

# LEKARZ WOJSKOWY

MILITARY PHYSICIAN



# 2022

NR 3 VOL. 100

ISSN 0024-0745

- Leczenie orbitopatii tarczycowej (Gravesa) na podstawie wytycznych EUGOGO 2021 z uwzględnieniem warunków polskich
- Ropień mózgu wywołany przez *Nocardia abscessus*
- Selective embolization of thyroid arteries as an alternative treatment of amiodarone – induced hyperthyroidism
- Zasady użycia kolorowego Dopplera w badaniach okulistycznych (cz. I) – podstawy teoretyczne

**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 przelać 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. Liczba 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

Szanowni Państwo,

po okresie wakacyjnym przyszedł czas na 3. numer 100. tomu „Lekarza Wojskowego”. Prezentując go, chciałbym zwrócić uwagę na prace poświęcone badaniu USG w okulistyce „Zasady użycia kolorowego Dopplera w badaniach okulistycznych (cz. I) – podstawy teoretyczne”. Na szczególną uwagę zasługuje również praca „Leczenie orbitopowe tarczycy (Gravesa) na podstawie wytycznych EUGOGO 2021 z uwzględnieniem warunków polskich”. W tym numerze prezentujemy także możliwości Zakładu Patomorfologii WIM.

Ponadto, zwracam się z gorącą prośbą do autorów prac zakwalifikowanych do druku o szybkie i dokładne sprawdzanie otrzymanej wersji pracy przed jej wydrukiem – przyspieszy to proces wydawniczy i pozwoli uniknąć drobnych błędów.

Zespół redakcyjny nieustannie pracuje nad rozwijaniem naszej strony internetowej – efektem tych prac będzie uruchomienie w najbliższym czasie newslettera oraz możliwości subskrybowania „Lekarza Wojskowego”, co ułatwi czytelnikom dostęp do wszystkich naszych materiałów. Zapraszamy na naszą stronę <https://lekarzwojskowy.wim.mil.pl/>.

Jesień to tradycyjnie już okres konferencji i prezentacji dorobku naukowego. Jest to również okazja do przygotowania nowych, ciekawych i oryginalnych publikacji. Zachęcam Państwa do nadsyłania prac – tylko w ten sposób możemy podnieść wartość naszego pisma, co wpłynie na jeszcze szersze rozpowszechnienie, a w efekcie na zwiększanie wartości naukometrycznej publikowanych artykułów.

Oddaję w Państwa ręce najnowszy numer „Lekarza Wojskowego” i życzę inspirującej lektury.

prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

### ERRATA

„Lekarz Wojskowy” 2/2022 vol. 100

Strona	Jest	Powinno być
112	Justyna Pyrko <sup>1</sup> 1. Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Metabolicznej i Torakochirurgii CSK MON WIM, Polska	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



**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 Walędziak  
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. broni 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  
płk 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)  
Małgorzata Kloc (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>135</b>
B. Kalicki	
<b>■ PRACE POGLĄDOWE . . . . .</b>	<b>139</b>
<b>PRZEŁYK BARRETTA – ENDOSKOPOWE METODY LECZENIA . . . . .</b>	<b>139</b>
Barret's esophagus – endoscopic methods of treatment	
P. Królikowski, P. Gietka, K. Królikowska, M. Gonciarz	
<b>LECZENIE ORBITOPATII TARCZYCOWEJ (GRAVESA) NA PODSTAWIE WYTYCZNYCH EUGOGO 2021 Z UWZGLĘDNIENIEM WARUNKÓW POLSKICH . . . . .</b>	<b>146</b>
Treatment of thyroid orbitopathy (Graves Orbitopathy) based on EUGOGO 2021 guidelines, with focus on Polish reality	
AD. Durma, AC. Durma, M. Saracyn, GW. Kamiński	
<b>MECHANIZMY DZIAŁANIA I SPODZIEWANE EFEKTY KLINICZNE MODULACJI UKŁADU MALT PRZEZ DOUSTNE LIOFILIZATY BAKTERYJNE . . . . .</b>	<b>150</b>
Mechanisms of action and expected clinical effects of modulation of the MALT system by oral bacterial lyophilisates	
M. Stelmasiak, M. Mierzyńska, BJ. Bałan	
<b>ZASADY UŻYCIA KOLOROWEGO DOPPLERA W BADANIACH OKULISTYCZNYCH (CZ. I) – PODSTAWY TEORETYCZNE . . . . .</b>	<b>160</b>
Theoretical principles of Color Doppler Imaging in ophthalmic ultrasound (part I)	
A. Zegadło, A. Maliborski, J. Wierzbowska	
<b>DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA FUNKCJI NEREK I JEJ ROLA W MONITOROWANIU PACJENTÓW PRZYJMUJĄCYCH NOWE DOUSTNE ANTYKOAGULANTY LUB ŚRODKI KONTRASTOWE . . . . .</b>	<b>165</b>
Laboratory diagnostics of kidney function and its role in the monitoring of patients taking new oral anticoagulants or contrast agents	
E. Janiszewska, E. Matter, ppłk rez. J. Majda	
<b>■ PRACE ORYGINALNE . . . . .</b>	<b>172</b>
<b>DZIAŁALNOŚĆ UZDROWISK W BUSKU-ZDROJU ORAZ W SOLCU-ZDROJU W LATACH 1939-1945 . . . . .</b>	<b>172</b>
Activity of spa resorts in Busko-Zdrój and Solec-Zdrój in 1939-1945	
KN. Trzeskowska-Kubasik	
<b>CAN AGNOR COUNTS AND CONFIGURATION PREDICT COMPLETE REMISSION IN ADULT ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA PATIENTS? . . . . .</b>	<b>177</b>
M. Gajewska, E. Rutkowska, I. Kwiecień, P. Rzepecki, K. Sułek	

<b>OPIS PRZYPADKU</b> . . . . .	<b>.181</b>
<b>NAGŁA GŁUCHOTA PRAWOSTRONNA Z ZAWROTAMI GŁOWY TYPU OBWODOWEGO NA TLE KONFLIKTU NERWOWO-NACZYNIOWEGO</b> . . . . .	<b>.181</b>
The right side sudden deafness with peripheral vertigo as a resultat of neurovascular conflict	
P. Niewiadomski, J. Miłośki, J. Olszewski	
<b>SELECTIVE EMBOLIZATION OF THYROID ARTERIES AS AN ALTERNATIVE TREATMENT OF AMIODARONE – INDUCED HYPERTHYROIDISM</b> . . . . .	<b>.185</b>
D. Brodawska-Kania, J Narloch, P. Piasecki, M. Saracyn, G. Kamiński	
<b>ROPIEŃ MÓZGU WYWOŁANY PRZEZ NOCARDIA ABSCESSUS</b> . . . . .	<b>.189</b>
Brain abscess caused by Nocardia abscessus	
Z. Trześniewska-Ofiara, K. Sikora, A. Żyła, B. Beck, M. Mendrycka, A. Woźniak-Kosek	
<b>HISTORIA MEDYCYNY I WOJSKOWEJ SŁUŻBY ZDROWIA</b> . . . . .	<b>.195</b>
<b>PŁK DR MARX (MARKS) MIECZYŚŁAW (1879-1953) – LEKARZ, STRAŻAK, SPOŁECZNIK</b> . . . . .	<b>.195</b>
Płk dr Marx (Marks) Mieczyslaw (1879-1953) – doctor, firefighter, social worker	
A. Rybińska-Bielecka	
<b>SPRAWOZDANIE</b> . . . . .	<b>.200</b>
<b>SPRAWOZDANIE Z XVII ZJAZDU POLSKIEGO TOWARZYSTWA MEDYCYNY NUKLEARNEJ</b> . . . . .	<b>.200</b>
Report of the XVII Congress of the Polish Nuclear Medicine Society	
J. Myśliwiec	
<b>WYWIAD</b> . . . . .	<b>.203</b>
<b>RAPORT PATOMORFOLOGICZNY TO PODSTAWA LECZENIA ONKOLOGICZNEGO</b> . . . . .	<b>.203</b>
The pathomorphology report is the basis of oncological treatment	
R. Cierniak, Z. Chodzeńska	



## PRZEŁYK BARRETTA – ENDOSKOPOWE METODY LECZENIA

Barret's esophagus  
– endoscopic methods of treatment



Piotr Królikowski<sup>1</sup>, Piotr Gietka<sup>1</sup>, Katarzyna Królikowska<sup>2</sup>, Maciej Gonciarz<sup>1</sup>

1. Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM, Polska
2. Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, Polska

**Streszczenie:** Przełyk Barretta (BE) to przewlekła choroba układu pokarmowego, która jest związana z przekształceniem nabłonka wielowarstwowego przełyku do typu walcowatego. Patologia występuje wtórnie do przewlekłego refluksu żołądkowo-przełykowego. Proces ten dotyka nawet 5% ludności z populacji ogólnej i jest jedynym znanym prekursorem gruczolakoraka przełyku. W rozpoznaniu najistotniejszą rolę odgrywają badania endoskopowe z użyciem zaawansowanych technik obrazowania wraz z odpowiednio pobranym materiałem biopsyjnym. W leczeniu wykorzystuje się techniki endoskopowe polegające na miejscowym usunięciu lub zniszczeniu zmienionej metaplastycznie, dysplastycznie lub nowotworowo tkanki, co zostanie przedstawione w poniższej pracy.

**Abstract:** Barrett's esophagus (BE) is a chronic gastrointestinal disease associated with transformation of the esophageal squamous epithelium to cylindrical epithelium. The pathology occurs secondarily to chronic gastroesophageal reflux. This process affects up to 5% of the general population and is the only known precursor to oesophageal adenocarcinoma. Advanced endoscopic imaging techniques with appropriately collected biopsy material play a critical role in establishing the diagnosis. Treatment involves endoscopic techniques consisting of local removal or destruction of metaplastic, dysplastic or neoplastic transformations, as will be presented in the following paper.

**Słowa kluczowe:** leczenie, endoskopia, nadzór, dysplazja, przełyk Barretta.

**Key words:** treatment, endoscopy, supervision, dysplasia, Barrett's esophagus.

DOI 10.53301/lw/148048

Praca wpłynęła do Redakcji: 03.04.2022

Zaakceptowano do druku: 05.04.2022

**Autor do korespondencji:**

Piotr Królikowski

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych CSK  
MON WIM Warszawa

e-mail: krolikowski90@gmail.com

### Wstęp

W 1906 r. Wilder Tileston, patolog z Bostonu, opisał trzy przypadki wrzodu trawiennego przełyku, wykazując, że budowa błony śluzowej wokół owrzodzenia odpowiada tej prawidłowo występującej w żołądku. Ponadto uważał, że warunkiem powstania tego typu owrzodzeń jest niewydolność wpustu żołądka [1]. Przez ponad 40 następných lat obserwacje te nie wzbudzały większego zainteresowania. Dopiero w 1950 r. urodzony w Australii Norman Rupert Barrett, chirurg z londyńskiego St Thomas' Hospital, opisał przypadek pacjenta, u którego w części dystalnej przełyku występowały owrzodzenia wyścielone nabłonkiem walcowatym. Ponieważ przyjmowano, że nabłonek walcowaty występować może tylko w żołądku, Barrett uznał, że chodzi o część żołądka, która uwięzła w klatce piersiowej w wyniku wrodzonej anomalii – tzw. krótkiego przełyku. Trzy lata później Allison i Johnstone opisali siedmiu chorych z refluksowym zapaleniem przełyku, u których w obrębie zmian zapalnych stwierdzono błonę śluzową żołądka. Autorzy odrzucili tezę o przemieszczeniu żołądka do klatki piersiowej jako wytłumaczenie zaobserwowanych zmian. Zgodził się z tym sam Barrett, który zaproponował nazwę „dol-

ny przełyk wyścielony nabłonkiem walcowatym” (*lower oesophagus lined by columnar epithelium*). Od tego czasu utarł się eponim „przełyk Barretta”, do dziś powszechnie używany [2, 3].

### Definicja

Definiowanie przełyku Barretta (*Barrett's esophageus*, BE) podlegało różnym modyfikacjom, głównie ze względu na obecność lub brak metaplazji jelitowej w biopsjach endoskopowych. Określenie „metaplazja” też nie jest jednoznacznie zdefiniowane. Za Virchowem przyjmowano, że oznacza ono prawidłową tkankę w nieprawidłowej lokalizacji. Zjawisko to dotyczyć może nie tylko przełyku, ale również żołądka, pęcherzyka żółciowego i innych narządów [3]. W przypadku przełyku metaplazja jelitowa oznacza stan, w którym nabłonek płaski w dystalnej części przełyku jest zastąpiony przez nabłonek walcowaty z obecnością komórek kubkowych. Ponieważ tkanka metaplastyczna zbudowana jest z wielu różnych typów różnicowanych komórek i może być prekursorem zmian rakowych, dlatego uznaje się ją za patologiczną [4]. Naukowe Towarzystwa Gastroenterologiczne – *The American Gastroenterological Association of Gastroentero-*

logy (AGA), American College of Gastroenterology (ACG), European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) i B-nign Barrett's and Cancer Taskforce Consensus Group (BOB CAT) – przyjmują, że metaplasja jelitowa jest niezbędnym warunkiem dla rozpoznania BE. Według innych – British Society of Gastroenterology (BSG) i Asia-Pacific Working Group (APWG) – metaplasja jelitowa nie jest wymogiem koniecznym dla rozpoznania. W stanowisku BOB CAT podkreśla się jednak, że stwierdzenie metaplasji jelitowej powinno być odnotowane w rozpoznaniu [5].

## Epidemiologia

Główną przyczyną BE jest choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD), trwająca dłużej niż 5 lat. Według różnych badań choroba ta występuje u około 10-20% populacji europejskiej i USA [6]. Innymi czynnikami ryzyka są: wiek powyżej 50 lat, płeć męska, palenie tytoniu i otyłość typu centralnego. Również podnosi się możliwość udziału takich czynników jak: występowanie rodzinne, cukrzyca typu 2, bezdech senny czy picie kawy [7, 8, 9, 10]. Ze względów metodologicznych trudno jest dokładnie określić częstość występowania BE w populacji ogólnej. Szacuje się ją na około 2% [11]. W populacji osób dorosłych w USA odsetek ten ocenia się na 5,6% [12].

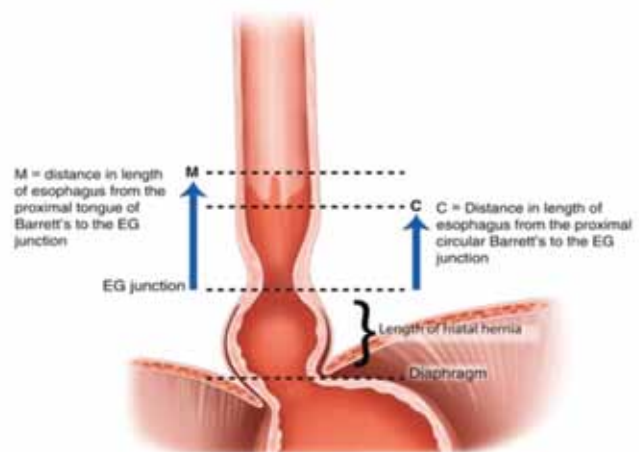
## Obraz endoskopowy

W badaniu endoskopowym według wytycznych ACG z 2016 r. [10, 12] warunkiem rozpoznania BE jest wykazanie zmienionej błony śluzowej na długości większej niż 1 cm powyżej połączenia żołądkowo-przełykowego. Aby nie pominąć metaplasji jelitowej, zaleca się pobranie minimum 8 bioptatów do badania histopatologicznego. Nie zaleca się pobierania bioptatów z niezmienionego połączenia żołądkowo-jelitowego – linii Z lub obszaru obejmującego długość mniejszą niż 1 cm powyżej linii Z. W tym ostatnim przypadku wyniki oceny tego samego preparatu przez kilku patomorfologów mogą się różnić zbyt znacznie, żeby były konkluzywne. Dla opisu zmian endoskopowych widocznych w segmencie Barretta zaleca się używać ujednoliconej międzynarodowej skali, zwanej Klasyfikacją Praską [13]. Uwzględnia ona dwie cechy zasięgu BE. Wartość C (*circumferential extent*) określa długość odcinka łososiowej błony śluzowej obejmującej cały obwód przełyku (gdy występują wyłącznie wypustki linii Z, wartość C wynosi 0) i wartość M (*maximal extent*), która określa całkowity zasięg BE, a więc zasięg obwodowy (nie zawsze występuje) i wypustek (Ryciny 1, 2).

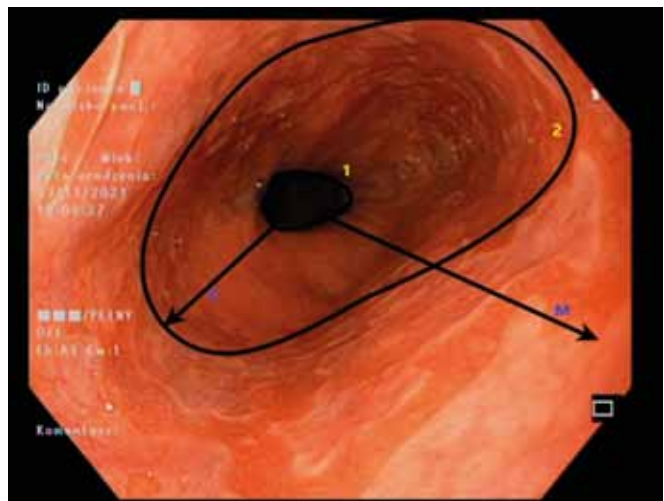
## Chromoendoskopia

Techniki barwienia błony śluzowej „*in vivo*” w trakcie badania endoskopowego (chromoendoskopia) mają na celu zwiększenie wykrywalności zmienionego nabłonka błony śluzowej w stosunku do badania endoskopowego bez użycia tej techniki. Metoda polega na rozproszaniu barwnika po powierzchni błony śluzowej, w następstwie czego barwnik jest wychwytywany przez metaplastyczny nabłonek, co jest dobrze widoczne w czasie badania. W chromoendoskopii przewodu pokarmowego używa się takich barwników, jak: błękit metylenowy, błękit toluidyny, fiolet kryzylowy, fiolet krystaliczny, czerwień Kongo, płyn Lugola i kwas octowy. W tym ostatnim przy-

Rycina 1.



Rycina 2.



Cyfrą 1 oznaczona została fizjologiczna lokalizacja złącza przełykowo-żołądkowego (tzw. linia Z) – linia pomiędzy dolną granicą naczyń palisadowatych przełyku a górną granicą fałdów żołądkowych. Cyfrą 2 oznaczone zostało patologiczne położenie linii Z w badaniu endoskopowym u chorego z przełykiem Barretta. Cechą C w Klasyfikacji Praskiej określane jest przesunięcie Linii Z powyżej jej naturalnego położenia. Cecha M wg powyższej klasyfikacji określa maksymalny zasięg wypustek lub wysepek przełyku Barretta położonych powyżej złącza przełykowo-żołądkowego. Na przykładzie przedstawionym na Ryc. 2 zasięg BE wg Klasyfikacji Praskiej został określony jako C3M5 (materiał własny Kliniki Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM).

padku błona śluzowa przybiera barwę białą, jednak po kilku minutach BE zabarwia się na czerwono, podobnie jak błona śluzowa żołądka. Barwienie kwasem octowym pozwala na istotne zwiększenie wykrywalności BE w stosunku do innych barwników. Wykorzystując tę technikę, biopsja celowana daje potwierdzenie histopatologiczne BE w podobnym odsetku, jaki uzyskuje się w standardowej biopsji czterokwadrantowej z wykorzystaniem tak zwanego Protokołu z Seattle. Polega ona na wykonaniu biopsji z 4 kwadrantów przełyku – co 2 cm z segmentu BE bez cech dysplazji oraz co 1 cm w przypadku występowania dysplazji, a także wycinki z każdej zmiany podejrzanej [14].



Tabela 1. Porównanie nadzoru nad BE wg towarzystw: *British Society of Gastroenterology (BSG)*, *American College of Gastroenterology (ACG)* oraz *International consensus (BOBCAT)* [14,10,5].

Stopień dysplazji	BSG	ACG	BOBCAT
Brak dysplazji	<ul style="list-style-type: none"> <li>BE &lt;3cm, brak IM: powtórzenie gastroskopii. Jeśli brak IM koniec nadzoru</li> <li>BE &lt;3cm z IM: gastroskopia co 3-5lat</li> <li>BE ≥3cm gastroskopia co 2-3 lata</li> <li>modyfikacja stylu życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>gastroskopia z biopsją co 3-5 lat</li> <li>modyfikacja stylu życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rutynowy nadzór nie jest rekomendowany, ale jeśli jest podjęty, to jest celowany na pacjentów z ryzykiem rozwoju raka i bazuje na wieku, płci, otyłości, zasięgu BE i jego czasu trwania, nasilenia i częstotści objawów, nikotynizmie</li> <li>brak nadzoru jeśli przewidywana długość życia &lt;5 lat</li> </ul>
Nieokreślona dysplazja	<ul style="list-style-type: none"> <li>optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa w ciągu 6 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa (nie uwzględnia kryterium czasu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa w ciągu 12 miesięcy</li> </ul>
LGD	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku zmian płaskich: Optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa w ciągu 6 miesięcy. Jeśli w kontroli ponownie LGD – skierowanie chorego na leczenie RFA. Jeżeli leczenia nie podjęto to kontrola gastroskopowa po 6 miesiącach</li> <li>w przypadku zmian guzkowych: EMR i RFA jako leczenie addytywne lub interwały gastroskopowe co 6 miesięczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku zmian płaskich: Optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa (brak kryterium czasu). Jeśli w kontroli ponownie LGD – skierowanie chorego na leczenie RFA. Jeżeli leczenia nie podjęto to kontrola gastroskopowa po 12 miesiącach</li> <li>w przypadku zmian guzkowych: EMR i RFA jako leczenie addytywne lub interwały gastroskopowe co 6 miesięczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku zmian płaskich: optymalizacja leczenia IPP i kontrola endoskopowa w ciągu 6-12 miesięcy. Jeśli w kontroli ponownie LGD – skierowanie chorego na leczenie RFA</li> <li>w przypadku zmian guzkowych: EMR</li> <li>jeśli obecność HGD lub IMC zalecenie RFA jako leczenie addytywne</li> </ul>
HGD lub T1a IMC	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany płaskie: RFA</li> <li>zmiany guzkowe: EMR + następnie RFA jako leczenie addytywne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany płaskie: RFA</li> <li>zmiany guzkowe: EMR + następnie RFA jako leczenie addytywne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany płaskie: RFA</li> <li>zmiany guzkowe: EMR + następnie RFA jako leczenie addytywne</li> </ul>
Gruzołakorak	<ul style="list-style-type: none"> <li>T1b sm1: Ezofagektomia. EMR+RFA w przypadku kandydatów nie kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego i niskiego ryzyka guza</li> <li>≥T1b sm2: ezofagektomia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T1b sm1: Ezofagektomia. EMR+RFA w przypadku kandydatów nie kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego i niskiego ryzyka guza</li> <li>≥T1b sm2: ezofagektomia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T1b sm1: Ezofagektomia. EMR+RFA w przypadku kandydatów nie kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego i niskiego ryzyka guza</li> <li>≥T1b sm2: ezofagektomia</li> </ul>

LGD: dysplazja małego stopnia, HGD: dysplazja dużego stopnia, IMC: rak śródnabłonkowy, BE: przełyk Barretta, RFA: radiotermodablacja, EMR: endoskopowa mukozektomia  
 \*Warto podkreślić, iż powyższe towarzystwa sugerują ocenę przez dwóch niezależnych patomorfologów materiału histopatologicznego w przypadku stwierdzenia co najmniej nieokreślonej lub małej dysplazji w materiale biopsyjnym.

### Chromoendoskopia wirtualna

Ostatnio coraz częściej wykorzystywane są techniki endoskopii wirtualnej: NBI (*Narrow Band Imaging*), i-scan, FICE (*Fuji Intelligent Color Enhancement*) i laserowa endomikroskopia konfokalna – CLE (*Confocal Laser Endoscopy*). W technice NBI wykorzystuje się właściwości fal świetlnych o długości 415 nm (kolor niebieski) i 540 nm (kolor zielony). Obszary bardziej intensywnego zabarwienia wskazują na zwiększone ich unaczynienie, co sugeruje zmiany patologiczne. Technika i-scan wykorzystuje wąską wiązkę światła i cyfrową obróbkę końcową obrazu, natomiast FICE opiera się na podobnej zasadzie jak NBI,

ale wykorzystuje algorytmy komputerowe „post hoc”. CLE jest kombinacją tradycyjnej wideo endoskopii i mikroskopii konfokalnej, co umożliwia ocenę błony śluzowej z dokładnością podobną do badania histopatologicznego. Przed badaniem podaje się dożylnie fluorescencyjny środek kontrastowy, najczęściej fluoresceinę, która bardzo szybko dyfunduje do tkanek i po wzbudzeniu przez wiązkę laserową powstają obrazy o wysokiej rozdzielczości (*Confocal Laser Endomicroscopy*). W praktyce klinicznej, również w naszym ośrodku, najczęściej wykorzystuje się NBI i i-scan.

Klasyczne badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego pozostaje niedoścignionym „złotym standardem” w ramach diagnostyki BE. Poszukuje się jednak alternatywnych technik diagnostycznych BE. Zalicza się do nich Cytosponge, konfokalną endomikroskopię laserową oraz testy oddechowe. Te ostatnie mogą być atrakcyjną metodą prowadzenia przesiewu w kierunku raka przełyku, ponieważ są nieinwazyjne i mogą być wykonywane w ramach podstawowej opieki medycznej [15]. W jednym z doniesień określono panel lotnych związków organicznych (*volatile organic compounds, VOCs*), które można wykorzystać w tej technice [16, 17]. W badaniu Changa i wsp. wykorzystano urządzenie donosowe (AeonoSe, The eNose Company, Zutphen, Holandia) zawierające sondy pokryte tlenkami metali pozwalającymi na reakcje z szerokim zakresem lotnych związków organicznych zmieniających przewodnictwo w sensorze, co można odnotować w postaci wykresu [17]. Mimo stosowania nowych technik diagnostycznych, badanie histopatologiczne pozostaje złotym standardem rozpoznawania BE i jego powikłań.

Patogeneza przełyku Barretta nie została jednoznacznie wyjaśniona. Potencjalnym mechanizmem odgrywającym rolę jest transdiferencjacja. Oznacza to przekształcanie jednego rodzaju zróżnicowanych komórek w inny rodzaj zróżnicowanych komórek. Proces ten zachodzić może w dwóch etapach: najpierw dochodzi do odmłodzenia komórek – dedyferencjacji, w wyniku czego komórki nabywają zdolność do dzielenia się i różnicują się w inny niż wyjściowy rodzaj komórek. Niekiedy proces transdiferencjacji przebiegać może bez dedyferencjacji. Alternatywną drogą jest proces określany angielską nazwą *transcommitment*, w trakcie którego szereg komórek prekursorowych lub komórek macierzystych podlegać może molekularnym przekształceniom, co prowadzi do nieprawidłowego różnicowania. Najpewniej przyczyną tego procesu jest zmienne środowisko, jakie stwarza GERD [18]. Wykazano, że gruczoły metaplastycznego nabłonka w BE odpowiadać mogą nie tylko gruczołom jelitowym, ale również gruczołom części odzwiernikowej żołądka. Wysłunięto też hipotezę, że do intestinalizacji dochodzi z biegiem czasu [19, 20]. Obserwacje te dodatkowo ilustrują trudności w jednoznacznym definiowaniu BE.

### Przełyk Barretta jako czynnik ryzyka raka przełyku

Przełyk Barretta jest jedynym znanym prekursorem raka gruczołowego przełyku. Pierwsze obserwacje, wskazujące na możliwość progresji BE do raka, pochodzą z badań endoskopowych poczynionych w latach 70. XX wieku [3]. Etapami pośrednimi jest dysplazja małego stopnia i dysplazja wysokiego stopnia. Ryzyko raka przełyku u chorych z BE jest 11-krotnie większe niż w populacji ogólnej, natomiast roczne ryzyko w tej populacji ocenia się na 0,11% [9]. Metaanalizy wielu publikowanych badań wskazują, że progresja BE do raka przełyku występuje pomiędzy 2,2% a 6,3% na 1000 pacjentów rocznie [3]. Badanie retrospektywne obejmujące 460 pacjentów z BE, diagnozowanych w latach 1992-2013 w John Hopkins Hospital (USA), wykazały, że u 120 chorych doszło do progresji zmian do dysplazji wysokiego stopnia, a u 62 – do raka przełyku [9]. Czynniki ryzyka dysplazji i raka przełyku są: starszy wiek, długość przełyku Barretta, otyłość typu centralne-

go, palenie tytoniu, niezazywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów pompy protonowej i statyn. Roczne ryzyko progresji dysplazji małego stopnia do raka ocenia się na około 0,7%, natomiast dysplazji wysokiego stopnia na około 7% [10]. Intensywnie prowadzone w ostatnich latach badania nad biomarkerami zwiększonego ryzyka raka przełyku są obiecujące. Szczególne zainteresowanie budzą badania nad zaburzeniami genetycznymi, które można stwierdzić już na wczesnych etapach rozwoju zmian, jednak na obecnym etapie nie mają jeszcze zastosowania w praktyce klinicznej.

### Leczenie farmakologiczne

Podstawą farmakoterapii BE są inhibitory pompy protonowej (IPP) w dawkach standardowych (tj.: esomeprazol 20 mg/dobę; lansomeprazol 30 mg/dobę; omeprazol 20 mg/dobę oraz pantoprazol 40 mg/dobę), które w największym stopniu mają wpływ na modelowanie przebiegu choroby [21]. Nie ma danych na temat chemoprewencyjnego działania IPP na rozwój BE. Niektóre badania wskazują na korzystne działanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 300 mg/dobę i/lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz statyn w połączeniu z IPP. Obecnie brak jest wystarczających dowodów, aby rekomendować takie postępowanie. Próbuje się również stosować antyoksydanty np. melatoninę, która działa ochronnie na błonę śluzową przełyku, chroniąc ją przed endogennymi (kwas solny, pepsyna) oraz egzogennymi (alkohol, NLPZ) czynnikami toksycznymi. Suplementacja melatoniny jest bezpieczna, a mechanizm jej działania, poza „zmiataniem” wolnych rodników, związany jest również z jej działaniem immunomodulującym i proapoptycznym [22].

### Endoskopowe metody leczenia

Rozwój endoskopii zabiegowej doprowadził do stworzenia technik leczenia BE, które są bezpieczne, małoinwazyjne i obciążone stosunkowo niskim ryzykiem powikłań. Polegają głównie na śródzabiegowej resekcji i ablacji zmian ogniskowych. Procedury te wymagają odpowiedniego doświadczenia oraz doboru i przygotowania chorych. Wśród endoskopowych metod leczenia BE wyróżnia się: endoskopową mukozektomię (EMR), endoskopową dyssekcję podśluzówkową (ESD), radiotermodylację (RFA), krioterapię, koagulację plazmą argonową (APC), multipolarną elektrokagulację (MPEC), terapię fotodynamiczną (PDT), terapię laserową z użyciem Nd:YAG oraz laser KTP. U chorych z nieskuteczną terapią farmakologiczną i/lub endoskopową zaleca się ezofagektomię.

#### • Endoskopowa mukozektomia

Endoskopowa mukozektomia (*endoscopic mucosal resection, EMR*) jest zabiegiem terapeutycznym polegającym na oddzieleniu błony podśluzowej i mięśniowej oraz na usunięciu dysplastycznego nabłonka. EMR obciążona jest niskim ryzykiem perforacji, co wynika z luźnego połączenia tych dwóch warstw [23]. EMR jest techniką skuteczną w leczeniu segmentu BE do 15 mm. Obecnie najskuteczniejsze i stosunkowo najbezpieczniejsze są warianty leczenia z użyciem nasadki oraz opasek gumowych, choć występować mogą miejscowe krwawienia, perforacje oraz zwężenia występujące wskutek bliznowacenia. Krwawienia

występują z częstością 0-46% i najczęściej zdarzają się podczas zabiegu. Ryzyko perforacji ocenia się na 5% (największe jest w trakcie procedury zabiegowej), z kolei ryzyko zwężenia – ma szeroki zakres 2-88% i jest ono wprost proporcjonalne do rozległości obszaru objętego zabiegiem, największe w przypadku BE obejmującego >75% średnicy przełyku [23,24].

- Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa

Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (*endoscopic submucosal dissection*, ESD) jest techniką wprowadzoną w Japonii z intencją usuwania wczesnych zmian nowotworowych żołądka. Ze względu na uniwersalność zabiegu obecnie wykonywana jest u chorych ze zmianami przednowotworowymi oraz nowotworowymi żołądka, przełyku, jelita grubego oraz dwunastnicy. Po przygotowaniu i oznakowaniu obszaru do resekcji oddziela się resekowany obszar do warstwy mięśniowej przy użyciu dedykowanych metodzie narzędzi endoskopowych. Technika ta umożliwia więc usunięcie *en bloc* z dużą precyzją nawet rozległych zmian, co przekłada się na radykalność zabiegu [25]. Ryzyko krwawienia jest podobne jak w przypadku mukozektomii, natomiast ryzyko perforacji jest wyższe. Większość przypadków tej ostatniej można zapatrywać endoskopowo metodą klipsowania [26].

- Radiotermoablacja

Radiotermoablacja (*radiofrequency ablation*, RFA) jest najczęściej stosowaną metodą endoskopową w leczeniu BE. W metodzie tej prąd zmienny o częstotliwości 300–500 kHz, przepływając przez osadzoną na zestawie balonów elektrodę, generuje dużo ciepła, co prowadzi do termicznego uszkodzenia okolicznych tkanek na głębokość do 500-1000  $\mu\text{m}$ . Zakres zabiegu uzależniony jest od sposobu osadzenia elektrod na balonach: 360° – kąt leczenia zmian okrężnych, 90° i 60° – zmian ogniskowych. Do eradykacji BE konieczne jest zazwyczaj wykonanie 2-4 zabiegów w czasie 3-6 miesięcy [27], a skuteczność RFA ocenia się na 98%. Najczęstszym objawem niepożądanym, występującym zwykle do 3-4 dni od wykonania zabiegu, jest ból w klatce piersiowej. Zwężenia przełyku występują u około 8% chorych i mogą być skutecznie leczone endoskopowym poszerzaniem. Występowanie krwawień i perforacji jest niezmiernie rzadkie [28]. Biorąc powyższe pod uwagę, uważa się, że RFA jest obecnie metodą z wyboru. Pomimo wymienionych korzyści w Polsce metoda ta nie jest ogólnodostępna. Zapewne powodem takiego stanu jest konieczność posiadania specjalistycznego sprzętu oraz wysokie koszty zabiegu.

