. Szersze wykonywanie testów w kierunku HIV powinno także uwzględniać wszystkich pacjentów ze zmianami o charakterze ogniskowym.

## Piśmiennictwo

1. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2019 Jan 31; 5 (1): 9. doi: 10.1038/s41572-019-0060-9. PMID: 30705286; PMCID: PMC6685213
2. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, Girardi E, Johnson M, Kirk O, Lundgren J, Mocroft A, D'Arminio Monforte A, Phillips A, Raben D, Rockstroh JK, Sabin C, Sönnnerborg A, De Wolf F; European Late Presenter Consensus Working Group. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med*, 2011 Jan; 12 (1): 61-4. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x. PMID: 20561080
3. Noble G, Okpo E, Tonna I, Fielding S. Factors associated with late HIV diagnosis in North-East Scotland: a six-year retrospective study. *Public Health*, 2016 Oct; 139: 36-43. doi: 10.1016/j.puhe.2016.06.007. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27393624
4. May M, Gompels M, Delpech V, Porter K, Post F, Johnson M, Dunn D, Palfreeman A, Gilson R, Gazzard B, Hill T, Walsh J, Fisher M, Orkin C, Ainsworth J, Bansi L, Phillips A, Leen C, Nelson M, Anderson J, Sabin C. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ*, 2011 Oct 11; 343: d6016. doi: 10.1136/bmj.d6016. PMID: 21990260; PMCID: PMC3191202
5. Suominen T, Heikkinen T, Pakarinen M, Sepponen AM, Kylmä J. Knowledge of HIV infection and other sexually transmitted diseases among men who have sex with men in Finland. *BMC Infect Dis*, 2017 Feb 6; 17 (1): 121. doi: 10.1186/s12879-017-2203-5. PMID: 28166738; PMCID: PMC5295182
6. Giannou F, Nikolopoulos GK, Pantavou K, Benetou V, Kantzanou M, Sypsa V, Williams LD, Friedman SR, Hatzakis A. Knowledge, Normative Beliefs and Attitudes Related to Recent HIV Infection among People who Inject Drugs in Athens, Greece. *Curr HIV Res*, 2017; 15 (6): 386-395. doi: 10.2174/1570162X15666171122165636. PMID: 29173178; PMCID: PMC6816016
7. <http://www.ptnaids.pl/images/AIDS-2021-final.pdf>
8. Lyons RE, McLeod R, Roberts CW. *Toxoplasma gondii* tachyzoite-bradyzoite interconversion. *Trends Parasitol*, 2002 May; 18 (5): 198-201. doi: 10.1016/s1471-4922(02)02248-1. PMID: 11983592
9. Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2019 Jan-Dec; 18: 2325958219867315. doi: 10.1177/2325958219867315. PMID: 31429353; PMCID: PMC6900575

10. Martin-Iguacel R, Ahlström MG, Touma M, Engsig FN, Stærke NB, Stærkind M, Obel N, Rasmussen LD. Incidence, presentation and outcome of toxoplasmosis in HIV infected in the combination antiretroviral therapy era. *J Infect*, 2017 Sep; 75 (3): 263-273. doi: 10.1016/j.jinf.2017.05.018. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579301
11. Ramachandran R, Radhan P, Anand R, Subramanian I, Santosham R, Sai V. CNS toxoplasmosis in an immunocompetent individual. *Radiol Case Rep*, 2015 Dec 7; 9 (1): e00031. doi: 10.2484/rcr.v9i1.908. PMID: 27141248; PMCID: PMC4838758



## SPRAWOZDANIE Z XXII KONGRESU EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

Europe's Leading Gynaecological Oncology Gathering:  
ESGO 2021 Prague Congress Report



Anna Kubaty<sup>1</sup>, Monika Szafarowska<sup>1</sup>

1. *Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej CSK MON WIM, Polska*

**Streszczenie:** Sprawozdanie z XXII Kongresu Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, który odbył się w dniach 23-25 października 2021 r. w Pradze.

**Abstract:** Report from the 22nd Congress of the European Society of Gynaecologic Oncology, held on 23-25 October 2021 in Prague.

**Słowa kluczowe:** rak endometrium, rak jajnika, ginekologia onkologiczna.

**Key words:** ovarian cancer, endometrial cancer, Gynaecological Oncology.

DOI 10.53301/lw/149505

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.04.2022

Zaakceptowano do druku: 27.04.2022

**Autor do korespondencji:**

Anna Kubaty  
Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej CSK  
MON WIM  
e-mail: akubaty@wim.mil.pl

Kongres Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (ESGO) - wiodące wydarzenie naukowe w dziedzinie szeroko pojętej ginekologii onkologicznej - odbył się w dniach 23-25 października 2021 r. w Pradze. Uczestniczył w nim zespół lekarzy z Kliniki Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej CSK MON WIM.

Umieszczenie kongresu było o tyle istotne, że w Pradze właśnie znajduje się znakomity Ośrodek Ginekologii Onkologicznej kierowany przez prof. Davida Cibulę.

Komitet naukowy kongresu stworzyli wybitni specjaliści, wręcz osobistości w dziedzinie ginekologii onkologicznej, chirurgii ogólnej, genetyki klinicznej, immunologii oraz radiologii. Świadczyło to o multidyscyplinarnym podejściu do pacjentek leczonych onkologicznie.

Obrady rozpoczął prof. Philippe Morice z Instytutu Gustave-Roussy we Francji, który pełni funkcję prezydenta ESGO. W skład grona ekspertów weszli także m.in.: prof. Nicole Concin (ESGO Prezydent elekt), prof. Jonathan Ledermann (ESGO Wiceprezydent), prof. Anna Fagotti, prof. Giovani Scambia, prof. Denis Querleu a także prof. Andreas du Bois (wieloletni działacz oraz wcześniejszy Prezydent ESGO), który podczas Kongresu został uhonorowany nagrodą za całokształt pracy naukowej oraz działalność dla rozwoju ginekologii onkologicznej. Grono ekspertów spoza Europy reprezentowali m.in: prof. Pedro T. Ramirez i prof. Nadeem Abu- Rustum ze Stanów Zjednoczonych oraz prof. Catagay Taskiran z Turcji.

Na kongres składało się wiele paneli naukowych i dyskusyjnych, co było świetną okazją nie tylko do pogłębienia fachowej wiedzy medycznej, ale również do wymiany

doświadczeń i wielu interesujących dyskusji. Sesje naukowe zostały podzielone tematycznie w zależności od rodzaju omawianego nowotworu, obejmując zagadnienia profilaktyki, diagnostyki pogłębionej, leczenia operacyjnego i uzupełniającego oraz szeroko pojętej opieki nad pacjentem nowotworowym. Poruszone zostały tematy dotyczące nowotworów: endometrium, szyjki macicy, jajnika, sromu i pochwy. Omawiano także międzynarodowe wytyczne oraz zasady współpracy przy leczeniu ciężkiej choroby trofoblastycznej. Sesjom naukowym towarzyszyły warsztaty oraz spotkania naukowe w gronie adeptów rozpoczynających kształcenie w dziedzinie ginekologii onkologicznej.

Prof. Daniela Fisherova wspólnie z prof. Davidem Cibulą poprowadzili bardzo ciekawą i wartościową sesję poświęconą zaawansowanej diagnostyce ultrasonograficznej w ocenie przedoperacyjnej stopnia zaawansowania raka jajnika i raka szyjki macicy. Prof. Fisherova, ekspert w onkologicznej diagnostyce ultrasonograficznej, wykonywała badania w czasie rzeczywistym, które były transmitowane w sali konferencyjnej podczas kongresu.

Szczegółowo omówiono zagadnienia dotyczące genetycznych aspektów chorób nowotworowych, coraz większego znaczenia badań genetycznych w diagnostyce nowotworów oraz ich wpływu na decyzje terapeutyczne. Podczas kongresu wielokrotnie podkreślano, jak ważną rolę pełni uzupełnienie dotychczas obowiązujących schematów diagnostycznych oraz algorytmów postępowania o badania wykorzystujące oznaczanie specyficznych mutacji, które towarzyszą nowotworom złośliwym. Badania te są niezbędne w nowoczesnej, interdyscyplinarnej i opartej na najwyższym światowym poziomie opiece nad pa-

cjentem onkologicznym. Obszerny wykład poświęcony tej tematyce zaprezentował prof. Frederic Amant z Uniwersytetu Leuven w Belgii, szczegółowo omawiając temat uwzględnienia klasyfikacji molekularnej w decyzjach terapeutycznych w leczeniu raka endometrium. Włączenie nowoczesnych metod diagnostycznych obejmujących badania genetyczne do praktyki klinicznej, a zwłaszcza do schematów obowiązujących w danej klinice, pozwala na uzyskanie prestiżowej akredytacji Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej. Wiele uwagi poświęcono także nowoczesnym metodom leczenia uzupełniającego, które obejmują włączenie leczenia immunologicznego dla wyselekcjonowanej grupy pacjentek.

Kilka sesji, którym przewodniczył prof. Jan Persson ze Szwecji, poświęcono coraz szerszemu wykorzystaniu technik robotycznych da Vinci w nowoczesnym leczeniu operacyjnym nowotworów trzonu macicy.

Ciekawym uzupełnieniem szeroko omawianych tematów z zakresu ginekologii onkologicznej były warsztaty z zakresu telemedycyny i jej wykorzystania w nowoczesnym podejściu do leczenia pacjenta i szkoleniu personelu medycznego.

W trakcie kongresu przedstawiony został wielopłaszczyznowy, oparty na najnowszych doniesieniach naukowych, model opieki nad pacjentkami leczonymi z powodu nowotworów żeńskich narządów płciowych. Zaprezentowano uaktualnione, wspólne wytyczne europejskich towarzystw naukowych (ESGO – ESTRO – ESP) dotyczące raka endometrium oraz rekomendacje ESGO dotyczące raka jajnika. Szeroko omówione zostały metody oraz pułapki diagnostyczne w ginekologii onkologicznej. Dużo uwagi poświęcono również powikłaniom po leczeniu operacyjnym oraz szczególnym wyzwaniom związanym z pacjentem otyłym.

W trakcie obrad wielokrotnie podkreślano jak dużym oraz wymagającym wyzwaniem są choroby onkologiczne, jednocześnie akcentując konieczność współpracy interdyscyplinarnej oraz potrzebę ustawicznego kształcenia i podnoszenia swoich kwalifikacji.