- Koagulacja plazmą argonową

Koagulacja plazmą argonową (*argon plasma coagulation*, APC) jest bezdotykową techniką endoskopową, powszechnie używaną do niszczenia zmian naczyniowych. APC wykorzystuje zjawisko przewodzenia prądu wysokiej częstotliwości przez zjonizowany gaz, w tym wypadku argon. Gaz ten pod wpływem prądu ulega jonizacji, tworząc plazmę, w obrębie której powstają łuki elektryczne wytwarzające wy-

soką temperaturę. To co z kolei powoduje termiczne uszkodzenie tkanki. Głębokość łuku elektrycznego może być regulowana poprzez zmianę natężenia prądu, przepływu gazu i/lub jego ciśnienia. Ze względu na termiczne uszkodzenie u ok. 5-10% chorych metoda ta może prowadzić do zwężeń i bliznowacenia tkanek. Odsetek ten można zmniejszyć, stosując tzw. hybrydowe APC z iniekcją podśluzówkową płynów, np. chlorku sodu. Do innych powikłań APC zalicza się dyskomfort w nadbrzuszu i klatce piersiowej, dysfagię oraz odynofagię. Perforacje i krwotoki występują rzadko [29]. Krytycy metody wskazują na rozbieżności ocen jej skuteczności wynoszące około 50-80% [30]. Ponadto u około 9% chorych, mimo kompletnej eradykacji BE, występowało tzw. zjawisko „spalenia gruczołów”. Stwarza ono ryzyko przetrwania komórek dysplastycznych, które mogą ulegać przemianie złośliwej do ECA [31]. Za stosowaniem tej metody przemawia jej szeroka dostępność i niskie koszty.

- Multipolarna elektrokoagulacja

Multipolarna elektrokoagulacja (*multipolar electrocoagulation*, MPC) to kolejna po APC metoda wykorzystująca technikę termicznej ablacyjnej. Polega ona na użyciu prądu elektrycznego, który za pomocą cewnika wprowadzonego przez kanał roboczy endoskopu, jest przewodzony do nieprawidłowej tkanki. Technika tę stosuje się przede wszystkim u chorych na BE o płaskiej morfologii nabłonka, bez zmian wzniesionych [32]. Badania randomizowane wskazują na wyższą skuteczność MPC w stosunku do APC, odpowiednio 75% vs. 63%. Do najczęstszych powikłań około- i pozabiegowych MPC należą bóle i dysfagia. Ryzyko krwotoku i perforacji jest znikome.

- Krioterapia

Krioterapia jest również techniką termicznej ablacji. Nieprawidłowa tkanka jest niszczone poprzez zamrażanie, z następczym rozmrażaniem, a cykl ten jest powtarzany kilkakrotnie w ciągu kilkunastu minut. Procedurę należy powtarzać co kilka miesięcy, celem uzyskania pełnego sukcesu terapeutycznego. Do krioterapii stosuje się skroplone gazy, takie jak azot, podtlenek azotu czy dwutlenek węgla. Ich aplikacja w postaci aerozolu (metoda bezkontaktowa) prowadzi do przerwania ciągłości błon komórkowych oraz tworzenia mikrozakrzepów w drobnych naczyniach, co indukuje apoptozę. Modyfikacją „kriosprayu” jest terapia kontaktowa z użyciem kriobalonu. Rozległość, a przede wszystkim głębokość obszaru zamrożenia, zależy od czasu ekspozycji, co z kolei wpływa na liczbę powikłań, do których zalicza się bóle zamostkowe, zwężenia wymagające leczenia dylatacyjnego oraz dysfagię. Perforacje zdarzają się rzadko. Obecnie w użyciu jest kilka typów systemów do krioterapii pozwalających na aplikowanie temperatur od -78° C do -196° C [33]. Krioterapia jest zabiegiem skutecznym, bezpiecznym i stosunkowo tanim. Do głównych jej wskazań zalicza się leczenie powierzchni znajdujących się w zwężeniach i/lub o nierównej strukturze. Ze względu na głęboką penetrację termiczną stosuje się ją również w rozległych zmianach i w ECA [34]. Krioterapia, zwłaszcza z zastosowaniem kriobalonu,

ma podobną do RFA skuteczność wynoszącą około 88%-90% [35]. Może być stosowana w przypadku nieskuteczności RFA (druga linia leczenia), co daje redukcję dysplazji u 75% pacjentów i redukcję metaplastacji jelitowej u blisko 50% [36].

- Terapia fotodynamiczna

Terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy*, PDT) jest jednym z narzędzi najdłużej wykorzystywanym do leczenia ablacyjnego BE. Zabieg polega na aplikacji fotouczulacza na metaplastycznie przebudowany nabłonek przełyku. Następnie jest on aktywowany przy użyciu światła o odpowiedniej długości fali. Do fotouczulaczy zaliczamy pochodne grup barwników, takich jak: hematoporfiryny, rodaminy, chlorofilu oraz ftalocjanin. W niektórych krajach stosowany jest doustnie kwas 5-aminolewulinowy w dniu zabiegu, jednak jego użycie może się wiązać z nadwrażliwością i bólami. Fotouczulacze mogą być także podawane dożylnie pod postacią porfimeru sodowego photofrin [37]. Decyzje odnośnie wykonywania kolejnych sesji zabiegów są podejmowane po kontrolnej ocenie histopatologicznej wycinków z miejsc po PDT. Analogicznie do APC wystąpić tu może zjawisko spalonych gruczołów, co jak wspomniano, wiąże się z możliwością przetrwania komórek metaplastycznych. Ryzyko zwężenia po zabiegach jest duże, co zwiększa koszty leczenia. Ponadto wystąpić może nadwrażliwość tkankowa na stosowane fotouczulacze, która utrzymywać się może do 6 tygodni po zabiegu. Czasami występują nudności i wymioty oraz przejściowo dysfagia. Skuteczność PDT jest stosunkowo niska. W badaniu randomizowanym, obejmującym 68 chorych, skuteczność eradykacji oceniono na 50% w stosunku do 97% u leczonych techniką APC [29]. W metaanalizie V. Thoguluva Chandrasekara i wsp. skuteczność eradykacji u chorych z LGD i HGD wynosiła odpowiednio 92,2% i 77,5% oraz 44,1% u chorych na raka śródnabłonkowego [38]. Zaletą metody jest głęboka penetracja tkanek wiązką światła, z czym wiąże się duża możliwość redukcji rozwoju ECA u pacjentów z dysplazją. Walorem jest prostota metody [32]. Nowe, skuteczniejsze sposoby leczenia wypierają PDT.

- Metody laserowe – Nd:YAG oraz laser KTP

Metody laserowe, jak granat itrowo-glinowy domieszowany jonami neodymu (Nd:YAG) oraz laser potasowo-tytanowo-fosforanowy (KTP), są również metodami termicznymi. Nie są one tak powszechnie stosowane jak pozostałe opisywane techniki termiczne. W metodach tych wykorzystuje się kryształy, które pod wpływem działania lasera o odpowiedniej długości fali (532 nm) uszkadzają tkanki. Głębokość penetracji jest stosunkowo niewielka, co czyni metodę bezpieczną pod względem potencjalnego ryzyka perforacji. Stosowane są w połączeniu lub jako techniki samodzielne. Metody laserowe wydają się stosunkowo bezpieczne oraz relatywnie skuteczne. Gossner i wspól. stosując technikę laserową u 10 chorych z krótkimi segmentem BE, nie odnotowali działań niepożądanych, a skuteczność eradykacji po 15 miesiącach wynosiła 80% [39].

## Podsumowanie

Gruczolakorak przełyku stanowi istotny problem zdrowotny, a zachorowalność na ten typ nowotworu ciągle rośnie. Dlatego tak ważne jest poszukiwanie metod wczesnego wykrywania nie tylko raka, ale również stanów przednowotworowych, które można skutecznie leczyć. W tym ostatnim zakresie duże znaczenie przypisuje się metodom endoskopowym oraz prawidłowo prowadzonemu nadzorowi u chorych na BE. Jak wskazują liczne badania połączenie metod resekcyjnych i ablacyjnych, rokuje najwyższą skutecznością. Codzienna praktyka kliniczna wskazuje, że nadzór nad chorymi na BE wciąż, pomimo szeroko dostępnych wytycznych, nie jest prowadzony zgodnie z nimi. Propagowanie akceptowanego przez międzynarodowe towarzystwa naukowe postępowania w przypadkach BE jest głównym celem niniejszej publikacji.

## Piśmiennictwo

1. Gindera C, Birla R, Hoara P, Caraguni A, et al. Barrett Esophagus: History, definition and etiopathogeny, *J Med Life*, 2014; 7, Spec Iss 3: 23–30
2. Spechler S. J, Fitzgerald R. C, Prasad G. A, Wang KK, History, Molecular Mechanisms, and Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus, *Gastroenterology*, 2010; 138: 854-869
3. Dent J, Review article: from 1906 to 2006 – a century of major evolution of understanding of gastro-oesophageal reflux disease, *Aliment Pharmacol, Ther* 24, 1269-1281
4. Sanghi V, Thota P, Barrett's esophagus: novel strategies for screening and surveillance, *Therapeutic Advances in Chronic Diseases*, 2019; 10: 1-14
5. International Consensus of the Management of Benign Barrett's. Benign Barrett's and Cancer Taskforce 'BoB CAT' consensus group, *Gastroenterology*, 1 August 2012; 143, (2): 336-346
6. El-Serag H. B, Sweet S, Winchester C. C, Dent J, Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review, 2014 June; 63 (6): 871-880
7. Amadi C, Gatenby P, Barrett's oesophagus: Current controversies, *World J Gastroenterol*, 2017 July 28; 23 (28): 5051-5067
8. Kuipers E. J, Spaander M. C, Natural History of Barrett's Esophagus, *Digestive Diseases and Sciences*, 2018; 63: 1997-2004
9. Kambhampati S, Tieu AH, Lubber B, et al. Risk Factors for Progression of Barrett's Esophagus to High Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma, *Scientific Reports*, 2020; 10: 4899
10. Shaheen N, Falk G, Iyer P, Gerson L, ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus, *American Journal of Gastroenterology*, January 2016; 111 (1): 30-50
11. Chiteman D., Kendall BJ, Barrett's oesophagus: epidemiology, diagnosis and clinical management, *MJA* 205 (7): 317-324
12. Falk G, Updated Guidelines for Diagnosing and Managing Barrett Esophagus, *Gastroenterology & Hepatology*, 12 (7): 449-451
13. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria, *Gastroenterology*, 2006; 131: 1392-9

14. Sanghi V, Thota P, Barrett's esophagus: novel strategies for screening and surveillance, *Therapeutic Advances in Chronic Diseases*, 2019; Vol. 10, 1-14
15. O'Donovan M, Fitzgerald R. C., Screening for Barrett's Esophagus: Are New HighVolume Methods Feasible?, *Digestive Diseases and Sciences*, 2018; 63: 2105-2114
16. Kumar S, Huang J, Abbassi-Ghadi N, et al. Mass Spectrometric Analysis of Exhaled Breath for the Identification of Volatile Organic Compound Biomarkers in Esophageal and Gastric Adenocarcinoma, *Ann Surg*, 2015; 262: 981-90, PubMed: 25575255
17. Chan D. K, Zakko L, Visrodia K. H, et al. Breath Testing for Barrett's Esophagus Using Exhaled Volatile Organic Compound Profiling With an Electronic Nose Device. *Gastroenterology*, 2017; 152: 24-26
18. Sawicki W, Malejczyk J, Wróblewska M, Ujarmianie starzenia: odmładzanie komórek, dedyferencjacja i transdyferencjacja, *Gerontologia Polska*, 2015; 4: 165-171
19. Smith K, Origin of Barrett oesophagus, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11: 203
20. Lavery D. L, Nicholson A. M, Poulosom R, et al. The stem cell organisation, and the proliferative and gene expression profile of Barrett's epithelium, replicates pyloric-type gastric glands, 2014; 63: 1854-1863
21. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guideline. Published online: 3 September 2014, updated october 2019; www.nice.org.uk/guidance/cg184
22. Majka J, Wierdak M, Brzozowska I, et al. Melatonin in Prevention of the Sequence from Reflux Esophagitis to Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Experimental and Clinical Perspectives; *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19, 2033
23. Espinel J, Pinedo E, Ojeda V, Guerra del Rio M, Multiband mucosectomy for advanced dysplastic lesions in the upper digestive tract, *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 2015 April 16; 7 (4), 370-380
24. Jin X, Chai T, Gai W, Chen Z, Guo J, Multiband Mucosectomy Versus Endoscopic Submucosal Dissection for Treatment of Squamous Intraepithelial Neoplasia of the Esophagus, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2016; 14, 948-955
25. Vance R. B, Dunbar K. B, Endoscopic options for treatment of dysplasia in Barrett's Esophagus, *World J Gastrointest Endosc*, 2015 December 25; 7 (19): 1311-1317
26. Noordzij I. C, Curvers W. L, Schoon E. J, Endoscopic resection for early esophageal carcinoma; *J Thorac, Dis* 2019; 11 Suppl 5: 713-722
27. Wolfsen H, Advances in GERD, *Gastroenterology & Hepatology*, Volume 14, Issue 8, August 2018
28. Mansour N, El-Serag H, Anandasabapathy S, Barrett's esophagus: best practices for treatment and posttreatment surveillance, *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2017; 6 (2) :75-87
29. Kelty C. J, Ackroyd R, Brown N. J, et al. Endoscopic ablation of Barrett's oesophagus: a randomized-controlled trial of photodynamic therapy vs. argon plasma coagulation, *Alimentary & Pharmacological Therapeutics*, 2004; 20, 1289-1296
30. Singh T, Sanaka M, Thota P, Endoscopic therapy for Barrett's esophagus and early esophageal cancer: Where do we go from here?, *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 2018 September 16; 10 (9): 165-174
31. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy [ESGE] Position Statement, Weusten Bas et al. *Endoscopic management of Endoscopy*, 2017; 49: 191-198
32. Leggett C, Gorospe E, Wang K, Endoscopic Therapy of Barrett's Esophagus and Early Esophageal Adenocarcinoma, *Gastroenterology Clinics of North America*, 2013 March; 42 (1)
33. Lal P, Thota P, Cryotherapy in the management of premalignant and malignant conditions of the esophagus, *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 2018 November 21; 24 (43)
34. Fleischer D, Sharma V, Endoscopic Ablation of Barrett's Esophagus Using the Halo System, *Digestive Diseases* 2008; 26: 280-284
35. Van Munster S, Overwater A, Haidry R, et al. Focal cryoballoon versus radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus: impact on treatment response and postprocedural pain, *Gastrointestinal Endoscopy*, 2018 Nov; 88 (5): 795-803
36. Visrodia K, Zakko L, Singh S, et al. Cryotherapy for persistent Barrett's esophagus after radiofrequency ablation: a systematic review and meta-analysis, *Gastrointest Endosc*, 2018 June; 87 (6) :1396-1404
37. Strzelczyk N, Stanek A, Kwiatek S et al. Photodynamic therapy in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna*, vol. 23, nr 1, 2017
38. Thoguluva Chandrasekara V, Vennalagantib P, Sharma P, Management of Barrett's esophagus: Screening to never treatments, *Revista de Gastroenterología de México*, 2016; 81 (2): 91-102
39. Gossner L, May A, Stolte M, et al. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus, *Gastrointest Endosc*, 1999 Jan; 49 (1): 8-12
40. Verheij EPD, Pouw RE, Bergman JJ. Mistakes in endoscopic treatment of Barrett oesophagus neoplasia and how to avoid them, *UEG Education* 2021; 21: 35-39



## LECZENIE ORBITOPATII TARCZYCOWEJ (GRAVESA) NA PODSTAWIE WYTYCZNYCH EUGOGO 2021 Z UWZGLĘDNIENIEM WARUNKÓW POLSKICH

Treatment of thyroid orbitopathy (Graves Orbitopathy)  
based on EUGOGO 2021 guidelines,  
with focus on Polish reality



Adam Daniel Durma<sup>1</sup>, Anna Celina Durma<sup>2</sup>, Marek Saracyn<sup>1</sup>, Grzegorz Wiktor Kamiński<sup>1</sup>

1. Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej CSK MON WIM, Polska
2. Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny, Polska

**Streszczenie:** Europejskie wytyczne leczenia orbitopatii tarczycowej zostały zaktualizowane w 2021 r., wprowadzając modyfikacje dotychczas stosowanego leczenia. Otworzyły również drogę nowym terapeutom mogącym służyć jako alternatywa standardowego postępowania. Mimo ograniczonej dostępności niektórych preparatów na terytorium Polski w artykule przedstawiono wszystkie zalecane opcje terapeutyczne, skupiając się na praktycznym aspekcie diagnostyki i leczenia. W przypadku orbitopatii tarczycowej, umiarkowanej do ciężkiej, najkorzystniejszą opcją terapeutyczną, zgodnie z obecnym stanem wiedzy, jest zastosowanie cotygodniowych pulsów z glikokortykosteroidów (4,5 g metylprednizolonu na cykl 12-tygodniowy) wraz z codziennym, doustnym przyjmowaniem mykofenolanu. Równorzędną opcją jest stosowanie wyższych dawek GKS (7,5 g metylprednizolonu na 12-tygodniowy cykl leczenia w porównaniu do dotychczas zalecanych 4,5 g). Zaktualizowano również propozycje leczenia drugiego rzutu. Schemat leczenia orbitopatii, która zagraża utratą wzroku, nie uległ istotnym zmianom.

**Abstract:** The European guidelines for medical management of Graves' orbitopathy (GO) were updated in 2021, introducing modifications to previous treatment methods. It also opened the way for new pharmacotherapeutics, which can be an alternative to standard treatment. Although some products are hardly available in Poland, the paper presents all recommended therapeutic options, focusing on the practical aspect of diagnosis and treatment. According to the current state of knowledge, the most beneficial therapeutic option in case of moderate-to-severe GO is weekly glucocorticoids (GCs) pulse therapy (4.5 g methylprednisolone per 12-week cycle) together with daily oral intake of mycophenolate. An equal option is the use of high-dose GCs (7.5 g of methylprednisolone per 12-week treatment cycle, compared to the 4.5 g previously recommended). Second-line treatment has also been updated. Treatment regimen of sight-threatening GO has not changed significantly.

**Słowa kluczowe:** orbitopatia Gravesa, orbitopatia, nadczynność tarczycy, orbitopatia tarczycowa, mykofenolan.

**Key words:** Graves orbitopathy, orbitopathy, hyperthyroidism, thyroid orbitopathy, mycophenolane.

DOI 10.53301/lw/150271

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.05.2022

Zaakceptowano do druku: 20.05.2022

**Autor do korespondencji:**

Adam Daniel Durma

Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej CSK MON  
WIM, Warszawa

e-mail: adurma@wim.mil.pl

### Wstęp

Europejskie wytyczne leczenia orbitopatii tarczycowej (GO) zostały zaktualizowane w 2021 r., wprowadzając modyfikacje dotychczas stosowanego leczenia. Otworzyły również drogę nowym terapeutom mogącym służyć jako alternatywa standardowego postępowania.

Mimo ograniczonej dostępności niektórych preparatów na terytorium Polski w artykule przedstawiono wszystkie zalecane opcje terapeutyczne, skupiając się na praktycznym aspekcie diagnostyki i leczenia. W przypadku orbitopatii tarczycowej, umiarkowanej do ciężkiej, najkorzystniejszą opcją terapeutyczną, zgodnie z obecnym stanem wiedzy, jest zastosowanie cotygodniowych pulsów z glikokortykosteroidów (4,5 g metylprednizolonu na cykl 12-tygodniowy) wraz z codziennym, doustnym

przyjmowaniem mykofenolanu. Równorzędną opcją jest stosowanie wyższych dawek GKS (7,5 g metylprednizolonu na 12-tygodniowy cykl leczenia w porównaniu do dotychczas zalecanych 4,5 g). Zaktualizowano również propozycje leczenia II rzutu. Schemat leczenia orbitopatii zagrażającej utratą wzroku nie uległ istotnym zmianom.

### Etiologia

Orbitopatia Gravesa (*graves orbitopathy*, GO) jest autoimmunizacyjnym zapaleniem tkanek oczodołu (łącznej, tłuszczowej i mięśniowej). Jest rzadką (0,54-0,9/100.000 mężczyzn i 2,67-3,3/100.000 kobiet), aczkolwiek groźną, pozataarczycową manifestacją choroby Gravesa Basedowa. Orbitopatia, poza chorobą Gravesa Basedowa (90% wszystkich przypadków), wystąpić może również w cho-

robie Hashimoto (5%), jak również w przypadku braku objawów klinicznych zaburzeń tarczycy (5%). Przyczyną GO jest działanie kompleksów immunologicznych (głównie TRAb i IGF-1) na tkanki oczodołu, powodujących naciek limfocytów, komórek plazmatycznych, makrofagów i mastocytów z następczym uwolnieniem cytokin i czynników prozapalnych, a w konsekwencji proliferacją komórek wyżej wymienionych tkanek oczodołu i ostatecznym uszkodzeniem aparatu wzroku [1, 2].

### Rozpoznanie choroby

Podstawą dobrego leczenia GO jest prawidłowe rozpoznanie choroby i skierowanie do ośrodka referencyjnego. Wspecjalizowane placówki mogą zaproponować szeroki zakres terapeutyczny, przystosowany indywidualnie do potrzeb i stanu klinicznego pacjenta. Do zadań lekarza, który jako pierwszy ma kontakt z chorym, należy przekazanie informacji o zagrożeniach, jakie wiążą się z nieleczoną chorobą (utrata wzroku), poinformowanie o katagorycznym zakazie palenia papierosów (w tym palenia biernego!), a w przypadku stwierdzenia zaburzeń czynności tarczycy włączenie leczenia farmakologicznego (tyreostatyki). Do czynników ryzyka choroby, poza wcześniej wymienionym paleniem papierosów, należą: wcześniejsze leczenie radiojodem, wysokie miano przeciwciał przeciwtarczycowych (anty TSH-R, tj. TRAb) i hipercholesterolemia [1, 3].

### Podział

Podział opiera się na aktywności klinicznej (aktywna/nieaktywna) i ciężkości przebiegu (łagodna, umiarkowana do ciężkiej, zagrażająca utratą wzroku).

- Aktywność oceniana jest za pomocą skali CAS (Tabela 1). Za aktywną chorobę uznaje się CAS  $\geq$  3.

Tabela 1. Skala CAS.

Cecha kliniczna	Punktacja
Ból zagałkowy (spoczynkowy, spontaniczny)	1
Ból przy ruchu gałek ocznych	1
Zaczerwienienie powiek	1
Zaczerwienienie spojówek	1
Obrzęk powiek	1
Obrzęk spojówek	1
Obrzęk mięska łzowego	1

- Ciężkość przebiegu ocenia się na podstawie badania klinicznego (Tabela 2).

Tabela 2. Skala ciężkości orbitopatii.

Orbitopatia	Objawy
Łagodna	Zwykle występuje $\geq$ 1 z następujących objawów: – niewielka retrakcja powiek (< 2 mm) – niewielkie zajęcie tkanek miękkich oczodołu – wytrzeszcz < 3 mm ponad normę odpowiednią dla rasy i płci – przemijające podwójne widzenie lub brak widzenia – zmiany rogówkowe ustępujące pod wpływem środków nawilżających
Umiarkowana do ciężkiej	Zwykle występuje $\geq$ 1 z następujących: – retrakcja powiek $\geq$ 2 mm pacjentów – umiarkowane lub zaawansowane zajęcie tkanek miękkich oczodołu – wytrzeszcz $\geq$ 3 mm ponad normę odpowiednią dla rasy i płci – niestaje lub stałe podwójne widzenie
Zagrażająca utratą wzroku	Neuropatia nerwu wzrokowego i/lub uszkodzenie rogówki

### Leczenie

#### Ogólne rekomendacje

Podstawowym sposobem leczenia, stosowanym u każdego pacjenta, jest wykluczenie czynników indukujących i zaostrzających chorobę, a także leczenie kontrolujące stężenie hormonów tarczycy. W większości przypadków farmakoterapeutykem pierwszego rzutu jest tiamazol (Metizol®/Thyrozol®) w dawce pozwalającej na utrzymanie fT4 w górnej połowie zakresu referencyjnego. Konieczne jest unikanie jatrogennej niedoczynności, która jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo.

Środki miejscowe (sztuczne łzy) są leczeniem objawowym i wskazanym u większości pacjentów. Nie jest zalecane stosowanie GKS dospojówkowo. Nowe wytyczne wspominają również o możliwości spania w gogłach pływakich [4], jak również iniekcjach toksyny botulinowej w okolicę dźwigacza powieki górnej [5] w przypadkach znacznego nasilenia wysuszenia się spojówek.

#### Łagodna GO

Oprócz wymienionych wcześniej zasad ogólnych, w fazie łagodnej stosuje się przez 6 miesięcy selen w dawce 200 ug/dz lub selenometioninę 100 ug/dz przyjmowane na czczo [6, 7].

W przypadku pogorszenia jakości życia możliwe jest zastosowanie niskiej dawki leków immunosupresyjnych przy aktywnej GO (Encorton 20-40 mg/dz w dwóch dawkach podzielonych) lub w przypadkach nieaktywnej GO (CAS < 3) – chirurgii odbarczającej oczodoł.

#### Umiarkowana do ciężkiej GO

Poza zasadami ogólnymi nowe zalecenia mówią o dwóch możliwych liniach leczenia [1]:

Tabela 3. Leczenie pierwszego rzutu umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii – opcje terapeutyczne.

OPCJA 1		OPCJA 2	
0,5g metylprednizolonu co tydzień, i.v. , przez 6 tygodni + mykofenolan sodu 0,72g* dziennie p.o.		0,75g metylprednizolonu co tydzień, i.v. , przez 6 tygodni	
Odpowiedź lub częściowa odpowiedź	Brak odpowiedzi	Odpowiedź lub częściowa odpowiedź	Brak odpowiedzi
0,25g metylprednizolonu co tydzień, i.v. , przez kolejne 6 tygodni + mykofenolan sodu 0,72g dziennie p.o. przez 18 tygodni	Przejsie do leczenia II rzutu	0,5g metylprednizolonu co tydzień, i.v. , przez 6 tygodni	Przejsie do leczenia II rzutu
W przypadku odpowiedzi odstąpienie od dalszego leczenia i monitoring ambulatoryjny		W przypadku odpowiedzi odstąpienie od dalszego leczenia i monitoring ambulatoryjny	

\*(0,72g mykofenolanu sodu odpowiada 1g mykofenolanu mofetylu)

- leczenie pierwszego rzutu (aktywnej orbitopatii) – do dyspozycji są dwie równoważne opcje terapeutyczne (Tabela 3):

W przypadku nieaktywnej orbitopatii – do rozważenia leczenie chirurgiczne.

Należy zwrócić uwagę na opcję 1, która jest nowością w standardach leczenia. W badaniu jednośrodkowym (Chiny) u 174 pacjentów wykazano przewagę leczenia skojarzonego metylprednizolonem i mykofenolanem, uzyskując procent remisji 79% vs. 51% (przy zastosowaniu samego metylprednizolonu) w 12. tygodniu leczenia i 91% vs. 68% w 24. tygodniu terapii [8].

W badaniach wielośrodkowych (Niemcy, Francja) potwierdzono znaczącą przewagę leczenia skojarzonego w zakresie remisji choroby (71% vs. 53% w 24. tygodniu i 67% vs. 45,5% w 36. tygodniu obserwacji) [9, 10].

Ze względu na znaczne korzyści związane ze skutecznością terapii dwulekowej, mimo braku rejestracji mykofe-

nolanu do leczenia orbitopatii Gravesa w Polsce, należy rozważyć i proponować chorym takie leczenie w ośrodkach referencyjnych. Argumentem stojącym za tym postępowaniem są, oprócz korzyści zdrowotnych, również aspekty ekonomiczne, takie jak: względnie niska cena terapii, ograniczenie potencjalnych kosztów leczenia związanych z terapią drugiego rzutu, nawrotami choroby lub obciążeniem leczeniem operacyjnym chorego i systemu.

Koszt terapii mykofenolanem na dzień 01.05.2022 r. (przy założeniu 100-proc. odpłatności leku i wyborze najtańszego leku generycznego) wynosi dla mykofenolanu sodu ok. 3,88 zł/d (ok. 116 zł/mc), a dla mykofenolanu mofetylu ok. 3,22 zł/d (ok. 97 zł/mc).

- leczenie drugiego rzutu (aktywnej orbitopatii) – wytyczne rekomendują 6 równoważnych opcji terapeutycznych, w tym: 3/6 są dostępne w Polsce, 2/6 – dostępne w Polsce w ośrodkach referencyjnych, ale niezarejestrowane do leczenia GO, a 1/6 niedostępna w Polsce.

Tabela 4. Leczenie drugiego rzutu orbitopatii tarczycowej – opcje terapeutyczne.

Dostępne w PL			Dostępne w Polsce w innych wskazaniach medycznych		Dostępne tylko w USA
0,75g metylprednizolonu co tydzień, i.v. przez 6 tygodni	Doustny prednizon/ prednizolon z cyklosporyną (7,5mg/kg/d) p.o. lub azatiopryną (1-3mg/kg/d) p.o. [11]	Radioterapia oczodołów z doustną lub dożywną ostoną glikokortykosteroidów	rituximab	tocilizumab	teprotumumab

Nowością, w porównaniu do wytycznych EUGOGO z 2016 r. jest teprotumumab, czyli przeciwciało blokujące IGF1-R w fibrocytach oczodołu [3]. W badaniach wykazywał on największy wpływ na redukcję wytrzeszczu [1].

W przypadku nieaktywnej GO stosuje się leczenie chirurgiczne (dekompresja oczodołu, zszycie powieki). Leczenie farmakologiczne w tej postaci jest nieskuteczne i niewskazane.

### GO zagrażająca utratą wzroku

Podobnie jak w poprzednich przypadkach i tu stosowane są zalecenia ogólne, jednak wymagana jest pilna hospitalizacja w ośrodku referencyjnym wraz z postępowaniem przedstawionym w Tabeli 5.



Tabela 5. Leczenie zagrażającej utratą wzroku orbitopatii tarczycowej.

1. Dożylnie podanie metylprednizolonu (0,5-1,0g) w pojedynczej dawce, przez kolejne 3 dni (lub co drugi dzień).		
2. Codzienne monitorowanie stanu klinicznego pacjenta. Po tygodniu ocena wskazań do kontynuacji leczenia.		
3. A) Stopniowa poprawa		3. B) Pogorszenie stanu lub brak odpowiedzi
4. Powtórzenie czynności z pkt. 1 (Metylprednizolon 0,5-1,0g w pojedynczej dawce, przez kolejne 3 dni (lub co drugi dzień).		<b>Pilna dekompresja chirurgiczna oczodołu (kwalifikacja po badaniach obrazowych).</b>
5a. Odpowiedź:	5b. Odpowiedź częściowa	
<b>Wlew dożylny 0,5g metylprednizolonu 1x w tygodniu (łączna dawka &lt;8g/cykl).</b>	<b>Pilna dekompresja chirurgiczna oczodołu (kwalifikacja po badaniach obrazowych).</b>	

### Powikłania systemowej glikokortykoterapii

Konieczność stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów w leczeniu orbitopatii może spowodować zaostnienie lub ujawnienie się chorób kardiometabolicznych. Najczęściej obserwuje się ujawnienie/pogorszenie kontroli nadciśnienia tętniczego i cukrzycy [12]. Zaburzenia takie nie są wskazaniem do zaprzestania leczenia, a jedynie wymagają – najczęściej przejściowego – leczenia lub korekty leczenia hipotensyjnego i insulinoterapii. Preferowana jest insulina podawana w modelu intensywnej insulinoterapii, a ponieważ nie udowodniono wyższości jakiegokolwiek preparatu insuliny lub jej analogu nad innymi, preparat oraz dawkę należy dobrać indywidualnie. U chorych z cukrzycą typu 2 leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi zalecane jest również okresowe leczenie insuliną w modelu intensywnej insulinoterapii [13].

### Podsumowanie

Aktualizacja wytycznych przyniosła zmiany w schematach leczenia, które mogą poprawić kontrolę orbitopatii i zmniejszyć konieczność stosowania leczenia drugiego rzutu. Mimo braku dostępności niektórych leków lub braku ich rejestracji w leczeniu GO w Polsce, terapia „off label”, szczególnie mykofenolanem, powinna być zaproponowana każdemu pacjentowi. Wielośrodkowo potwierdzone bezpieczeństwo i znaczna przewaga terapeutyczna tej terapii mogą poprawić rokowanie u wielu chorych i zredukować konieczność leczenia operacyjnego lub radioterapii. Jest to korzystne nie tylko dla chorego, ale również dla całego systemu opieki zdrowotnej. Wystąpienie łagodnych powikłań (nadciśnienie, cukrzyca) jest najczęściej przejściowe i wymaga jedynie standardowego postępowania hipotensyjnego i czasowej insulinoterapii.

### Piśmiennictwo

- Bartelena L, Kahaly G. J, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy, *Eur J Endocrinol*, 2021 Aug 27; 185 (4): G43-G67, doi: 10.1530/EJE-21-0479, PMID: 34297684
- Bednarczuk T, Bar-Andziak E, Hubalewska-Dydejczyk A i wsp. Management of Graves' orbitopathy, Comments on the EUGOGO consensus statement, *Endokrynol Pol*, 2009; 60 (4): 312-330
- Wierzbowska J, Current and novel strategies for the treatment for active thyroid orbitopathy, *OphthaTherapy* in *Ophthalmology*, June 2020; 7 (2): 108-115, doi: 10.24292/01.OT.300620.4
- Vogel R, Crockett R. S, Oden N, et al. Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (vismed, rejena), *American Journal of Ophthalmology*, 2010; 149 594-601, doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.023
- Uddin J. M & Davies P. D. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection, *Ophthalmology*, 2002; 109, 1183-1187, doi: 10.1016/s0161-6420(02)01041-2
- Marcocci C, Kahaly G. J, Krassas G. E, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy, *New England Journal of Medicine*, 2011, 364, 1920-1931, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012985>
- Negro R, Hegedus L, Attanasio R, et al. 2018 European Thyroid Association survey on the use of selenium supplementation in Graves' hyperthyroidism and Graves' orbitopathy, *European Thyroid Journal*, 2019; 8, 7-15, <https://doi.org/10.1159/000494837>
- Ye X, Bo X, Hu X, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy, *Clinical Endocrinology*, 2017; 86, 247-255, <https://doi.org/10.1111/cen.13170>
- Kahaly G. J, Riedl M, König J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial, *Lancet: Diabetes and Endocrinology*, 2018; 6, 287-298. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30020-2)
- Orgiazzi J, Adding the immunosuppressant mycophenolate mofetil to medium-dose infusions of methylprednisolone improves the treatment of Graves' orbitopathy, *Clinical Thyroidology*, 2018; 30, 10-14, <https://doi.org/10.1089/ct.2018;30.10-14>
- Prummel M. F, Mourits M. P, Berghout A, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy, *N Engl J Med*, 1989 Nov 16; 321 (20): 1353-9, doi: 10.1056/NEJM198911163212002. PMID: 2519530
- Feldman-Billard S, Lissak B, Kassaei R, et al. Short-term tolerance of pulse methylprednisolone therapy in patients with diabetes mellitus, *Ophthalmology*, Volume 112, Issue 3, 2005; 511-515, <https://doi.org/10.1016/j.optha.2004.10.032>
- Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2021. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, *Diabetologia Praktyczna*, 2021; 7 (1): 1-121



## MECHANIZMY DZIAŁANIA I SPODZIEWANE EFEKTY KLINICZNE MODULACJI UKŁADU MALT PRZEZ DOUSTNE LIOFILIZATY BAKTERYJNE

Mechanisms of action and expected clinical effects of modulation of the MALT system by oral bacterial lyophilisates



Marta Stelmasiak<sup>1</sup>, Monika Bierżyńska<sup>2</sup>, Barbara Joanna Bałań<sup>3</sup>

1. Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu, Polska
2. Zakład Immunologii, Biochemii i Żywienia, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
3. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych Alergologii i Immunologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu, Polska

Marta Stelmasiak –  0000-0002-4644-4147

**Streszczenie:** Celem pracy jest przedstawienie mechanizmów działania i opisanie spodziewanych efektów klinicznych modulacji układu MALT przez wybrane, ogólnodostępne doustne szczepionki immunologiczne podnoszące poziom odporności przeciwniebezpiecznej. Szczepionki nieswoiste (doustne, donosowe i iniekcyjne) stosuje się w profilaktyce i leczeniu nawracających zakażeń dróg oddechowych, zatok przynosowych, ucha środkowego, redukcji zaostrzeń alergicznego zapalenia dróg oddechowych a także w zakażeniach dróg moczowo-płciowych. Biorąc pod uwagę obecną sytuację epidemiologiczną, jak również wcześniejsze incydenty epidemii chorób zakaźnych, a także choroby wynikające z niedostatecznej ochrony organizmu przed patogenami, warto rozważyć korzyści, jakie niosą za sobą immunomodulujące właściwości szczepionek doustnych. Preparaty te są bezpieczne, skuteczne, korzystnie cenowo względem tradycyjnych szczepionek. Największe zastosowanie mają w grupie pacjentów narażonych na nawracające infekcje. Szczególną grupą docelową są chorzy przewlekłe na choroby układu oddechowego (m.in. astma, POChP). Doustne szczepionki mogą oddziaływać na różne komórki układu odpornościowego, zmieniając ich aktywność oraz produkcję białek porozumiewania komórkowego (cytokin, czynników wzrostu, chemokin, interferonów). Obserwowane efekty kliniczne stosowania doustnych szczepionek to najczęściej zapobieganie lub zmniejszanie częstości występowania infekcji, jak również skracanie czasu ich trwania oraz ograniczenie szczytów stanu zapalnego, co w konsekwencji umożliwia zmniejszenie częstości i czasu stosowania antybiotyków. Przyjmowanie doustnych preparatów immunologicznych ograniczało też liczbę stosowanych leków. Doustne szczepionki immunologiczne modulują swoiście i nieswoiście układ MALT, podnosząc odporność śluzówkową, a także ogólnoustrojową, co przekłada się na poprawę parametrów klinicznych.

**Abstract:** The paper outlines mechanisms and describes expected clinical effects of MALT modulation by selected generally available oral immune vaccines that enhance anti-infective immunity. Non-specific vaccines (oral, intranasal and injectable ones) are used to prevent and treat recurrent infections of the respiratory tract, paranasal sinuses, middle ear, to reduce exacerbations of allergic respiratory tract inflammation, as well as in urogenital tract infections. Considering the current epidemiological situation, as well as previous incidents of infectious disease epidemic, as well as diseases resulting from inadequate protection of the body against pathogens, benefits of oral vaccine immunomodulatory properties should be taken under consideration. These products are safe, effective and reasonably priced compared to traditional vaccines and are most commonly used in patients at risk of recurrent infections. Patients suffering from chronic respiratory diseases (e.g. asthma, COPD) are a particular target group. Oral vaccines can influence various cells of the immune system by altering their activity and production of messenger proteins (cytokines, growth factors, chemokines, interferons). Observed clinical effects of oral vaccines most often include prevention or reduction of infection incidence, as well as shortening their duration and inflammation spread suppression, which leads to reduction in frequency and duration of antibiotic use. Taking oral immune preparations has also reduced the amount of applied medication. Oral immune vaccines modulate MALT specifically and non-specifically, enhancing mucosal and systemic immune system, resulting in improved clinical parameters.

**Słowa kluczowe:** immunomodulacja, doustne szczepionki bakteryjne, MALT, zwiększanie odporności.

**Key words:** immunomodulation, oral bacterial vaccines, MALT, increase of immunity.

DOI 10.53301/lw/150189

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.12.2021

Zaakceptowano do druku: 17.05.2022

**Autor do korespondencji:**

Marta Stelmasiak,  
Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu,  
Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny  
im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu  
e-mail: mjestelmasiak@gmail.com  
tel.: +48 669 346 189

**Wstęp**

Błony śluzowe, których powierzchnia u dorosłego człowieka wynosi nawet do 400 m<sup>2</sup>, oraz zlokalizowane w nich grudki limfatyczne [1] tworzą największy narząd układu odpornościowego – MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) [2]. Błony śluzowe stanowią główne miejsce kontaktu organizmu ze środowiskiem zewnętrznym oraz główną drogę penetracji czynników zakaźnych i potencjalnie szkodliwych. Organizm wykształcił więc, oprócz fizykochemicznych barier ochronnych, wiele wrodzonych a także nabytych mechanizmów działających w obrębie MALT [3]. Ich zadaniem jest obrona organizmu przed napływającymi z zewnątrz zagrożeniami [4].

Tkanka limfatyczna towarzysząca błonom śluzowym, zwana z ang. MALT, zlokalizowana jest w: drogach oddechowych górnych (NALT – *nasal associated lymphoid tissue*) i dolnych (BALM – *bronchus-associated lymphoid tissue*), w przewodzie pokarmowym (GALT – *gut-associated lymphoid tissue*), w skórze (SALT – *skin-associated lymphoid tissue*) czy układzie moczowo-płciowym. Choć poszczególne struktury należące do MALT są od siebie anatomicznie oddzielone, jednakże kooperują ze sobą tworząc tzw. wspólny układ odpornościowy błon śluzowych. Koncepcja wspólnego układu odpornościowego błon śluzowych odnosi się więc do założenia, że zetknięcie się limfocytów z antygenem w jednym miejscu błony śluzowej (dzięki zdolności tych komórek do migracji) może zapewnić odporność w błonach śluzowych innych, odległych układów czy narządów [4].

Immunomodulacja za pomocą szczepień doustnych wydaje się więc obiecującym rozwiązaniem w podnoszeniu odporności oraz terapii ostrych, jak również przewlekłych infekcji. W przeciwieństwie do tradycyjnych szczepień, ujętych w kalendarzu szczepień, doustne preparaty indukują miejscowo, w przewodzie pokarmowym, odpowiedź immunologiczną przeciw antygenom patogenów będących składnikami szczepionki, a dzięki krążeniu komórek układu odpornościowego i możliwościom zasiedlania innych struktur powiązanych z MALT (gruczoły ślinowe, gruczoł piersiowy, błona śluzowa dróg oddechowych, błona śluzowa dróg moczowo-płciowych) zapewniają również szeroką ochronę. Doustne szczepionki wspierające układ immunologiczny zawierają głównie antygeny bakteryjne i to przeciw nim wytwarzana jest swoista odporność, jednakże mogą również – aktywując wiele mechanizmów obronnych w obrębie MALT – stymulować nieswoiste mechanizmy obronne uczestniczące w odpowiedzi przeciw innym czynnikom chorobotwórczym, w tym mogą również wpływać na odporność przeciwwirusową. Budowanie odporności przeciwwirusowej po podaniu lizatów bakteryjnych związane jest głównie ze zwiększeniem ekspresji receptorów Toll-podobnych

na limfocytach. Właściwość ta nabiera szczególnego znaczenia w działaniach profilaktycznych, zwłaszcza w obecnych czasach, gdy pojawiają się nowe rodzaje wirusów cechujące się wysoką wirulencją, a skuteczne metody ich zwalczania nie są jeszcze dobrze poznane. Brak skutecznych metod leczenia i rosnąca zakaźność wirusów powoduje dużą liczbę zachorowań o ciężkim i ostrym przebiegu, które mogą prowadzić nawet do śmierci.

**1. Doustne szczepionki immunologiczne – korzyści**

Współcześnie z wielu powodów preferuje się opracowywanie szczepionek podawanych doustnie. Mają one bowiem przewagę w wielu aspektach nad tymi podawanymi w iniekcjach. Ze względu na fakt, iż śluzówka przewodu pokarmowego stanowi największą część błon śluzowych, podana tą drogą szczepionka jest łatwa w zastosowaniu i szybko aktywuje swoje działanie. Podawanie doustnie preparatów to najbardziej pożądana i akceptowana przez pacjentów droga przyjmowania produktów leczniczych. Z licznych analiz wiadomo, że ponad 60% komercjalizowanych niskocząsteczkowych produktów leczniczych przyjmowanych jest właśnie tą drogą. Najistotniejsze wydaje się jednak to, że droga doustna umożliwia stymulację humoralnej, jak i komórkowej odpowiedzi immunologicznej, a stymulacja odbywa się nie tylko lokalnie, ale też ogólnoustrojowo, co rozwija szerszą, a także bardziej długotrwałą ochronę [5].

**2. Działanie immunologiczne szczepionek doustnych**

Doustne szczepionki, działające miejscowo na błonę śluzową dzięki zastosowaniu odpowiednich adiuwantów, wywołują odpowiedź zarówno ogólnoustrojową – związaną z IgG, ochronną – związaną z sIgA, jak również cytotoksyczną – w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od przeciwciał ADCC (*antibody dependent cell cytotoxicity*), skierowaną przeciwko patogenom. Dzięki migracji komórek produkujących przeciwciała IgA miejscowa immunizacja śluzówkowa prowadzi do obecności antygenowo-swoistych IgA w odległych miejscach śluzówki. Ponieważ jednak rozpuszczalne antygeny mogą nie być skutecznie wychwytywane podczas podawania ich drogami przezśluzówkowymi i generalnie indukują tolerancję immunologiczną, immunizacja śluzówkowa wymaga stosowania adiuwantów i/lub wydajnych nośników jako układów dostarczania antygeny. Sformułowano więc założenia, iż idealna szczepionka śluzówkowa powinna:

- zawierać antygeny chronione przed degradacją enzymatyczną lub chemiczną,
- ograniczać ich eliminację lub nadmierne rozcieńczenie w organizmie,
- ułatwiać preferencyjne pobieranie antygeny przez komórki prezentujące antygen (APC) oraz komórki nabłonka w celu odpowiedniej stymulacji odporności

swoistej (sIgA), a także cytotoksycznych (LTC) i/lub pomocniczych (LTh) limfocytów T. Mechanizm tego działania polega na tym, że wydzielnicze przeciwciała IgA, opłaszczając bakterie, blokują kolonizację nabłonka śluzówki przez te patogeny oraz wykazują działanie antyadhezyjne, przez co zmniejszają ryzyko wtargnięcia bakterii w głąb organizmu. sIgA unieczynniają także białkowe toksyny bakteryjne i wirusowe i mogą aktywować komórki zdolne do spontanicznej lub zależnej od przeciwciał cytotoksyczności (komórki NK, LTC), co przekłada się na ochronę przeciwinfekcyjną.

### 3. Immunologia przewodu pokarmowego po podaniu szczepionki doustnej

Po doustnym podaniu szczepionki jej antygeny docierają do jelita cienkiego. Tam mają kontakt z błoną śluzową i strukturami z nią związanymi, jak np. nagromadzenie tkanki limfatycznej w postaci rozproszonych lub występujących w skupiskach grudek chłonnych, które są zlokalizowane w przewodzie pokarmowym w kępkach Peyera. W skupiskach tkanki limfatycznej są obecne komórki układu odpornościowego zdolne do prezentacji antygeny. Należą do nich komórki dendrytyczne, limfocyty B (LB) oraz makrofagi. Układ GALT ponadto zawiera wyspecjalizowane komórki M, a także limfocyty typu T, komórki NK, granulocyty, komórki tuczne i inne. Po prezentacji przez komórki prezentujące antygen APC (*antigen presenting cells*) antygeny limfocytom T (CD4) dochodzi do różnicowania ich w stronę LTh2 o właściwościach przeciwzapalnych lub LTh1 działających prozapalnie. LTh2 poprzez wytwarzanie odpowiednich cytokin stymulują LB do produkcji swoistych przeciwciał skierowanych przeciw rozpoznanemu antygenowi, uruchamiając w ten sposób odpowiedź humoralną. Pobudzone limfocyty B przekształcają się w komórki plazmatyczne i wytwarzają swoiste przeciwciała, a także mogą przemieszczać się na znaczne odległości za pośrednictwem krążenia ogólnoustrojowego, po czym osiedlać się w węzłach limfatycznych w stanie gotowości do ponownej reakcji na obecność już poznanego antygeny. Równoległe komórki dendrytyczne migrują do węzłów chłonnych, aby aktywować odpowiedź humoralną oraz komórkową poprzez interakcję z zasiedlającymi ośrodki rozmnażania limfocytami T i B [5].

### 4. Mechanizmy działania i spodziewane efekty kliniczne stosowania wybranych doustnych szczepionek immunologicznych

Obecne na rynku nieswoiste szczepionki bakteryjne o działaniu immunomodulującym różnią się pomiędzy sobą składem. Zawierają antygeny różnych bakterii chorobotwórczych wywołujących najczęściej schorzenia dróg oddechowych, moczowo-płciowych czy inne choroby infekcyjne (dur brzuszny, cholera). Skład szczepionki zależy od przeznaczenia profilaktycznego oraz od doboru przez producenta. Podobnie dawka antygenów poszczególnych szczepów bakteryjnych w różnych preparatach może być różna. Podstawą preparatów są lizaty bakteryjne oraz frakcje rybosomalne, a także składniki ścian komórkowych bakterii uzyskane od gatunków, które najczęściej powodują zakażenia układu oddechowego, takich jak: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*,

*Streptococcus pneumoniae* (kilka serotypów), *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae*. Wcześniej opisano np. skład szczepionki Broncho-Vaxom (OM Pharma SA, Portugalia). 1 kapsułka Broncho-Vaxom zawiera 7 mg lub 3,5 mg (forma dla dzieci) lizatu bakteryjnego, natomiast w innej szczepionce – ISMIGEN (Lallemand Pharma Europe, Włochy) – w 1 tabletkę jest 7 mg lizatu bakteryjnego zawierającego po 6 miliardów bakterii: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, *Niesseria catharhalis*, *Streptococcus pneumoniae* oraz 43 mg glicyny. UROVAXOM (OM Pharma SA, Portugalia) natomiast zawiera liofilizat 60 mg *E.coli*.

Bez względu jednak na skład oraz dawkę antygeny preparaty pobudzają mechanizmy naturalnej obrony organizmu, przez co podnoszą odporność na zakażenie dróg oddechowych czy moczowych. Działanie takie wynika z aktywacji makrofagów oraz LT i LB. Efekt kuracji zależy więc od składu preparatu i schematu dawkowania, ale także od indywidualnej reakcji układu immunologicznego pacjenta.

Powyżej wzmiankowano o ogólnych mechanizmach działania bakteryjnych preparatów stymulujących odporność. W Tabeli 1. przedstawiono skład antygenowy wybranych szczepionek, sposób dawkowania, a także niektóre wyniki badań dotyczących mechanizmów immunostymulujących poszczególnych preparatów.

### 5. Możliwości wykorzystania doustnych szczepionek w terapii COVID-19

Duży potencjał ma zastosowanie doustnych preparatów immunologicznych w próbie zapobiegania oraz leczenia COVID-19. W badaniach klinicznych wykazano, że OM-85 Broncho-Vaxom® lizat bakteryjny, wpływa na redukcję wirusowych infekcji dróg oddechowych [57, 58]. Zakażenie komórek nabłonka przez SARS-CoV-2 zależy od interakcji jego białka kolca (białka S) z białkami błony komórkowej gospodarza. W jednym z badań zbadano wpływ OM-85 na ekspresję białek wiążących białko S przez ludzkie komórki nabłonka oskrzeli. Ludzkie komórki nabłonka oskrzeli traktowano OM-85 przez 5 dni. OM-85 znacząco zmniejszył ekspresję m.in. białka ACE2 ( $p < 0,001$ ) będącego receptorem dla białek kolca wirusa. Wszystkie efekty stosowania OM-85 były zależne od stężenia i czasu. Wyniki sugerują, że OM-85 może zmniejszać wiązanie białka S SARS-CoV-2 z komórkami nabłonka poprzez modyfikację białek błony komórkowej gospodarza i specyficznych glikozaminoglikanów. Dlatego można uznać, że OM-85 może stanowić wsparcie terapii COVID-19 [59]. Skuteczność ochronnego działania doustnych szczepionek bakteryjnych przeciwko COVID-19 zaobserwowano również w badaniach klinicznych. W badaniach na pacjentach pediatrycznych podkreślano bezpieczeństwo i efektywność immunizacji za pomocą lizatów bakteryjnych w profilaktyce zakażenia SARS-CoV-2 [60].

Warto podkreślić, iż mutacje wirusowe mogą zmniejszać skuteczność stosowanych szczepionek przeciwko COVID-19 (tj. Comirnaty, COVID-19 Vaccine Janssen,

Tabela 1. Charakterystyka, skład antygenowy, opisane w literaturze mechanizmy działania oraz sposób dawkowania wybranych preparatów bakteryjnych liofizatów doustnych o działaniu immunomodulującym.

Nazwa preparatu	Skład antygenowy	Charakterystyka	Mechanizm działania	Schemat dawkowania
1	2	3	4	5
Broncho-Vaxom (BV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae i sp. ozaenae</i></li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes i sanguinis (viridans)</i></li> <li>• <i>Moraxella (Branhamella/Neisseria) catarrhalis</i></li> </ul>	Preparat BV stosowany u dorosłych i dzieci w leczeniu i zapobieganiu nawracającym infekcjom dróg oddechowych [6-11]. W grupie przyjmującej BV obserwowano znacznie lepsze efekty niż w grupie kontrolnej, biorąc pod uwagę czas trwania antybiotykoterapii, infekcji, gorączki, kaszlu, świszczącego oddechu. Osoby z grupy przyjmującej BV miały wyższy poziom immunoglobulin w surowicy (IgG, IgA lub IgM) oraz limfocytów T (CD3+, CD4+ lub CD8+) w stosunku do osób z grupy kontrolnej [11].	Nieswoista aktywacja błon śluzowych i ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej. Aktywowanie odporności zależnej od receptora Toll-podobnego [9, 12, 13]. W przebiegu alergicznego nieżytu nosa BV powodował zmniejszenie objawów, zmniejszenie stężenia IL-4, IL-13, zwiększenie stężenia INF- $\gamma$ , zmniejszenie liczby eozynofili [14]. Wykazuje działanie przeciwzapalne, reguluje odpowiedź Th1/Th2, zwiększa stężenie IL-10, zmniejsza stężenie IL-17 [15].	Zalecany schemat dawkowania obejmujący 3 kolejne miesiące: 1 kapsułka/saszetka na dobę na czczo przez 10 kolejnych dni w miesiącu.
Uro-Vaxom (UV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> </ul>	Ekstrakt bakteryjny UV składa się ze szczepów bakterii często biorących udział w patogenezie zakażeń układu moczowego. Wzmacnia odporność wrodzoną poprzez zwiększenie ilości neutrofilii i makrofagów, ich zdolności do fagocytozy oraz stymulacji komórek dendrytycznych [16-20]. Zmniejsza częstość epizodów zakażeń układu moczowego [21, 22-30].	Zwiększenie aktywności metabolicznej limfocytów krwi obwodowej, zmniejszenie samoistnej apoptozy neutrofilii polimorfojądrowych. Działanie immunomodulacyjne w drogach moczowych powoduje stymulację odpowiedzi odpornościowej i redukcję nadmiernego stanu zapalnego [32].	Schemat dawkowania w zapobieganiu zakażeniom dolnego odcinka układu moczowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 mg raz na dobę,</li> <li>• lek należy przyjmować przed posiłkiem,</li> <li>• czas leczenia: 90 dni (3 miesiące).</li> </ul> Schemat dawkowania w leczeniu wspomagającym ostrych zakażeń: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 mg raz na dobę,</li> <li>• lek należy przyjmować przed posiłkiem,</li> <li>• lek należy stosować do ustąpienia objawów, nie krócej niż 10 dni,</li> <li>• lek można stosować w połączeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi.</li> </ul>
Luivac (LV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>• <i>Streptococcus mitis</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Moraxella catarrhalis</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> </ul>	Aktywacja śluzówkowego układu odpornościowego. Wywołuje specyficzną i niespecyficzną odpowiedź immunologiczną. Zmniejszanie częstości epizodów infekcji dróg oddechowych i skrócenie czasu ich trwania [31].	Zmniejszenie masy biofilmu GAS. Bezpośredni wpływ LV na GAS może uzupełniać jego funkcję immunostymulacyjną, ponieważ biofilmy GAS mogą być związane z nawracającymi, opornymi na antybiotykoterapię infekcjami dróg oddechowych [33].	Schemat dawkowania dla dorosłych i dzieci powyżej 4. roku życia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• preparat należy przyjmować przez 28 kolejnych dni w dwóch cyklach oddzielnych od siebie 28-dniową przerwą,</li> <li>• tabletki należy połykać na czczo, popijając niewielką ilością płynu,</li> <li>• przyjmowanie LV rozpoczyna się zazwyczaj w okresie wolnym od infekcji,</li> <li>• w przypadku ostrej infekcji LV może być stosowany równocześnie z antybiotykami, lecz nie może zastąpić leczenia przeciwzapalnego.</li> </ul>

1	2	3	4	5
Ribomunyl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> </ul>	<p>Przeprowadzono wiele podwójnie ślepych, kontrolowanych z placebo badań z użyciem immunostymulatora Ribomunyl u dorosłych. Częstość epizodów infekcji oraz liczba i czas trwania kuracji antybiotykowych uległy znacznemu zmniejszeniu w przypadku nawracających infekcji dróg oddechowych [34]. Zapobieganie nawrotom infekcji w POChP. Spadek częstości zapalenia ucha środkowego, zatok, błony śluzowej nosa i gardła [35, 36]. Zmniejszenie częstości nawracających infekcji ucha, nosa oraz gardła [37]. Frakcja <i>K. Pneumoniae</i> Ribomunylu została niedawno opisana jako silny stymulator TLR-2 o właściwościach adiuwanta w szczepionkach [38, 39]. Ponadto wykazano, że ten immunostymulant zwiększa produkcję różnych cytokin, takich jak: TNF-<math>\alpha</math>, białko chemotaktyczne monocytów 1, IL-8 oraz IL-6, biorących udział w odpowiedzi zapalnej. Dowiedziono również, iż Ribomunyl indukuje produkcję INF-<math>\gamma</math> przez komórki NK [40]. Podobnie, jak inne immunostymulanty, jest w stanie wywołać niespecyficzną aktywację limfocytów T i B. W chorobach alergicznych wykazano regulujący wpływ na odpowiedź Th1/Th2 poprzez stymulację odpowiedzi Th1. Wykazano zmniejszenie wydzielania IgE [41-43].</p>	<p>Stymulacja obrony przeciwbakteryjnej, którą bezpośrednio podejmuje odporność wrodzoną. Stymulacja specyficznej odpowiedzi immunologicznej związanej z aktywacją komórek M i komórek dendrytycznych skupionych w MALT [42, 44, 45]. Stymulacja odporności związanej z komórkami fagocytarnymi [46], zwiększanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych. Stymulacja odpowiedzi przeciwwirusowej poprzez stymulację dojrzewania komórek dendrytycznych do przetwarzania i prezentowania antygenów limfocytom T [41, 476]. Stymulacja produkcji IgA, hamujących adhezję bakterii do nabłonka [48,49].</p>	<p>Schemat dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 saszetka raz dziennie przez 4 kolejne dni tygodnia przez 3 tygodnie, a następnie przez 4 pierwsze dni każdego miesiąca w okresie 2-5 miesięcy.</li> <li>• zawartość saszetki rozpuścić w wodzie.</li> </ul>
Ismigen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>• <i>Streptococcus (viridans) oralis</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>• <i>Klebsiella ozaenae</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Neisseria catarrhalis</i></li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> </ul>	<p>Stosowany w profilaktyce infekcji górnych dróg oddechowych oraz ciężkości zaostrzeń POChP [50, 51].</p>	<p>Aktywacja i wzmocnienie limfocytów B IgM pamięci oraz limfocytów wykazujących ekspresję receptora IL2, zaangażowanych w odporność humoralną lub komórkową [52].</p>	<p>Schemat dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• raz dziennie przed posiłkiem przez 10 kolejnych dni w miesiącu przez trzy miesiące,</li> <li>• tabletkę umieścić pod językiem w celu jej rozpuszczenia.</li> </ul>

1	2	3	4	5
Dukoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Vibrio cholerae</i> O1 <i>Inaba</i>, biotyp klasyczny (inaktywowany temperaturą)</li> <li>• <i>Vibrio cholerae</i> O1 <i>Inaba</i>, biotyp El Tor (inaktywowany formaliną)</li> <li>• <i>Vibrio cholerae</i> O1 <i>Ogawa</i>, biotyp klasyczny (inaktywowany temperaturą)</li> <li>• <i>Vibrio cholerae</i> O1 <i>Ogawa</i>, biotyp klasyczny (inaktywowany formaliną)</li> <li>• rekombinant toksyny B cholery.</li> </ul>	<p>Inaktywowana szczepionka doustna, składająca się z zabitych całych komórek <i>V. cholerae</i> O1 kilku szczepów (serotypów <i>Inaba</i> i <i>Ogawa</i>, biotypów klasycznych i El Tor) oraz oczyszczonej podjednostki B rekombinowanej cholery (WC/rBS). Ma na celu stymulację odporności antytoksynowej i antibakteryjnej przeciwko cholery. Indukuje ochronną odpowiedź antytoksyn IgA i odporność na same bakterie [53].</p>	<p>W ochronie przed biegunką wywołaną enterotoksycznymi szczepami <i>Escherichia coli</i> (ETEC) po szczepieniu pośredniczy specyficzna odporność na toksyny, a nie przeciwciała przeciwko komórkom bakteryjnym. Podobieństwa strukturalne między toksyną cholery i termolabilną toksyną ETEC wyjaśniają krzyżową ochronę przed tą ostatnią, która wynika z odpowiedzi immunologicznej na tę pierwszą. Szczepionka skuteczna w ochronie przeciwko ETEC, niezależnie od rodzaju wytwarzanej toksyny [54, 55].</p>	<p>Schemat dawkowania dla dzieci w wieku 2- 6 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie podstawowe obejmuje 3 dawki, które należy przyjąć doustnie w odstępie co najmniej 1 tygodnia, maksymalnie do 6 tygodni,</li> <li>• do granulatu należy dodać połowę ilości roztworu buforowego,</li> <li>• pierwszą dawkę należy podać dziecku nie później niż na 3 tygodnie przed planowanym rozpoczęciem podróży,</li> <li>• drugą dawkę należy podać co najmniej tydzień po podaniu pierwszej,</li> <li>• trzecią dawkę należy podać co najmniej tydzień po podaniu drugiej dawki i co najmniej na tydzień przed rozpoczęciem planowanej podróży,</li> <li>• w celu zapewnienia ciągłej ochrony zaleca się podanie dodatkowej dawki w ciągu 6 miesięcy, a jeśli minęło więcej niż 6 miesięcy, należy powtórzyć szczepienie podstawowe (3 dawki).</li> </ul> <p>Schemat dawkowania dla dorosłych i dzieci powyżej 6 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie podstawowe obejmuje 2 dawki, które muszą być podane w odstępie co najmniej 1 tygodnia, maksymalnie 6 tygodni,</li> <li>• w celu zapewnienia ciągłej ochrony zaleca się podanie dodatkowej dawki w ciągu 2 lat, a jeśli minęło więcej niż 2 lata, należy powtórzyć szczepienie podstawowe (2 dawki).</li> </ul>

1	2	3	4	5
Vivotif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Żywe komórki <i>Salmonella enterica</i> serowar Typhi Ty21a</li> </ul>	Atenuowany szczep <i>Salmonella typhi</i> Ty21a jest głównym składnikiem preparatu – jedynej atenuowanej żywej doustnej szczepionki przeciw durowi brzuszemu [56]. Wskazany jest dla dorosłych i dzieci od 5. roku życia. Szczepienie jest szczególnie zalecane w wysoko rozwiniętych krajach dla grup ludności wysokiego ryzyka, a zwłaszcza dla osób, które podróżują do miejsc, gdzie ryzyko zarażenia się tyfusem jest wysokie. Szczepionkę można podawać również w profilaktyce przeciwmalarycznej.	Stymulacja mechanizmów miejscowej, komórkowej i ogólnoustrojowej odporności. Wykazano, że szczepionka wywołuje dobrą lokalną produkcję IgA przeciwko antygenowi O oraz indukuje dobrą humoralną i komórkową immunogenność przeciwko antygenowi O. Stymulacja wzrostu poziomu przeciwciał w surowicy. Stymulacja silnej ogólnoustrojowej odpowiedzi limfocytów T CD4+; dawki przypominające wywoływały znaczny wzrost poziomu przeciwciał IgG i IgA anty-LPS. Stymulacja wzrostu specyficznych plazmoblastów wyrażających receptory zasiedlające jelita (a437). Stymulacja wzrostu opsonofagocytozy przeciwko <i>S. typhi</i> i w mniejszym stopniu przeciwko <i>S. paratyphi</i> A i B.	Zalecany schemat dawkowania leku (pełen cykl szczepienia) składa się z trzech kapsułek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jedną kapsułkę należy przyjmować co drugi dzień według schematu: pierwszą kapsułkę przyjąć wybranego dnia – jest to dzień 1., drugą kapsułkę przyjąć w dniu 3., trzecią kapsułkę przyjąć w dniu 5,</li> <li>• szczepienie należy ukończyć co najmniej jeden tydzień przed wyjazdem w rejon endemiczny,</li> <li>• po upływie 3 lat zaleca się przyjęcie szczepienia przypominającego – składa się ono z 3 kapsułek, które należy przyjmować zgodnie ze schematem szczepienia pierwotnego.</li> </ul>

Moderna, Astra-Zeneca). Modułacja funkcji leukocytów wywołana działaniem ekstraktu bakteryjnego w szczepionce Broncho Vaxom (BV) może dawać korzystny efekt podczas infekcji koronawirusa, również ze względu na mechanizm pobudzenia układu immunologicznego.

Szczepionki bakteryjne mają nie tylko działanie ochronne przed infekcją, ale również mogą chronić przed rozwojem powikłań płucnych po COVID-19. Między innymi zaobserwowano wpływ modulacji na szlak genów odpowiedzialnych za wydzielanie i syntezę interferonu, które ma miejsce w trakcie leczenia Broncho-Vaxomem, zwiększenie klirensu wirusa i zwiększenie integralności płuc poprzez zwiększenie liczby makrofagów płucnych, co prowadzi do zwiększonego usuwania koronawirusa i zmniejszenia apoptozy zarówno komórek układu odpornościowego, jak i komórek układu oddechowego [61].

## 6. Nowe możliwości wykorzystania doustnych bakteryjnych preparatów immunologicznych w leczeniu wybranych chorób

Nadal nie wykorzystuje się wszystkich mechanizmów immunomodulacyjnych, w jakich działają szczepionki zawierające antygeny bakteryjne. Wiele z ich działań także nie zostało do końca poznanych. Sprawia to, iż nadal istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań z wykorzystaniem tych preparatów i oceny ich skuteczności w różnych jednostkach chorobowych, a zwłaszcza tych, w których mechanizmy infekcyjne mają znaczący wpływ na powstanie lub progresję choroby, czy występowanie

jej zaostrzeń (np. POChP). Nadal też otwarte pozostaje pytanie o możliwości i skuteczność łączenia preparatów o immunomodulacyjnym działaniu z innymi lekami w tzw. terapii skojarzonej. Co ciekawe, w jednym z analizowanych do tego opracowania badań zwrócono uwagę na możliwości, jakie daje immunoterapia w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego, które są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. Istnieje uzasadniona sugestia, że mechanizm działania szczepionek bakteryjnych w leczeniu miażdżycy mógłby opierać się głównie na ich działaniu przeciwzapalnym. Istnieją badania wykazujące, że efektem terapii doustnymi szczepionkami bakteryjnymi jest regulacja odpowiedzi immunologicznej Th1/Th2, wzmocnienie odpowiedzi Th2, zwiększenie wytwarzania IL-10, wykazującej działanie przeciwzapalne [15]. Skuteczność takiego działania w leczeniu miażdżycy została opisana w pracy Nilssona i Hanssona, w której zwrócono uwagę między innymi na duży potencjał immunizacji śluzówkowej w zapobieganiu miażdżycy [62]. Podobnie w badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie Broncho-Vaxomu zwiększa stężenia HDL [63].

Do innych pozytywnych następstw działania immunomodulacyjnego szczepionek bakteryjnych należy zaliczyć ich działanie antyoksydacyjne. Wykazano znaczący wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy w płucach i erytrocytach oraz wzrost zawartości glutationu w erytrocytach po kuracji Broncho-Vaxomem. Nadal do końca nie wykorzystuje się efektu przeciwutleniającego terapii doustnymi szczepionkami bakteryjnymi. Mogłyby one mieć zastosowanie w leczeniu chorób, takich jak:



choroby neurodegeneracyjne (m.in. choroba Parkinsona, choroba Alzheimera), choroby układu sercowo-naczyniowego, takie jak miażdżyca czy nadciśnienie tętnicze, choroby nowotworowe czy również mogłyby znaleźć zastosowanie we wspomagającym leczeniu niektórych przyczyn niepłodności [64].

Istnieje wiele potencjalnych możliwości połączenia doustnych szczepionek immunologicznych z różnymi suplementami diety, np. połączenie doustnych szczepionek bakteryjnych o udowodnionym działaniu w terapii alergii [14, 15] z selenem, którego doustna suplementacja – jak dowodzą badania – może modulować reakcje alergiczne na białko serwatkowe [65]. Połączenie takie może wzmocnić efekt immunomodulacyjny i wywołać efekt synergiczny zastosowania obu preparatów. Poszerzenie wiedzy o działaniu immunologicznym lizatów bakteryjnych, stosowanych w doustnych szczepionkach, stwarza więc możliwość poszukiwania ich nowych zastosowań jako immunomodulatorów.

## Wnioski

Szczepionki doustne wpływają na różne rodzaje komórek układu odpornościowego. Pod ich wpływem komórki żerne ulegają aktywacji, proliferują oraz dochodzi do stymulacji ich funkcji fagocytarnej. Ponadto preparaty te powodują zwiększoną ekspresję cząsteczek adhezyjnych na niektórych fagocytach, a także zmniejszenie apoptozy wśród neutrofilii. Podobnie jest w przypadku oddziaływania szczepionek doustnych na limfocyty, gdyż dochodzi do aktywacji, stymulowania namnażania, wzmocnienia regulacji ich funkcji immunologicznej, a także przywracania oraz utrzymywania stanu równowagi Th1/Th2 oraz CD4/CD8. Co więcej doustne szczepionki powodują aktywację i dojrzewanie komórek dendrytycznych krwi obwodowej oraz tych związanych z błoną śluzową. Doustne preparaty immunologiczne wykazują swoje działanie także w stosunku do wybranych białek układu odpornościowego m.in. stymulują wytwarzanie, a także przyczyniają się do optymalizacji stężenia obecnych już w surowicy krwi immunoglobulin IgG, IgA oraz IgM. Szczepionki doustne wpływają także na zwiększenie stężenia składowej C3 dopełniacza w surowicy krwi. Ponadto preparaty działają stymulująco na produkcję niektórych cytokin, takich jak: TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – czynnik martwicy nowotworów), białko chemotaktyczne monocytów, interleukin: IL-8, IL-6, IL-12. Co więcej szczepionki doustne silnie stymulują receptory Toll-podobne 2 (TLR-2) rozpoznające wzorce molekularne związane z patogenami. Podsumowując, istnieją liczne dowody, że doustna droga podaży substancji immunomodulujących umożliwia stymulację humoralnej oraz komórkowej odpowiedzi immunologicznej, nie tylko w miejscu kontaktu z błoną śluzową, ale także w miejscach odległych lub innych układach w organizmie a także stymulację ogólnoustrojowej odpowiedzi odpornościowej.