## 20 LAT OŚRODKA DIAGNOSTYKI I ZWALCZANIA ZAGROŻEŃ BIOLOGICZNYCH WOJSKOWEGO INSTYTUTU HIGIENY I EPIDEMIOLOGII (WIHE) – KIERUNKI DZIAŁANIA I OSIĄGNIĘCIA

20 years of Biological Threats Identification  
and Countermeasure Center of Military Institute of Hygiene  
and Epidemiology (MIHE) – areas of activity and achievements




Aleksander Juliusz Michalski<sup>1</sup>, Krzysztof Chomiczewski<sup>2</sup>, Michał Bartoszcze<sup>3</sup>, Agata Bielawska-Drózd<sup>4</sup>, Lidia Mizak<sup>4</sup>

1. *Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ, Polska*
2. *Zakład Patomorfologii CSK MON WIM, Polska*
3. *Ośrodek Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych (emerytowany kierownik), Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Polska*
4. *Ośrodek Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych, Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii im. gen. Karola Kaczkowskiego, Polska*

Aleksander Juliusz Michalski –  0000-0002-2517-8492

Agata Bielawska-Drózd –  0000-0002-7713-6657

Lidia Mizak –  0000-0002-1382-6683

**Streszczenie:** Praca obejmuje podsumowanie działalności Ośrodka Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych od jego powstania do chwili obecnej. W szczególności uwzględniono unikalny wkład ośrodka dla Sił Zbrojnych RP wynikający z synergii aktywności: badawczo-rozwojowej, doradczo-ekspertycznej oraz diagnostyki klinicznej i środowiskowej w obszarze czynników biologicznych broni masowego rażenia. W ciągu 20 lat w ODiZZB skumulowano wysokiej klasy specjalistów dysponujących wiedzą, umiejętnościami, kompetencjami i doświadczeniem oraz unikalną infrastrukturą badawczą, co pozwoliło nie tylko być istotnym zapleczem dla wojskowej służby zdrowia czy obrony przed bronią masowego rażenia, ale także realizować istotne prace naukowe lub doradcze na rzecz partnerów krajowych lub zagranicznych.

**Abstract:** The work scopes a summary of the activities of the Biological Threats Identification and Countermeasure Center from its creation until now. The unique contribution of the Center for the Polish Armed Forces resulting from the synergy of research and development, advisory and expert activities as well as clinical and environmental diagnostics in the area of biological agents of weapons of mass destruction was underlined in particular. Over the 20 years, BTICC has accumulated high-class specialists with knowledge, skills, competence and experience, as well as unique research infrastructure which allowed not only to be an important player for the military health service or CBRN (chemical, biological, radiological, nuclear) defense system, but also to carry out important scientific projects or advisory works for domestic or foreign stakeholders.

**Słowa kluczowe:** broń biologiczna, WIHE, Ośrodek Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych, prace badawczo-rozwojowe.

**Key words:** biological weapon, WIHE, Biological Threats Identification and Countermeasure Center, research and development works.

DOI 10.53301/lw/149492

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.03.2022

Zaakceptowano do druku: 27.04.2022

**Autor do korespondencji:**

Krzysztof Chomiczewski  
Zakład Patomorfologii CSK MON WIM, Warszawa  
e-mail: kchomiczewski@onet.eu

### Geneza, cele i zadania Ośrodka Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych (ODiZZB) w Puławach

Tradycje ODiZZB sięgają 1934 r., kiedy w Warszawie powstało Wojskowe Centrum Wyszkożenia i Badań Weterynaryjnych. Po II wojnie światowej sformowano jednostkę o tej samej nazwie dyslokowaną w Puławach

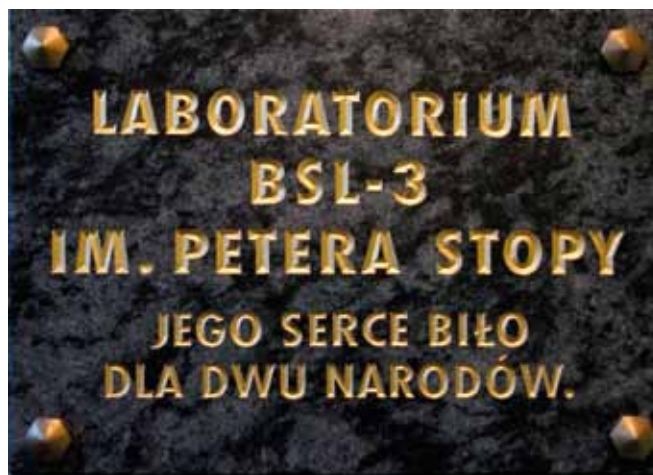
w 1949 r. W 1967 r. centrum przemianowano na Wojskowy Ośrodek Naukowo-Badawczy Służby Weterynaryjnej, który specjalizował się nie tylko w ochronie żywności przed skażeniem czynnikami broni masowego rażenia (bmr), epidemiologii czy epizootologii, ale jego szczególnym obszarem zainteresowania była także mikrobiologia medyczna i weterynaryjna [1, 2]. W 1990 r., już jako znana placówka naukowa ukierunkowana na rozwiązywanie

problemów ochrony wojska przed zoonozami oraz higienę żywności, Ośrodek Badań Weterynaryjnych zostaje włączony do Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii.

Osiągnięcia ośrodka w dziedzinie badań nad przetrwalnikami laseczki wąglika czy toksyną botulinową wzbudziły zainteresowanie nie tylko w kraju, ale i za granicą. W 1994 r. – na prośbę strony amerykańskiej – ośrodek odwiedziła delegacja *US Army Edgewood Research Development and Engineering Center* (ERDEC). Z jednej strony było to wydarzenie bez precedensu – trzy lata po rozwiązaniu Układu Warszawskiego, z drugiej zaś wpisywało się w reorientację polskiej polityki zagranicznej i proces akcesji do NATO. W tym samym roku Polska przystąpiła bowiem do programu „Partnerstwo dla pokoju” (*Partnership for Peace – PfP*). Podczas wizyty przedstawiciele ERDEC: dr Richard Smardzewski i Peter Stopy zapoznali się z zadaniami i osiągnięciami ośrodka, a następnie zaproponowali podjęcie współpracy w dziedzinie obrony przed bronią biologiczną. Efektem tej wizyty, już w następnym roku, był udział delegacji ośrodka WIHE (płk prof. Jerzego Mierzejewskiego i płk prof. Michała Bartoszcze) w konferencji naukowej organizowanej przez ERDEC. Referat prof. Mierzejewskiego o kluczowej roli gen. Kazimierza Sosnkowskiego, przedstawiciela II RP w Lidze Narodów, w ustanowieniu zakazu stosowania broni bakteriologicznej w ramach Protokołu Genewskiego z 1925 r. (tzw. „*Polish addendum*”) przyjęto z niezwykłym zainteresowaniem. Po objęciu funkcji komendanta WIHE przez płk. prof. Krzysztofa Chomiczewskiego ważnym wydarzeniem było podpisanie - 13 grudnia 1996 r. - umowy międzynarodowej z USA o wymianie informacji w dziedzinie obrony przed bronią biologiczną, która pozwoliła na dalszy rozwój wielu różnych form współpracy [3]. Były to m.in. wspólne ćwiczenia poligonowe w Dugway Proving Ground w 1998 r., w czasie których profesorowie K. Chomiczewski i M. Bartoszcze zapoznawali się z organizacją i przebiegiem testowania aparatury wykrywającej czynniki biologiczne w czasie ataku aerozolowego. Podczas kolejnych wspólnych ćwiczeń laboratoryjnych, w Salmon Test Facility USA w 1999 r., przedstawiciele ośrodka w składzie: Agata Bielawska, Urszula Szymajda oraz Michał Bartoszcze uzyskali wysoką ocenę kierownictwa ćwiczeń w zakresie umiejętności identyfikacji czynników bioterrorystycznych [3, 4].

### Zagrożenia bioterrorystyczne po 11 września 2001 r.

Kolejne lata współpracy z partnerami amerykańskimi przyniosły realizację wielu przedsięwzięć związanych z wymianą doświadczeń w obszarze szybkiego reagowania na czynniki biologiczne. W latach 1999-2002, współpracując ściśle z kierownictwem Wojskowej Służby Zdrowia, ośrodek odegrał kluczową rolę w tworzeniu krajowego systemu obrony przed bronią biologiczną i bioterroryzmem w Siłach Zbrojnych RP. Powołane w obrębie struktur Wojskowych Ośrodków Medycyny Prewencyjnej (WOMP) mobilne Zespoły Rozpoznania Biologicznego (ZRB) miały być zdolne do reagowania w rejonach swojej odpowiedzialności. Dzięki kompetentnemu personelowi były przygotowane do rozpoznania, pobrania podejrzanego materiału w miejscu zdarzenia, wykonania wstępnej identyfikacji oraz zabezpieczenia



Ryc. 1. Tablica pamiątkowa w pracowni 3. stopnia hermetyczności (Puławy).

i transportu próbek do badań potwierdzających. Zespoły wyposażono m.in. w niezbędny sprzęt, odczynniki i środki ochrony indywidualnej. Punktem centralnym i spajającym sieć ZRB i WOMP miało być referencyjne, mikrobiologiczne laboratorium stacjonarne, zdolne do definitywnego potwierdzenia potencjalnych zagrożeń biologicznych i znajdujące się w ośrodku w Puławach.

Pojawienie się zagrożenia związanego z nowym obliczem terroryzmu biologicznego i wysyłaniem tzw. „listów wąglikowych” udowodniło perspektywiczność przyjętych wcześniej założeń oraz użyteczność utworzonych struktur. Dla ośrodka w Puławach bardzo ważnym momentem było podjęcie decyzji o budowie i wyposażeniu pierwszego w Polsce laboratorium mikrobiologicznego 3. stopnia hermetyczności (*Biosafety Level-3 BSL-3*), któremu później nadano imię dr. Petera Stopy (Ryc. 1), zasłużonego w inicjowaniu współpracy z USA. Powstanie tej referencyjnej placówki możliwe było dzięki zaangażowaniu kierownictwa Biura Bezpieczeństwa Narodowego, dotacji inwestycyjnej Komitetu Badań Naukowych oraz współpracy z Ambasadą USA w Warszawie. Przedsięwzięciu ze strony amerykańskiej patronował szef Biura Współpracy Obronnej Ambasady (*Office of the Defense Cooperation*) płk Peter Podbielski i jego zastępczyni Betty Dent. Strona amerykańska wyposażyła laboratorium m.in.: w termocyklery do PCR, komory bezpiecznej pracy mikrobiologicznej, analizatory ELISA, cytometr przepływowy, wirówki, inkubatory, system filtracji HEPA, wyposażenia sterylizatorni. Przed otwarciem laboratorium odbyły się wizyty robocze w CAMR w Porton Down (Wielka Brytania) oraz audyt ekspertów amerykańskich, którzy uznali, że laboratorium w Puławach spełnia wszystkie kryteria wymagane dla tego typu obiektów i jest gotowe do eksploatacji.