Efekty kliniczne stosowania szczepionek doustnych, jakie opisano w analizowanej literaturze, odnosiły się najczęściej do zapobiegania, zmniejszania częstości występowania, jak również skracania czasu trwania infekcji, w tym infekcji nawracających. W przypadku infekcji układu moczowego stosowanie doustnych preparatów immunologicznych ograniczało również częstość wystę-

powania zakażeń o ostrym przebiegu, a także było skuteczną strategią ich prewencji w grupach pacjentów wysokiego ryzyka (np. u ciężarnych). W odniesieniu do dróg oddechowych zastosowanie doustnych szczepionek immunologicznych okazało się skuteczne w leczeniu, zapobieganiu oraz zmniejszaniu częstości epizodów bakteryjnych a także wirusowych infekcji, redukując objawy, takie jak kaszel, gorączka, dreszcze czy bóle mięśni. Doustne szczepionki immunologiczne poprawiały skuteczność leczenia oraz zmniejszały ryzyko nawrotów oraz ciężkość przebiegu zapalenia ucha środkowego, zatok, a także błony śluzowej nosa i gardła, jak również dróg oddechowych ogółem. Dane z dostępnej literatury pozwalają również na stwierdzenie, że doustne szczepionki mogą mieć działanie wspomagające w leczeniu chorób alergicznych, m.in. alergicznego nieżytu nosa. Zastosowanie ich może łagodzić niektóre objawy jak swędzenie, wyciek z nosa oraz kichanie. Przyjmowanie doustnych preparatów ma też przełożenie na farmakoterapię, tj. skraca czas trwania antybiotykoterapii, obniża liczbę stosowanych antybiotyków, kuracji antybiotykowych, może eliminować konieczność stosowania kortykosteroidów lub umożliwia zmniejszenie ich dawki u pacjentów z zaostrzeniami PO-ChP, może też podnosić skuteczność leków stosowanych w rutynowej terapii. Stosowanie doustnych szczepionek immunologicznych w ocenie pacjentów przekładało się również na obniżenie wskaźników, takich jak: liczba dni w złym stanie zdrowia, dni hospitalizacji oraz dni absencji w szkole i pracy. Efekty kliniczne dotyczą zarówno osób dorosłych, dzieci, jak i niemowląt.

Podsumowując, dzięki modulacji odpowiedzi odpornościowej z układu MALT przez zastosowanie szczepionek doustnych aktywowana zostaje odpowiedź immunologiczna nie tylko w lokalnych, ale również dystalnych miejscach błony śluzowej a także odpowiedź ogólnoustrojowa. Szczepionki te pozwalają uzyskać odporność swoistą na patogeny bakteryjne będące składnikami szczepionek, a także odporność nieswoistą – w tym też przeciwwirusową – rozwiniętą w efekcie stymulacji innych mechanizmów w układzie MALT. W wielu omówionych badaniach wykazano szerokie spektrum korzyści, wynikających ze stosowania doustnych preparatów zawierających bakteryjne lizaty przy braku lub występowaniu tylko niewielkich skutków ubocznych. Dlatego też bardzo ważne jest poznanie i zrozumienie mechanizmów, w jakich doustne szczepionki zapewniają ogólnoustrojową odporność. Duże znaczenie dla przyszłej terapii częstych, powszechnych infekcji może mieć intensyfikacja badań nad śluzówkową, w tym doustną, drogą szczepień.

## Piśmiennictwo

1. Brandtzaeg P, Function of mucosa-associated lymphoid tissue in antibody formation, *Immunol Invest*, 2010; 39 (4-5): 303-55. Erratum in: *Immunol Invest*, 2010; 39 (7): 780
2. Chase C, Kaushik R. S, Mucosal Immune System of Cattle: All Immune Responses Begin Here, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, listopad 2019; 35 (3): 431-451
3. Pavot V, Rochereau N, Genin C, et al. New insights in mucosal vaccine development, *Vaccine*, styczeń 2012; 5; 30 (2): 142-54
4. Jakóbiśiak M, Układ odpornościowy związany z błonami śluzowymi, *Immunologia*, red. Gołąb J, Jakóbiśiak M, Lasek

- W, Stokłosa T, Wydaw. Naukowe PWN, Warszawa, 2014; 262-263
5. Vela Ramirez J. E, Sharpe L. A, Peppas N. A, Current state and challenges in developing oral vaccines, *Adv Drug Deliv Rev*, maj 2017; 15 (114): 116-13 Epub, 22 kwietnia 2017; Errata w: *Adv Drug Deliv Rev*, 3 września 2018; Errata w: *Adv Drug Deliv Rev*, 2020; 161-162: 190-196
  6. Yin J, Xu B, Zeng X, et al. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis, *Int Immunopharmacol*, 2018; 54: 198-209
  7. Koatz A. M, Coe N. A, Ciceran A, et al. Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and COPD and recurrent respiratory infections. *Lung*, 2016; 194: 687-697
  8. Pan L, Jiang X. G, Guo J, et al. Effects of OM-85 BV in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis, *J Clin Pharmacol*, 2015; 55: 1086-1092
  9. Kearney S. C, Dziekiewicz M, Feleszko W, Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacteria lysates in respiratory infections and asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015; 114: 364-369
  10. Gutierrez-Tarango M. D, Berber A, Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months, *Chest*, 2001; 119: 1742-1748
  11. Yin J, Xu B, Zeng X, et al. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology*, 2018; 54: 198-209
  12. Collet J.P, Shapiro P, Ernst P, et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med.*, 1997; 156: 1719-1724
  13. Luan H, Zhang Q, Wang L, et al. OM85-BV induced the productions of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  via TLR4- and TLR2-mediated ERK1/2/NF- $\kappa$ B pathway in RAW267 cells, *J Interferon Cytokine Res.*, 2014; 34: 526-536
  14. Meng Q, Li P, Li Y, et al. Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa, *Rhinology*, 1 grudnia 2019; 57 (6): 451-459
  15. Han R. F, Li H. Y, Wang J. W, et al. Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, maj 2016; 20 (10): 2151-5
  16. Barclay J, Veeratterapillay R, Harding C, Non-antibiotic options for recurrent urinary tract infections in women, *BMJ*, 2017; 359: 5193
  17. Aziminia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, et al. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review, *BJU Int*, 2019; 123 (5): 753-768
  18. O'Brien V. P, Hannan T. J, Nielsen H. V, et al. Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infections, *Microbiol Spectr*, 2016; 4 (1)
  19. Beerepoot M, Geerlings S, Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections, *Pathogens*, 2016; 5 (2): 36
  20. Huber M, Ayoub M, Pfannes S. D, et al. Immunostimulatory activity of the bacterial extract OM-8. *Eur J Med Res*, 2000; 5: 101-9
  21. Taha Neto K. A, Nogueira Castilho L, Reis L. O, Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis, *Actas Urol Esp*, 2016; 40 (4): 203-208
  22. Beerepoot M. A, Geerlings S. E, van Haarst E. P, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *J Urol*, 2013; 190 (6): 1981-1989
  23. Bärtschi R, Balmer J, Eduah S. B, et al. Bacterial extract for the prevention of recurrent urinary tract infections in pregnant women: a pilot study, *Int J Immunother*, 2003; 19: 25-31
  24. Czerwionka-Szaflarska M, Pawłowska M, Influence of Uro-Vaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections, *Arch Immunol Ther Exp*, Warszawa, 1996; 44 (2-3): 195-197
  25. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. Guidelines Associates: Pilatz A, Pradere B, Veeratterapillay R.: EAU Guidelines, Wydanie zaprezentowano na EAU Annual Congress, Kopenhaga, 2018
  26. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients: Part 1, *Urol Int*, 2018; 100 (3): 263-270
  27. Tavares W, Lopes H. V, Castro R, et al. Cistite recorrente: tratamento e prevenção. *Diretrizes Clínicas na Saúde*, 31 stycznia 2011; [https://diretrizes.amb.org.br/ans/cistite-recorrente-tratamento\\_e\\_prevencao.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/ans/cistite-recorrente-tratamento_e_prevencao.pdf)
  28. Del Pilar Velázquez M, Romero Nava L. E, López de Avalos D. R, et al. Infección recorrente en las vías urinarias de la mujer (Clinical practice guidelines. Recurrent infection of the urinary tract in women, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia), *Ginecol Obstet Mex*, 2010; 78 (5): 437-459
  29. Perepanova T. S, The 2015 federal clinical guidelines for antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidney, urinary tract, and male genitals, *Ter Arkh*, 2016; 88: 100-104
  30. Lee S. J, Choe H. S, Na Y.G, et al. 2017 Guidelines of The Korean association of urogenital tract infection and inflammation: recurrent urinary tract infection, *Urogenit Tract Infect*, 2017; 12: 7-14
  31. Jareoncharsri P, Bunnag C, Tunsuriyawong P, et al. An open-label, prospective study of an oral polyvalent bacterial lysate (Luivac) in the treatment of recurrent respiratory tract infections in Thai patients, *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2003; 21 (4): 223-230
  32. Ortega Martell J. A, Naber K. G, Milhem Haddad J, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections: bridging the gap between clinical practice and guidelines in Latin America, korekta publikacji pojawiła się w *Ther Adv Urol*, 5 lipca 2019; 11: 1756287219863170, *Ther Adv Urol*, 2019; 11: 1756287218824089
  33. Riani C, Standar K, Srimuang S, et al. Transcriptome analyses extend understanding of *Streptococcus pyogenes* regulatory mechanisms and behavior toward immunomodulatory substances, *Int J Med Microbiol*, 2007; 297 (7-8): 513-523
  34. Boyle P, Bellanti J. A, Robertson C, Meta-analysis of published clinical trials of a ribosomal vaccine (Ribomunyl) in prevention of respiratory infections, *BioDrugs*, 2000; 14: 389-408
  35. Gramiccioni E, Girbino G, Pelucco D, Efficacy and tolerability of Immucytal® in the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized, placebocontrolled, double-blind study, *J Clin Res*, 2001; 4: 53-63
  36. Mora R, Barbieri M, Passali G, et al. A preventive measure for otitis media in children with upper respiratory tract infections, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2002; 63: 111-8

37. Giovannini M, Fiocchi A, Sala M, et al. Immucytal in the prevention and treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a randomized, placebo-controlled, double-blind study, *Int J Immunother*, 2000; 16: 67-75
38. Jeannin P, Magistrelli G, Goetsch L, et al. Outer membrane protein A (OmpA): a new pathogen-associated molecular pattern that interacts with antigen presenting cells-impact on vaccine strategies, *Vaccine*, 2002; 20: A23-7
39. Jeannin P, Bottazzi B, Sironi M, et al. Complexity and complementarity of outer membrane protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors, *Immunity*, 2005; 22: 551-60
40. Chalifour A, Jeannin P, Gauchat J. F, et al. Direct bacterial protein PAMPs recognition by human NK cells involves TLRs and triggers  $\alpha$ -defensin production, *Blood*, 2004; 104: 1778-83
41. Jongmans W, Tiemessen D. M, van Vlodrop I. J i wsp. Th1-polarizing capacity of clinical-grade dendritic cells triggered by Ribomunyl but is compromised by PGE<sub>2</sub>, *J Immunother*, 2005; 28: 480-7
42. Moine V, Corvaia N, Libon C, Inhibition of Immunoglobulin E synthesis by a membrane fraction from *Klebsiella pneumoniae* (FMKp), *Int J Immunother*, 2002; 18: 73-81
43. Bystron J, Hermanova Z, Szotkovska J, et al. Effect of ribosomal immunotherapy on the clinical condition and plasma levels of cytokines IL-4, IL-5, IL-12 and IFN- $\gamma$  and total IgE in patients with seasonal allergy during the pollen season, *Clin Drug Invest*, 2004; 24: 761-4
44. Keating GM, Rotavirus vaccine (RotaTeq), *Paediatr Drugs*, 2006; 8 (3): 197-202, discussion 203-4
45. Nakagomi T, Nakagomi O, A critical review on a globally-licensed, live, orally-administrable, monovalent human rotavirus vaccine: Rotarix, *Expert Opin Biol Ther*, 2009 Aug; 9 (8): 1073-86
46. Roques C, Frayret M. N, Luc J, et al. Effect of an in vivo immunostimulant treatment on PMN functions: interaction with antibiotics in vitro, *Int J Immunopharmacol*, 1991; 13: 1051-7
47. Rossi M, Young J. W, Human dendritic cells: potent antigen-presenting cells at the crossroads of innate and adaptative immunity, *J Immunol*, 2005; 175: 1373-81
48. Zanin C, Perrin P, Bene M. C, et al. Antibody-producing cells in peripheral blood and tonsils after oral treatment of children with bacterial ribosomes, *Int J Immunopharmacol*, 1994; 16: 497-505
49. Bene M. C, Zanin C, Perrin P, et al. Specific antibody-producing cells in humans after oral immunization with a ribosomal vaccine Ribomunyl, *Adv Exp Med Biol*, 1995; 371B: 1563-6
50. Braido F, Melioli G, Cazzola M, et al. AIACE Study Group. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation), *Pulm Pharmacol Ther*, sierpień 2015; 33: 75-80
51. Lanzilli G, Falchetti R, Tricarico M, et al. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function, *Int J Immunopathol Pharmacol*, kwiecień-czerwiec 2005; 18 (2): 245-54
52. Lanzilli G, Falchetti R, Cottarelli A, et al.: In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B lymphocytes, *Int J Immunopathol Pharmacol*, lipiec-wrzesień 2006; 19 (3): 551-9
53. Clemens J. D, Sack D. A, Harris J. R, et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from a three-year follow-up, *Lancet* 14, 1986; 162-166
54. Lopez-Gigosos R, Garcia-Fortea P, Reina-Doña E, et al. Effectiveness in prevention of travelers diarrhea by an oral cholera vaccine WC/rBS, *Travel Med. Infect. Dis.* 5, 2007; 380-384
55. Peltola H, Siitonen A, Kyrönseppä H, et al. Prevention of travelers' diarrhea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine, *Lancet* 338, 1991; 1285-1289
56. Gentschev I, Spreng S, Sieber H, et al. Vivotif--a «magic shield» for protection against typhoid fever and delivery of heterologous antigens, *Chemotherapy*, 2007; 53 (3): 177-80
57. Esposito S, Jones M H, Feleszko W, et al. Prevention of new respiratory episodes in children with recurrent respiratory infections: an expert consensus statement from the world association of infectious diseases and immunological disorders (Waidid), *Microorganisms*, 2020; 8 (11), 1810
58. Cardinale F, Lombardi E, Rossi O, et al. Epithelial dysfunction, respiratory infections and asthma: the importance of immunomodulation. A focus on OM-85, *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2020; 14 (10), 1019-1026
59. Fang L, Zhou L, Tamm M, et al. OM-85 Broncho-Vaxom®, a Bacterial Lysate, Reduces SARS-CoV-2 Binding Proteins on Human Bronchial Epithelial Cells, *Biomedicines*, 2021; 9 (11), 1544
60. Cao C, Wang J, Li Y, Li Y, et al. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis, *International Journal of Clinical Practice*, 2021; 75 (5), e13981
61. Hohensinner P, Salzmann M, Wojta J, et al. Modulation of the innate and adaptive immune system during coronavirus infection, 2021
62. Hansson GK, Nilsson J, Developing a vaccine against atherosclerosis, *Nat Rev Cardiol*, 2020; 17, 451-452
63. Abdel-Moneim AME, Assessment Of Water Administration Of Bacterial Immunostimulant (Broncho-Vaxom®) On Performance, Blood Biochemical, Antioxidative Status And Humoral Immune Response Of Growing And Laying Japanese Quail, *Egyptian Poultry Science Journal*, 2020; 40 (1), 65-80
64. Liguori I, Russo G, Curcio, et al. Oxidative stress, aging, and diseases, *Clinical interventions in aging*, 2018; 13, 757
65. Zhao X, Thijssen S, Chen H, et al. Selenium Modulates the Allergic Response to Whey Protein in a Mouse Model for Cow's Milk Allergy, *Nutrients*, 2021; 13 (8), 2479



## ZASADY UŻYCIA KOLOROWEGO DOPPLERA W BADANIACH OKULISTYCZNYCH (CZ. I) – PODSTAWY TEORETYCZNE

Theoretical principles of Color Doppler Imaging in  
ophthalmic ultrasound (part I)



Arkadiusz Zegadło<sup>1</sup>, Artur Maliborski<sup>1</sup>, Joanna Wierzbowska<sup>2</sup>

1. Zakład Radiologii Lekarskiej CSK MON WIM, Polska
2. Klinika Okulistyki CSK MON WIM, Polska

Arkadiusz Zegadło –  0000-0001-5728-1630  
Joanna Wierzbowska –  0000-0002-6993-7518

**Streszczenie:** Badanie Doppler w ocenie naczyń tętniczych pozagałkowych jest cennym uzupełnieniem diagnostyki obrazowej chorób oczodołu i gałki ocznej. W artykule opisano rys historyczny zastosowania ultrasonografii w medycynie, zastosowanie w chorobach okulistycznych, rozwój diagnostyki dopplerowskiej i podstawy teoretyczne uzyskiwanych pomiarów hemodynamicznych z uwzględnieniem szczegółowej charakterystyki badania dopplerowskiego w ocenie tętnicy ocznej, tętnicy środkowej siatkówki i tętnic rzęskowych tylnych krótkich. Obrazy ultrasonograficzne gałki ocznej, wzbogacone o ocenę przepływów w naczyniach tętniczych pozagałkowych, cechują się potwierdzoną wiarygodnością i powtarzalnością pod warunkiem stosowania się do podstawowych zaleceń, które opisano w artykule. Metodyka pomiarów i zaproponowane normy odczytów wartości hemodynamicznych są pomocne w praktycznym zastosowaniu tej modalności w diagnostyce okulistycznej.

**Abstract:** Doppler examination in the assessment of retrobulbar arteries is a valuable supplement tool in the imaging diagnostics of orbital and eyeball diseases. The article describes the history of the use of ultrasound in medicine, its use in ophthalmic diseases, the development of Doppler diagnostics and the theoretical basis of the obtained hemodynamic measurements, including the detailed characteristics of the Doppler examination in the assessment of the ophthalmic artery, the middle retinal artery and short posterior ciliary arteries. Ultrasound images of the eyeball, together with the assessment of blood flow in the retrobulbar arteries, have proven to be reliable and repeatable, provided that the basic recommendations described in the article are followed. The methodology of measurements and the proposed norms of hemodynamic readings are helpful in the practical application of this modality in ophthalmic diagnostics.

**Słowa kluczowe:** kolorowy Doppler, okulistyka, naczynia rejonu pozagałkowego.

**Key words:** Color Doppler, ophthalmology, retrobulbar vessels.

DOI 10.53301/lw/151040

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.06.2022

Zaakceptowano do druku: 15.06.2022

**Autor do korespondencji:**

Arkadiusz Zegadło

Zakład Radiologii Lekarskiej CSK MON WIM, Warszawa

e-mail: arekzegadlo@gmail.com

### Wstęp

Ultrasonografia jest jedną z najbardziej popularnych i uznanych metod diagnostycznych. Zaletami są: nieinwazyjność, dostępność, niski koszt a jednocześnie wiarygodność i powtarzalność wyników. Postęp technologiczny polegający na używaniu elastografii, obrazowania 3D i 4D oraz zastosowanie wysokich częstotliwości, daje pewność ciągłego rozwoju tej dyscypliny nauki i stwarza warunki do doskonalenia warsztatu diagnostycznego.

### Historia ultrasonografii

Odkrycie przez francuskich naukowców i braci Pierre'a i Jacques'a Curie efektu piezoelektrycznego w 1880 r., może być uznane za początek rozwoju ultrasonografii [1]. Efekt ten opierał się na zjawisku odkształcania się krysz-

tałów baru pod wpływem działania na nie pola elektrycznego i odwrotnie. W ten sposób kryształy mogą zarówno nadawać, jak i odbierać fale dźwiękową, co stało się podstawą konstrukcji przetworników ultradźwiękowych. Zjawisko zmiany częstotliwości fali względem poruszającego się źródła i odbiornika zostało odkryte przez austriackiego fizyka i astronoma Christiana Andreeasa Dopplera w 1842 r. i nazwane od jego imienia „zjawiskiem Dopplera” lub „przesunięciem dopplerowskim” [2]. Warto zaznaczyć, że zachodzi ono dla każdego rodzaju fali – elektromagnetycznej i akustycznej – co jest wykorzystywane w wielu urządzeniach służących pomiarom prędkości czy odległości, jak radary, sonary, mierniki laserowe.

Pierwszy skaner umożliwiający badanie w skali szarości w tzw. prezentacji B (*brightness-mode*) został stworzony w 1951 r. przez Johna Wilda i Johna Reida [3]. W latach

50. XX w. ultradźwięki zastosowano także po raz pierwszy w okulistyce do pomiarów odległości między kolejnymi warstwami gałki ocznej, co dało początek rozwojowi obrazowania w prezentacji A (*amplitude mode*) [4]. Pierwsze badania dopplerowskie zaczęto wykonywać w latach 60. ubiegłego wieku. Na początku miały zastosowanie w diagnostyce przepływów w dużych naczyniach, przede wszystkim w kardiologii, chirurgii naczyniowej i w położnictwie [5, 6, 7]. Dalszy postęp inżynierski umożliwił badanie przepływów w naczyniach o mniejszych rozmiarach, w tym w naczyniach oczodołowych [8, 9, 10]. Obecnie badanie kolorowym Dopplerem CDI (*color doppler imaging*) umożliwia ocenę jakościową i ilościową przepływów także w drobnych naczyniach pozagałkowych takich jak tętnica czy żyła środkowa siatkówki oraz tętnice rzęskowe tylne krótkie.

### Wskazania do badań dopplerowskich w okulistyce

Badanie CDI jest cennym uzupełnieniem każdego badania w prezentacji B. Jest wykonywane w przypadku: urazów (podejrzenie odwarstwienia błony wewnętrznej gałki ocznej, odłączenia błony środkowej, krwawiaków wewnątrzgałkowych), diagnostyce guzów wewnątrzgałkowych i pozagałkowych, zmian w gruczole łzowym i tkankach powiek, a przede wszystkim w diagnostyce zaburzeń hemodynamicznych towarzyszących patologiom nerwu wzrokowego, chorobom układowym, cukrzycy, innym chorobom cywilizacyjnym jak jaskra czy angiopatia nadciśnieniowa. Najczęstsze wskazania do wykonania badania dopplerowskiego gałek ocznych przedstawiono w Tabeli 1.

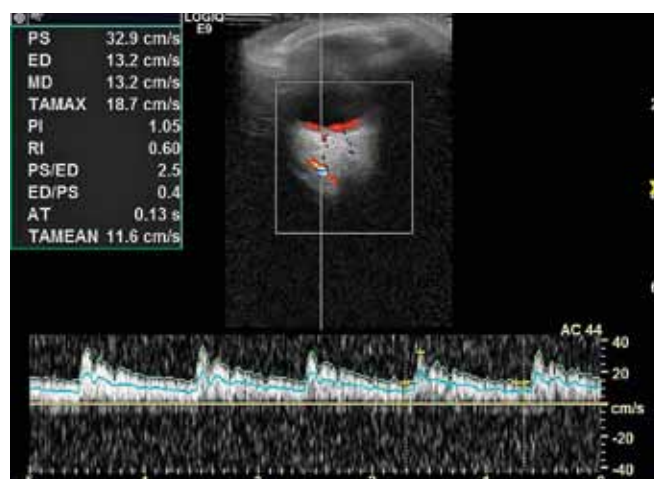
**Tabela 1. Główne wskazania do stosowania badania dopplerowskiego w okulistyce.**

Patologie naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zator tętnicy środkowej siatkówki</li> <li>• zakrzepica żyły środkowej siatkówki</li> <li>• ostra i przewlekła niewydolność tętnicy szyjnej (zwężenia)</li> <li>• przetoki tętniczo-żyłne (przetoka jamista)</li> <li>• cukrzyca, nadciśnienie tętnicze</li> <li>• niedokrwienie nerwu wzrokowego (jaskra)</li> <li>• choroby układowe (RZS, inne kolagenozy)</li> </ul>
Guzy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• melanoma, inne guzy i przerzuty do gałki ocznej</li> <li>• patologie gruczolu łzowego (chłoniaki)</li> <li>• zmiany ogniskowe przestrzeni oczodołowej</li> <li>• patologie dróg łzowych</li> </ul>
Orbitopatie zapalne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ziarniniak Wegenera</li> <li>• choroba Gravesa-Basedowa</li> </ul>
Urazy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• złamania ścian kostnych oczodołu</li> <li>• krwawiaki śródściennie gałki ocznej</li> <li>• urazy nerwu wzrokowego</li> <li>• odwarstwienia błon ściany gałki ocznej</li> </ul>
Choroby OUN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• udary mózgu</li> <li>• zwiększona ciśniecie wewnątrzczaszkowa (guzy, urazy, krwawiaki wewnątrzczaszkowe)</li> <li>• ocena wydolności koła naczyniowego Willisa przed i po zabiegach endowaskularnych</li> </ul>

### Parametry przepływu krwi mierzone metodą dopplerowską

Zachowanie prawidłowej metodyki badania owocuje uzyskaniem poprawnego zapisu spektrum przepływu krwi w naczyniu, które odzwierciedla ruch krwinek w jego świetle. Aparat USG umożliwia uzyskanie bardzo wielu informacji o hemodynamice przepływu krwi, co przedstawiono na Rycinie 1.

**Rycina 1. Spektrum przepływu na przykładzie badania tętnicy ocznej.**



Prezentacja wyników parametrów hemodynamicznych: PS (ang. peak systolic) – prędkość szczytowa, ED (ang. end diastolic) – prędkość końcoworozkurczowa, MD – (ang. mean diastolic) – średnia prędkość rozkurczowa, TAMAX (ang. time-averaged maximum velocity) – prędkość maksymalna uśredniona w czasie, PI (ang. pulsatility index) – wskaźnik pulsacji, RI (ang. resistive index) – wskaźnik oporu przepływu, AT (ang. acceleration time) – czas akceleracji, TAMEAN (ang. time-averaged mean velocity) – prędkość średnia uśredniona w czasie. Użyty kąt insonacji (AC) 44 stopnie.

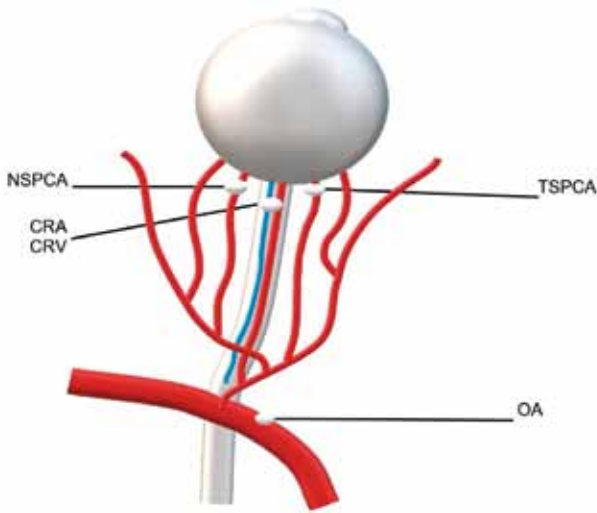
W badaniach okulistycznych w ocenie tętnic wykorzystuje się następujące parametry hemodynamiczne: prędkość szczytową przepływu PS (*peak systolic*), prędkość końcoworozkurczową ED (*end diastolic*), średnią prędkość rozkurczową MD (*mean diastolic*), prędkość maksymalną uśrednioną w czasie TAMAX (*time-averaged maximum velocity*) oraz indeks oporu RI Puercelota (*resistive index*) i pulsacji PI Goslinga (*pulsatility index*). Dwa ostatnie są wyliczane na podstawie parametrów prędkościowych wg wzorów:

$$RI = (PS - ED) / PS$$

$$PI = (PS - ED) / TAMAX$$

Najczęściej ocenia się przepływy w tętnicy ocznej OA (*ophthalmic artery*), tętnicy środkowej siatkówki CRA (*central retinal artery*), tętnicach rzęskowych tylnych krótkich SPCA (*short posterior ciliary artery*) po stronie nosowej i skroniowej nerwu wzrokowego oraz żyłę środkową siatkówki CRV (*central retinal vein*). Miejsca pomiarów tych naczyń przedstawiono na Rycinie 2.

Rycina 2. Schemat pokazujący miejsca pomiarów naczyń pozagałkowych przy użyciu kolorowego Dopplera.



OA (*ophthalmic artery*) – tętnica oczna,  
CRA (*central retinal artery*) – tętnica środkowa siatkówki,  
CRV (*central retinal vein*) – żyła środkowa siatkówki,  
nSPCA (*nasal short posterior ciliary artery*) – tętnica rzęskowa tylna krótka nosowa,  
tSPCA (*temporal short posterior ciliary artery*) – tętnica rzęskowa tylna krótka skroniowa.

W przypadku patologicznego unaczynienia guzów badanie ma na celu znalezienie wiodących naczyń i wykonanie oceny spektrum przepływu naczyń guza.

### Efekt Dopplera i jego zastosowanie w USG

Obrazowanie metodą kolorowego Dopplera (CDI) to technika łącząca ultrasonografię w prezentacji B z obrazowaniem opartym na przesunięciu dopplerowskim ( $\Delta F$ ), który określa wzór:

$$(\Delta F) = F_e - F_o = 2 \times F_o \times V/C \times \cos \alpha$$

gdzie:  $F_e$  – częstotliwość fali emitowanej przez przetwornik,  $F_o$  – częstotliwość fali odbitej,  $V$  – prędkość przepływu krwi,  $C$  – prędkość rozchodzenia się fali w tkankach (ok. 1540 m/s),  $\alpha$  – kąt insonacji. Kąt insonacji to kąt zawarty pomiędzy wiązką emitowanej przez przetwornik fali ultradźwiękowej, którego poprawne ustawienie wpływa na wiarygodność pomiarów. W praktyce jego wartość nie powinna być większa niż 60° [11]

### Technika badania

Do badań okulistycznych używa się sond liniowych pracujących w zakresie częstotliwości 6-18 MHz, co jest kompromisem pomiędzy rozdzielczością a głębokością penetracji wiązki.

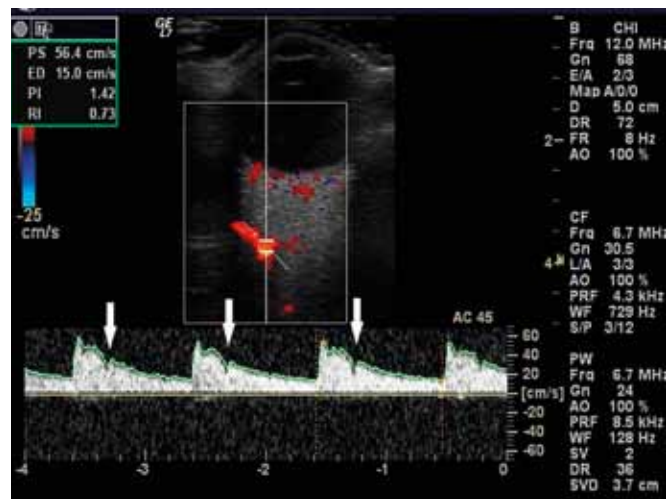
Należy pamiętać, że ucisk gałki ocznej przez czoło głowy jest czynnikiem zwiększającym ciśnienie wewnątrzgałkowe i powoduje zafałszowanie otrzymanych wyników (przepływ staje się pozornie zmniejszony). Dlatego też zaleca się wypełnienie oczodołu większą ilością żelu do badań USG, stanowiącego rodzaj „nakładki dystan-

sującej”, zabezpieczającej przed kompresją oka. W celu uzyskania wiarygodności i powtarzalności pomiarów za pomocą CDI nieodzowna jest znajomość anatomii przestrzeni pozagałkowej [9].

### Tętnica oczna (OA)

Tętnica oczna jest gałęzią tętnicy szyjnej wewnętrznej, która odchodzi od niej w miejscu kolankowatego zagięcia w części jamistej naczynia. Choć jest największym z badanych naczyń w oczodole, nie jest widoczna w prezentacji B. Znakowanie kolorem ruchu krwinek w badaniu dopplerowskim pozwala na jej identyfikację. Najczęściej OA jest znajdująca na głębokości ok. 10-15 mm za gałką oczną, w miejscu skrzyżowania z nerwem wzrokowym, gdzie kieruje się z bocznej na przysiodkową stronę oczodołu. Spektrum przepływu w OA ma charakter pośredniooporowy z typowym wcięciem dichrotycznym na ramieniu zstępującym, wywołanym ruchem zamknięcia zastawki aortalnej serca [12]. Prawidłowy zapis spektrum zaprezentowano na Rycinie 3.

Rycina 3. Prawidłowe spektrum przepływu w tętnicy ocznej.



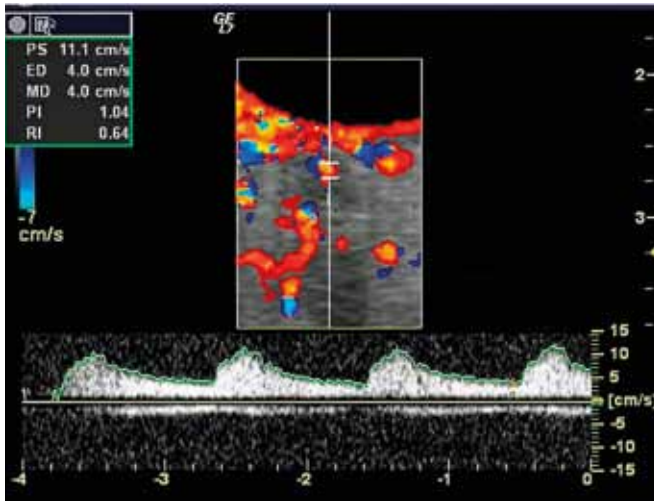
Wcięcie dichrotyczne na ramieniu zstępującym spektrum oznaczone strzałką. Ustalony przez badacza kąt insonacji (AC) zgodnie z przebiegiem naczynia wynosi 45°.

### Tętnica i żyła środkowa siatkówki

Tętnica środkowa siatkówki (CRA) ma średnicę ok. 0,2 mm i jest jedyną gałęzią tętnicy ocznej o stałym położeniu. Jej końcowy fragment wraz z jednoimienną żyłą (CRV) mają przebieg w nerwie wzrokowym. Kolorowa mapa sygnału koduje kolorem czerwonym przepływ w CRA w kierunku do czoła głowy. Kolorem niebieskim znakowany jest przepływ o kierunku przeciwnym, w tym przypadku w CRV. Bramkę próbkującą należy ustawiać > 2 mm za tarczą nerwu wzrokowego. Należy unikać pomiarów na wysokości blaszki sitowej, która jest miejscem fizjologicznego zwężenia światła CRA, co skutkuje istotnym (40-70%) zawyżeniem parametrów prędkościowych [13, 14]. Prawidłowy wybór miejsca pomiaru, odpowiedniego zakresu prędkości na skali pomiarowej i poprawnego kąta insonacji (w przedziale 0-20°) warunkuje rzetelną ocenę parametrów hemodynamiki w CRA i CRV. Nad linią bazową spektrum tętnicze ma charakterystyczny niskooporo-

wy profil i wyraźnie zaznaczoną prędkość szczytową. Pod linią bazową uwidacznia się często jednocześnie fazowe spektrum z żyły środkowej siatkówki. Prawidłowy zapis spektrum przepływu w obu naczyniach przedstawiono na Rycinie 4.

Rycina 4. Zapis badania Doppler tętnicy i żyły środkowej siatkówki.

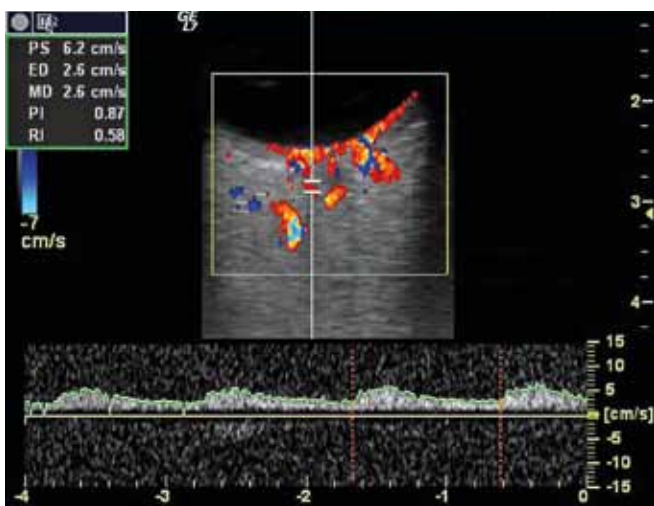


Spektrum CRA obrysowane zostało kolorem zielonym. Spektrum przepływu w CRV pod linią bazową. Brak korekcji kąta insonacji.

### Tętnice rzęskowe tylne krótkie

Tętnice rzęskowe tylne krótkie są drobnymi gałęziami odchodzącymi od tętnicy ocznej. Gałęzie okołonerwowe, w postaci kilku naczyń po stronie nosowej i skroniowej od nerwu wzrokowego, są jedynymi naczyniami odpowiedzialnymi za ukrwienie przedniego odcinka nerwu wzrokowego. Gałęzie leżące obwodowo w sąsiedztwie tętnic rzęskowych długich, odpowiadają za ukrwienie naczyniówki. Badaniem USG powinno się poszukiwać gałęzi położonych jak najbliżej echa nerwu wzrokowego. Bramka kolorowego Dopplera obejmuje okolicę tarczy nerwu wzrokowego. Widoczny jest sygnał przepływu (kolor czerwony) w sąsiedztwie pasma nerwu wzrokowego – pokazuje to Rycina 5.

Rycina 5. Przykład pomiaru tętnicy rzęskowej tylnej krótkiej o położeniu okołonerwowym po stronie nosowej tarczy nerwu wzrokowego.



### Normy przepływów dopplerowskich w tętnicach pozagałkowych

Należy zwrócić uwagę, że przepływy w tętnicach pozagałkowych uwarunkowane są przez wiele nakładających się czynników. Liczne metaanalizy dowodzą, że dość trudno jest precyzyjnie wyznaczyć normę dla ogółu populacji, choć otrzymane wyniki analiz w przypadku grup kontrolnych stworzonych na potrzeby różnych badań, nie różnią się znacząco od siebie [15].

Wydaje się, że dobór grup wiekowych w sposób istotny determinuje otrzymane wyniki oceny dopplerowskiej, co potwierdziły badania jeszcze z końca lat 90. ubiegłego wieku [16]. Wielu autorów m.in. Galassi i Meyer dowodzili występowania u osób starszych zmian hemodynamicznych powodujących pogorszenie perfuzji oka pod postacią obniżenia prędkości maksymalnej i końcoworozkurczowej w OA, obniżenia prędkości końcoworozkurczowej oraz wzrostu współczynnika oporu w CRA oraz SPCA [17, 18]. Zmiany parametrów przepływu w tętnicach zapotrąających okolicę tarczy nerwu wzrokowego mogą być związane także z zależnym od wieku zmniejszaniem objętości minutowej rzutu serca, objętości przepływającej krwi, a także wzrostu oporu obwodowego [16]. Proponowane przez autora zakresy norm hemodynamicznych dla poszczególnych naczyń pozagałkowych przedstawiono w Tabeli 2 [19].

Tabela 2. Normy przepływu krwi w naczyniach pozagałkowych badanych metodą kolorowego Dopplera [19].

NACZYNIĘ	PARAMETRY DOPPLEROWSKIE		
	PS (cm/s)	ED (cm/s)	RI
OA	39,7±7,3	10,9±3,2	0,72±0,05
CRA	11,5±2,0	4,0±1,0	0,66±0,06
nSPCA	12,1±3,3	5,4±2,5	0,60±0,06
tSPCA	12,3±4,2	4,9±2,0	0,60±0,06
CRV	5,9±1,2	4,1±0,9	29,9±5,4

### Podsumowanie

Zastosowanie kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej jest cennym uzupełnieniem badania USG, która pozwala na jakościową i ilościową, nieinwazyjną ocenę przepływu krwi w zmianach ogniskowych o lokalizacji wewnątrzgałkowej i pozagałkowej oraz w naczyniach tętnicznych i żylnych oczodołu. Zaletami są: dostępność, niski koszt procedury, brak przygotowania chorego, powtarzalność oraz wiarygodność otrzymywanych wyników przy zachowaniu bezpieczeństwa, pod warunkiem stosowania poprawnej metodyki badania. W artykule omówiono rys historyczny, najważniejsze wskazania zastosowania kolorowego Dopplera w okulistyce, szczególne warunki badania naczyń oraz obowiązujące normy pomiarów.

## Piśmiennictwo

1. Baker J. P, The history of sonographers, *Journal of ultrasound in medicine*, 2005; 24: 1-14
2. Doppler C, Ueber das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels, Calve, 1842
3. Hagen-Ansert S. L, Society of Diagnostic Medical Sonographers: A Timeline of Historical Events in Sonography and the Development of the SDMS: In the Beginning..., *Journal of Diagnostic Medical Sonography*, 2006; 22: 272-278
4. Mundt G. H, Hughes W. F, Ultrasonics in ocular diagnosis, *Am J Ophthalmol*, 1956; 41: 488-98
5. Kasai C, Namekawa K, Koyano A, Omoto R, Real-Time Two-Dimensional Blood Flow Imaging Using an Autocorrelation Technique, *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, 1985; 32: 458-64
6. Martin P. J, Evans D. H, Naylor A. R, Bell PRF. Transcranial colour coded sonography as an aid to measurement of blood flow velocity in the basal cerebral arteries, *Ultrasound in Medicine and Biology*, 1993; 19: 711-6
7. Emerson D. S, Cartier M. S, Altieri L. A, Felker R. E, Smith W. C, Stovall T G, u.a. Diagnostic efficacy of endovaginal color Doppler flow imaging in an ectopic pregnancy screening program, *Radiology*, 1992; 183: 413-20
8. Erickson S. J, Hendrix L. E, Massaro B. M, Harris G. J, Lewandowski M. F, Foley W. D, u.a. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit, *Radiology*, 1989; 173: 511-6
9. Lieb W. E, Cohen S. M, Merton D. A, Shields J. A, Mitchell D. G, Goldberg B. B, Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy, *Arch Ophthalmol*, 1991; 109: 527-31
10. Baxter G. M, Williamson T. H, Color Doppler flow imaging in central retinal vein occlusion: a new diagnostic technique?, *Radiology*, 1993; 187: 847-50
11. Hradílek P, Stourac P, Bar M, Zapletalová O, Skoloudík D, Colour Doppler imaging evaluation of blood flow parameters in the ophthalmic artery in acute and chronic phases of optic neuritis in multiple sclerosis, *Acta Ophthalmol*, 2009; 87: 65-70
12. Williamson T. H, Harris A, Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit, *Surv Ophthalmol*, 1996; 40: 255-67
13. Ustymowicz A, Krejza J, Tarasów E, Mariak Z, Proniewska-Skrettek E, Zmienność parametrów dopplerowskich przepływu krwi w środkowej tętnicy siatkówki w zależności od miejsca pomiaru, *Klinika Oczna*, 1: 441-444
14. Dennis K. J, Dixon R. D, Winsberg F, Ernest J. T, Goldstick T. K, Variability in measurement of central retinal artery velocity using color Doppler imaging, *J Ultrasound Med*, 1995; 14: 463-6
15. Meng N, Zhang P, Huang H, Ma J, Zhang Y, Li H, u.a. Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis, *PLoS one*, 2013; 8: e62723
16. Williamson T. H, Lowe G. D, Baxter G. M, Influence of age, systemic blood pressure, smoking, and blood viscosity on orbital blood velocities, *Br J Ophthalmol*, 1995; 79: 17-22
17. Galassi F, Nuzzaci G, Sodi A, Casi P, Cappelli S, Vielmo A, Possible correlations of ocular blood flow parameters with intraocular pressure and visual-field alterations in glaucoma: a study by means of color Doppler imaging, *Ophthalmologica*, 1994; 208: 304-8
18. Meyer J. I, Khalil R. M, Obuchowski N. A, Baus L. K, Common carotid artery: variability of Doppler US velocity measurements, *Radiology*, 1997; 204: 339-41
19. Baxter G, Williamson T, Color Doppler imaging of the eye: Normal ranges, reproducibility, and observer variation, *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 1995; 14: 91-6





# DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA FUNKCJI NEREK I JEJ ROLA W MONITOROWANIU PACJENTÓW PRZYJMUJĄCYCH NOWE DOUSTNE ANTYKOAGULANTY LUB ŚRODKI KONTRASTOWE

Laboratory diagnostics of kidney function and its role in the monitoring of patients taking new oral anticoagulants or contrast agents



Ewa Janiszewska<sup>1</sup>, Estera Matter<sup>2</sup>, ppłk rez. Jacek Majda<sup>1</sup>

1. Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu, Polska
2. Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kaliszu, Polska

Ewa Janiszewska –  0000-0003-0221-7177  
ppłk rez. Jacek Majda –  0000-0003-4225-4722

**Streszczenie:** Ocena funkcji nerek jest jednym z kluczowych laboratoryjnych elementów określających stan ogólny pacjenta, bez względu na rozpoznanie chorobowe. Stężenie kreatyniny w surowicy jest zazwyczaj wstępnym badaniem oceniającym stan tego narządu. W oparciu o jego wynik wylicza się szacunkową filtrację kłębuszkową (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR), będącą podstawą m.in. do ustalenia dawki środków kontrastowych wykorzystywanych w badaniach obrazowych. Badaniami, które w bardziej adekwatny sposób oceniają przesączanie kłębuszkowe, są tzw. klirensy. Należy jednak mieć świadomość, że żadne z dotychczas oferowanych badań nie jest pozbawione wad. Niniejsza praca stanowi przegląd dostępnej literatury na temat metod oceny funkcji nerek i ich użyteczności klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem przydatności w diagnostyce obrazowej oraz u pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwe.

**Abstract:** Evaluation of kidney function is one of the key laboratory elements determining the general condition of a patient, regardless of a disease diagnosis. Serum creatinine concentration usually poses a preliminary assessment of kidney condition. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) – calculated from creatinine concentration – is important among others when determining doses of contrast agents used in medical imaging. Tests that most adequately assesses glomerular filtration are so-called clearances. However one should be aware that none of the tests proposed so far is flawless. This study reviews available literature in terms of kidney function assessment methods and their clinical utility. In particular, the emphasis is put on their usefulness in imaging diagnostics and for anticoagulants taking patients.

**Słowa kluczowe:** przewlekła choroba nerek, kreatynina, klirens kreatyniny.

**Key words:** chronic kidney disease, creatinine, creatinine clearance.

DOI 10.53301/lw/151582

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.12.2021

Zaakceptowano do druku: 24.06.2022

**Autor do korespondencji:**

Jacek Majda  
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej 4,  
Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu  
e-mail: jacek\_majda@interia.pl  
tel.: 261 660 298

Ocena funkcji filtracyjnej nerek to jeden z niezbędnych elementów wchodzących w skład badań zlecanych pacjentom bez względu na wiek, płeć czy rozpoznanie chorobowe. Podstawowym parametrem służącym do wstępnego oszacowania wydolności tego narządu jest stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Kreatynina stanowi ostateczny produkt metabolizmu kreatyny, której substratami syntezy są aminokwasy: arginina, glicyna oraz S-adenozylometionina. Kreatyna ulega fosforylacji do fosfokreatyny – źródła energii w komórkach. Oba te związki są spontanicznie i nieodwracalnie przekształcane do kreatyniny, której stężenie we krwi zależy od wieku, płci, rasy oraz rodzaju diety. Narastające stężenie tego związku w organizmie może być przyczyną

przewlekłej choroby nerek (*Chronic Kidney Disease*, CKD), która stanowi poważny problem medyczny i społeczny [1]. Ponadto, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) z 2012 r., gwałtowny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 0,3 mg/dl lub więcej w ciągu 48 h lub zmniejszenie diurezy < 0,5 ml/kg/h przez 6 h jest rozpoznawane jako ostre uszkodzenie nerek (*Acute Kidney Injury*, AKI), będące stanem bezpośredniego zagrożenia życia [2].

Należy zaznaczyć, że mimo powszechnego zlecenia oznaczeń kreatyniny w surowicy krwi zarówno w celach profilaktycznych, jak i diagnostycznych, parametr ten nie ma wystarczającej czułości i swoistości diagnostycznej do ostatecznego potwierdzenia rozpoznania CKD lub AKI.

Wskaźnik ten stanowi jednak istotne uzupełnienie wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań obrazowych.

### Przygotowanie pacjenta do badania

Oznaczenie stężenia kreatyniny można wykonać w surowicy, osoczu, bądź w moczu przy zastosowaniu odpowiedniego rozcieńczenia. Krew winna być pobrana na czczo między godziną 7.00 a 10.00, po co najmniej 8-godzinnym odpoczynku nocnym, przy ograniczeniu palenia papierosów oraz intensywnego wysiłku fizycznego na dobę przed badaniem. Nie zaleca się pobierania krwi do probówki z heparyną amonową, jeżeli stężenie kreatyniny w osoczu ma być wykonane metodą pomiaru stężenia amoniaku. Nie wykazano, aby inne antykoagulanty zmieniły wyniki oznaczeń stężenia kreatyniny w osoczu [3]. Ocenę wydalania kreatyniny wykonuje się w dobowej zbiórce moczu (DZM). Błędne wykonanie DZM stanowi główną przyczynę otrzymania niewiarygodnego wyniku. Każde laboratorium wykonujące tego typu badania winno dysponować odpowiednio sformułowanymi instrukcjami dla pacjenta (Ryc. 1). Kluczowe jest, aby osoba przygotowująca się do zbiórki moczu, nie zmieniała nawyków żywieniowych oraz korzystała z dedykowanych pojemników do DZM. Lekarz zlecający badanie winien uświadomić choremu podczas wizyty, jak istotne jest postępowanie zgodne z wytycznymi laboratorium.

Rycina 1. Instrukcja wykonania dobowej zbiórki moczu.



### Metody oceny filtracji kłębuszkowej nerek

Wśród dostępnych metod wyróżnia się:

- badania klirensowe:
  - nerkowe,
  - osoczowe.
- wskaźniki matematyczne, obliczane na podstawie stężenia danego markera w surowicy krwi.

### Badania klirensowe

Klirens danej substancji, czyli objętość osocza oczyszczonego z tej substancji w jednostce czasu, jest miarą filtracji kłębuszkowej (*Glomerular Filtration Rate, GFR*). Wskaźnik ten jest obecnie uznawany za najlepsze narzędzie oceniające upośledzenie funkcji filtracyjnej nerek, a także za podstawę określenia stadium CKD [4]. Ze względu na rodzaj związku oczyszczanego przez organizm, wyróżnia się klirensy substancji egzo- oraz endogennych.

Inulina, będąca jedną z substancji egzogennych podawanych dożylnie we wlewie ciągłym, jest złotym standardem oceny GFR, jednak – z uwagi na małą dostępność oraz inwazyjną procedurę – jest rzadko stosowana w praktyce klinicznej. Innymi markerami są związki radioaktywne, takie jak 51Cr-EDTA i 125I-jodotaleminian oraz nieradioaktywne, jak joheksol i jotalamat. Stosowanie związków radioaktywnych w rutynowej pracy szpitala jest nieco łatwiejsze, jednak utylizacja tego typu odpadów może stanowić problem [5].

Badania klirensowe substancji endogennych są łatwiejsze w wykonaniu, ze względu na brak konieczności stosowania wlewów dożylnych. W Polsce najczęściej oznaczanym związkiem wewnątrzpochoydnym jest kreatynina, głównie z powodu łatwości wykonywania analizy oraz niskich kosztów badania. Wiarygodność wyników zależy jednak w dużym stopniu od fazy przedanalizycznej, obejmującej m.in. przygotowanie pacjenta do badania. Należy podkreślić, że pojęcia GFR oraz klirens kreatyniny nie są tożsame, ponieważ związek ten w ok. 5% ulega sekrecji kanalikowej [6]. W Tabeli 1. przedstawiono markery wykorzystywane w badaniach klirensowych.

Tabela 1. Markery wykorzystywane w badaniach klirensowych.

Klirens	Nerkowy	Osoczowy
Materiał badany	surowica/osocze mocz	osocze
Substancje egzogenne	złoty standard: inulina we wlewie stałym	<ul style="list-style-type: none"> <li>● srebrny standard: inulina w bolusie</li> <li>● związki radioaktywne</li> </ul>
Substancje endogenne	brązowy standard: kreatynina w DZM	<ul style="list-style-type: none"> <li>● kreatynina do wyliczenia eGFR</li> <li>● cystatyna C</li> </ul>

### Wskaźniki matematyczne szacujące szybkość filtracji kłębuszkowej nerek

W związku z licznymi problemami technicznymi dotyczącymi prawidłowego przeprowadzenia badań klirensowych, a także z uwagi na komfort pacjenta, pod koniec lat 90. XX w. wprowadzono pojęcie szacowanej wielkości filtracji kłębuszkowej (*Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR*), które jest powszechnie stosowane w praktyce klinicznej i ambulatoryjnej.

### Wzory uwzględniające stężenie kreatyniny w surowicy krwi

W 1976 r. Cockcroft i Gault zaproponowali pierwszy wzór do obliczania eGFR na podstawie stężenia kreaty-

Tabela 2. Najczęściej stosowane wzory do szacowania wielkości filtracji kłębuszkowej [13].

Nazwa wzoru	Równanie [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]
MDRD ( <i>Modification of Diet Renal Disease</i> ) – pełny	$eGFR = A \times B \times 170 \times Alb^{+0,318} \times P_{kreat}^{-0,999} \times \text{wiek}^{-0,176} \times BUN^{-0,170}$ <p> <i>P<sub>kreat</sub></i> – stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dL];  <i>BUN</i> – stężenie azotu mocznika [mg/dL];  <i>Alb</i> – stężenie albuminy w surowicy [g/dL]; A=1 dla mężczyzn; 0,762 dla kobiet; B=1,18 dla rasy czarnej; B=1 dla pozostałych ras         </p>
MDRD uproszczony	$eGFR = A \times B \times 175 \times P_{kreat}^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,203}$ <p> <i>P<sub>kreat</sub></i> – stężenie kreatyniny w surowicy lub osoczu [mg/dL];            A=1 dla mężczyzn; 0,742 dla kobiet; B=1,21 dla rasy czarnej; B=1 dla pozostałych ras         </p>
Schwartz (2009) – dotyczy dzieci z CKD od postaci łagodnej do ciężkiej (eGFR między 15 a 75 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	$eGFR = \frac{k \times A}{P_{kreat}}$ <p> <i>A</i> – długość ciała [cm]  <i>k</i> – współczynnik zależny od wieku dziecka i jego masy urodzeniowej  <i>P<sub>kreat</sub></i> – stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dL]         </p>

niny w surowicy krwi oraz wieku, płci, rasy i masy ciała badanego. Warto zwrócić uwagę na fakt, że przy opracowywaniu tego wzoru stężenie kreatyniny w surowicy krwi było oznaczane metodą Jaffégo, obarczoną dużym błędem systematycznym oraz podatną na interferencje (m.in. ze strony glukozy, ketonów, kwasu askorbinowego, białek). Czynniki ograniczającymi stosowanie tego wzoru są: wiek (wzór nie sprawdza się u małych dzieci), otyłość, zaburzenia gospodarki wodnej, dieta wysokobiałkowa (sportowcy).

W 1999 r. KDIGO zaproponowała równanie MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), który pomija masę ciała pacjenta. Do obliczania eGFR na podstawie tego równania oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi powinno być wykonane metodą enzymatyczną, mniej podatną na interferencje. Istotne klinicznie są wartości wyników poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przedstawiane w postaci dokładnej wartości liczbowej, natomiast każdy wynik powyżej tej granicy opisywany jest jako > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [7].

W 2009 r. organizacja *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) zaproponowała wzór uwzględniający te same zmienne. Do jego opracowania zebrano licznější grupę badaną, o bardziej zróżnicowanym statusie zdrowotnym. Standaryzację oznaczeń stężeń kreatyniny w surowicy krwi przeprowadzono z zastosowaniem metody referencyjnej, jaką jest spektrometria mas rozcieńczenia izotopowego (*Isotope Dilution Mass Spectrometry*, IDMS). W metaanalizach porównujących wzory Cockcrofta-Gaulta (CG), MDRD oraz CKD-EPI

wykazano, że równanie MDRD ma wyższą od równania CKD-EPI czułość diagnostyczną, rozumianą jako odsetek wyników dodatnich u wszystkich chorych [8]. Zatem wśród uzyskanych wyników przeważać będą prawdziwie oraz fałszywie dodatnie, co zmniejsza ryzyko przeoczenia osób chorych. Natomiast CKD-EPI charakteryzuje się najlepszą dokładnością analityczną, czyli zgodnością uzyskanego oznaczenia z wartością rzeczywistą [9].

Ocena czynności nerek wśród dzieci, u których filtracja kłębuszkowa zmienia się wraz z wiekiem, nie jest łatwym zadaniem. Spośród kilku wzorów matematycznych równanie Schwartz – opracowane w latach 80. – jest nadal powszechnie wykorzystywane w praktyce klinicznej, bowiem uwzględnia znajomość stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz wzrost pacjenta. Pierwotnie w równaniu wykorzystywano stężenie kreatyniny oceniane metodą Jaffégo. W 2002 r. skorygowano ten wzór o stężenie kreatyniny oznaczone metodą enzymatyczną (Tab. 2) [10].

Michels i wsp. porównali wzory na szacowaną wielkość filtracji kłębuszkowej tj. MDRD, CKD-EPI oraz CG z metodą referencyjną GFR na podstawie substancji egzogennej, tj. jodotaleminianu znakowanego radioaktywnie. Największą dokładnością charakteryzował się wzór MDRD (Tab. 3) [11].

#### Wzory uwzględniające stężenie cystatyny C w surowicy krwi

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie oznaczaniem cystatyny C (CysC) inhibitora proteaz cysteino-

Tabela 3. Porównanie wzorów na szacowaną wielkość filtracji kłębuszkowej do wyższego standardu oceny funkcji nerek badania klirensowego w oparciu o klirens 125I-jodotaleminianu [13].

Wzór	Średnie całkowite obciążenie [%]	Całkowita precyzja [%]	Średnie bezwzględne obciążenie [%]	Bezwzględna precyzja [%]	Dokładność w obrębie 30%* [%]
Cockcroft-Gault	9,9	19,2	15,3	15,2	74,2
MDRD	0,8**	24,7	14,6	19,9	81,2
CKD-EPI	4,5	16,7	12,3**	12,1	84,5***

\* odsetek pacjentów, u których szacowana czynność nerek mieściła się w granicach 30% zmierzonego GFR

\*\*  $p \leq 0,01$  vs. pozostałe wzory

\*\*\*  $p < 0,01$  vs. wzór Cockcrofta-Gaulta,  $P=0,14$  vs. wzór MDRD

wych jako markera estymacji GFR. Cystatyna C ulega w 99% resorpcji w kanalikach nerkowych, a jej stężenie w surowicy krwi nie zależy od płci, wzrostu, masy ciała i masy mięśniowej, diety oraz pochodzenia etnicznego. W związku z tym eGFR CysC znalazł zastosowanie, jako badanie potwierdzające obniżenie filtracji kłębuszkowej nerek i wykryte wcześniejszym badaniem eGFR polegającym na oznaczeniu stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Na podstawie oznaczeń stężenia CysC w surowicy metodami immunochemicznymi, tj. nefelometryczną PENIA bądź turbidymetryczną PETIA, opracowano wzory służące do wyliczenia eGFR, m.in. Hoeka, Larsona i Grubba. Wzory te podlegają wciąż modyfikacjom. Wielu badaczy preferuje zastosowanie tych wzorów do oznaczenia GFR u dzieci i u osób w podeszłym wieku [12].

### Kontrola jakości wyników oznaczeń stężenia kreatyniny w surowicy krwi

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia RP z dnia 23 marca 2006 r. każde medyczne laboratorium diagnostyczne jest zobowiązane do prowadzenia stałej wewnętrznej kontroli jakości wykonywanych badań laboratoryjnych. W przypadku oznaczeń stężenia kreatyniny w surowicy wszystkie metody powinny być spójne metrologicznie z metodą definitywną IDMS. Dopuszczalna nieprecyzyjność metody wynosi < 8% a błąd systematyczny (względem IDMS) < 5% [13]. Ponadto, laboratoria medyczne są zobowiązane do udziału w programie zewnętrznej laboratoryjnej kontroli jakości organizowanym przez Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej. Wyniki oznaczeń wykonanych w danej placówce są odnoszone do innych laboratoriów z uwzględnieniem metody oznaczenia, stosowanych odczynników oraz aparatury laboratoryjnej. Na podstawie uzyskanych wyników ośrodek otrzymuje świadectwo uczestnictwa, ale tylko wówczas, gdy wyniki uzyskane z oznaczeń wytypowanych parametrów są zadowalające [14].

### Monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów stosujących nowe, doustne leki antykoagulatoryjne

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe dotyczą większości społeczeństwa i częściej występują wśród osób w podeszłym wieku, u których również obserwuje się przewlekłą chorobę nerek [15].

Tabela 4. Wpływ leków przeciwzakrzepowych na wyniki podstawowych badań koagulologicznych.

Badanie	Dabigatran	Rywaroksaban
PT (czas protrombinowy)	↑	↑↑↑
APTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji)	↑↑	↑↑
TT (czas trombinowy)	↑↑↑	Bez zmian

Nowe doustne leki antykoagulatoryjne obejmują bezpośrednie inhibitory trombiny, takie jak: dabigatran oraz bezpośrednie inhibitory aktywnego czynnika X jak rywaroksaban i apiksaban, niebędące antagonistami witaminy K, do których należy acenokumarol i warfaryna [16]. NOAC (*Non-vitamin K antagonist Oral AntiCoagulants*), w odróżnieniu od antagonistów witaminy K, nie wymagają monitorowania dawek leków oznaczaniem czasu protrombinowego (PT) wyrażanym jako INR (*International Normalised Ratio*, międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Warto jednak nadmienić, że wyżej wymienione preparaty poprzez wpływ na układ krzepnięcia krwi zmieniają wyniki podstawowych badań koagulologicznych (Tab. 4). W wyborze optymalnej dla pacjenta terapii, należy mieć na uwadze drogi eliminacji obu leków nowej generacji [17].

Eliminacja dabigatranu w 85% odbywa się drogą nerkową, stąd zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w stosowaniu tego leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min [18], natomiast rywaroksaban jest eliminowany drogą nerkową w 35%, wobec czego zaleca się zachowanie ostrożności przy stosowaniu tego leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie 15-29 ml/min. U osób z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min stosowanie tego leku nie jest zalecane. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem funkcji filtracyjnej nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz/lub przyjmujących leki zwiększające stężenie rywaroksabanu w osoczu, należy również zachować szczególną ostrożność [16, 17]. Nowojorska *National Kidney Foundation* zaleca, aby

Tabela 5. Decyzje dotyczące terapii dabigatranem u pacjentów z migotaniem przedsionków, podejmowane na podstawie oceny funkcji nerek z wykorzystaniem wzoru MDRD [20].

Terapia dabigatranem na podstawie wzoru MDRD	Wartości uzyskane za pomocą wzorów CG oraz MDRD	Pacjenci < 80. r.ż.		Pacjenci ≥ 80. r.ż.	
		N	%	N	%
Nieprawidłowo zidentyfikowane przeciwwskazanie na podstawie wzoru MDRD	CG ≤ 30 oraz MDRD < 30	41	1,5	13	0,9
Niewłaściwa w sytuacji klinicznej redukcja dawki na podstawie wzoru MDRD	CG ≥ 50 oraz MDRD 30 -< 50	149	5,5	-	-
Prawidłowe leczenie		2351	86,9	1190	84,1
Przedawkowanie – brak redukcji dawki na podstawie wzoru MDRD	CG 30 -< 50 oraz MDRD ≥ 50	144	5,3	-	-
Przedawkowanie- omińnięcie przeciwwskazania na podstawie wzoru MDRD	CG < 30 oraz MDRD ≥ 30	21	0,8	211	14,9
<b>Razem</b>		2706		1404	

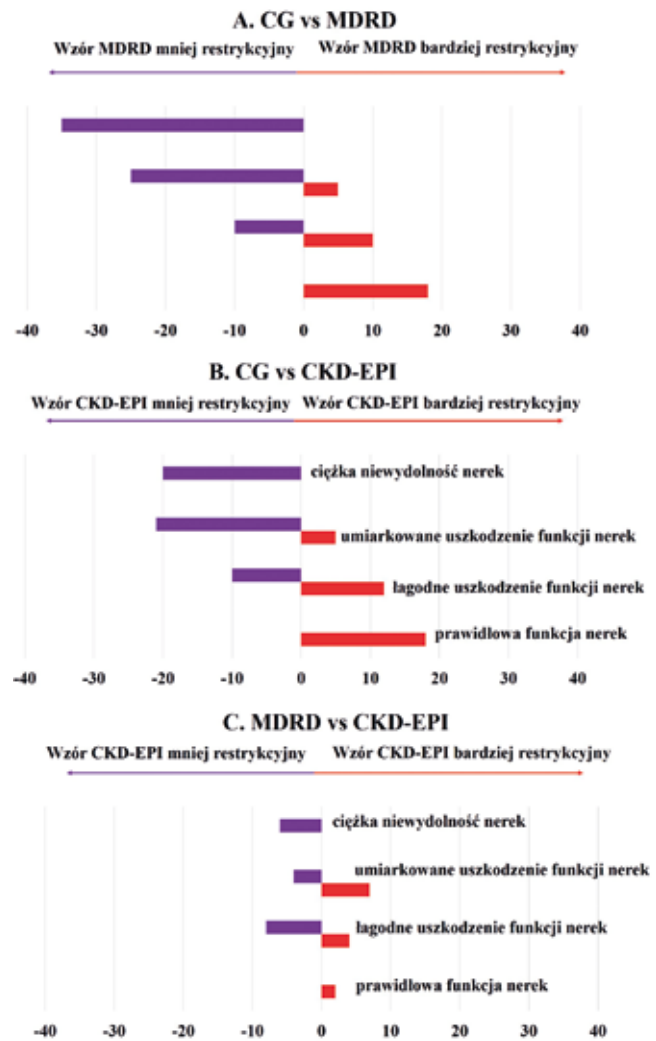
do określania zdolności filtracyjnej nerek na podstawie obliczeń szacunkowych uwzględniających stężenie kreatyniny w surowicy krwi, stosować wzór CKD-EPI. Wykazano bowiem, że wyniki uzyskiwane za pomocą tego wzoru dobrze odzwierciedlają wszystkie stadia PChN [19]. Jednak w wyborze odpowiedniej doustnej terapii przeciwzakrzepowej zaleca się wykorzystanie wzoru Cockrofta-Gaulta, który był stosowany w badaniach klinicznych tych leków. Ostatnio porównano skuteczność doboru dawkowania nowych doustnych antykoagulantów w zależności od wzoru (MDRD, CKD-EPI, CG) użytego do oceny funkcji filtracyjnej nerek. MacCallum i wsp. wykazali, że kwalifikowanie na podstawie wzoru MDRD zamiast CG, u pacjentów z migotaniem przedsionków stosujących NOAC, w przypadku osób po 80. roku życia w niemal 15% przypadków doprowadziło do błędnej kwalifikacji do leczenia dabigatranem, a wśród badanych < 80. roku życia w 5% przypadków do zalecenia nieodpowiedniej dawki preparatu (Tab. 5) [20].

Wiele badań poświęcono również analizie częstości występowania PChN u pacjentów stosujących NOAC ze wskazań kardiologicznych. Wykazano, że zaburzenia filtracji kłębuszkowej nerek nasilają się w trakcie stosowanego leczenia przeciwzakrzepowego, wobec czego niezbędne staje się monitorowanie funkcji filtracyjnej nerek podczas terapii NOAC [21]. Zgodność wzorów MDRD i CG w ocenie funkcji filtracyjnej nerek sięgała ok. 80%, jednakże w miarę pogarszania się filtracji kłębuszkowej, zgodność ta istotnie obniżała się, podobnie jak w przypadku porównania wzoru CKD-EPI ze wzorem CG. Wykazano natomiast wysoką zgodność wzorów MDRD i CKD-EPI (Ryc. 2) [22].

Manzano-Fernandez i wsp. wykazali, że w przypadku pacjentów kardiologicznych, osób starszych lub osób z obniżonym klirensiem kreatyniny endogennej, niezgodność wzorów MDRD, CKD-EPI w porównaniu ze wzorem CG sięgała nawet 30%, co przekładało się na nieodpowiednie dawkowanie dabigatranu (Ryc. 3) [23].