Wiosną 2002 r. ośrodek wizytował Minister Obrony Narodowej Jerzy Szmajdziński. W tym samym czasie zmieniono także dotychczasową nazwę na obecną: Ośrodek Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych WIHE. 26 kwietnia 2002 r. uroczyście otwarto laboratorium BSL-3, które włączyło się aktywnie do walki z zagrożeniem ze strony wąglika oraz stworzyło możliwości prowadzenia badań na żywych kulturach *in vitro* ze szczególnie niebezpiecznymi czynnikami biologicznymi trzeciej grupy zagrożenia (m.in. *Y. pestis*, *F. tularensis*, *E. coli* EHEC, *C. botulinum*). Prowadzono cenne prace nad izolacją prze-

trwalników *B. anthracis* z grzebowisk [5], luminometrycznym wykrywaniem przetrwalników laseczki węglik [6] oraz działaniem czynników biobójczych na laseczkę węglik [7, 8].

Współpraca z USA była kontynuowana, a ważnym etapem doskonalenia gotowości diagnostycznej i rozwoju naukowego kadry było uzyskanie stypendiów naukowych DARPA (*Defense Research Project Agency*) przez pracowników Ośrodka (Agata Bielawska, Urszula Szymajda, Beata Osiak, Dorota Żakowska, Marcin Niemcewicz, Jerzy Gaweł) w prestiżowym Instytucie Biologii Molekularnej i Medycyny Uniwersytetu w Scranton w USA. Pracownicy ośrodka zdobyli doświadczenie i dużą wiedzę w zakresie identyfikacji drobnoustrojów metodami biologii molekularnej, w tym różnymi odmianami PCR (*polymerase chain reaction*). Po powrocie zasilili potencjał naukowy i profesjonalny ośrodka (ryc. 2). Z czasem opublikowali także szereg cennych artykułów naukowych [9-12] i dysertacji doktorskich.

Wydarzenia międzynarodowe w 2003 r. były kolejnym probierzem tworzonych systemu. Na potrzeby misji poza granicami kraju opracowano w ośrodku koncepcję wyposażenia i działania mobilnego laboratorium, zdolnego do wykonania pełnego rozpoznania mikrobiologicznego z zastosowaniem technik PCR system RAPID oraz pozwalającego na identyfikację w warunkach polowych 12 czynników biologicznych o potencjale bioterrorystycznym. Laboratorium zdolne było także do wykonania klinicznych lub środowiskowych badań mikrobiologicznych, w zależności od potrzeb kontyngentu. Pierwsza obsada laboratorium mobilnego podczas II wojny w Zatoce Per-

skiej składała się głównie z oficerów puławskiego ośrodka [13].

Biorąc pod uwagę dwustronne korzyści polsko-amerykańskiej współpracy, w maju 2004 r. przedłużono umowę z USA – Załącznik o Wymianie Informacji IEA-A-03-PL-1688. Przewidywała ona prowadzenie badań, testowanie wyposażenia, procedur, odczynników i technik wnoszących wkład w obronę przed czynnikami biologicznymi. Komisarzem technicznym projektu ze strony polskiej był przedstawiciel ośrodka prof. Michał Bartoszcze, amerykańskiej – wspomniany dr Peter Stopa. Dzięki przedłużonej umowie, przedstawiciel ośrodka mjr Aleksander Michalski ukończył unikalne kursy doskonalące w USA (ryc. 3) w zakresie bezpieczeństwa biologicznego (*biosafety, biosecurity*) w Instytucie Badawczym Chorób Zakaźnych Armii USA (2005 r.) oraz Instytucie Eagleson w USA (2012 r.).

W tym czasie w ośrodku realizowano wiele ambitnych zadań, wykorzystując zarówno doświadczoną kadrę mikrobiologów, pracowników przeszkolonych w USA, jak również przyjętych do pracy biotechnologów, których szkolono intensywnie w technikach identyfikacji mikroorganizmów z zastosowaniem metod biologii molekularnej oraz technik klonowania, w tym heterologicznej ekspresji i separacji białek immunogennych [14, 15].

Zwieńczeniem wieloletniej współpracy z USA była wizyta ambasadora Victora Ashe (2005 r.), który osobiście zapoznał się z imponującymi efektami współdziałania ośrodka z *US Army* w dziedzinie obrony przed bronią biologiczną, szybką diagnostyką, udziałem przedstawi-



Ryc. 2. Analiza wyników rozdziatu elektroforetycznego produktów reakcji PCR w Pracowni Biologii Molekularnej (Puławy, 2004 r.).



Ryc. 3. Szkolenie w warunkach BSL-4 (USA, 2005 r.).

cieli ośrodka w alianckich misjach w Iraku oraz wynikami szkolenia personelu w USA.

### Zagrożenie chorobami wirusowymi oraz pandemią grypy

Eradykacja wirusa ospy w skali globalnej oraz niedocenywanie potencjału wirusa grypy powodowało, że zagrożenie czynnikami wirusowymi nie było właściwie doceniane przez służbę zdrowia. Sytuacja ta zmieniła się, kiedy pojawiły się informacje o wystąpieniu w 2003 r. na świecie a w 2006 r. w Polsce, niebezpiecznej choroby – wysoce patogennej grypy ptaków (HPAI A/H5N1). Globalne poruszenie związane z pojawieniem się w 2009 r. nowej odmiany tzw. grypy świńskiej (A/H1N1) trwale zmieniło spojrzenie na zagrożenia wirusami. W ośrodku już od 2006 r. rozpoczęto prace koncepcyjne nad utworzeniem i uruchomieniem nowej jednostki organizacyjnej – nowoczesnego laboratorium wirusologicznego, w którym możliwe byłoby prowadzenie badań nad szczególnie niebezpiecznymi wirusami. Ponownie, dzięki współpracy z USA oraz włączeniu ośrodka do amerykańskiego globalnego systemu GEIS (*Global Emerging Infections Surveillance and Response System*), udało się w latach 2008-2013 pozyskać granty na remont i wyposażenie pracowni 2. stopnia hermetyczności (BSL-2), którą uroczystie otwarto w 2010 r. w obecności przedstawicieli resortu Obrony Narodowej i ambasady USA. Uruchomienie laboratorium umożliwiło kontynuację i realizację projektu monitoringu wirusów grypy, ze szczególnym naciskiem na szczepy o potencjale pande-

micznym, zarówno w SZ RP w kraju, jak i zagranicą. Dużym osiągnięciem było zastosowanie, po raz pierwszy na tak szeroką skalę, wielokierunkowej analizy molekularnej czynników etiologicznych zachorowań grypopodobnych oraz skali infekcji bakteryjnych, wirusowych i bakteryjno-wirusowych [16]. W badaniu udowodniono, że to nie wirusy grypy, a sezonowe koronawirusy i enterowirusy były najczęściej wykrywane u osób objawowych.

Ważnym etapem świadczącym o dobrym warsztacie nowej jednostki organizacyjnej był udział zespołu wirusologów z ośrodka (w latach 2009-2011) w projekcie Narodowego Centrum Badan i Rozwoju, który miał na celu wykrycie *in vitro* najbardziej aktywnych związków nienukleozydowych przeciwko różnym szczepom wirusa grypy. Następnie (w latach 2013-2014), dzięki dotacji SPUB z MNiSW, w pracowni zainstalowano systemy filtracji HEPA i kontroli podciśnienia oraz zmodernizowano system dekontaminacji ścieków, co pozwoliło przekształcić ją w kompleks laboratoriów 2. i 3. stopnia hermetyczności (BSL-3+ z opcją „*shower out*”). Pozwoliło to na podjęcie ponownych badań seroprevalencji i badań środowiskowych nad obecnością w Polsce niebezpiecznych wirusów Hanta, czynników etiologicznych gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym [17]. Na Podkarpaciu nasz zespół po raz pierwszy w Polsce wykazał występowanie wirusów Dobrawa, Puumala w rezerwuarze zwierzęcym w bardzo bliskim sąsiedztwie wykrytego już wcześniej w centralnej Polsce wirusa Tula. Warto podkreślić, że wiele lat wcześniej naukowcy z Puław (prof. J. Mierzejewski, prof. M. Bartoszcze) i prof. Józef Knap z Warszawy, jako pierwsi zwrócili uwagę na zagrożenia ze strony tych wirusów w Polsce [18].

W kolejnych latach (2016-2020) realizowano w ośrodku projekty w ramach „Mil-NPZ” - Narodowego Programu Zdrowia, które miały na celu identyfikację zagrożeń wirusowych przenoszonych przez stawonogi na poligonach oraz miejscach stacjonowania polskich kontyngentów poza granicami kraju.

W ciągu 20. lat funkcjonowania ośrodka jego przedstawiciele inicjowali i wspierali działania na rzecz powołania w Polsce laboratorium 4. stopnia hermetyczności do pracy z najbardziej niebezpiecznymi wirusami krwotocznymi oraz ospą prawdziwą [19]. Brak takiego obiektu stanowi o istotnej luce zabezpieczenia w zakresie diagnostyki wysoce niebezpiecznych chorób. Dotychczas w Polsce nie utworzono jednak takiego laboratorium, a najbliższe są w Czechach, Niemczech i Białorusi.

### Krajowa i międzynarodowa działalność eksperska oraz szkoleniowa

Podjęcie przez ośrodek wyspecjalizowanych zadań prowadziło do gromadzenia wiedzy i kompetencji przez jego pracowników. Naturalną tego konsekwencją było dzielenie się doświadczeniem z innymi służbami. Szczególnie ważne były tematy związane z epidemiologią czynników biologicznych broni masowego rażenia, pobieraniem próbek, analizą polową i laboratoryjną, bezpieczeństwem biologicznym i środkami ochrony osobistej. Zwykle były to jednorazowe, tematyczne lub cykliczne szkolenia dla personelu WOMP, Centrum Re-



Ryc. 4. Szkolenie zespołów próbobiorczych (Puławy, 2012 r.).

agowania Epidemiologicznego SZ RP czy Centralnego Ośrodka Analizy Skażeń, a także dla jednostek resortu spraw wewnętrznych – Państwowej Straży Pożarnej, BOR, CBS (ryc. 4). Zdobycie i doskonalenie umiejętności przez pracowników ośrodka w zakresie diagnostyki środowiskowej zaowocowało ich zaangażowaniem w proces certyfikacji zespołów Wielonarodowego Batalionu Obrony przed Bronią Masowego Rażenia 12 zestawu SO NATO na poligonie w Drawsku Pomorskim pod kątem pobierania próbek i wykrywania czynników biologicznych.

Ośrodek był również organizatorem konferencji naukowych o zasięgu krajowym i światowym. Były to spotkania poświęcone nowoczesnym metodom diagnostycznym (2002 r.), czy obronie przed bioterroryzmem („*Protection against bioterrorism*”) w 2003, 2004, 2005 i 2006 r. Podczas tych ostatnich propagowano nowe metody działania w przypadku zaistnienia sytuacji kryzysowych na skalę masową. Dużym zainteresowaniem cieszyły się spotkania poświęcone zdarzeniom terrorystycznym (wspólnie z WIM Warszawa w 2007 r.), przygotowaniu szpitali do zdarzeń masowych oraz metodom reagowania służb na zdarzenia biologiczne (wspólnie z 1 WSzKzP Lublin w 2009 r.). Konferencje z udziałem specjalistów zagranicznych pozwalały na poznanie światowych trendów w zarządzaniu sytuacjami kryzysowymi. Organizowano również pokazy sprzętu i technologii przeznaczonych do rozwiązywania sytuacji nadzwyczajnych o dużym zasięgu (masowa dezynfekcja ludzi i środowiska), dając także impuls dla rozwoju krajowego przemysłu obronnego.

Odrębnym wydarzeniem podsumowującym resortowe prace badawcze nad klonowaniem genów białek immunogennych [15, 20] były zorganizowane w 2014 r. warsztaty wakcynologiczne „Szczepionki przeciwko szczególnie niebezpiecznym chorobom zakaźnym”. Zidentyfikowane wtedy tezy o dostępności szczepionek znalazły potwierdzenie podczas obecnej pandemii.

Unikalna wiedza fachowa i doświadczenie personelu ośrodka były istotnym czynnikiem konkurencyjnym i umożliwiały uczestnictwo w projektach eksperckich i pomocowych. W latach 2007-2008 realizowany był projekt BIO3R – *Bioterrorism – Readiness, Response, Resilience*, I-022639, mający na celu opracowanie procedur postępowania w różnych scenariuszach użycia czynników biologicznych. W latach 2010-2014 ośrodek w Puławach był liderem projektu pomocowego

Komisji Europejskiej dla Ukrainy w zakresie bezpieczeństwa biologicznego „*Bio-Safety and bio-security improvement at the Ukrainian Antiplague station (UAPS) in Simferopol*” – projekt nr IFS/2010/248-957. Projekt ten ze względu na aneksję Krymu nie został ukończony. Kolejne projekty pomocowe UE były pozyskiwane w ramach europejskiej sieci Centrów Doskonałości Obrony Przed Bronią Masowego Rażenia (CBRN CoE). Wspólnie z partnerami z Włoch, Hiszpanii, Francji oraz Słowacji realizowane były projekty ukierunkowane na: poprawę bezpieczeństwa biologicznego w laboratoriach na Bliskim Wschodzie (projekt CoE nr 25 BIO-OPERATE w latach 2013-2016), poprawę zdolności reagowania służb ratowniczych na zdarzenie czynnikami broni masowego rażenia na Bliskim Wschodzie (CoE nr 34 w latach 2013-2017), poprawę zarządzania odpadami niebezpiecznymi na Kaukazie (CoE nr 65 CABICHEM w latach 2017-2020). Dużym wyzwaniem dla ośrodka był udział w projekcie edukacyjnym Komisji Europejskiej wraz z Uniwersytetem Łódzkim, Wojskowym Instytutem Chemii i Radiometrii, INSEMI (Słowacja), Biurem Operacji Antyterrorystycznych Komendy Głównej Policji oraz Wyższą Szkołą Policji w Szczytnie, który miał na celu organizację studiów podyplomowych dla koordynatorów bezpieczeństwa obrony przeciw broni masowego rażenia (*opbmr*). W latach 2016-2018 studia ukończyło kilkudziesięciu uczestników z całej UE, a powstałe materiały edukacyjne i podręczniki będą mogły służyć w kolejnych edycjach tych studiów. Celem wciąż realizowanego międzynarodowego projektu Komisji Europejskiej „Mall-CBRN” jest identyfikacja niedoskonałości, potrzeb i wzmocnienie ochrony *opbmr* sklepów wielkopowierzchniowych. W projekt zaangażowani są nie tylko partnerzy komercyjni, ale eksperci ze świata naukowego oraz służb państwowych właściwych dla *opbmr*.

Niezależnie od realizacji projektów eksperci ośrodka byli powoływani do udziału w licznych gremiach doradczych: w resorcie ON, Biurze Bezpieczeństwa Narodowego, komitetach doradczych NATO. Przedstawiciele ośrodka (M. Bartoszcze, M. Niemcewicz, A. Michalski) reprezentowali Wojskową Służbę Zdrowia w grupach doradczych COMEDS NATO (*Force Health Protection, BioMedAdC*), NATO Land Group 7 Expert Subgroup on Sampling and Identification of Biological, Chemical and Radiological Agents oraz HFM OO5 Group. Istotnym wkładem ośrodka w podniesienie stopnia świadomości zagrożeń biologicznych na wyższych szczeblach administracji, reagowania na zagrożenia, wskazywania optymalnych rozwiązań, doskonalenia systemu, kreowania współpracy międzynarodowej było zaangażowanie w 2003 r. specjalistów z WIHE (prof. K. Chomiczewskiego i prof. M. Bartoszcze z ośrodka) przez szefa BBN do Zespołu ds. Oceny Zagrożeń Biologicznych przy Biurze Bezpieczeństwa Narodowego pod kierunkiem prof. Stanisława Majcherczyka. Zespół prowadził bardzo aktywną działalność w walce z zagrożeniami biologicznymi, organizując szereg konferencji i spotkań, dotyczących zwłaszcza zwalczania grypy, także na bazie ośrodka w Puławach.

Ważnym wydarzeniem o skali międzynarodowej były globalne ćwiczenia sztabowe „*Atlantic Storm*” (2005 r.) w Waszyngtonie. Przedstawiciele poszczególnych krajów realizowali tam interaktywny scenariusz bioterrorystyczny

w zakresie reagowania na zwalczanie ospy prawdziwej. Jednym z konsultantów delegacji z Polski pod kierunkiem byłego premiera prof. Jerzego Buzka, był prof. M. Bartoszcze – kierownik ODiZZB. Cwiczenia wskazały na bezbronność krajów świata na tę eradykowaną i niemal zapomnianą chorobę, niechęć do udzielenia wzajemnej pomocy oraz ograniczone zapasy szczepionek. Wnioski z ćwiczeń były impulsem do ponownej ewaluacji planów reagowania na taki atak oraz opracowania i produkcji nowych, bezpiecznych szczepionek lub znalezienia skutecznych leków przeciw temu wirusowi. Prof. M. Bartoszcze w 2010 r. został powołany przez szefa BBN do prestiżowego zespołu ekspertów rekomendującego obszary problematyki obrony przed bronią biologiczną do Strategicznego Przeglądu Bezpieczeństwa Narodowego oraz pierwszej tego typu w Europie – Białej Księgi Bezpieczeństwa Narodowego.

Przedstawiciele ośrodka wielokrotnie byli zaangażowani w prace oraz raportowanie dotyczące konwencji o zakazie broni biologicznej i toksynowej (BTWC). Ważnym głosem w dyskusji nad uzupełnieniem krajowych regulacji w zakresie bezpieczeństwa biologicznego (*biosafety/biosecurity*) [21] był udział przedstawiciela ośrodka (A. Michalski) w latach 2011-2018 w grupie ekspertów przy MSZ. Celem działania grupy było wypracowanie mechanizmów prawnych implementujących rekomendacje konferencji przeglądowych BTWC, a zwłaszcza postanowienia Rezolucji Rady Bezpieczeństwa ONZ nr 1540 z 2004 r. w zakresie czynników biologicznych (m.in. reglamentacja, kontrola wykorzystania, standardy ochrony fizycznej oraz bezpieczeństwa osobowego, rewidowalna ewidencja jakościowo-ilościowa).

## Okres rozwoju i implementacji nowoczesnych technologii

### ■ Diagnostyka molekularna

Techniki diagnostyki molekularnej, jako szybkie i precyzyjne metody detekcji i identyfikacji szczególnie niebezpiecznych czynników, były od początku stosowane w wykrywaniu czynników *bmr*. Prace badawcze w ośrodku początkowo obejmowały metody w oparciu o technikę łańcuchowej reakcji polimerazy DNA (PCR) z analizą produktów za pomocą elektroforezy. Później wykorzystywano metody RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) [9], REP-PCR (*repetitive sequence polymorphism*) [10] do różnicowania szczepów grupy *Bacillus cereus*. Prowadzono badania i testowano możliwości wykorzystania zaawansowanych technik PCR- ELISA, PCR-CLEIA (*chemiluminescence enzyme immunoassay*) [21] lub analizy produktów PCR z wykorzystaniem cytometru przepływowego [22]. W późniejszych latach wykorzystano nowocześniejszą technologię *real-time* PCR, także w reakcjach multipleksowych. Pozwalało to na subtypowanie na poziomie gatunku, podgatunku oraz badanie zjadliwości izolatów. Optymalizację detekcji i identyfikacji molekularnej *real-time* PCR rozpoczęto od laseczki węglik *B. anthracis*, należącej do homogennej grupy *Bacillus cereus*, co implikowało konieczność odróżnienia od innych gatunków [23]. W tym zakresie warto podkreślić realizację pionierskich prac nad zastosowaniem analizy makrorestrykcyjnej do różnicowania tej grupy. Metoda PFGE (*puls field gel electrophoresis*) okazała się skuteczna w celu

odróżnienia spokrewnionych bakterii grupy *Bacillus cereus* [11]. Inna metoda wykorzystana z powodzeniem do różnicowania tej grupy to MLST (*multilocus sequence typing*) [24]. W kolejnych latach opracowywano algorytm identyfikacji molekularnej toksynogennych szczepów przecinkowca cholery (*V. cholerae*) za pomocą konserwatywnej sekwencji genów, pozwalającej na odróżnienie szczepów toksynogennych (wywołujących cholere) oraz różnicowanie serotypu O1 na biotypy (*El Tor* lub *classical*), a także dla odróżnienia grupy O1 od O139 [25].