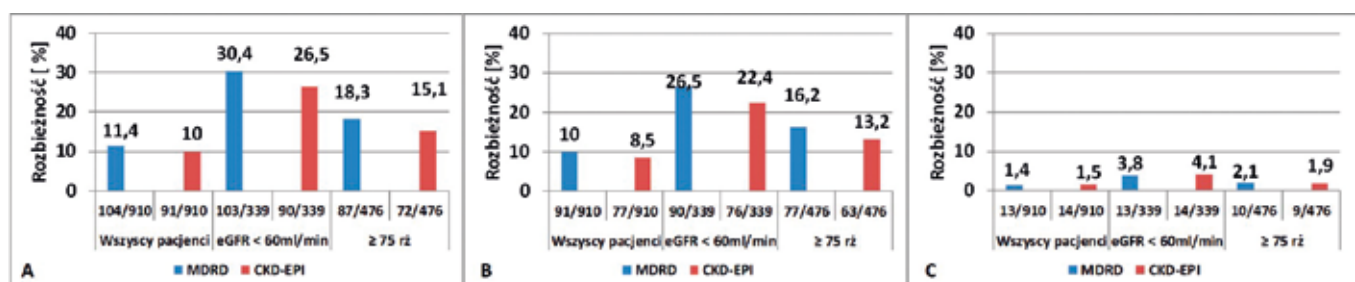
Freyburger i wsp. wykazali, że zarówno dabigatran, jak i rywaroksaban wydłużają czas częściowej aktywacji tromboplastyny (*Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT) oraz czas protrombinowy (*Prothrombin Time*, PT). Rywaroksaban wydłuża APTT oraz PT średnio 1,5-krotnie, natomiast dabigatran odpowiednio 2-krotnie oraz 1,2-krotnie. Wyniki oznaczeń koagulologicznych charakteryzowały się bardzo dużą zmiennością międzypersonalną, co uniemożliwia ustalenie odpowiednich przedziałów wartości referencyjnych dla pacjentów stosujących NOAC, u których filtracja kłębuszkowa nerek była upośledzona [24]. Wykazano, że upośledzona filtracja kłę-

Rycina 2. Odsetek pacjentów z migotaniem przedsionków przeklasyfikowanych do różnych stadiów Europejskiej Agencji Leków na początku badania podczas szacowania eGFR za pomocą wzorów: Cockrofta-Gaulta, MDRD oraz CKD-EPI [21].



buszkowa nerek wydłuża czas eliminacji tego leku z 12 do nawet 34 godzin [25]. Pacjenci po 75. roku życia, którzy regularnie stosowali ten lek w dawce 150 mg/dobę, mieli ponad 5% wyższe ryzyko masywnego krwawienia w skali roku. U osób z eGFR rzędu 30-50 ml/min, które stosowały dabigatran, stężenia leku we krwi osiągały wartości dwu- a nawet trzykrotnie wyższe w porównaniu do pacjentów z prawidłową funkcją filtracyjną nerek, a ryzyko masywnego krwawienia było o 5,3% wyższe. W Tabeli 6 przedstawiono proponowane dawkowanie leku w zależności od szacunkowego klirensu kreatyniny. W Tabeli 7 przedstawiono proponowany schemat postępowania

Rycina 3. Rozbieżności w zaleceniach odnośnie dawkowania nowych doustnych antykoagulantów dla wzoru MDRD oraz CKD-EPI w porównaniu z dawkowaniem opartym na wzorze Cockrofta-Gaulta. A- dabigatran, B-rywaroksaban, C- apiksaban [22].



**Tabela 6. Proponowane dawkowanie dabigatranu w zależności od klirensu kreatyniny pacjenta [24].**

Klirens kreatyniny	Dawkowanie
> 30 ml/min	150 mg dwa razy na dobę, doustnie
15-30 ml/min	75 mg dwa razy na dobę, doustnie
< 15 ml/min lub pacjenci hemodializowani	nierekomendowane

około zabiegowego u pacjentów przyjmujących dabigatran, w zależności od funkcji filtracyjnej nerek oraz ciężkości planowanych zabiegów [25].

Hassan i wsp. wykazali, że stosowanie NOAC u pacjentów poddawanych zabiegom na otwartym sercu, zwłaszcza w przypadku upośledzonej funkcji filtracyjnej nerek, jest czynnikiem istotnie przedłużającym ich pobyt w oddziałach intensywnej opieki medycznej. Badacze ci sugerują odstawienie NOAC na 10 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym [26].

W przypadku wystąpienia ostrej niewydolności nerek należy bezwzględnie zrezygnować z leczenia przeciwzakrzepowego lekiem z grupy NOAC. Pacjenci z chorobami nerek, poddani terapii NOAC, winni pozostać pod stałą kontrolą lekarską. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne wydało rekomendację, w których zaleca w tej grupie chorych kontrolę stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz wyliczenie wielkości eGFR minimum raz na 12 miesięcy. W przypadku wartości eGFR < 60 ml/min eksperci sugerują ustalenie częstotliwości kontroli klirensu kreatyniny w ciągu roku poprzez podzielenie ostatniego wyniku eGFR przez 10. W przypadku dodatkowych czynników ryzyka, takich jak podeszły wiek oraz liczne choroby współistniejące, należy dodatkowo rozważyć zwiększenie częstotliwości wykonywania oznaczeń stężenia tego parametru, szczególnie w przypadku stosowania dabigatranu [27].

**Tabela 7. Proponowany schemat postępowania okołozabiegowego u pacjentów przyjmujących dabigatran, w zależności od funkcji nerek oraz ciężkości planowanych zabiegów [24].**

Klirens kreatyniny	Okres półtrwania dabigatranu [godziny]	Zabiegi o niskim ryzyku krwawienia	Zabiegi o wysokim ryzyku krwawienia
≥ 50 ml/min	15 (12-34)	Ostatnia dawka leku 24 h przed zabiegiem	Ostatnia dawka leku 48-72 h przed zabiegiem
30-49 ml/min	18 (13-23)	Ostatnia dawka leku 48-72 h przed zabiegiem	Ostatnia dawka leku 96 h przed zabiegiem
< 30 ml/min	27 (22-35)	Ostatnia dawka leku 96 h przed zabiegiem	Ostatnia dawka leku 96 h przed zabiegiem

**Tabela 8. Wzór CKD-EPI do obliczenia eGFR zalecany do stosowania u pacjentów przed podaniem gadolinowych i jodowych środków kontrastowych [27].**

Płeć	Stężenie kreatyniny w surowicy (sCr) [μmol/L]	eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Uwagi
Kobiety	≤ 62	$144 \times (sCr/62)^{-0,329} \times 0,993^{\text{wiek}}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek w latach</li> <li>u osób pochodzenia afroamerykańskiego należy pomnożyć wartości równań przez 1,159</li> <li>przelicznik stężenia kreatyniny: 1 mg/dL=88,4 μmol/L</li> </ul>
	> 62	$144 \times (sCr/62)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}}$	
Mężczyźni	≤ 80	$141 \times (sCr/80)^{-0,411} \times 0,993^{\text{wiek}}$	
	> 80	$141 \times (sCr/80)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}}$	

## Ocena filtracji kłębuszkowej nerek przed podaniem środków kontrastowych

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Radiologii Urogenitalnej (*European Society of Urogenital Radiology, ESUR*) przed podaniem gadolinowych lub jodowych środków kontrastowych osobom ≥ 18. roku życia, należy ocenić funkcję filtracyjną nerek przez oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi i oszacowanie wielkości filtracji kłębuszkowej za pomocą wzoru CKD-EPI. Wzór ten ma różne współczynniki w zależności od rasy, płci oraz stężenia kreatyniny w surowicy krwi. U kobiet wartością graniczną jest stężenie 62 μmol/L (0,70 mg/dL), u mężczyzn 80 μmol/L (0,90 mg/dL). U dzieci należy stosować zmodyfikowany wzór Schwartza, pamiętając o tym, aby w miarę możliwości oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi wykonać metodą enzymatyczną [13, 28]. Wzory te zostały szczegółowo przedstawione w Tabeli 8. Zazwyczaj pacjent zgłaszający się na badanie rezonansu lub tomografii komputerowej jest informowany odpowiednio wcześniej, że w dniu badania powinien zgłosić się z aktualnym wynikiem oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

## Podsumowanie

Poszukiwania optymalnego markera oceny funkcji filtracyjnej nerek trwają od dziesięcioleci. Mimo że endogenna kreatynina nim nie jest, to niski koszt uzyskania wyniku oraz powszechność badania sprawiają, że większość decyzji klinicznych uwzględnia właśnie ten parametr. Ocena GFR na podstawie klirensu kreatyniny w dobowej zbiórce moczu jest najbardziej zbliżona do wartości uzyskanych metodą referencyjną, ale tylko w przypadku wykonania prawidłowej zbiórki moczu. W celu uniknięcia wystąpienia błędu przedanalizycznego stopień przesączania kłębuszkowego nerek najczęściej oblicza się za pomocą równań matematycznych.

U pacjentów diagnozowanych w kierunku CKD oraz poddawanych badaniom obrazowym z użyciem środków kontrastowych ocena funkcji filtracyjnej nerek powinna opierać się na obliczeniu eGFR z zastosowaniem wzoru CKD-EPI. Zarówno doustne antykoagulanty, takie jak dabigatran i rywaroksaban, jak i środki kontrastowe są w dużej mierze wydalane przez nerki. Stąd też pacjenci, szczególnie kardiologiczni oraz przygotowujący do zabiegów operacyjnych, powinni być przebadani w kierunku wydolności nerek. Należy jednak pamiętać, że badania kliniczne prowadzone nad lekami przeciwwązkrzepowymi wykorzystywały jedynie wzór Cockcrofta-Gaulta do oszacowania zdolności filtracyjnej nerek.

Coraz częściej przepisywane pacjentom doustne leki antykoagulacyjne grupy NOAC cieszą się dużą popularnością, m.in. z uwagi na to, że nie wymagają dostosowania dawki leku do wartości regularnego pomiaru INR. Jednakże fakt eliminacji tych preparatów drogą nerkową sprawia, że okresowa ocena wydolności nerek powinna stać się rutynowym postępowaniem w procesie diagnostyczno-terapeutycznym w tej grupie chorych.

Współpraca lekarza-klinicyisty z diagnostą laboratoryjnym oraz personelem wykonującym badania jest kluczowa dla postawienia prawidłowej diagnozy i terapii pacjentów, u których niezbędna jest ocena funkcji filtracyjnej nerek.

#### Piśmiennictwo

- Levey S. A, Coresh J, Chronic kidney disease, *Lancet*, 2012; 379; 165-180
- Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K. U, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 2013; 3, 20-22
- Sapa A, *Chemia kliniczna dla studentów analityki medycznej. Podstawy walidacji metody. Metody oznaczania wybranych parametrów biochemicznych*, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, 2015; 218-219
- Stevens L. A, Coresh J, Greene T, Levey A. S, Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate, 2006; 354, 23, 2474-2483
- Qi Z, Whitt I, Mehta A et al. Serial determination of glomerular filtration rate in conscious mice using FITC-inulin clearance, *AJP-Renal Physiol*, 2004; 286, 594-596
- Niemczyk S, Piotrowska M, Szamotulska K, Przydatność oznaczeń stężeń kreatyniny i cystatyny C w ocenie funkcji filtracyjnej nerek w przewlekłej chorobie nerek i schorzeniach współistniejących, *Pol Merk Lek*, 2012; 32: 313-317
- Szefko K, *Badania laboratoryjne u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nadciśnienie tętnicze*, 2009; 13, 2, 125-130
- Szefko K, *Medyczne laboratorium diagnostyczne w praktyce*, Warszawa, PZWL, 2021; 288-309
- Błazucka U, Iwanowska M, Bobilewicz D, Zakres stężeń kreatyniny w odniesieniu do wartości szacowanego przesączania kłębuszkowego (eGFR), *Diagn Lab*, 2016; 52 (3): 197-200
- Ziółkowska H, *Przewlekła choroba nerek u dzieci*, *Nowa Pediatria*, 2010; 2, 50-66
- Michels W. M, Grootendorst D. C, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 1003-1009, doi: 10.2215/CJN.06870909
- Sodolska M, Walczak K, Krysicka A, Moczulski D, Użyteczność cystatyny C w ocenie funkcji nerek u osób po roku życia bez cukrzycy, *Gerontologia Polska*, 2010; 18, 3, 120-125
- Kieć-Dembińska A, Naskalski J. W, Solnica B, *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej*, Urban&Partner, 2017; 489-492
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2006 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych z późn. zm. Dz. U. z 2016 r. poz. 1665
- Huang M-J, Wei R-bao, Wang Y, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study, *BMJ Open* 2017; 7: e014294, doi:10.1136/bmjopen-2016-014294
- Janiec W, *Kompendium farmakologii*, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, 2015; 259-260
- Raszeja-Szpecht A, *Badania układu hemostazy w praktyce laboratoryjnej*, *Bio-Ksel*, 2015; 83-84
- Davis C, Robertson C, Shivakumar S, Implications of Dabigatran, a Direct Thrombin Inhibitor, for Oral Surgery Practice, *J Can Dent Assoc*, 2013; 79, d74: 1-7
- Levey A. S, Stevens L. A, Schmid C. H, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate, *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612
- MacCallum P. K, Mathur R, Hull SA, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study, *BMJ Open*, 2013; 3: e003343, doi:10.1136/bmjopen-2013-003343
- Cayuelas JMA, Martínez C. C, Flores Blanco P. J, et al. Kidney function monitoring and nonvitamin K oral anticoagulant dosage in atrial fibrillation, *Eur. J. Clin. Invest*, 2018; 48, 0-2
- Hawkins N. M, Jhund P. S, Pozzi A, et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment, *EJHF*, 2016; 18: 1162-1171
- Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas J. M, Marín F, et al. Comparison of Estimated Glomerular Filtration Rate Equations for Dosing New Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation, *Rev Esp Cardiol*, 2015; 68 (6): 497-504, <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.06.026>
- Freyburger G, Macouillard G, Labrouche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: Two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement, *Thrombosis Research*, 2011; 127: 457-465
- Ganetsky M, Babu K. M, Salhanick S. D, et al. Dabigatran: Review of Pharmacology and Management of Bleeding Complications of This Novel Oral Anticoagulant, *Journal of Medical Toxicology*, 2011; 7: 281-287
- Hassan K, Bayer N, Schlingloff F, et al. Bleeding Complications After Use Of Novel Oral Anticoagulants In Patients Undergoing Cardiac Surgery, *The Annals of Thoracic Surgery*, 2018; 105, 3, 702-708
- Steffel J, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation, *European Heart Journal*, 2018; 39, 1348-1350
- Wytyczne ESUR dotyczące środków kontrastowych, wersja polska 10.0, 2018; 18-32



## DZIAŁALNOŚĆ UZDROWISK W BUSKU-ZDROJU ORAZ W SOLCU-ZDROJU W LATACH 1939-1945

Activity of spa resorts in Busko-Zdrój  
and Solec-Zdrój in 1939-1945



Karolina Natalia Trzeskowska-Kubasik<sup>1</sup>

1. *Biuro Badań Historycznych, Instytut Pamięci Narodowej w Warszawie, Polska*

Karolina Natalia Trzeskowska-Kubasik –  0000-0002-6766-3736

**Streszczenie:** Funkcjonowanie uzdrowisk w Busku-Zdroju oraz w Solcu-Zdroju w czasie okupacji niemieckiej jest tematyką pomijaną do tej pory w historiografii polskiej. Na temat ich działalności można znaleźć jedynie enigmatyczne wzmianki. Głównej przyczyny tego stanu rzeczy można upatrywać w ubogim stanie źródeł – mowa tutaj zwłaszcza o materiałach dotyczących Solca-Zdroju. Przedmiotem niniejszego artykułu jest m.in. omówienie działalności uzdrowisk w latach 1939-1945 a także skali zniszczeń, jakie poniosły w wyniku działań okupanta niemieckiego.

Uzdrowiska w Busku-Zdroju oraz w Solcu-Zdroju poniosły duże straty w czasie okupacji niemieckiej. Zakłady lecznictwa uzdrowiskowego zmieniły swoje przeznaczenie, i stały się przede wszystkim miejscami rekonwalescencji dla Niemców. Warto zauważyć, że ludności polskiej niemal całkowicie ograniczono do nich dostęp. Część zakładów zdrojowych uległa zniszczeniu, a ich wyposażenie zrabowano. W wyniku okupacji niemieckiej zdevastowano także bazę noclegową w Busku-Zdroju i Solcu-Zdroju. Tylko w Busku-Zdroju liczba pokoi dla kuracjuszy zmniejszyła się o 350. Podczas gdy w Busku-Zdroju kuracjuszy przyjmowano już w 1945 roku, Solec-Zdrój został otwarty jako całoroczne uzdrowisko w 1961 roku.

**Abstract:** The activity of the spa resorts in Busko-Zdrój and in Solec-Zdrój during the German occupation is poorly described in Polish historiography. Only enigmatic mentions can be found in publications about their activities. The main reason for this can be attributed to the poor state of the sources – especially concerning Solec-Zdrój. The goal of the article is among others to characterize the activity of the spa resorts in Busko-Zdrój and in Solec-Zdrój between 1939 and 1945, and the description of the scale of the destruction they suffered as a result of the actions of the German occupier.

The both spa resorts: in Busko-Zdrój and Solec-Zdrój suffered a big losses during the German occupation. Spa facilities changed their purpose, being mainly a place of convalescence for the Germans. It should be noticed, that the access of the Polish population to them was almost completely limited. Some of the spa facilities were destroyed and their equipment was plundered. As a result of German occupation, the accommodation base in Busko-Zdrój and Solec-Zdrój was also devastated. Only in Busko-Zdrój number of rooms for patients decreased by 350. While in Busko-Zdrój patients were admitted as early as 1945, Solec-Zdrój was opened as a year-round health resort in 1961.

**Słowa kluczowe:** uzdrowiska, wyposażenie uzdrowisk, okupacja niemiecka, represje niemieckie.

**Key words:** spa resorts, spa equipment, German occupation, German repressions.

DOI 10.53301/lw/150409

Praca wpłynęła do Redakcji: 07.03.2022

Zaakceptowano do druku: 25.05.2022

**Autor do korespondencji:**

Karolina Natalia Trzeskowska-Kubasik  
Biuro Badań Historycznych, Instytut Pamięci Narodowej  
w Warszawie  
e-mail: trzeskowskakarolina@gmail.com

### Wstęp

Uzdrowiska w Busku-Zdroju oraz w Solcu-Zdroju słyną z terenów bogatych w źródła wód siarkowych oraz borowinowych. Popularne w międzywojniu było powiedzenie: „Jeśli ci Busk nie pomoże, to pomoże ci jedynie święta ziemia” [1]. Źródła soleckie prof. Józef Dietl w 1858 r. scharakteryzował zaś w następujący sposób: „źródło soleckie należy do najsilniejszych i najskuteczniejszych tego typu wód w całej Europie” [2].

W okresie międzywojennym uzdrowiska w Busku-Zdroju i w Solcu-Zdroju odwiedzało nawet po 10 tys. kuracjuszy rocznie. Głównymi schorzeniami, które tam leczono były m.in: reumatyzm, artretyzm, gruźlica, zapalenia nerwów i nerwobóle, a także choroby skórne i alergiczne [3].

W wyniku działań okupanta niemieckiego, zarówno zakłady w Busku-Zdroju, jak i w Solcu-Zdroju uległy procesowi dewastacji. O ile pierwsze uzdrowisko zaczęło funkcjonować 15 maja 1945 r., to drugie powróciło do całkowitej działalności dopiero w 1961 r.



Funkcjonowanie uzdrowisk w Busku-Zdroju oraz w Solcu-Zdroju w czasie okupacji niemieckiej jest tematyką pomijaną do tej pory w historiografii polskiej. Na temat ich działalności w publikacjach można znaleźć jedynie enigmatyczne wzmianki. Głównej przyczyny tego stanu rzeczy można upatrywać w ubogim stanie źródeł – mowa tutaj zwłaszcza o Solcu-Zdroju. Przedmiotem niniejszego artykułu jest m.in. omówienie działalności uzdrowisk w latach 1939-1945, a także skali zniszczeń, jakie poniosły w wyniku działań okupanta niemieckiego.

### Działalność uzdrowisk w Busku-Zdroju i w Solcu-Zdroju w latach 1939-1945

1 września 1939 r. na uzdrowską część Buska-Zdroju spadły pierwsze bomby, m.in. w pobliżu Sanatorium Dziecięcego „Górka”, nie naruszając jednak jego terenu. Jedną z bomb zniszczyła sanatorium Zakładu Ubezpieczeń Społecznych [4]. Według wspomnień dr Szymona Starkiewicza, wieloletniego dyrektora „Górki”: „[...] Gdyśmy tak przybiegli, zobaczyliśmy przed gmachem ogromną wyrwę, pełną szkła z rozbitych szyb, a na progu zarządzającą kuchnię z roztrzaskaną głową. Byliśmy wstrząśnięci, gdyż przed godziną omawialiśmy ewentualność przeniesienia tam części dzieci z Górki, na której jak nam się wydawało, nie było zbyt bezpiecznie” [5]. W wyniku nalotu były osoby ranne oraz zabite. 4 września 1939 r. władze powiatowe wraz z częścią podległych im urzędników opuściły Busko-Zdrój [6]. Z miasteczka wyjechała również dyrekcja uzdrowiska i personel, pozostawiając na pastwę losu 12 starszych i ciężko chorych kuracjuszy [7].

W pierwszych dniach września 1939 r. przeważająca liczba osób przebywających na kuracji opuściła również uzdrowisko w Solcu-Zdroju. Bogumił Hetnarski relacjonował: „Ludzie opowiadali o tragicznej historii małżeństwa uciekającego na motocyklu. Kobieta miała rzekomo niemowlę w plecaku. Poza tym była obciążona jeszcze jakimś tobołami. Kiedy się zatrzymali, stwierdzili z przerażeniem, że nie mają dziecka. Istny koniec świata!” [8].

We wrześniu 1939 r. Niemcy używali buskich sanatoriów w charakterze szpitali dla niemieckich żołnierzy [9]. Warto podkreślić fakt, że do Sanatorium Dziecięcego „Górka” zwożono także żołnierzy Wojska Polskiego (WP) rannych w bitwie pod Broniną. W księgach parafialnych Najświętszej Marii Panny w Busku-Zdroju zarejestrowano 11 aktów zgonu żołnierzy WP, którzy z powodu odniesionych ran w bitwie pod Broniną zmarli na „Górcie” [10]. Byli to: Ludwik Bryłka, Stanisław Boczar, Władysław Debich, Franciszek Hrycko, Tymota Iwaneczko, Józef Leski, Czesław Mizgajski, Emil Muthwil, Stefan Sehman, Antoni Winnicki oraz Antoni Zawąta.

Przybyły we wrześniu 1939 r. do Buska-Zdroju Kreisauptmann dr Wilhelm Schäfer w następujący sposób scharakteryzował uzdrowisko: „Busko było miastem z około 6 tys. mieszkańców. Znajdowała się w nim doskonała kąpiel siarkowa, która ma doskonałe działanie lecznicze na reumatyzm” [11]. W 1940 r. leczenie na terenie Generalnego Gubernatorstwa, w tym uzdrowskie, podporządkowano administracji niemieckiej. Dyrektorem Zakładu Zdrojowego w Busku-Zdroju był Otto Geigenmüller, który pełnił równocześnie funkcję inspektora skarbowego [12]. Część przedwojennego

personelu została przez niego zwolniona. Wśród nich znajdował się m.in. dyrektor „Górki” – dr Szymon Starkiewicz. Na stanowisku zastąpiła go żona Geigenmüllera. Starkiewicz scharakteryzował ją w następujący sposób: „Apodyktyczna, bezwzględna, nierówna, zaczęła wtrącać się w różne sprawy lekarskie, których zupełnie nie rozumiała. Z początku starałem się jej coś tłumaczyć, zresztą bez efektu, później milczałem” [13].

Po dokonaniu zmian administracyjnych w 1941 r. Niemcy zaostrzyli politykę wobec uzdrowisk. Pozostałe w Sanatorium „Górka” dzieci, Niemcy rozwieźli po różnych sierocińcach. Wojskowy Szpital Uzdrowsko-Rehabilitacyjny przeznaczili dla żołnierzy Wehrmachtu [14]. Zmienili także przeznaczenie Sanatorium „Górka”, przekształcając je w lecznicę reumatologiczną dla dorosłych (*Rheumaheilstaedte*) [15]. Konsekwencją niemieckiej polityki wobec uzdrowisk był niemal całkowity brak dostępu ludności polskiej do leczenia uzdrowskiego, który trwał aż do 1945 r. Kuracjuszami w Busku-Zdroju byli głównie Niemcy oraz Polacy z Generalnego Gubernatorstwa, zatrudnieni w przemyśle zbrojeniowym. Miłośnikiem buskich kąpiel siarczkowych był m.in. Max Peter – funkcjonariusz Policji Bezpieczeństwa (*Sicherheitspolizei*). 12 lipca 1944 r. żołnierze Obwodu ZWZ-AK Busko przeprowadzili udany zamach w czasie jego powrotu ze zdroju. Marian Wojnakowski, ps. „Wodnik” dowiedział się od swojej matki, która pracowała przy obsłudze kąpiel siarczanych o zakończeniu zabiegu przez Petera. Wykonanie wyroku w okolicach zdroju nie wchodziło w rachubę, ponieważ stacjonowała tamże duża liczba Niemców. Udaną akcją zbrojną przeprowadzono na rynku w Busku-Zdroju [16].

**Tabela. Frekwencja kuracjuszy oraz liczba wydanych kąpiel siarczkowych w Busku-Zdroju w latach 1937-1945.**

Rok	Frekwencja kuracjuszy	Liczba wydanych kąpiel
1937	6800	Brak danych
1938	7411	145 182
1939	5267	98 369
1940	1945	18 108
1941	2235	26 893
1942	4687	67 947
1943	3230	42 123
1944	Brak danych	Brak danych
1945	371	Brak danych

Konsekwencją polityki niemieckiej wobec buskiego uzdrowiska był znaczący spadek liczby kuracjuszy. Frekwencja w sezonie letnim w 1940 r. wynosiła 1945 osób, w 1941 r. – 2235, w 1942 r. – 4687, a w 1943 r. – 3230 [17]. W całym 1945 r. Busko-Zdrój odwiedziło zaś 371 osób. Porównując liczbę kuracjuszy do okresu przedwojennego, było ich o połowę mniej: w 1937 r. Busko-Zdrój odwiedziło 6800 osób, a w 1938 – 7411. Wraz z znaczącym spadkiem turystów, spadła również liczba kąpiel siarczkowych. W 1938 r. wydano ich 145 182. W 1940 r. ich liczba zmalała ponad ośmiokrotnie – do 18 108, zaś

w 1941 r. ponad pięciokrotnie – do 26 893 [18]. W 1946 r. wzrosła do ponad 82 000 [19].

W okresie przedwojennym w obydwu uzdrowiskach na terenie powiatu stopnickiego – Buska-Zdroju i Solca-Zdroju – liczba kuracjuszy dochodziła do 10.000 osób rocznie, co w znaczącym stopniu wpływało na wydatną rolę gospodarczą tych terenów. Przeciętnie kuracusz przebywający w uzdrowiskach w okresie międzywojnia wydawał ok. 300 zł miesięcznie, co w ogólnym zestawieniu dochodów powiatu stopnickiego dawało poważną sumę – ok. 3 000 000 zł rocznie [20]. Dla porównania, według listy cen obowiązujących w buskim uzdrowisku w 1941 r., wysokość opłaty kuracyjnej za pobyt czterotygodniowy w uzdrowisku w okresie od 1 lipca do 31 sierpnia kształtowała się na poziomie 24 zł. Cena za pobyt dwutygodniowy wynosiła zaś 17 zł. Za czterotygodniowy pobyt w uzdrowisku w okresie od 1 września do 15 października trzeba było zapłacić 17 zł, zaś za dwutygodniową kurację w tych samych miesiącach taksa wynosiła 10 zł [21]. Według cennika zabiegów z 1941 r. w buskim uzdrowisku ordynowano m.in.: kąpiele siarkowe, borowinowe, błotne, jodobromowe. Oferowano również kurację pitną w postaci wody mineralnej siarkowej. Ceny zabiegów różniły się w zależności od sezonu i wahały w granicach od 2 do 10 zł. Były to z pewnością bardzo zaniżone stawki dla żołnierzy niemieckich.

### Baza noclegowa

W okresie przedwojennym w Busku-Zdroju funkcjonowały 22 wille o łącznej liczbie 545 pokoi. Wymienić wśród nich należy następujące pensjonaty: „Angielska”, „Bristol”, „Sanato”, „Wiktoria”, „Zacisze”, „Zamek Derstawa”, a także wille i dworki: „Bagatela”, „Brzozówka”, „Chopin”, „Krakowska”, „Oblęgorek”, „Ormuzd”, „Słowacki”, „Trzy Róże”, „Warszawska”, „Wersal”, „Winogór” oraz „Wiślica”. O ile w okresie przedwojennym Busko-Zdrój dysponowało 545 pokojami, o tyle w okresie powojennym liczba ta spadła do 195. W 1945 r. na terenie Buska-Zdroju dla kuracjuszy były dostępne jedynie: „Sanato”, „Słowacki”, „Wiślica”, „Oblęgorek” i „Chopin”. Dokuczliwy brak pomieszczeń przyczynił się do tego, że w pokojach w działających willach przebywało po kilku kuracjuszy.

W czasie okupacji niemieckiej wille położone w okolicach parku zdrojowego miały różnorakie przeznaczenie. W niezamieszkałych pensjonatach w Busku-Zdroju Niemcy kwaterowali przesiedleńców z Wielkopolski [22]. W willi „Wersal” położonej przy Al. Mickiewicza mieściła się siedziba żandarmerii niemieckiej. W jej piwnicach znajdował się areszt, przez który przeszły setki mieszkańców Kreishauptmannschaft Busko [23]. Po wojnie w budynku ulokowała swą siedzibę Komenda Powiatowa Milicji Obywatelskiej. W 1949 r. willę zamieniono na mieszkania dla funkcjonariuszy MO. Wskutek powyższych działań utracono aż 60 pokoi dla potencjalnych kuracjuszy [24].

W położonej w pobliżu „Wersalu” willi „Trzy Róże” w czasie okupacji niemieckiej mieściła się Główna Zbiornica Jaj przy Powiatowej Spółdzielni Rolniczo-Handlowej. W czerwcu 1944 r. zakwaterowano w niej oddział żandarmów składający się z Polaków pochodzących głównie ze wschodniej części Polski [25]. W latach 50. XX w.

budynek został przejęty przez Liceum Ogólnokształcące na internat żeński. W pobliżu willi „Trzy Róże” była zlokalizowana willa „Warszawska” należąca przed wojną do Mojżesza Cukiermana. W latach 1945-1960 zamieniono ją na mieszkania komunalne.

W willi „Urocza”, należącej przed wojną do Joska Topioła, Niemcy zorganizowali Hurtownię Owoców i Warzyw. Na wyższych kondygnacjach mieściły się zaś mieszkania przeznaczone dla Niemców oraz osób przesiedlonych z Wielkopolski [26]. Po zakończeniu wojny willę „Urocza” przeznaczono na mieszkania komunalne.

Położony w dolnej części al. Mickiewicza „Zamek Derstawa” przemianowano na *Willa Zumriter*. W latach 1940-1944 zakwaterowano tam niemiecką orkiestrę symfoniczną oraz utworzono hotel dla artystek, które przyjeżdżały do Buska-Zdroju na występy. Po wojnie w „Zamku Derstawa” zlokalizowano m.in. biuro Państwowego Ośrodka Maszynowego.

W 20-leciu międzywojennym willa „Bristol” należąca do Erzila Cukiermana pełniła rolę Uzdrowskiego Szpitala Wojskowego. W czasie okupacji niemieckiej Niemcy zlokalizowali w niej mieszkania komunalne dla żandarmów niemieckich. Była także przeznaczona na mieszkania komunalne po zakończeniu działań wojennych. Pensjonat „Sanato”, położony przy ul. 1 Maja, Niemcy częściowo przeznaczyci na pokoje dla kuracjuszy. W jego części zlokalizowano także mieszkania komunalne dla Niemców [27].

Również wille w Solcu-Zdroju uległy znacznemu zniszczeniu. Wspomnieć należy przede wszystkim o willi „Pod Brzozami” i o „Mickiewiczówce”. W styczniu 1945 r. częściowemu zniszczeniu uległa także willa „Organistówka”. Czas II wojny światowej był również okresem postępującej dewastacji sanatorium „Świt”. Od jesieni 1940 r. do wiosny 1941 r. kwaterowali w nim wojsko niemieckie, a następnie *Baudienst*. Po wojnie zamieniono je na magazyn nawozów sztucznych [28]. Częściowemu zniszczeniu uległa również willa „Prus”. W sierpniu 1944 r. w budynku mieściło się dowództwo odcinka frontu niemieckiego. W tym samym miesiącu zbombardowano środkową część budynku, w której trwała narada operacyjna. Po zakończeniu wojny nienaruszone skrzydło willi służyło dawnym właścicielom, aż do upaństwowienia Zakładu Zdrojowego.

### Straty materialne uzdrowisk w Busku-Zdroju i w Solcu-Zdroju

W czasie okupacji niemieckiej zniszczeniu uległy zakłady i urzędnice zdrojowe w Busku-Zdroju. W uzdrowisku zniszczenia spotęgowało także wkroczenie Armii Sowieckiej w styczniu 1945 r. Wywieziono urzędnice szpitalnicze, elektrolecnicze, urzędnice gabinetów lekarskich, rentgenowskie i analityczno-badawcze. Wskutek powyższych dewastacji w 1945 r. był nieczynny m.in.: dział kąpielni borowinowych, dział szpitalniczo i elektroterapii, a także dział gimnastyki leczniczej [29]. Zniszczono również archiwum zdrojowe. Ogromne straty poniosło Sanatorium Dziecięce „Górka”. Około 200 specjalnych łóżeczek dla dzieci przerobiono dla łóżka żołnierzy niemieckich. Rozgrabiono ubrania, bieli-

znę dziecięcą, a także pościel. Wywieziono aparat rentgenowski, diatermie, lampy oraz wszystkie obrazy [30]. Urządzenia zdrojowe uległy dewastacji nie tylko na skutek działalności okupanta niemieckiego. Uzdrawisko Busko-Zdrój zostało przejęte przez władze polskie 24 stycznia 1945 r. Zgodnie z informacjami pochodzącymi ze sprawozdania dyrektora zakładu w uzdrowisku „nie ma bodaj 1 m<sup>2</sup> zieleni zakładowej, który by nie był naruszony, nie ma 5 m ogrodzenia, które by nie było nadwyrężone, nie ma budynku, który by nie ucierpiał, nie ma działu, żeby nie miał śladów przygodnego lub celowego zniszczenia” [31].

Jeszcze większe straty poniosło uzdrawisko Solec-Zdrój. Samo miasteczko, jak i zakład zdrojowy, uległy dewastacji w ramach działań wojennych w 1944 r. Podczas okupacji niemieckiej w Solcu-Zdroju w 80% zniszczono nowoczesne urządzenia łazienek wybudowanych w 1923 r., a także wycięto las należący do Zdroju i wiele drzew z parku zdrojowego. Urządzenia zdrojowe zostały niemal całkowicie zrabowane. Uzdrawisko pozbawiono również tak podstawowych sprzętów, jak stoły, taborety czy łóżka [32]. W sprawozdaniu z 12 września 1945 r. zamieszczono następującą informację: „Wanien było 65 – jest 25, taboretów jest tylko 5, kozetek było 72 – jest obecnie 9, łóżek nie ma, stołów nie ma. Zniszczone i zrabowane wszystko w 90%” [33]. W 1951 r. uzdrawisko Solec-Zdrój zostało upaństwowione i włączone do Dyrekcji Państwowego Uzdrawiska w Busku-Zdroju. Do 1958 r. leczono w nim rocznie około 500 kuracjuszy. W lipcu 1961 r. Solec-Zdrój został otwarty jako uzdrawisko całoroczne [34].