Istotnym tematem badawczym była optymalizacja wykrywania i różnicowania czynnika etiologicznego gorączki Q (*C. burnetii*). W analizie występowania patogenu, w środowisku gospodarstw rolniczo-hodowlanych (zwierzęta hodowlane i stawonogi, kleszcze i wymazy środowiskowe), udowodniono skuteczność opracowanych metod diagnostyki molekularnej. Dla uzyskanych izolatów zastosowano metodę różnicowania MST (*multispacer typing*) opartą na sekwencjonowaniu fragmentów międzygenowych (*intergenic spacers*) [26].

W diagnostyce molekularnej pałeczki tularemii (*F. tularensis*) z użyciem sond hybrydujących i wykorzystujących zjawisko FRET uzyskano wysoką specyficzność i czułość. Ponadto dla różnicowania czterech podgatunków pałeczki tularemii (typ A, typ B oraz *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* i *F. tularensis* subsp. *novicida*), zastosowano w reakcjach typu duplex zorientowanych na inne regiony genów. Metody opracowane w Puławach są wygodnym narzędziem diagnostycznym umożliwiającym określenie stopnia zjadliwości wykrytego patogenu, a w określonych warunkach także źródła pochodzenia [27].

W ostatnich latach nastąpił postęp związany z technologią sekwencjonowania (*next generation sequencing* NGS). Dzięki środkom z projektów Europejskiej Agencji Obrony (*European Defense Agency* - EDA) udało się pozyskać kompaktowy sekwenator nowej generacji MiSeq (Illumina) oparty o technologię SBS (*sequencing by synthesis*), a ostatnio także sekwenator nanoporowy MinION (*Oxford Nanopore Technologies*). Te dwie platformy doskonale uzupełniają swoje właściwości, pozwalając na zaawansowane analizy genetyczne i filogenetyczne bakterii oraz wirusów, co zostało skutecznie wykorzystane w badaniach nad nowymi wariantami wirusa SARS-CoV-2.

### ■ Kolekcja szczepów czynników biologicznych *bmr*

W ciągu wielu lat ośrodek, poprzez izolację z próbek środowiskowych lub klinicznych oraz wymianie, zgromadził unikalną kolekcję szczepów bakteryjnych i wirusów. Kolekcja ta służy nie tylko doskonaleniu technik diagnostycznych i testów kontrolnych, ale jest istotnym punktem odniesienia w badaniach naukowych nad nowymi izolatami czy dochodzeniu epidemiologicznym z wykorzystaniem technik biologii molekularnej na wypadek użycia broni biologicznej lub ataków bioterrorystycznych. Kolekcja pozwala na wykorzystanie jej w testowaniu nowych substancji przeciwwirusowych lub przeciwbakteryjnych, opracowywaniu nowych testów diagnostycznych (badania swoistości) albo testowaniu skuteczności nowych substancji biobójczych. Potencjał ośrodka w tym zakresie został zdyskontowany od 2009 r. poprzez udział w trzech wielonarodowych projektach Europejskiej Agencji Obro-

ny (*Database of B Agents, European Biodefense Laboratory Network – EBLN*). Ich celem było scharakteryzowanie kolekcji szczepów, będących w posiadaniu wybranych instytucji w poszczególnych państwach, metodami biologii molekularnej (m.in. *MLST, MLVA, SNP* czy nawet *WGS*) oraz fenotypowymi. Pozyskane dane, wyniki badań oraz informacje dotyczące poszczególnych szczepów bakterii i wirusów gromadzone są w rozwijanej wspólnie Bazie Danych na cyfrowej platformie Bio-Numerics. Zestaw cech danego szczepu, charakteryzujących czynniki biologiczne np. sekwencje, profile, stanowi unikalną jego cechę – „odcisk palca”. Informacje te mogą okazać się bardzo przydatne dla ewentualnego wykorzystania dla celów porównawczych, w przypadku wykrycia czynnika w środowisku lub w próbach klinicznych. Porównanie z bazą danych może prowadzić do postawienia pewnych podejrzeń lub poszlak o pochodzeniu czynnika. Dodatkowym celem projektów jest wymiana doświadczeń i najlepszej praktyki oraz standaryzacja metod w zakresie laboratoryjnej detekcji, identyfikacji i charakterystyki czynników. Wymiana tak ważnych informacji, dotychczas wzajemnie niedostępnych między krajami Europy, wzmacnia potencjał obronny UE oraz szybkość reakcji w przypadku użycia broni biologicznej.

### ■ Ćwiczenia porównawcze

Międzylaboratoryjne testy biegłości są ważne nie tylko w obszarze diagnostyki medycznej (np. *PolMicro*), ale także w detekcji i identyfikacji czynników *bmr*. Nabycie zewnętrznie zweryfikowanych umiejętności przez zespoły laboratoryjne jest kluczem do skutecznego reagowania w sytuacjach realnego użycia groźnych bakterii, wirusów i toksyn. Ośrodek, jako jedyna placówka naukowa naszego kraju, uczestniczył już od 2000 r. w ćwiczeniach typu „*round-robin*” NATO-SIBCRA w zakresie czynników biologicznych. Poświęcone były one doskonaleniu i sprawdzeniu możliwości identyfikacji czynników biologicznych przesyłanych do poszczególnych krajów w postaci zakodowanych próbek.

W listopadzie 2014 r. odbyły się ćwiczenia dochodzenia domniemanego użycia broni biologicznej w ramach mechanizmów Sekretarza Generalnego ONZ, zorganizowane przez Instytut Roberta Kocha oraz MSZ Niemiec w Berlinie przy współudziale Biura ds. Rozbrojenia ONZ (UNDOA). Departament Polityki Bezpieczeństwa MSZ desygnował WIHE, jako przedstawiciela naszego kraju na te wydarzenie. Powstał podzespół zadaniowy – laboratorium polowe, a dyrektor WIHE płk. dr Janusz Kocik został powołany do ścisłego dowództwa ćwiczeń. Brało w nich udział ponad 70 uczestników i obserwatorów z różnych państw świata, a ponadto zespoły próbobiorcze z Danii i Portugalii, laboratoria polowe z Polski i Kanady, zespoły dochodzenia epidemiologicznego z Norwegii oraz reprezentanci Interpolu i WHO. Ćwiczenia były ważnym elementem przygotowania państw na wypadek kryzysu biologicznego.

Kolejne ćwiczenia biegłości realizowane są dzięki uczestnictwu ośrodka w europejskiej sieci laboratoriów wirusologicznych (sieć ENIVD, a od 2015 r. EVD LabNet). W 2017 r. były to wirusy neurotropowe (TOSV, WNV, TBEV, USUV), w 2018 r. wirus żółtej gorączki (YFV) oraz w 2019 r. wirusy Orthopox (Cowpox-CWPX, Monkey

pox-MPXV or Vaccinia-VACV). Natomiast Robert Koch Institute (Niemcy) od 2018 r. w ramach projektu UNSGM RefBio jest organizatorem ćwiczeń EQAEb (*External Qualified Assurance Entity*). Ośrodek brał udział w testach biegłości RKI dotyczących: pałeczki dżumy (2018), wirusów Orthopox (2018) oraz wirusa SARS CoV-2 (2020). Ośrodek regularnie uczestniczył w ćwiczeniach dla uzyskania biegłości diagnostycznej oraz zweryfikowania istniejących schematów diagnostycznych i procedur.

### ■ Bakteriofagi i enzymy fagowe

W obliczu coraz częstszego pojawiania się szczepów bakterii wielolekoopornych na całym świecie, dużego znaczenia nabrało poszukiwanie leków alternatywnych dla antybiotyków. Tropienie bakteriofagów oraz związanych z nimi enzymów litycznych (fagolizyn) od roku 2002 r., kiedy uruchomiono Pracownię Bakteriofagów w Puławach, było istotnym wkładem naukowym ośrodka w rozwój nowatorskich metod terapii. Pracownia podjęła wyzwanie poszukiwania i szczegółowej charakterystyki oraz kolekcjonowania bakteriofagów litycznych w stosunku do lekoopornych bakterii istotnych klinicznie, a także będących potencjalnymi czynnikami bioterrorystycznymi. Szczególną uwagę poświęcono endolizynom bakteriofagowym oraz możliwości zwalczania biofilmów z użyciem fagów i rekombinowanych enzymów. Prace związane z bakteriofagami litycznymi w stosunku do *Bacillus anthracis* (w latach 2014-2022) pozwoliły m.in. na udział w międzynarodowym projekcie „*Anthrax Environmental Decontamination Network – Marie Curie Actions*”. Celem projektu jest porównanie otrzymanych metodą klonowania lizyn kodowanych przez fagi lityczne wobec *B. anthracis* oraz ocena ich działania litycznego na komórki wegetatywne szczepów wąglika i innych bakterii z grupy *Bacillus cereus*, ale przede wszystkim na endospory, których skuteczne i bezpieczne dla środowiska zwalczanie stanowi trudny problem [28]. Poszukiwania fagolizyn, aktywnych w stosunku wobec bakterii infekujących rany, jak np. *Staphylococcus aureus* MRSA (metrycylinooporne), znalazły się w polu zainteresowania amerykańskiej agencji DARPA, która sfinansowała badania naukowe prowadzone w ośrodku (2009-2011). Celem tego prestiżowego projektu była izolacja i selekcjonowanie wirulentnych bakteriofagów aktywnych w stosunku do MRSA oraz otrzymanie oczyszczonej, aktywnej biologicznie endolizyny gronkowcowej lizującej szczepy MRSA, z możliwością jej praktycznego dalszego zastosowania klinicznego.

### ■ Współpraca w obszarze inżynierii medycznej i wojskowej

Dysponowanie kolekcją czynników biologicznych *bmr* oraz doświadczeniem w ich hodowlach *in vitro* powodowało, że współpraca ośrodka z partnerami realizującymi prace rozwojowe w dziedzinie inżynierii wojskowej i medycznej stanowiła ważny punkt jego aktywności. Partnerstwo dotyczyło opracowywania nowych urządzeń do detekcji i identyfikacji czynników biologicznych, jak również tworzenia samych laboratoriów polowych.

Współpraca z Wojskowym Instytutem Chemii i Radiometrii przy projekcie MIDAS i tworzeniu Mobilnego Laboratorium Obrony Przed Bronią Masowego Rażenia (w latach 2004-2005) pozwoliła na stworzenie nowo-

czesnego zestawu kołowego dającego możliwość identyfikacji czynników biologicznych w hermetycznych warunkach w pobliżu pola walki. Wysiłek ten doceniono w Kielcach w 2006 r. nagrodą Grand Prix na XIV Międzynarodowym Salonie Przemysłu Obronnego. W latach 2005-2008 ośrodek współpracował z Instytutem Optoelektroniki WAT przy projekcie FABIOLA. Instytut skonstruował detektor typu LIDAR (*Light Detection and Ranging*) średniego zasięgu do zdalnego wykrywania skażeń biologicznych w powietrzu, podczas biologicznego ataku aerozolowego. Wspólnie z ośrodkiem stworzono, niezbędną do dyskryminacji zagrożenia, bazę danych widm fluorescencyjnych biofizycznych – determinantów bioaerozoli, obejmujących czynniki o dużym zagrożeniu dla zdrowia publicznego. Zastosowanie włókien polianilinowych do detekcji, a nawet identyfikacji czynników biologicznych, znalazło uznanie w agencji DARPA, która sfinansowała badania (w latach 2009-2011) na realizację projektu: „*Nanobiodetector for spore forming bacteria*”. We współpracy z zespołem prof. Jerzego Langerza z Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu uzyskano istotny postęp w odróżnianiu bakteryjnych form wegetatywnych od przetrwalników z użyciem nanobiodetektora [29].

Unikalnym przedsięwzięciem był projekt NCBiR „Mobilne Laboratorium Poboru Próbek i Identyfikacji Zagrożeń Biologicznych SFORA” (2011-2014). Udział aż 12 konsorcjantów, a także synergia wiedzy oraz kompetencji z obszaru inżynierii i konstrukcji oraz nauk przyrodniczo-medycznych, umożliwiło bezprecedensowy rozwój czysto krajowych technologii. Kierownikiem projektu był płk dr hab. J. Kocik, a ośrodek w Puławach odgrywał w nim bardzo istotną rolę w opracowaniu koncepcji i w testach. Efektem projektu był nowoczesny prototyp laboratorium polowego w standardzie 3. stopnia hermetyczności na bazie kontenera 30', z systemem gazowej dekontaminacji wnętrza oraz samozaładowczym. Laboratorium było zintegrowane z robotem (UGV) zdolnym do zdalnego pobierania w terenie próbek podejrzanych o skażenie i posiadającym możliwości wstępnej identyfikacji zagrożeń, dzięki zamontowanym na nim detektorów skażeń biologicznych (ryc. 5). Dalsza analiza była zaplanowana w laboratorium hermetycznym, które wyposażone zostało w aparaturę zdolną do precyzyjnej identyfikacji patogenów metodami biologii molekularnej, z sekwencjonowaniem włącznie. Warto podkreślić, że w ramach tego projektu doskonalono krajowe rozwiązania: wspomniane detektory polianilinowe a także oryginalny przenośny termocykler *real-time* PCR, automatyczny zestaw izolacji kwasów nukleinowych, analizator elektroforetyczny (Politechnika Wrocławska) [30], analizator czynników chemicznych i biologicznych (WICHiR). Konsorcjanci z branży biologii molekularnej (A&A Biotechnology) opracowali zoptymalizowane odczynniki do wytworzonego instrumentarium, a ośrodek opracował schemat diagnostyki oraz zestawu sond i starterów. Osiągnięcia tego projektu doceniono nagrodami: Złotym Laurem Innowacyjności w konkursie MNiSW na najlepsze produkty innowacyjne oraz nagrodą Defender na XXII MSPO Kielce 2014 za wyróżniające rozwiązania techniczne. Dobre doświadczenia ze współpracy z WICHiR pozwoliły na obecną realizację prac nad detektorem immunologicznym. Celem prac, finansowanych przez resort ON i rozpoczętych w 2019 r., było wytworzenie biodetektora do detekcji przetrwalników *B. anthracis*, który umożliwiłaby



Ryc. 5. Mobilne Laboratorium Poboru Próbek i Identyfikacji Zagrożeń Biologicznych SFORA (Puławy, 2014 r.).

automatyczną identyfikację na współczesnym polu walki i działaniach operacyjnych różnych służb (policja, PSP, SOP, ABW i inne). Projektowany nanobiodetektor będzie działał na zasadzie testu immunoenzymatycznego podwójnego wiązania – test kanapkowy (*sandwich ELISA*), przy zastosowaniu nośnika-membrany, z przeciwciałami specyficznymi dla przetrwalników *B. anthracis*.

#### ■ Medycyna translacyjna – terapie genowe

W 2016 r. ogłoszono resortowy program „*Kościuszk*” skierowany do polskich naukowców z zagranicy, którzy chcieliby wrócić do kraju i rozpocząć współpracę z instytucjami obronnego obszaru B+R. Nawiązanie współpracy ośrodka w Puławach z dr. Leszkiem Lisowskim z *Children's Medical Research Institute* (Sydney, Australia) było otwarciem nowych możliwości dla pracowni wirusologii. Innowacyjnym obszarem badawczym stało się wykorzystanie wektorów wirusowych – rekombinowanych wirusów związanych z adenowirusami (*recombinant adeno-associated virus rAAV*) – ukierunkowanych na komórki wątroby w terapii genetycznie uwarunkowanych chorób metabolicznych. Identyfikacja molekularnych mechanizmów wewnątrzkomórkowej blokady transdukcji hepatocytów, pozwoliłaby na skuteczniejsze dostarczenie transgenu terapeutycznego. W celu ich wyjaśnienia opracowano platformę tworzenia wektorów AAV, badano mechanizmy interakcji pomiędzy wątrobą a AAV oraz poszukiwano rekombinowanych wektorów zdolnych do transdukcji ludzkich hepatocytów z wysoką wydajnością. Współpraca z najlepszymi laboratoriami pozwoliła na transfer wiedzy, metodologii i doświadczeń. Wzajemne staże i praktyki oraz wymiana personelu naukowego umożliwiały szybką implementację technik rekombinacji genetycznej i ukierunkowanej ewolucji, prowadzącej do tworzenia zróżnicowanych bibliotek (*error prone PCR*, *primerless PCR*, *DNA shuffling*), testowania bibliotek, analizy sekwencji, techniki pracy z liniami komórkowymi lub indukowanymi komórkami macierzystymi (iPSC) jako modelami hepatocytów [31].

## ■ Czasy pandemii COVID-19

Pandemia koronawirusa SARS-CoV-2 stworzyła nowy kierunek działania, związany z diagnostyką w kierunku COVID-19. W obliczu informacji o nowej odmianie wirusa SARS, dzięki wymianie informacji w ramach sieci EVD LabNet oraz EVA (*European Virus Archive*), ODiZZB już w styczniu 2020 r. pozyskał w ramach współpracy stosowne reagenty i kontrole reakcji, a wraz z rozwojem sytuacji związanej z pandemią COVID-19 priorytetem działania ośrodka stało się zapewnienie diagnostyki na rzecz Sił Zbrojnych RP. Zgodnie z decyzją Ministra Obrony Narodowej od 2 marca 2020 r. ośrodek w Puławach przystąpił do prowadzenia analiz materiału biologicznego na obecność wirusa SARS-CoV-2. W krótkim czasie, dzięki resortowi ON, został wyposażony w automatyczny analizator Cobas 6800, który znacznie zwiększył przepustowość do 1400 testów na dobę. W lipcu 2020 r. ośrodek wizytował Minister Obrony Narodowej Mariusz Błaszczak. Podkreślając rolę wojskowych laboratoriów w działaniach przeciwepidemicznych, wskazał na wiodący w nich udział ODiZZB w Puławach. Natomiast od listopada 2021 r. ośrodek, wykorzystując dotychczasowe doświadczenie i kompetencje w sekwencjonowaniu i analizie, został zaangażowany w program ds. sekwencjonowania genomu koronawirusa SARS-CoV-2. Technika ta umożliwia monitorowanie zmienności materiału genetycznego (wykrywanie mutacji), wzbogacając międzynarodową bazę danych GISAID o informacje wariantach wirusa SARS-CoV-2 występujących na świecie. Ocena częstotliwości występowania nowych wariantów koronawirusa o większej zaraźliwości i zjadliwości oraz charakterystyka szczepów wirusa SARS-CoV-2 przyspieszy proces identyfikacji i oceny znaczenia nowych wariantów, co pozwala na precyzyjniejszą analizę aktualnej sytuacji epidemiologicznej i skuteczną walkę z pandemią.

## Podsumowanie

Ośrodek Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych WIHiE jest placówką naukową, która wnosi unikalny wkład w rozwój nauk medycznych, biologicznych i weterynaryjnych. Ośrodek, w zakresie tematyki i zadań jakie realizuje, nie ma odpowiednika wśród placówek resortowych lub cywilnych. Unikalność ODiZZB jest wynikiem synergii trzech ważnych funkcji: placówki naukowej, diagnostycznej oraz ekspercko-szkoleniowej w obszarze czynników biologicznych (bakterii, wirusów i toksyn) broni masowego rażenia. Uczestnictwo w międzynarodowych ćwiczeniach diagnostycznych podtrzymuje gotowość i biegłość w identyfikacji oraz różnicowaniu niebezpiecznych patogenów. Ośrodek posiada unikalną w skali kraju kolekcję szczepów czynników biologicznych (wirusy i bakterie II i III grupy ryzyka) co sprawia, że prowadzone w nim prace mają znaczenie nie tylko poznawcze, ale także aplikacyjne. Współczesne zagrożenia pandemią, bioterroryzmem i bronią biologiczną w świetle postępu naukowego, wskazują na konieczność podejmowania wszechstronnych działań dla sprostania tym wyzwaniom. Poza diagnostyką próbek klinicznych, związaną z medycznym laboratorium diagnostycznym, ośrodek musi być zdolny do identyfikacji czynników biologicznych *bmr* w próbkach środowiskowych. W tym celu należy rozwijać metody szybkiego sekwencjonowania,

uwzględniając sekwencjonowanie w warunkach polowych w ognisku epidemii. Realizację tych zadań umożliwi posiadanie unikalnej infrastruktury, wyszkolonego personelu oraz nowoczesnej aparatury badawczej.