### Zakończenie

Zakłady lecznictwa uzdrawiskowego w Busku-Zdroju oraz w Solcu-Zdroju w czasie okupacji niemieckiej zmieniły swoje przeznaczenie, pełniąc głównie funkcję miejsc rekonwalescencji dla Niemców. Warto podkreślić, że ludności polskiej niemal całkowicie ograniczono do nich dostęp, co miało drastyczny wpływ na zmniejszenie frekwencji kuracjuszy. W wyniku działań niemieckiego okupanta, część zakładów zdrojowych uległa zniszczeniu, a ich wyposażenie zrabowano. Dewastacji uległa również baza noclegowa w Busku-Zdroju oraz w Solcu-Zdroju, którą przeznaczono niemal wyłącznie do użytku Niemców. Proces ten uległ jeszcze pogłębieniu po zakończeniu działań wojennych. W obliczu powyższych zdarzeń, w samym Busku-Zdroju liczba pokoi dla kuracjuszy zmniejszyła się o 350. Po wojnie pojawiła się konieczność odbudowy uzdrawisk. O ile w Busku-Zdroju przyjmowano kuracjuszy już w 1945 r., o tyle Solec-Zdrój został otwarty – jako uzdrawisko całoroczne – dopiero w 1961 r.

### Piśmiennictwo

1. Archiwum Państwowe w Kielcach (dalej cyt. APK), Państwowy Zakład Zdrojowy w Busku-Zdroju – sprawozdania z działalności 1945, 1947, sygn. 1892 (dalej: 1892), Sprawozdanie Lekarza Zdrojowego Państwowego Zakładu Zdrojowego dra Ludmiła Marca o stanie urządzeń leczniczych Państwowego Zakładu Zdrojowego dra Ludmiła Marca o stanie urządzeń leczniczych Państwowego Zakładu Zdrojowego w Busku-Zdroju, 21 VI 1945 r.; k. 3

2. <https://www.uzdrawiskosolec.pl/historia>, dostęp: 3 III 2022 r.
3. Wojnakowski J, Z dała od Wykusu, Łódź, 1988; 9
4. Chruśliński J, *Busko-Zdrój 1939 roku. Tragiczny wrzesień...*, Buski Kwartalnik Edukacyjny, nr 42, 2013; 35-39
5. Starkiewiczowie Sz. i W, pod red. Dołęgowskiej-Wysockiej B. M, Czyn i łza. Wspomnienie z Górk, Warszawa, 2004; s. 40
6. S. Meducki, Busko w latach wojny i okupacji [w:] Tradycje walk o wyzwolenie narodowe i społeczne na ziemi buskiej. Materiały sesji popularnonaukowej 11 IV 1987 r.; Kielce, 1988; 93
7. Starkiewiczowie Sz. i W, Czyn i łza. Wspomnienia z Górk..., 2004; 38
8. Hetnarski B, Ze Stopnicy do Itaki. Pamiętnik chemika, Krosno, 2009; 62-63
9. Małecka B, Marcinkowski J. T, Rys historyczny rozwoju lecznictwa uzdrawiskowego, „Probl Hig Epidemiol”, 2007; 88, 140
10. Księgi parafialne NMP w Busku-Zdroju, Akta zgonów, 7 II 1940 r.; nr 21-31, k. 145-147
11. Bundesarchiv, Niederschrift einer Tonbandaufnahme zur Dokumentation der Kreishauptmannschaft Busko, Ost-Dok 13/306, 23 III 1961 r.; 2
12. Archiwum Instytutu Pamięci Narodowej w Kielcach (dalej: AIPN Ki), Okręgowa Komisja Ścigania Zbrodni przeciwko Narodowi Polskiemu – Instytut Pamięci Narodowej w Kielcach (dalej: OKŚZpNP-IPN Kielce), Akta podręczne przeciwko dr. Ottonowi Geigenmüllerowi SS-Sturmführer, 53/4838, t. 2, Pismo do GKBZHWP, 31 I 1946 r.; k. 44
13. Starkiewiczowie Sz. i W, Czyn i łza. Wspomnienia z Górk..., 2004; 44
14. Syryjczyk D, Szkice o konspiracyjnej służbie zdrowia w Okręgu „Jodła” w latach 1939-1945, Lekarz Wojskowy, 2012; t. 90, 415
15. APK, Referaty i sprawozdania dotyczące obchodów 150-lecia Przedsiębiorstwa Państwowego Busko-Zdrój i Solec-Zdrój, sygn. 3, Sanatorium Dziecięce Górka w Busku-Zdroju, b. d, k. 5
16. Wojnakowski J, Z dała od Wykusu..., Łódź, 1988; 168
17. Smarzyński H, Powiat Busko-Zdrój przed 1 IX 1939 r. i w okresie okupacji niemieckiej w latach 1939-1945, Kraków, 1960; 91
18. Ibidem, 90
19. APK, Zakłady lecznicze, uzdrawiska, letniska i instytucje leczniczo-zapobiegawcze, sygn. 1035, Formularz dot. Państwowego Zakładu Zdrojowego w Busku-Zdroju, b. d, k. 45
20. Smarzyński H, Powiat Busko-Zdrój przed 1 IX 1939 r. i w okresie okupacji niemieckiej w latach 1939-1945, Kraków, 1960; s. 97
21. Bonikowska M, Funkcjonowanie uzdrawisk w czasie II wojny światowej – wybrane przykłady, „Młoda Humanistyka”, 2019; nr 1, 10
22. Marciniak L, Buska Starówka Zdrojowa, Busko-Zdrój, 2006; 5
23. Trzeskowska-Kubasik K, System więziennictwa na terenie Buska-Zdroju w latach 1939-1945, Rocznik Świętokrzyski, Seria A – Nauki Humanistyczne, 36, 109-110
24. APK, sygn. 1892, Sprawozdanie Państwowego Zakładu Zdrojowego w Busku-Zdroju za sezon 1947 r. t. j. za czas od 2 maja do 31 października 1947 r. b. d, k. 52
25. Trzeskowska-Kubasik K, Akcja w willi „Trzy Róże” w Busku-Zdroju, Wykus, 2020; 10
26. Marciniak L, Buska Starówka Zdrojowa, Busko-Zdrój,

- 2006; 31
27. Żydowski Instytut Historyczny w Warszawie, Relacja Ireny Budzyńskiej, 301/5697, 23 II 1960 r.; k. 23
28. Helis M, Solec-Zdrój. Wczoraj i dziś, Kielce-Solec-Zdrój, 2008; s. 24
29. APK, sygn. 1892, Sprawozdanie lekarza zdrojowego płk. Ludwika Marca o stanie urządzeń leczniczych Państwowego Zakładu Zdrojowego w Busku-Zdroju, 21 VI 1945 r., k. 5
30. Starkiewiczowie Sz. i W, Czyn i łza. Wspomnienia z Górki..., 2004; 48
31. APK, sygn. 1892, Sprawozdanie lekarza zdrojowego płk. Ludwika Marca o stanie urządzeń leczniczych Państwowego Zakładu Zdrojowego w Busku-Zdroju, 21 VI 1945 r.; k. 3
32. APK, Sprawy lecznictwa (szpitale, przychodnie, uzdrowiska), sygn. 1032, Pismo Starostwa Powiatowego Stopnickiego w Busku-Zdroju, 12 IX 1945 r.; k. 94
33. Ibidem
34. Matysek W, 180 lat lecznictwa uzdrowiskowego w Solcu-Zdroju – lekarze zdrojowi, Gazeta Solecka, VII-IX 2017 r.; nr 35, 7



## CAN AGNOR COUNTS AND CONFIGURATION PREDICT COMPLETE REMISSION IN ADULT ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA PATIENTS?



Małgorzata Gajewska<sup>1</sup>, Elżbieta Rutkowska<sup>2</sup>, Iwona Kwiecień<sup>2</sup>, Piotr Rzepecki<sup>1</sup>, Kazimierz Sułek<sup>1</sup>

1. Department of Internal Medicine and Hematology CSK MON WIM, Poland

2. Laboratory of Hematology and Flow Cytometry, Department of Internal Medicine and Hematology CSK MON WIM, Poland

Małgorzata Gajewska –  0000-0002-9035-4042

Elżbieta Rutkowska –  0000-0002-9482-7564

Iwona Kwiecień –  0000-0003-2266-971X

Piotr Rzepecki –  0000-0003-0694-390X

**Abstract:** The analysis of the AgNORs was performed in patients with acute myeloid leukemia (AML) to verify the role of AgNOR parameters in predicting complete remission (CR). Bone marrow aspirates from 24 patients with AML were stained with silver nitrate and underwent morphological, immunophenotypic, and genetic assessment. The mean AgNORs number, mean AgNORs area, and the mean AgNOR area-to-nucleus-area ratio were calculated for each case. After induction therapy, patients who achieved complete remission (CR) received intensive consolidation treatment. Fifteen patients underwent allogeneic bone marrow transplantation. A higher mean AgNOR area-to-nucleus-area ratio was found in group with the CR status.

**Key words:** acute myeloid leukemia; argyrophilic nucleolar organizer regions; complete remission.

DOI 10.53301/lw/151583

Received: 2022-06-22

Accepted: 2022-06-24

### Corresponding author:

Małgorzata Gajewska  
Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Hematologii CSK MON WIM  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warsaw  
e-mail: mgajewska@wim.mil.pl  
tel. +48 604 299 738

### Introduction

Proliferation and accumulation in the bone marrow of neoplastic blast cells leads to the development of acute myeloid leukemia [1]. The assessment of genetic alterations of a leukaemia clone using classical cytogenetics and molecular methods is a basic element of the diagnosis of acute leukemias. It is also the basis for their classification and provides information on the prognosis and possible therapeutic goals [1,2,3]. The prognostic factors in acute myeloid leukemias can be divided into those that are patient-dependent (which determine treatment tolerance and treatment-related early mortality) and factors that depend on the characteristics of the leukemic clone (which determine chemotherapy resistance). The prognostic factors dependent on the leukemic clone are cytogenetic and molecular abnormalities. The classification developed by the European LeukemiaNet (ELN) distinguished three prognostic groups. In clinical practice, the ELN is used to assess the risk [4]. In case of failure of cytogenetic analysis (lack of appropriate material for analysis or its insufficient amount, non-sterile material collection), prognostic assessment is impossible. The nucleolar organizing region (NOR) is the segment of the chromosome in which genes for the major ribosomal RNAs are found. A specific group of acidic, highly silver-absorbing, non-histone protein complexes located in the same places as the NOR allows for the precise and

quick visualization of the nucleolar organizing regions by staining with silver nitrate [5,6,7]. Silver-stained NOR is referred to as AgNOR, and silver-staining NOR proteins as AgNOR proteins. Nikicz and Norback were the first to use the silver staining method to visualize NOR in bone marrow cells in healthy people. This study determined the applicability of AgNOR staining in the differential analysis of bone marrow hematopoietic cells [8]. Pich A. et al showed that AML patients who achieved the complete remission after induction course showed a greater amount of AgNOR in the blastic cells. The amount of AgNOR was correlated with the duration of remission: the higher amount of AgNOR – the longer duration of remission [9]. The above mentioned analysis of AgNOR in blasts cells is one of the last publications. In this study, we analyzed parameters of AgNOR in blast cells of 24 AML patients. The work was aimed to verify its role in predicting complete remission (CR).

### Materials and Method

#### Group Characteristics

The study group consisted of 24 patients diagnosed, hospitalized and treated in the Department of Internal Medicine and Haematology between 2017 – 2021. Characteristics of the study group are presented in Table 1 and Table 2.

**Table 1. Characteristics of the study group.**

	No (range)
Whole series	24
Age (range)	46,0 (20 - 64)
Sex (m/f) No [%]	10/14 (41/59)
WBC G/l (range)	49 (1,1 - 352)
Hgb g [%] (range)	9,4 (7,8 - 12,5)
PLT G/l (range)	68 (12 - 213)
Blasts in pb [%] (range)	36,8 (1 - 92)
Blasts in bm [%] (range)	56,7 (20 - 93)
FAB classification	
M0	2
M2	13
M4	7
M5	2
Cytogenetic risk	
ELN2	16
ELN3	8

Abbreviation: m - male, f - female, WBC - white blood cell count, hgb - hemoglobin, PLT - platelets, Bm - bone marrow, FAB - French-American-British, pb - peripheral blood, ELN - European LeukemiaNet.

All patients were treated according to the protocols of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). The individual chemotherapy courses used in treatment are presented in Table 2.

**Table 2. Characteristics of the study group.**

	CR(-)	CR(+)
ELN2	6	8
ELN3	5	2
Induction therapy (all patients)	daunorubicin 60mg/m2 i.v 1-3 days cytarabine 200mg/m2 i.v 1-7 days cladribine 5mg/m2 i.v 1-5 days (DAC)	
Re-induction therapy	cladribine 5mg/m2 i.v 1-5 days, cytarabine 2000mg/m2 i.v 1-5 days, mitoxantron 10mg/m2 i.v 1-3 days	
Consolidation therapy (all patients)	cytarabine 2-3g/m2 i.v. on 1,3,5 day (HD ARaC) cytarabine 1.5g/m2 i.v. 1-3 days and mitoxantone 10mg/m2 on 3 and 4 day (HAM)	

Abbreviation: ELN - European LeukemiaNet, CR - complete remission.

**AgNOR analysis**

1. Preparation of bone marrow aspirate for analysis
  - a) smearing marrow aspirate on a glass slide
  - b) drying at room temperature
  - c) immersion in ethyl alcohol for 10 minutes
  - d) rising in distilled water
2. AgNOR staining
  - a) preparing solution A 2% solution of gelatin dissolved in distilled water, to which formic acid was added until 1% concentration of final solution was obtained

- b) preparing solution B  
50% solution of silver nitrate in distilled water

The preparation was then stained for 20 minutes in a solution obtained by immediate, fast mixing of one volume of solution A with two volumes of solution B. The preparations were placed for 10 minutes in a 5% sodium thio-sulfate solution, and rinsed in distilled water.

3. Analysis of AgNOR parameters
  - a) Slides were evaluated under an optical microscope (Olympus BX51 microscope, MDOB3 model, Tokyo, Japan). The total magnification was x1000.
  - b) 200 blast cells were analyzed using a computerized image analysis system called cell\* Soft Imaging System (Germany) and by the Microsoft Excel program.
  - c) The nucleus and each selected AgNOR structure were outlined for each selected blast cell.
  - d) The AgNORs parameters were measured: the mean number of AgNORs in the nucleus, the mean surface of AgNORs, and the ratio of AgNOR surface to cell nucleus surface.
  - e) The data were calculated using the author's program and Excel.
  - f) The structure and patterns of AgNOR in bone marrow blastic cells were classified according to the system developed by Nikicz, with author's modification. The modification consisted in differentiation AgNOR depending on surface size.

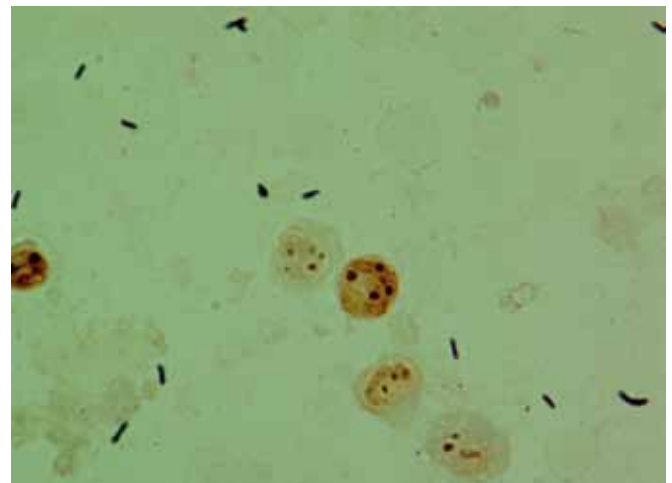
**Statistical Analysis**

The Python 3.8 and Statistica 13.3 software (Statsoft, TIBCO Software Inc., Dell Inc., Plo Alto, CA, USA) were conducted. The p < 0.05 was set at statistical significance level.

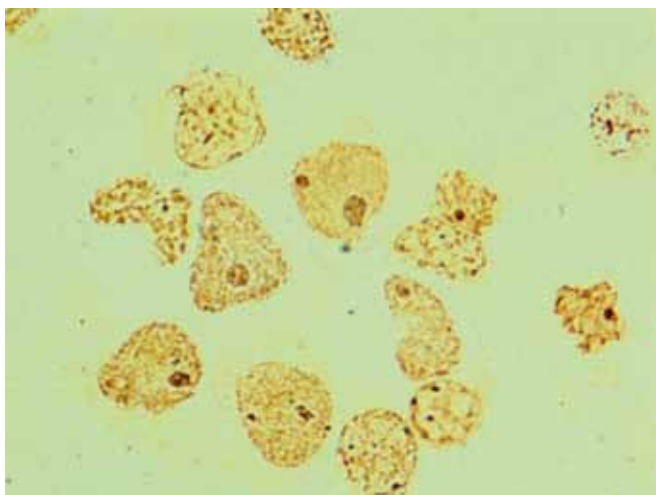
**Results**

AgNOR parameters were calculated in leukemic cells in all patients with AML.

**Figure 1. AgNOR staining in bone marrow smears of a patient with acute myeloid leukemia M2 (ELN2) with complete remission of CR (+).**



**Figure 2.** AgNOR staining in bone marrow smears of a patient with acute myeloid leukemia M4 (ELN3) without CR (-).



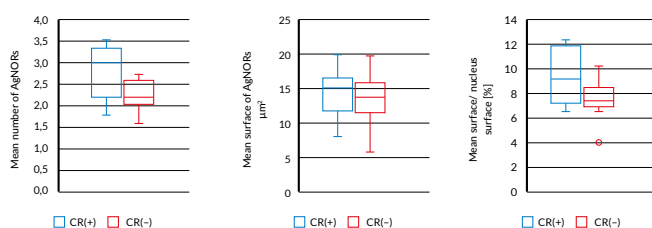
Significantly higher values of mean ratio of the AgNOR surface area to the nucleus surface area were found in patients who achieved CR compared to the group without this status ( $p = 0.02$ ) (Table 3, Figure 3).

**Table 3.** AgNOR indexes in AML depending on remission status: the mean number, mean surface area, and mean ratio of AgNOR surface area to nucleus surface area, expressed as percentages.

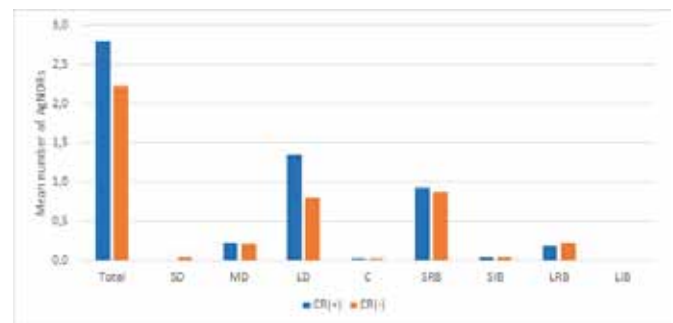
AgNOR Cell Indexes	CR(+)	CR(-)	p
Mean number of AgNORs	(n=10)	(n=11)	
Mean surface of AgNORs [ $\mu\text{m}^2$ ]	2.79 $\pm$ 0.61	2.22 $\pm$ 0.34	0.28
AgNOR surface/nucleus surface [%]	14.44 $\pm$ 3.31	13.77 $\pm$ 3.74	0.06

Abbreviation: AgNOR – argyrophilic nucleolar organizer regions, CR – complete remission.

**Figure 3.** AgNOR indexes differences between patients who achieved CR and patients without CR: the mean number, mean surface area, and mean ratio of AgNOR surface area to the nucleus surface area.

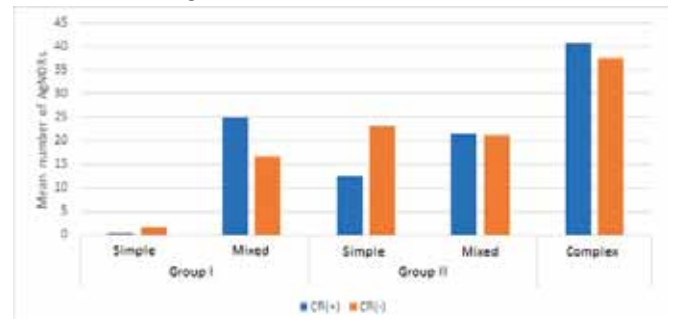


**Figure 4.** Presentation of particular structures dependent on remission status.



No statistically significant differences were found in the mean number of AgNOR in particular structures in AML depending on the remission status (Figure 4).

**Figure 5.** Presentation of the configuration of particular structures depending on remission status.



There were no statistically significant differences in group I among simple ( $p = 0.77$ ) and mixed ( $p = 0.49$ ) structures in the group of patients without remission in AML compared to patients who did not achieve this remission. Also in group II, no statistically significant differences were found among the simple ( $p = 0.54$ ) and mixed ( $p = 0.33$ ) structures in both groups (Figure 5).

### Discussion

In our research the mean number of AgNORs, the mean surface area of AgNORs, and the ratio of AgNOR surface area to nucleus surface area were measured. Only in the case of the last parameter, our research showed a statistically significant difference between both groups. We observed a higher value of the mean number of AgNOR in the group of patients who achieved the CR status, but the difference was not statistically significant. Pich et al showed that in adult patients with acute myeloid leukemia who achieved disease remission, a higher content of AgNOR in the cell was obtained compared to patients without remission. The amount of AgNOR was correlated with the duration of remission: greater amount of AgNOR – longer duration of remission. These results suggested that patients with more AgNOR leukemia clones responded more easily to treatment. In contrast, in patients with low levels of AgNOR resistance to chemotherapy has been observed [9].

In the above-mentioned publication, an analysis was carried out in 40 patients with de novo AML. Cytogenetic analysis was done in 26 patients (chromosomal abnor-

malities were found in less than half of them). According to the literature available at that time, cytogenetic alterations were categorised in three prognostic groups: low (two patients), intermediate (17 patients), and high-risk group (seven patients) [10,11]. There was no relationship between AgNOR and cytogenetics. Patients in our study were classified according to ELN. Cytogenetic and molecular evaluation before the start of the treatment in patients with AML before starting treatment allows to plan it (including planning allo-hematopoietic stem cell transplant [allo-HSCT]). When comparing the two groups in terms of CR status depending on cytogenetic and molecular risk, it is difficult to make an ambiguous conclusion as to the chance of achieving remission depending on cytogenetic and molecular risk.

In our study the AgNOR classification proposed by Nikicicz and Norback for the analysis of normal bone marrow was used in our study [8]. Our analysis in relations to leukemic cells did not show any differences in all AgNOR structures and configuration. This may be due to the relatively small number of patients in groups compared in this study. We have no possibility of comparing our data with other studies.

The assessment of genetic disorders in the leukemic clone is an important element in the diagnosis of acute leukemias and is important in the assessment of patient's prognosis. The analysis of various AgNOR structures in acute leukemias can easily identify risk groups without the need for genetic tests.

## References

1. Arber D. A, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, *Blood* 2016; 127: 2391-2405
2. Kelly L. M, Gilliland D. G, Genetics of myeloid leukemias, *Annu Rev. Genomics Hum. Genet*, 2002; 3: 179-198
3. Cancer Genome Atlas Research Network: Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia, *N. Engl. J. Med*, 2013; 368: 2059-2074
4. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel, *Blood*, 2017; 129: 424-447
5. Derenzini M, The AgNORs, *Micron*, 2000; 31, 117-120
6. Egan M. J, Crocker J, Nucleolar organizer regions in pathology, *Br J Cancer*, 1992; 65, 1-7
7. Lee W, Kim Y, Lee KY i wsp. AgNOR of human interphase cells in relation to acrocentric chromosomes, Elsevier Science Ltd, 1999
8. Nikicicz E. P, Norback D. H, Argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) staining in normal bone marrow cells, *J. Clin. Pathol*, 1990; 43, 723-727
9. Pich A, Chiusa L, Audiso E, Marmont F, Nucleolar organizer region counts predict complete remission, remission duration, and survival in adult acute myelogenous leukemia patients, *J. Clin. Oncol*, 1998; 16, 1512-1518
10. Rowe J. M, Liesveld J. L, Treatment and prognostic factors in acute myeloid leukemia, *Bailliere's Clinical Haematology*, 1996; Vol 9, No 1, 87-105
11. Mrozek K, Heinonen K, de la Chapelle A, et al. Clinical significance of cytogenetic in acute myeloid leukemia, *Semin Oncol*, 1997; 24: 17-31





## NAGŁA GŁUCHOTA PRAWOSTRONNA Z ZAWROTAMI GŁOWY TYPU OBWODOWEGO NA TLE KONFLIKTU NERWOWO-NACZYNIOWEGO

The right side sudden deafness with peripheral vertigo  
as a result of neurovascular conflict



Piotr Paweł Niewiadomski<sup>1</sup>, Jarosław Miłośński<sup>1</sup>, Jurek Olszewski<sup>1</sup>

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

Piotr Paweł Niewiadomski –  0000-0002-9070-5076

Jarosław Miłośński –  0000-0001-6890-6093

Jurek Olszewski –  0000-0002-8868-9679

**Streszczenie:** Utrata słuchu – zarówno występująca nagle, jak i postępująca przewlekle – stanowi istotny problem zdrowotny oraz społeczno-ekonomiczny. Największe obawy lekarzy i pacjentów wzbudza nagłe, idiopatyczne, odbiorcze uszkodzenie słuchu. Opis przypadku: Pacjent 27 lat, przyjęty do Kliniki Otolaryngologii Onkologii Laryngologicznej, Audiologii i Foniatrii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi w trybie pilnym z powodu uczucia zatkania ucha prawego z tożsronnym szumem usznym oraz silnych zawrotów głowy o zmiennym charakterze. Przeprowadzona diagnostyka audiologiczna i otoneurologiczna wykazała nagłą głuchotę ucha prawego, a MR kątów mostowo-mózdkowych konflikt naczyniowo-nerwowy obustronnie. Włączono leczenie farmakologiczne, które nie przyniosło spodziewanych efektów w trakcie hospitalizacji, w związku z czym chorego skierowano na leczenie hiperbarią tlenową. Nagła głuchota czuciowo-nerwowa w ok. 90% przypadków jest chorobą idiopatyczną, której przyczyna pozostaje nieznaną w świetle przeprowadzonej diagnostyki. W pozostałych przypadkach można z dużym prawdopodobieństwem wskazać przyczynę wyjściową jej wystąpienia. Jedną z nich może być konflikt naczyniowo-nerwowy.

**Abstract:** Hearing loss, whether sudden or gradually progressive, is a significant health and socioeconomic problem. Sudden, idiopathic, sensorineural hearing loss is a great concern for both doctors and patients. Case report: Patient E.R., 27 years old, was admitted to the Department of Otolaryngology, Laryngological Oncology, Audiology and Phoniatrics of the Military Medical Academy Memorial Teaching Hospital of the Medical University of Lodz – Central Veterans' Hospital due to the feeling of obstruction in the right ear accompanied by tinnitus and severe dizziness of a variable nature. The audiological and otoneurological diagnostics showed a sudden deafness of the right ear, MRI of the cerebellopontine angles showed the neurovascular conflict on both sides. Pharmacological therapy was introduced, however, it did not bring the expected results, therefore hyperbaric oxygen treatment was ordered. Sudden sensorineural deafness in about 90% cases is an idiopathic disease, the cause of which remains unknown. In other cases, it is possible in all likelihood to indicate the onset cause. One of them may be neurovascular conflict.

**Słowa kluczowe:** nagła głuchota, zawroty głowy, konflikt nerwowo-naczyniowy.

**Key words:** sudden deafness, vertigo, neurovascular conflict.

DOI 10.53301/lw/147094

Praca wpłynęła do Redakcji: 12.11.2022

Zaakceptowano do druku: 03.03.2022

**Autor do korespondencji:**

Piotr Paweł Niewiadomski

Klinika Otolaryngologii Onkologii Laryngologicznej

Audiologii i Foniatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

e-mail: p.niewiadomski77@wp.pl

### Wstęp

Utrata słuchu – zarówno występująca nagle, jak i przewlekle postępująca – stanowi istotny problem zdrowotny oraz społeczno-ekonomiczny. Mimo, iż jest to najczęstsze schorzenie narządów zmysłów, to nie jest znana dokładna liczba dotkniętych nim osób [1].

Szacuje się, że w Polsce może dotyczyć 4-4,5 mln osób w różnym wieku [2]. Bardzo istotne implikacje kliniczne niesie za sobą rodzaj niedosłuchu, jakim dotknięty jest konkretny pacjent, a to wiąże się w dużej mierze z loka-

lizacją pierwotnego uszkodzenia – czy doszło do niego w uchu zewnętrznym, środkowym, wewnętrznym i centralnych odcinkach drogi słuchowej.

Najbardziej niepokojącym – z punktu widzenia pacjenta – jest niedosłuch występujący nagle, niezależnie od przyczyny leżącej u jego podłoża. Z kolei z punktu widzenia lekarza, największe obawy wzbudza nagłe, idiopatyczne, odbiorcze uszkodzenie słuchu (NNCN, nagły niedosłuch czuciowo-nerwowy) związane z koniecznością podjęcia natychmiastowych działań diagnostycznych i terapeutycznych.

Na mocy najczęściej uznawanych w opracowaniach naukowych wytycznych do rozpoznania nagłej głuchoty idiopatycznej upoważnia nas stwierdzenie niedosłuchu odbiorczego o nieznannej etiologii, większego niż 30 dB, w trzech sąsiadujących ze sobą częstotliwościach, do którego dochodzi w czasie do 3 dni. W światowym piśmiennictwie możemy spotkać się z modyfikacjami tej definicji obejmującymi wszystkie wymienione parametry, tym niemniej wymienioną pierwotnie definicję uznajemy za wiążącą, jako zgodną ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Audiologicznego i Foniatrycznego [3, 4].

Częstość występowania NNCN ocenia się na 5-20 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, najczęściej u osób w 5-6. dekadzie życia bez względu na płeć. Znakomitą większość przypadków stanowią przypadki jednostronne. Obustronna nagła głuchota idiopatyczna występuje w mniej niż 10% z nich. Należy wziąć pod uwagę możliwość niedoszacowania tej liczby ze względu na zjawisko spontanicznej poprawy słuchu obserwowane u 32-65% pacjentów, którzy w związku z tym nie szukają pomocy lekarskiej [5-6].

### Opis przypadku

27-letni pacjent został przyjęty do Kliniki Otolaryngologii Onkologii Laryngologicznej, Audiologii i Foniatrii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi w trybie pilnym z powodu nagłego pogorszenia słuchu ucha prawego oraz zawrotów głowy. W wywiadzie podał, iż w dniu zgłoszenia się do szpitala, na ok. 7-8 godzin przed przyjęciem, w trakcie treningu siłowego, a dokładnie wykonywania tzw. „martwego ciągu” związanego z dużym napięciem tłoczni brzusznej i wzrostem ciśnienia w górnej połowie ciała, wystąpiło u niego uczucie zatkania ucha prawego z tożsronnym szumem usznym. Następnie pojawiły się silne zawroty głowy, które miały charakter ruchu wirowego otoczenia w lewo, a czas ich trwania nie przekraczał 20 minut. Towarzyszyły im nudności i wymioty. Dolegliwości te ustąpiły samoistnie pozostawiając niedosłuch ucha prawego.

Badanie podmiotowe nie ujawniło innych odchyłeń. Pacjent nie podawał podobnych epizodów w przeszłości, negował choroby przewlekłe, nie przyjmował leków,

zaprzeczał również stosowaniu odżywek i hormonów stosowanych w kulturystyce, a treningi na siłowni miały pomóc w redukcji masy ciała.

W badaniu przedmiotowym internistycznym, poza niewielką otyłością (BMI 31), nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy. W badaniu laryngologicznym: bez cech infekcji górnych dróg oddechowych; obraz otoskopowy uszu prawidłowy. Oczopląs nieobecny. Próby stroikowe: Weber – lateralizacja w stronę lewą, Rinne – UP (+), UL (+). Próba Romberga: (-). Nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie czynności nerwu VII.

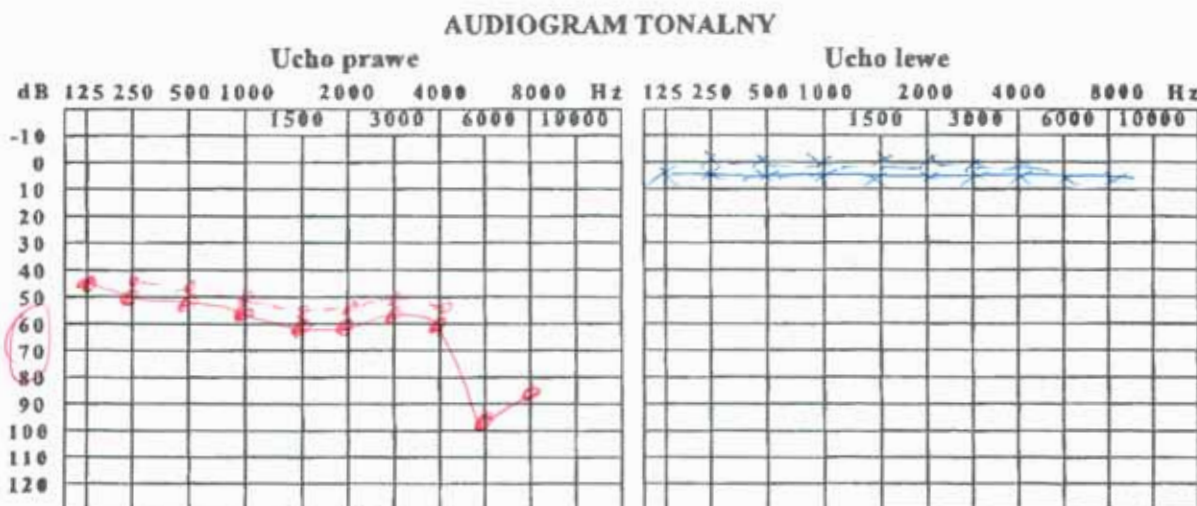
W badaniach podstawowych i biochemicznych krwi – bez odchyłeń, układ krzepnięcia prawidłowy, parametry za-palne niepodwyższone.

Po przeprowadzeniu podstawowej diagnostyki audiologicznej: audiometria tonalna (Ryc. 1) i impedancyjnej, włączono leczenie farmakologiczne: Prednizon 60 mg na dobę p.o, Piracetam 16 g na dobę i.v, Vinpocetinum 20 mg na dobę i.v.