## Piśmiennictwo

1. Rzelski J. Weterynaria wojskowa w Puławach 1949-1960. W: Millak K. red. 100 lat weterynarii w Puławach 1862-1962, Puławy, Wydawnictwo Instytutu Weterynarii, 1962; 239-245
2. Bartoszcze M, Michalski A. Od Wojskowego Ośrodka Naukowo-Badawczego Służby Weterynaryjnej do Ośrodka Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii. Życie Weterynaryjne, 2008; 83 (1): 921-929
3. Chomiczewski K, Bartoszcze M, Michalski A. Budowanie nowoczesnego systemu obrony przed bronią biologiczną Sił Zbrojnych RP zgodnego z wymaganiami NATO. Lek Wojsk; 2019; 97 (1): 55-64
4. Bartoszcze M, Michalski A, Niemcewicz M. Pięciolecie działalności Ośrodka Diagnostyki Zwalczania Zagrożeń Biologicznych WIHiE w Puławach. Lek Wojsk, 2007; tom 83, nr 2, str. 103-107
5. Bielawska-Drózd A. Wykrywanie i identyfikacja *Bacillus anthracis* w próbkach środowiskowych. Praca doktorska. Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Warszawa, 2006
6. Bartoszcze M., Bielawska-Drozd A. ATP Bioluminescence for the Detection and Identification of Biological Threats. In: Stopa PJ, Orahovec Z. ed. Technology for Combating WMD Terrorism. NATO Science Series - Springer, Dordrecht, 2004; 174:67-74
7. Mizak L. Unieczynnianie przetrwalników laseczki wąglika (*Bacillus anthracis*) przez promieniowanie gamma. Praca doktorska, Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Warszawa, 2002
8. Mizak L. Sporobójcza aktywność nadtlenu wodoru i kwasu nadoctowego wobec przetrwalników *Bacillus anthracis*. Med Dosw Mikrobiol, 2005; 57 (4): 437-42
9. Szymajda U, Bartoszcze M. Zastosowanie metody multiplex PCR i PCR-RFLP do identyfikacji *Bacillus anthracis*. Med Dosw Mikrobiol, 2005; 57 (3): 277-85
10. Brumlik MJ, Szymajda U, Zakowska D, et al. Use of long-range repetitive element polymorphism-PCR to differentiate *Bacillus anthracis* strains. Appl Environ Microbiol, 2001; 67 (7): 3021-81
11. Niemcewicz M, Baroszcze M. Zastosowanie analizy makrorestriktoryjnej i reakcji PCR w odróżnianiu bezplazmidowych szczepów *Bacillus anthracis* od szczepów przejściowych (*Bacillus sp. Ba 813*). Med Wet, 2006; 62 (6): 658-662
12. Lasocki K. Ruchome laboratorium biologiczne w strukturach Polskich Sił Zbrojnych i NATO. W: Krauze M, Tomaszewski A. Śladkowski S et al. red. Terroryzm a broń masowego rażenia, diagnoza, poglądy, wnioski. Akademia Obrony Narodowej, Warszawa, Zeszyty Naukowe AON, 2003; (1A): 205-208
13. Zarzecka A, Bartoszcze M. Application of paramagnetic beads for purifying *Bacillus anthracis* protective antigen. J Vet Med B, 2006; 53 (8): 393-394
14. Żakowska D, Graniak G, Rutyna P, et al. Protective antigen domain 4 of *Bacillus anthracis* as a candidate for use as vaccine for anthrax. Ann Agric Environ Med. 2019; 26 (3): 392-395
15. Kocik J, Niemcewicz M, Winnicka I, et al. Diversity of

- influenza-like illness etiology in Polish Armed Forces in influenza epidemic season; *Acta Bioch. Polonica*, 2014; 61 (3): 489-494
16. Michalski A, Niemcewicz M, Bielawska-Drózd A, et al. Surveillance of Hantaviruses in Poland: A Study of Animal Reservoirs and Human Hantavirus Disease in Subcarpathia. *Vec Born Zoo Dis*. 2014, 14 (7): 514-522
17. Bartoszcze M, Mierzejewski J, Clement J. Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym jako nowa zoonoza. *Życie Weterynaryjne*. 1989; 64: 11-12
18. Biuletyn z posiedzenia Komisji Zdrowia nr 34 Nr 901/VI kad. z 8.07.2008 r. Kancelaria Sejmu Biuro Komisji Sejmowych 2008 (dostęp: 6.03 .2022) [http://orka.sejm.gov.pl/Biuletyn.nsf/0/BA29ED98B54FCB90C125749D003D9F3D/\\$file/0090106.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/Biuletyn.nsf/0/BA29ED98B54FCB90C125749D003D9F3D/$file/0090106.pdf)
19. Kapusta J, Kęsik-Brodecka M, Cecuda-Adamczewska V, et al. Uniwersalny nośnik antygeny pochodzenia bakteryjnego, szczepionka przeciwbakteryjna, sposób wytwarzania uniwersalnego nośnika, zastosowanie uniwersalnego nośnika zgł. UPRP 30.12.2010, Pat. Decyzja z dnia 26-06-2013
20. Michalski A, Mełgieś A, Bartoszcze M. Terroryzm z wykorzystaniem czynników biologicznych – historia, aktualne problemy i perspektywiczne zagrożenia. W: Skrobotowicz G, Maciąg K, red. *Wybrane aspekty bezpieczeństwa narodowego*. Lublin, Wydawnictwo Naukowe Tygiel, 2016; 72-88
21. Michalski A. Zastosowanie chemiluminescencji do immunoenzymatycznego oznaczania produktów PCR w diagnostyce molekularnej *Bacillus anthracis*. *Wojskowy Instytut Higieny Epidemiologii – Uniwersytet Łódzki*, Łódź, 2016; URI: 11089/16810
22. Michalski A, Bartoszcze M, Zabrocka L. et al. Zastosowanie cytometru przepływowego do diagnostyki molekularnej *Bacillus anthracis*. *Żywność Człowieka i Metabolizm*, 2007; XXXIV (3/4): 1417-1423
23. Cieślík P, Knap J, Kolodziej M, et al. Real-Time PCR Identification of Unique *Bacillus anthracis* Sequences. *Folia Biol (Praha)*, 2015; 61 (5): 178-83. PMID: 26667574
24. Granika G, Olender A, Naylor K. Differentiation of *Bacillus anthracis* and other *Bacillus cereus* group bacterial strains using multilocus sequence typing method. *Acta Univ Lodz, Folia Biol Oecol*, 2020; 16: 12-21
25. Bielawska-Drózd A., Mirski T., Bartoszcze M. et al. Development of real-time PCR assay for detection of *Vibrio cholera*. *Pol J Environ Stud*, 2012; 21 (2): 277-286
26. Bielawska-Drózd A, Cieślík P, Mirski T, et al. Prevalence of *Coxiella burnetii* in environmental samples collected from cattle farms in Eastern and Central Poland (2011-2012). *Vet Microbiol*, 2014 Dec 5; 174 (3-4): 600-606
27. Cieślík P, Knap JP, Piechowicz L, et al. Subspecies differentiation and genotyping of *Francisella tularensis* strains isolated from clinical and environmental samples. *Lett Appl Microbiol*, 2018; 67 (6): 550-556
28. Nakonieczna A, Rutyna P, Fedorowicz M, et al. Three novel bacteriophages, J5a, F16Ba, and z1a, specific for *Bacillus anthracis*, define a new clade of historical Wbeta phage relatives. *Viruses* 14 (2): 213
29. Zabrocka L., Langer K., Michalski A, et al. Microfluidic device for real-time monitoring of *Bacillus subtilis* bacterial spores during germination based on non-specific physicochemical interactions at the nanoscale level. *Lab Chip*, 2015; 15 (1): 274-282
30. Walczak R, *Laboratoria chipowe z detekcją optyczną: konstrukcja, technologia i przykłady wykorzystania*. Wrocław, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, 2014; 175-201
31. Westhaus A, Cabanes-Creus M, Rybicki A, et al. High-Throughput *In Vitro*, *Ex Vivo*, and *In Vivo* Screen of Adeno-Associated Virus Vectors Based on Physical and Functional Transduction. *Hum Gene Ther*, 2020 May; 31 (9-10): 575-589



## WIM URUCHAMIA SZKOLENIA PERSONELU MEDYCZNEGO W CENTRUM CHIRURGII ROBOTYCZNEJ

The Military Institute of Medicine  
launches training for medical personnel  
at the Robotic Surgery Center



Jacek Doniec<sup>1</sup>, Zuzanna Chodzeńska<sup>2</sup>

1. Centrum Chirurgii Robotycznej CSK MON WIM, Polska
2. Redakcja „Lekarza Wojskowego”, Biuro Zastępcy Dyrektora ds. Naukowych, Wojskowy Instytut Medyczny, Polska

Jacek Doniec –  0000-0001-5890-4051

**Streszczenie:** W uruchomionym w WIM w 2020 r. Centrum Chirurgii Robotycznej wykonywane są zabiegi operacyjne z wykorzystaniem robota operacyjnego da Vinci. Umożliwia on przeprowadzenie niezwykle skomplikowanych procedur operacyjnych przy użyciu minimalnie inwazyjnych technik. W ramach CCHR Instytut tworzy również ośrodek kształcący nowy personel platform robotycznych i obejmujący swoim zasięgiem Polskę i kraje Europy Wschodniej. Od września 2022 r. uruchomione zostaną szkolenia dla personelu asystującego operatorom przy zabiegu z wykorzystaniem systemu da Vinci.

**Abstract:** The Robotic Surgery Center launched in 2020 at the Military Institute of Medicine performs surgical procedures with the use of the da Vinci surgical robot. It allows for performing extremely complex surgical procedures using minimally invasive techniques. Within the RCS, the Institute is also creating a training centre for new robotic platform personnel, covering Poland and Eastern European countries. From September 2022, training courses will be launched for staff assisting operators during surgery with the da Vinci system.

**Słowa kluczowe:** da Vinci, robotyka chirurgiczna, operacje on-line, Centrum Chirurgii Robotycznej WIM.

**Key words:** da Vinci, surgical robotics, on-line surgery, Robotic Surgery Center of the Military Institute of Medicine.

DOI 10.53301/lw/149962

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.02.2022

Zaakceptowano do druku: 10.05.2022

**Autor do korespondencji:**

Zuzanna Chodzeńska  
Redakcja „Lekarza Wojskowego”, Biuro Zastępcy  
Dyrektora ds. Naukowych,  
Wojskowy Instytut Medyczny  
e-mail: zchodzenska@wim.mil.pl

O rozwoju robotyki na świecie i w Polsce, potencjale Centrum Chirurgii Robotycznej WIM oraz szkoleniach personelu medycznego z systemu robotyki chirurgicznej da Vinci – rozmawiamy z płk. dr n. med. Jackiem Dońcem, kierownikiem Centrum Chirurgii Robotycznej CSK MON WIM.

**Co to jest robot? Jakie warunki musi spełnić urządzenie, żeby można było nazwać je robotem?**

Słowo „robot” pochodzi od czeskiego słowa robota oznaczającego ciężką pracę. Pierwszy raz użył go w 1920 r. Karel Čapek w swoim dramacie „R.U.R.”, odnosząc się do sztucznie produkowanej, uproszczonej wersji człowieka przeznaczonej do ciężkiej pracy. Wczesną i ważną koncepcją robota była jego teleobecność opracowana w latach 50. XX wieku. To wrażenie, że wykonuje się jakąś czynność w jednym miejscu, podczas gdy jest się w innym. Początkowo były to manipulatory typu master-slave (pan-niewolnik) wykorzystywane w niebezpiecznych dla człowieka środowiskach – w takich układach jedno urządzenie (master) jest nadrzędne wobec drugiego urządzenia (slave) i nim zarządza lub steruje. W latach 80. XX wieku pojawiła się wizja zastosowania chirurgii zdalnej na polu walki, którą finansowa-



**Ryc. 1.** Płk dr n. med. Jacek Doniec, kierownik Centrum Chirurgii Robotycznej CSK MON WIM.



**Ryc. 2.** Stały zespół Centrum Chirurgii Robotycznej CSK MON WIM przeszkolony do pracy przy każdym typie operacji.

ła amerykańska agencja DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency). Było to impulsem dla rozwoju robotów odpowiednich dla nowoczesnej praktyki chirurgicznej.

### **Czym był pierwszy robot w medycynie?**

Robotyka to całkiem młoda gałąź medycyny. Pierwszym na świecie robotem chirurgicznym był Arthrobot zaprojektowany do pomocy podczas zabiegów ortopedycznych – reagował na głos chirurga i pomagał mu ustawić nogi pacjenta w dogodnej do operowania pozycji. Po raz pierwszy użyto go w Vancouver w Kanadzie w 1983 roku. Od tamtego czasu nastąpił rozwój prostych systemów, mających wspomóc chirurga w określonym typie zabiegów. Nie były to platformy uniwersalne, lecz ściśle dostosowane do jednej zazwyczaj czynności podczas zabiegu.

W 1998 r. w Cleveland Clinic w USA zaprezentowano Chirurgiczny System Robotyczny, który składał się z centrum kontroli oraz trzech ramion montowanych na stole operacyjnym. Był on użyty do pierwszej, pełnej endoskopowej procedury robotycznej, którą była reanastomoza jajowodu.

### **Kiedy nastąpił największy rozwój robotyki?**

Na początku XXI wieku funkcjonowały dwa systemy robotyczne służące do potencjalnych zastosowań w różnych specjalnościach zabiegowych. Był to system Zeus – firmy Computers Motion oraz mniej zaawansowany system da Vinci – firmy Intuitive Surgical. Burzliwa fuzja obu firm przyspieszyła rozwój uniwersalnej platformy robotycznej da Vinci, która przez ponad

20 lat doczekała się już czterech generacji robotów oraz stała się inspiracją do opracowania innych platform robotycznych.

### **Jak rozwój robotyki chirurgicznej wyglądał w Polsce?**

W naszym kraju robota da Vinci po raz pierwszy zaprezentowano w 2009 r. podczas Kongresu Towarzystwa Chirurgów Polskich. Niewiele później, pierwszy egzemplarz zakupiono do Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu, lecz ze względu na wysokie koszty operacji jego wykorzystanie przez lata było niewielkie. Kolejny robot da Vinci w Polsce pojawił w 2016 r., ale już w następnym roku były to cztery jednostki. Od tego czasu rozwój robotyki w Polsce znacznie przyspieszył. Obecnie z każdym kwartałem odnotowywana jest coraz większa liczba operacji przy asyście systemu robotycznego.

### **W 2020 r. powstało w WIM Centrum Chirurgii Robotycznej z pierwszym robotem da Vinci. Jak to wydarzenie wpłynęło na potencjał chirurgiczny Wojskowego Instytutu Medycznego?**

Rozwój robotyki nie mógł oczywiście ominąć WIM. W ośrodku posiadającym najnowocześniejsze zaplecze diagnostyczno-lecznicze, z bogatym doświadczeniem w telemedycynie zdobytym podczas misji pokojowych NATO, niewyobrażalne byłoby niezaimplementowanie przełomowej technologii. Robot w naszym Instytucie pojawił się jesienią 2020 r. Byliśmy 17 ośrodkiem w kraju z robotem da Vinci, a po zaledwie półrocznej działalności WIM stał się jednym z najważniejszych i największych ośrodków chirurgii robotycznej w Polsce. Jako jedyni mamy obecnie największą liczbę sześciu certyfikowa-



Ryc. 3. Robot da Vinci podczas operacji kardiologicznej w Centrum Chirurgii Robotycznej CSK MON WIM.

nych specjalności do pracy na robocie chirurgicznym. Są to: chirurgia, ginekologia, urologia, laryngologia, kardiologia oraz torakochirurgia. Naszym celem jest wprowadzanie kolejnych specjalności, tak aby optymalnie wykorzystać możliwości, które daje nam ta najnowocześniejsza technologia.

**Dlaczego robot da Vinci jest tak innowacyjny? Jakie są korzyści ze stosowania go dla pacjentów, lekarzy i systemu zdrowia?**

Cały rozwój chirurgii robotycznej ukierunkowany jest przede wszystkim na korzyści dla pacjenta. Wykorzystanie operacyjnej robota da Vinci oznacza, że pacjent może mieć małoinwazyjny, wysoce precyzyjny zabieg, który charakteryzuje się minimalną traumatyzacją tkanek. Przekłada się to wymiennie na zmniejszenie bólu pooperacyjnego, krótszą hospitalizację, a w efekcie – szybszy powrót pacjenta do pełnej sprawności po operacji. Lekarz wykonuje zabieg w komfortowej pozycji, ma do dyspozycji niezwykle zwinne i precyzyjne narzędzia, które dodatkowo eliminują ryzyko drżenia rąk. Ponadto obraz, który widzi operator jest trójwymiarowy, w 10-krotnym powiększeniu, ustabilizowany i możliwy do samodzielnego ustawienia w intuicyjny sposób. Niestety, system opieki zdrowotnej nie docenia jeszcze w pełni korzyści dla pacjenta w perspektywie wieloletniej, a raczej skupia się na kosztach samej procedury, a te, jak dla każdego nowatorskiego systemu, są wysokie.

**Niebawem w WIM zaimplementowany będzie drugi system da Vinci i rozpoczną się szkolenia kolejnych lekarzy. Kto może wziąć w nich udział i czego może się nauczyć?**

Filozofia WIM przy tworzeniu Centrum Chirurgii Robotycznej oparta była na koncentracji na pacjencie, korzyściach dla niego wynikających z operacji robotycznej, a nie na samej procedurze. Duża liczba specjalności i wzrastające zapotrzebowanie na zabiegi robotyczne wymusiły konieczność zakupu drugiego systemu. Stały rozwój i nabywanie doświadczenia promują nasz ośrodek do roli centrum szkoleniowego operacji robotycznych. Już jesteśmy ośrodkiem, w którym odbywają się wizyty typu case observation. Następnym etapem są szkolenia personelu asystującego operatorom przy zabiegu, zarówno dla lekarzy jak i instrumentariuszek, by stać się wreszcie pełnym centrum szkoleniowym z uprawnieniami certyfikacji. Szkolenia te rozpoczną się od września 2022 roku. Już teraz widzimy korzyści płynące z wykorzystania systemu robotycznego. Każdy lekarz, biorący nawet bierny udział w zabiegu, dzięki możliwościom precyzyjnej preparatyki i niezwyklej wizualizacji, mówi, że „odkrywa anatomie człowieka na nowo”.



PATRONAT  
HONOROWY



Minister  
Edukacji i Nauki

WOJEWODA LUBELSKI  
LECH SPRAWKA



V ZJAZD NAUKOWY  
POLSKIEGO TOWARZYSTWA BIOLOGII MEDYCZNEJ

## BIOLOGIA-MEDYCYNATERAPIA

CENTRUM TRANSFERU WIEDZY

KATOLICKI UNIWERSYTET LUBELSKI JANA  
PAWŁA II

LUBLIN  
15-17.IX. 2022 R.



KATOLICKI  
UNIWERSYTET  
LUBELSKI  
JANA PAWŁA II

**KUL**  
1918



INSTYTUT GENETYKI  
I BIOTECHNOLOGII ZWIERZĄT  
Polskiej Akademii Nauk



UNIWERSYTET  
WARMIŃSKO-MAZURSK.  
W OLSZTYNIE



**Centrum Chirurgii Robotycznej CSK MON WIM  
zaprasza na szkolenia personelu asystującego  
przy zabiegach z wykorzystaniem  
systemu operacyjnego da Vinci**



**WEJDŹ Z NAMI W NOWĄ ERĘ  
CHIRURGII MAŁOINWAZYJNEJ!**



**Zgłoszenia:  
[cchr@wim.mil.pl](mailto:cchr@wim.mil.pl)**

**Więcej informacji na:  
[wim.mil.pl](http://wim.mil.pl)**