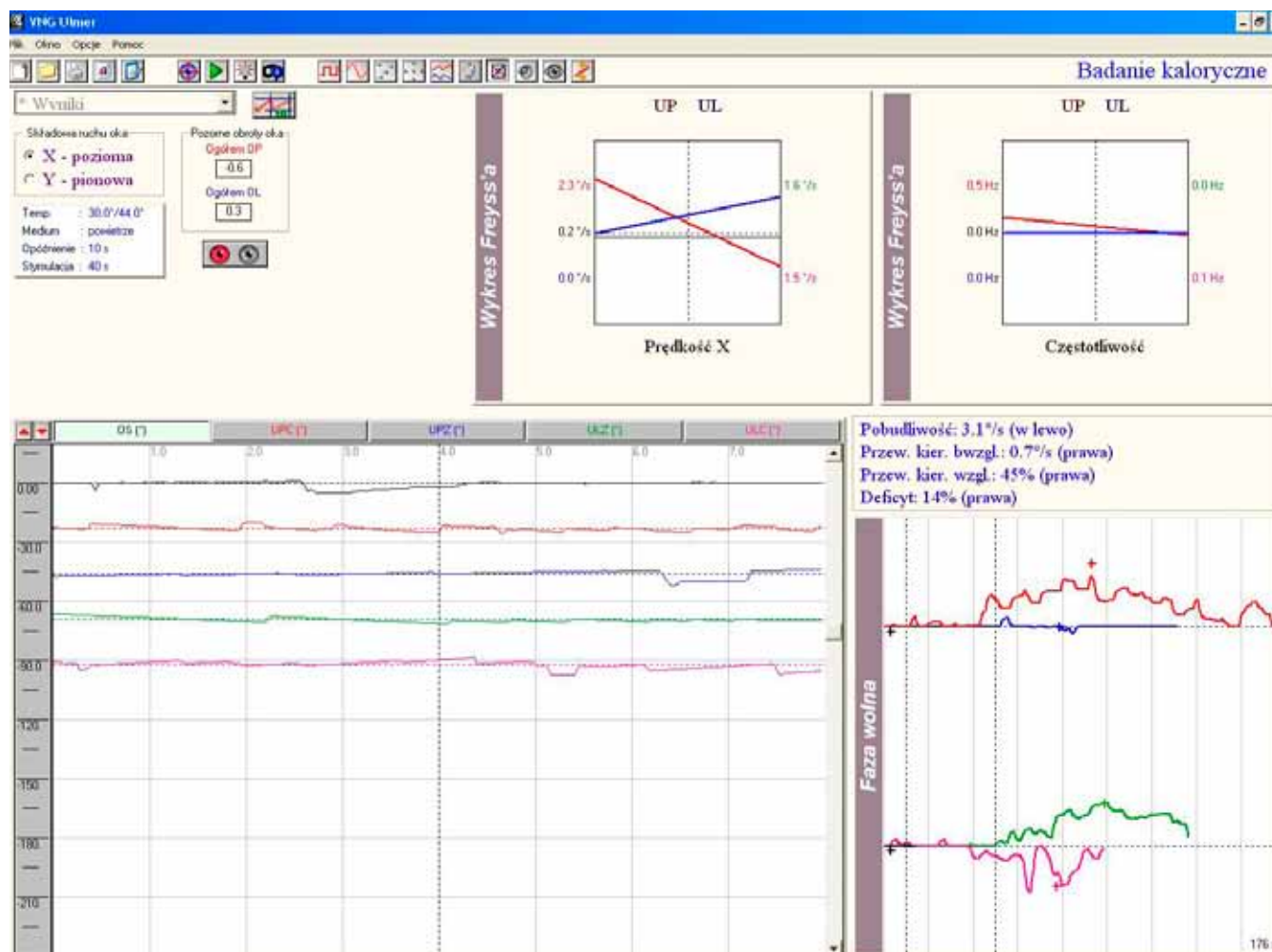
W 2. dobie hospitalizacji chory ponownie zgłosił wystąpienie zawrotów głowy. Dolegliwości te jednak nie miały charakteru epizodu z dnia poprzedniego – przybrały raczej charakter nieukładowy i trwały przez kilka godzin. Tym niemniej wykonano zapis VNG, w którym stwierdzono: oczopląs samoistny II stopnia w lewo o amplitudzie od 2,1 do 2,30/s. Nie był on zauważalny w obserwacji bezpośredniej bez zniesienia fiksacji wzroku. Stan słuchu nie uległ zmianie.

W 3. dobie leczenia uzupełniono diagnostykę o pełne badanie VNG, którego wyniki przedstawiały się następująco: oczopląs samoistny – nieobecny, oczopląs położeńiowy; pozycja siedząca – nieobecny, pozycja na plecach – nieobecny, głowa skrzycona w prawo – pojedyncze fale kwadratowe, głowa skrzycona w lewo – pojedyncze fale kwadratowe, na prawym boku – nieobecny, na lewym boku – nieobecny, pozycja Rosego – pojedyncze fale kwadratowe; test kaloryczny – pobudliwość: 3,10/s (ucho lewe), przewaga kierunkowa bezwzględna – 0,70/s (strona prawa), przewaga kierunkowa względna – 45% (strona prawa), deficyt jednostronny – 14% ucho lewe (Ryc. 2).

Ryc. 1. Wynik badania audiometrycznego tonalnego progowego przed leczeniem.



Ryc. 2. Wynik testu kalorycznego wg Fitzgeralda-Hallpike'a.



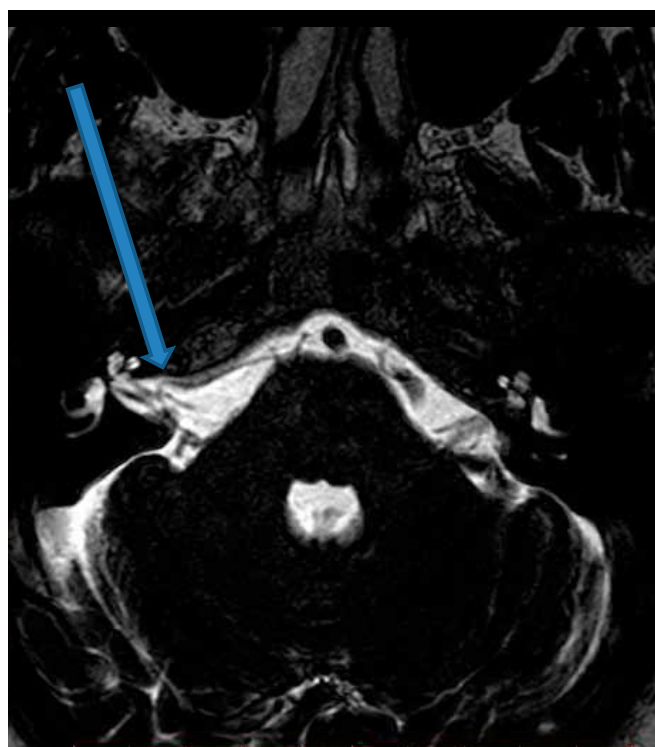
Wykonano również RTG odcinka szyjnego kręgosłupa z badaniem czynnościowym, które nie uwidoczniło zmian w obrębie struktur kostnych ani ograniczenia ruchomości.

W 4. dobie leczenia wykonano kontrolne badanie audiometrii tonalnej progowej, w której stwierdzono pogłębienie niedosłuchu w stosunku do badania wyjściowego oraz całkowity brak rozumienia mowy dla ucha z niedosłuchem.

Należy przy tym nadmienić, iż w subiektywnej ocenie chorego stan słuchu nie uległ zmianie w stosunku do dnia przyjęcia. W związku z powyższym odbyła się konsultacja neurologiczna oraz zlecono wykonanie MR kątów mostowo-mózdkowych. Badanie neurologiczne poza niedosłuchem prawostronnym nie odbiegało od normy. W badaniu MR z kontrastem uwidoczniło obustronnie pętle naczyniowe położone w bezpośrednim sąsiedztwie nerwów VII i VIII będące gałęziami tętnicy mózdkowej przedniej dolnej mogące spełniać kryterium konfliktu naczyniowo-nerwowego (Ryc. 3).

Po 8. dniach prowadzonego leczenia farmakologicznego nie uzyskano poprawy słuchu i chory został skierowany na leczenie hiperbarią tlenową. Brak jest wiedzy na temat dalszego przebiegu choroby ze względu na niezgło-

Ryc. 3. Badanie MR głowy z widocznym konfliktem naczyniowo-nerwowym po stronie prawej.



szenie się pacjenta na kontrolne badania po zakończeniu leczenia tlenem hiperbarycznym.

### Podsumowanie

Nagła głuchota czuciowo-nerwowa w ok. 90% przypadków jest chorobą idiopatyczną, której przyczyna pozostaje nieznana w świetle przeprowadzonej diagnostyki. W pozostałych przypadkach można z dużym prawdopodobieństwem wskazać przyczynę wyjściową jej wystąpienia. Jedną z nich może być konflikt naczyniowo-nerwowy. Termin ten po raz pierwszy wprowadził do piśmiennictwa Jannetta i wsp. w 1984 r. [7]. Patofizjologia powstawania objawów na tle konfliktu naczyniowo-nerwowego zakłada bezpośredni ucisk przez naczynie na akson nerwu, w wyniku czego dochodzi do zniszczenia jego osłonki mielinowej, a w konsekwencji do uszkodzenia samego nerwu z powstaniem patologicznego, ektopowego pobudzenia i objawów klinicznych [8].

Manifestacja kliniczna przybiera postać zespołu różnych objawów, w skład którego mogą wchodzić: zawroty głowy, zaburzenia równowagi, niedosłuch, szumy uszne. Objawy te są niestałe, mają różne nasilenie i fluktuacyjny przebieg, co może pozorować inne jednostki chorobowe i utrudniać postawienie właściwego rozpoznania [9]. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić guzy kąta mostowo-mózdkowego, stwardnienie rozsiane, chorobę Ménière'a czy przetokę przychłonkową.

W leczeniu pacjenta dotkniętego objawowym konfliktem naczyniowo-nerwowym można zastosować leczenie farmakologiczne w postaci preparatów zawierających betahistynę, leki poprawiające ukrwienie, nootropowe, sterydoterapię, witaminy z grupy B, tlenoterapię oraz leki przeciwwymiotne, a także karbamazepinę, nie ma jednak gwarancji skuteczności takiego leczenia.

Jedynym leczeniem przyczynowym konfliktu naczyniowo-nerwowego nerwu VIII jest mikrochirurgiczna dekompresja nerwu, po której ustąpienie dolegliwości pozwala potwierdzić naczyniowe tło obserwowanych objawów [10].

Podsumowując, konflikt naczyniowo-nerwowy nie jest najczęstszą przyczyną występowania niedosłuchu, zawrotów głowy czy szumów usznych i może występować u osób zdrowych bez objawów chorobowych [11]. Tym niemniej należy o nim pamiętać w trakcie diagnostyki pacjenta, którego objawy nie są charakterystyczne a diagnostyka audiologiczna i otoneurologiczna nie dała jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o tło zgłaszanych dolegliwości.

### Piśmiennictwo

1. Chisolm T. H, Johnson C. E, Danhauer J. L, et al. A systematic review of health-related quality of life and hearing aids: final report of the American Academy of Audiology Task Force on the Health-Related Quality of Life Benefits of Amplification in Adults, *J Am Acad Audiol*, 2007; 18: 151-83
2. Skarżyński H, Kosmos. Problemy nauk biologicznych. Wybrane zagadnienie dotyczące utraty słuchu i leczenia najczęstszych jego uszkodzeń, 1998; 47: 375-82

3. Wilson W. R, Gulya A. J, Sudden sensorineural hearing loss. W: Cummings C W. (red.), *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Mosby, St. Louis, Baltimore, 1993; 3103-12
4. Śliwińska-Kowalska M, Narożny W, Sekula A, Pawlak-Osińska K, Morawski K, Kot J, Kantor I, Karaszewski B, Konopka W, Nagły niedosłuch czuciowo-nerwowy – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Audiologicznego i Foniatrycznego dotyczące zaleceń diagnostycznych i terapeutycznych, *Otorynolaryngologia*, 2015; 14 (2): 65-73
5. Fetterman B. L, Saunders J. E, Luxford W. M, Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss, *Am J Otol*, 1996; 17: 529-36
6. Narożny W, Nagła głuchota – stan naglący nie tylko dla otolaryngologa, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2007; 1 (1): 17-24
7. Jannetta P. J, Moller M. B, Moller A.R, Disabling positional vertigo, *New Engl J Med*, 1984; 310: 1700-05
8. Gierek T. Konflikt naczyniowo-nerwowy, (W:) *Audiologia kliniczna*, Śliwińska-Kowalska M (red.), Mediton, Łódź, 2005; 319-21
9. Kantor I, Bień D, Usowski J, Jurkiewicz D, Skrobowska E, Warczyńska A, Sielużycka J, Konflikt naczyniowo-nerwowy nerwu przedsionkowo-ślimakowego jako ewentualna przyczyna zaburzeń słuchu i równowagi u chorych leczonych w Klinice Otolaryngologii CSK MON WIM w latach 2000-2008, *Lek Wojsk* 2009; 87 (4): 211-15
10. Badełek-Izdebska M, Zawadzka-Głós L. Konflikt naczyniowo-nerwowy jako możliwa przyczyna zawrotów głowy i niedosłuchu u młodzieży – opis przypadku, *Otorynolaryngologia*, 2015; 14 (4): 235-9
11. Kress B, Schindler M, Rasche D, et al. Trigeminal neuralgia: how often are trigeminal nerve-vessel contacts found by MRI in normal volunteers, *Rofo*, 2006; 178: 313-9



## SELECTIVE EMBOLIZATION OF THYROID ARTERIES AS AN ALTERNATIVE TREATMENT OF AMIODARONE - INDUCED HYPERTHYROIDISM



Dorota Anna Brodowska-Kania<sup>1</sup>, Jerzy Narloch<sup>2</sup>, Piotr Piasecki<sup>2</sup>, Marek Saracyn<sup>1</sup>, Grzegorz Kamiński<sup>1</sup>

1. *Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej CSK MON WIM, Poland*
2. *Zakład Radiologii Interwencyjnej CSK MON WIM, Poland*

**Abstract:** Background: A selective embolization of thyroid arteries (SETA) is a rarely performed procedure. Although 35 years have passed since the first description of the SETA application, only about 150-200 procedures have been published so far.

Case presentation: We present the case of a patient successfully treated for amiodarone-induced hyperthyroidism using the SETA method. Patient had a history of paroxysmal atrial fibrillation (PAF), diagnosed three years earlier, treated with an anticoagulant – rivaroxaban. During 35 months, amiodarone was used as a method for treating the PAF. During the treatment, the patient developed hyperthyroidism. The patient was treated with thiamazole, propranolol and sodium perchlorate. After obtaining euthyrosis, SETA was performed. The patient underwent selective embolization of the left superior and right inferior thyroid arteries with a sclerosing agent – polyvinyl alcohol with good clinical effect. A thyrostatics agents were discontinued.

Conclusions: This case demonstrates difficulties in differential diagnosis of the type of amiodarone-induced hyperthyroidism. Normal ultrasound image of the thyroid gland and absence of antithyroid antibodies suggests type II of amiodarone-induced hyperthyroidism. While, a good, fast response to thyrostatics – type I. It seems, therefore that the diagnosis of the mixed type of amiodarone-induced hyperthyroidism is justified. Further research are also required to assess the safety and efficacy of SETA in amiodarone-induced hyperthyroidism in larger groups of patients.

**Key words:** embolization, hyperthyroidism, amiodaron, thyroid arteries, sodium perchlorate.osis.

DOI 10.53301/lw/147086

Received: 2021-11-15

Accepted: 2022-03-03

**Corresponding author:**

Dorota Anna Brodowska-Kania  
Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, CSK MON WIM  
e-mail: dbrodowska-kania@wim.mil.pl

### Introduction

Selective embolization of thyroid arteries (SETA) is a rarely performed procedure. Although 35 years have passed since the first description of the SETA application, only about 150-200 procedures have been published so far [1, 2]. This is most likely due to the availability of traditional forms of thyroid disease treatment options: pharmacotherapy, radioactive iodine treatment (RIT) and surgery. Each of the above methods has its limitations and is not always acceptable by both the patient and the physician. It seems that treatment of amiodarone-induced hyperthyroidism may be a special indication for the use of SETA. Pharmacological treatment with thyrostatics is associated with the possibility of allergic reactions, liver and bone marrow injury and secondary agranulocytosis and thrombocytopenia. Administration of RIT is not useful due to blockade of iodine uptake by long-term use of amiodarone. Surgical treatment may be particularly dangerous due to frequent comorbid cardiac arrhythmias, exacerbation of heart failure, and the possibility of bleeding complications [3, 4]. We present the case of a patient successfully treated for amiodarone-induced hyperthyroidism with the use of the SETA method.

### Case report

Fifty-nine years old patient has been under the care of the Department of Endocrinology and Isotope Therapy of the Military Medical Institute for 3 months. The patient was referred due to hyperthyroidism non-reactive to a thyrostatic treatment with thiamazole. Patient had a history of paroxysmal atrial fibrillation (PAF), diagnosed three years earlier, treated with an anticoagulant – rivaroxaban. In addition, the patient had also a history of benign prostatic hypertrophy and degenerative spine disease. Amiodarone had been used for 36 months as a method for treating the PAF. Subsequently, the drug was discontinued due to poor tolerance of physical effort, increased palpitations, hand tremors and symptoms of NYHA class II heart failure. In the ECHO exam, moderate enlargement of the left atrial area (LAA) – 26 cm<sup>2</sup>, borderline size of the right atrium and right ventricle was found. In addition, borderline thickness of left ventricular muscle was described, without segmental contractility disturbances, with left ventricular ejection fraction (LVEF) of 63%. Heart valves were without abnormalities. Chest X-ray was normal. Ultrasound examination revealed a non-enlarged, normal, echogenically homogeneous thyroid, with right lobe dimensions: 18x25x48 mm, left

lobe 20x21x51 mm, with normal vascular flow in the entire gland. A single, isoechogenic, solid-cystic focal lesion of 7x7 mm, with a peripheral type of vascularization, was visualized in the superior pole of the right lobe. No abnormalities were found in the regional cervical lymph nodes. In the additional tests, thyrotropin (thyroid stimulating hormone – TSH) concentration was <0.005 uIU/ml (0.27–4.2 uIU/ml), free triiodothyronine (FT3) – 8.14 pmol/l (3.2–6.9 pmol/l), free thyroxine (FT4) 54.83 pmol/l (12–22 pmol/l). Neither the TSH receptor antibodies TRAb, thyroglobulin, nor thyreoperoxidase antibodies were found. Due to confirmed thyrotoxicosis, thiamazole was increased to 60 mg/day, beta-blocker – propranolol 240mg/day and sodium perchlorate in a dose of 4x10 drops, as an equivalent of 800–1000 mg sodium perchlorate per day, were started. Additional tests were performed after 7 days. No abnormalities were found in the peripheral blood morphology. There was an improvement in free hormone concentrations: FT4 decreased to 37.08 pmol/l, FT3 to 5.51 pmol/l. After 14 days of treatment, a significant further reduction of FT4 to 32.12 pmol/l, and FT3 to 4.28 pmol/l was achieved with the accompanying improvement in well-being, resolution of palpitations and improvement of physical performance. After 3 weeks of treatment, further improvement, in FT4 concentrations to 26.07 pmol/l, was observed. The patient was qualified for selective embolization of the thyroid arteries due to the possibility of only short-term use of sodium perchlorate, up to a maximum of 4 weeks. Initial selective arteriography of the superior and inferior thyroid arteries was performed from the incision of the right femoral artery, using the Seldinger method, under local anesthesia (1% procaine). The examination revealed narrow arteries: inferior left and superior right thyroid arteries. The decision about the extent of the embolization procedure was made based on the angiographic and clinical data. The patient underwent selective embolization of the left superior and right inferior thyroid arteries with a sclerosing agent – polyvinyl alcohol (PVA) (Figure 1A, 1B and 2A, 2B). The procedure was carried out without complications.

In the next days of follow up, the patient did not report any symptoms. There was no pain in the neck area. Laboratory tests showed a temporary reduction in total calcium concentration to a minimum value of 8.3 mg/dl (8.6–10.2 mg/dl), with no typical symptoms of tetany. In laboratory tests further reduction of FT3 to 2.8 pmol/l and FT4 to 22.76 pmol/l was found 3 days after SETA. The patient was discharged from the Endocrinology and Isotope Therapy Department on the fourth day after the procedure, in good clinical condition, with the recommended use of thiamazole in a dose of 20 mg/day and propranolol 4x120 mg. Four weeks after SETA, clinical euthyreosis was found with TSH concentration of 1.56 uIU/ml, FT3 – 2.36 pmol/l, FT4 – 16.25 pmol/l. Thiamazole dose was gradually reduced, and after 4 weeks the medication was discontinued. After achieving euthyreosis, electrical cardioversion was performed, which proved to be ineffective. After 3 weeks of electrical cardioversion, atrial fibrillation recurred.

## Discussion

The presented clinical case requires a detailed discussion. Diagnosis of the disease and determination of the

cause of hyperthyroidism raise doubts. Long-term history of amiodarone treatment makes it easier to diagnose amiodarone-induced hyperthyroidism. However, it is difficult to differentiate between type I and II of the disease, which have completely different pathogenesis and treatment options [5].

Normal ultrasound picture of the thyroid gland – no nodular goiter with non-increased vascular flow, and the absence of antithyroid antibodies suggest the diagnosis of type II amiodarone-induced hyperthyroidism. This is mostly a self-limiting disease, responding to glucocorticosteroid treatment. It is believed that it is possible to distinguish the type of amiodarone-induced hyperthyroidism on the basis of color flow Doppler sonography (CFDS) even in 80% of cases [6]. The CFDS method is effective, especially if the tests are performed sequentially, but it is not useful in case of earlier application of thyrostatic drugs, what happened in the case discussed. Here, normal CFDS has made differential diagnosis difficult. Discontinuation of amiodarone did not inhibit thyrotoxicosis, but on the contrary, exacerbated the course of the disease. The patient was admitted with symptoms of heart failure, with atrial fibrillation, fast ventricular rate of 160/min, lack of clinical response to thyrostatic and beta-blocker therapy in full doses. Prednisone was not started due to concerns about the possible side effects of glucocorticosteroids (GSK), especially the increase in the volume of body fluids and its implications. In addition, according to available literature, the efficacy of oral glucocorticosteroids at FT4 concentrations exceeding 50 pmol/l is limited [7, 8]. Sodium perchlorate (Irenat®) treatment, at a dose of 1000 mg/day was included for the rapid control of hyperthyroidism symptoms. Sodium perchlorate competitively inhibits the sodium-iodide symporter, thereby blocking the iodine uptake system by thyroid follicular cells. In addition, it inhibits thyroid peroxidase, thereby reducing the incorporation of iodine into organic compounds. An additional effect of sodium perchlorate is the elimination of a follicular iodine pool not bound to thyroglobulin from the cell, and blockage of reutilization of iodine released from thyroid hormones; as a result, renal iodine excretion increases [9]. The drug after oral administration binds to albumin, it is not metabolized, and is excreted in an unchanged form by the kidneys. Sodium perchlorate is active very quickly and for a short time period. The effect of sodium-iodide symporter inhibition lasts up to several hours and even shorter in case of concurrent hyperthyroidism. The administration of sodium perchlorate with thiamazole enhances clinical effects, which was used in this case. The application of sodium perchlorate resulted in a relatively rapid achievement of euthyreosis. This drug, however, should not be used for more than 4 weeks. Its toxicity increases, especially to the bone marrow (significant risk of agranulocytosis) and to the kidneys [9, 10].

That good response to the treatment with thyrostatic medications on the contrary suggests the diagnosis of type I amiodarone-induced hyperthyroidism. Not standard plasmapheresis may be considered in the absence of response to thyrostatic drugs in order to achieve rapid euthyreosis [13]. After achieving euthyreosis, a method has been sought that would stabilize the clinical effect. Surgical treatment was postponed because of prophylactic treatment with new oral anticoagulant (NOAC) – ri-



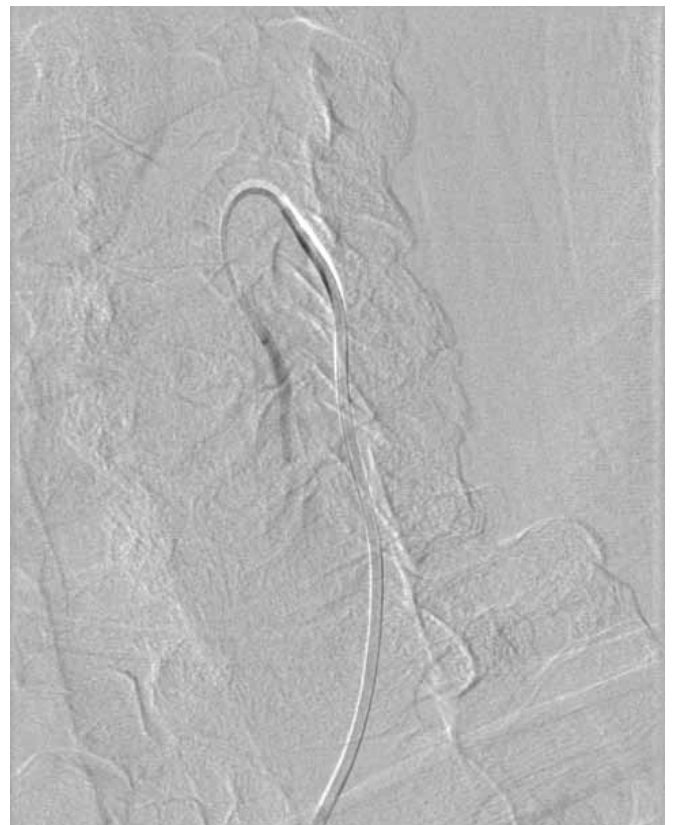
**Figure 1A.** Selective arteriography the superior right thyroid artery before effective embolization with PVA.



**Figure 1B.** Selective arteriography the superior right thyroid artery after effective embolization with PVA.



**Figure 2A:** Selective arteriography the inferior left thyroid artery before effective embolization with PVA.



**Figure 2B:** Selective arteriography the inferior left thyroid artery after effective embolization with PVA.

varoxaban, high risk of hemorrhagic complications, and lack of patient's consent for proposed thyroidectomy [11, 12].

Thus, it was decided to perform SETA. Procedures of embolization of the thyroid arteries have already been described already in 1984. The first treatments concerned patients with parathyroid glands who were disqualified from surgery due to difficulties in surgical access [13]. Procedures of embolization of the thyroid arteries can be effectively performed as a rescue treatment after iatrogenic damage of thyroid vessels. Successful own experience of the Endocrinology and Isotope Therapy Department, as well as the available results of clinical trials, prompted to qualify the patient for embolization of the thyroid arteries. Since 2004, about 30 SETA procedures have been performed at the Department of Endocrinology and Isotope Therapy of the Military Institute of Medicine. In the years 2004-2005, we conducted the clinical trial that assessed SETA effectiveness. Fifteen patients were included in the study, among which one patient suffered from amiodarone-induced hyperthyroidism. In 67% of cases, two of the four thyroid vessels were embolized, most often the inferior right and left thyroid artery. After 12 weeks, euthyroidism was obtained in 75%. Only 3 patients required substitution treatment with L-thyroxine [14]. Adverse events were rare. Most often it was a slight pain in the neck area and a temporary decrease in the total calcium blood concentration without clinical symptoms [15]. Similar results were obtained by other groups [16]. The patient discussed was qualified for SETA on the basis of promising examination results. The procedure turned out to be effective, safe and minimally invasive.

To summarize, the presented case demonstrates difficulties in differential diagnosis of the type of amiodarone-induced hyperthyroidism. Normal ultrasound image of the thyroid gland and absence of antithyroid antibodies suggests type II of amiodarone-induced hyperthyroidism. While a good, fast response to thyrostatics – type I. It seems therefore that, the diagnosis of the mixed type of amiodarone-induced hyperthyroidism is justified. Further research are also required to assess the safety and efficacy of SETA in larger groups of patients with amiodarone-induced hyperthyroidism in larger groups.

## References

1. Günther R, Beyer J, Hesch H, et al. Percutaneous transcatheter ablation of parathyroid gland tumors by alcohol injection and contrast media infusion, *Rofo*. 1984; 140 (1): 27-30, doi: 10.1055/s-2008-1052914
2. Iozaki T, Kiba T, Numata K, et al. Medullary thyroid carcinoma with multiple hepatic metastases: treatment with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection, *Intern Med*, 1999; 38 (1): 17-21, doi: 10.2169/internalmedicine.38.17
3. Ross D. S, Burch H. B, Cooper D. S, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis, *Thyroid*, 2016; 26 (10): 1343-1421, doi: 10.1089/thy.2016.0229
4. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management

- of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction, *Eur Thyroid J*, 2018; 7 (2): 55-66, doi: 10.1159/000486957.
5. Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, et al. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol*, 2015; 66 (2): 176-86, doi: 10.5603/EP.2015.0025
6. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis, *J Endocrinol Invest*, 2003; 26 (7): 635, doi: 10.1007/BF03347021
7. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, et al. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88 (5): 1999, doi: 10.1210/jc.2002-021874
8. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations, *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92 (2): 556, doi: 10.1210/jc.2006-2059
9. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole, *J Endocrinol Invest*, 1986; 9 (3): 201, doi: 10.1007/BF03348098
10. Eskes S. A, Ender E, Fliers E, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial, *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97 (2): 499-506, doi: 10.1210/jc.2011-2390
11. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction, *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97 (10): 3515, doi: 10.1210/jc.2012-1797
12. Houghton S. G, Farley D. R, Brennan M. D, et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience, *World J Surg*, 2004; 28 (11): 1083, doi: 10.1007/s00268-004-7599-6
13. Tonnelier A, de Filette J, De Becker A, et al. Successful Pretreatment Using Plasma Exchange before Thyroidectomy in a Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis, *Eur Thyroid J*, 2017; 6 (2): 108-112, doi: 10.1159/000453578
14. Brzozowski K, Piasecki P, Zięcina P, et al. Partial thyroid arterial embolization for the treatment of hyperthyroidism, *Eur J Radiol*. 2012; 81 (6):1192-6, doi: 10.1016/j.ejrad.2011.03.071
15. Kaminski G, Jaroszek A, Zybek A, et al. The calcium-phosphate balance, modulation of thyroid autoimmune processes and other adverse effects connected with thyroid arterial embolization. *Endocrine*, 2014; 46 (2): 292-9, doi: 10.1007/s12020-013-0072-2
16. Xiao H, Zhuang W, Wang S, et al. Arterial embolization: a novel approach to thyroid ablative therapy for Graves' disease, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87 (8): 3583-9, doi: 10.1210/jcem.87.8.8723





## ROPIEŃ MÓZGU WYWOŁANY PRZEZ NOCARDIA ABSCESSUS

Brain abscess caused by  
*Nocardia abscessus*



Zuzanna Trzeźniewska-Ofiara<sup>1</sup>, Katarzyna Sikora<sup>2</sup>, Anna Żyła<sup>1</sup>, Brygida Beck<sup>1</sup>, Mariola Mendrycka<sup>3</sup>, Agnieszka Woźniak-Kosek<sup>4</sup>

1. Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny Sp. z o.o., Polska
2. Zakład Patomorfologii Klinicznej, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny Sp. z o.o., Polska
3. Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego, Polska
4. Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej CSK MON WIM, Polska

Zuzanna Trzeźniewska-Ofiara –  0000-0002-8842-0346

Agnieszka Woźniak-Kosek –  0000-0002-8425-335X

Mariola Mendrycka –  0000-0002-8425-335X

**Streszczenie:** Bakterie z rodzaju *Nocardia* zaliczane są do tlenowych promieniowców wywołujących poważne infekcje ludzi oraz zwierząt. Występuje ponad 30 gatunków chorobotwórczych dla człowieka. Najczęściej izolowane szczepy, m.in.: *N. nova complex*, *N. abscessus*, *N. transvalensis complex*, *N. farcinica*, *N. asteroidestyp VI (N. cyriacigeorgica)* i *N. brasiliensis*, są odpowiedzialne za wiele różnych chorób począwszy od postaci skórnej, poprzez płucną oraz wielonarządową. Sporadycznie mogą powodować także ropień mózgu, zwłaszcza u osób w immunosupresji. Grupą najbardziej podatną na zachorowania są pacjenci z obniżoną odpornością. Właściwa identyfikacja bakterii z rodzaju *Nocardia* jest trudna. Niezbędne jest wykorzystanie metod biologii molekularnej, gdyż nowe gatunki niekiedy nie wykazują żadnych różnic fenotypowych między sobą. Prawidłowa identyfikacja jest konieczna do wdrożenia właściwej antybiotykoterapii.

**Abstract:** *Nocardia* bacteria are aerobic actinomycetes causing severe infections of humans and animals. There are more than 30 species pathogenic for humans. The most frequently isolated strains include: *N. nova complex*, *N. abscessus*, *N. transvalensis complex*, *N. farcinica*, *N. asteroidestyp VI (N. cyriacigeorgica)*, and *N. brasiliensis*, are responsible for a wide variety of diseases ranging from cutaneous to pulmonary and multi-organ forms. Occasionally, they can cause also brain abscess especially in immunosuppressed individuals. Immunocompromised patients are the most susceptible group. Proper identification of *Nocardia* bacteria is difficult. It is necessary to use molecular biology methods because new species sometimes do not show any phenotypic differences among themselves. Correct identification is necessary for the implementation of appropriate antibiotic therapy.

**Słowa kluczowe:** promieniowce, ropień mózgu, *Nocardia*, nokardioza.

**Key words:** actinomycetes, brain abscess, nocardiosis, *Nocardia*.

DOI 10.53301/lw/149958

Praca wpłynęła do Redakcji: 08.05.2022

Zaakceptowano do druku: 10.05.2022

**Autor do korespondencji:**

Agnieszka Woźniak-Kosek

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej CSK MON WIM

e-mail: awozniak-kosek@wim.mil.pl

tel.: 665707525

### Wstęp

Bakterie z rodzaju *Nocardia* wywołują chorobę zwaną nokardiozą. Najczęściej do zakażeń dochodzi u bydła, psów oraz ryb. W przypadku ludzi dotyczą one osób z różnego rodzaju zaburzeniami odporności, a zakażenia mogą mieć jedną z trzech postaci: skórą, płucną bądź rozsianą, wielonarządową [1, 2]. Choroba obejmująca układ oddechowy jest najczęściej wynikiem wdychania powietrza z patogenami, przez co dochodzi do kolonizacji w drogach oddechowych. Pierwotna nokardioza skórna może być skutkiem zakażenia po uszkodzeniu skóry i tkanek podskórnych [3, 4, 5].

W 1888 r. został wyizolowany Gram-dodatni organizm o nitkowatej strukturze przez lekarza weterynarii Edmonda Nocard. Materiał pobrano od chorych na nosaciznę zwierząt ze zmienionych chorobowo węzłów chłonnych. Wyhodowano wówczas drobnoustrój, który zyskał nazwę *Streptothrix farcinica*. W 1889 r. opisano ten sam mikroorganizm, nadając mu nazwę *Nocardia farcinica*, a twórcą tego był Trevisan. Rok później wyhodowany drobnoustrój przez Eppingera nazwano jako *Cladotrix asteroides*. Materiał do badań pochodził od pracowników huty szkła cierpiących na chorobę płuc, dodatkowo skomplikowaną ropniem mózgu. Po sześciu latach zmieniono jego nazwę na *Nocardia asteroides*. Pierwszy przypadek

nokardiozy, zakończony sukcesem terapeutycznym, opisano w 1940 r. Zastosowano wówczas leki przeciwbakteryjne z grupy sulfonamidów [3, 4, 6, 7].

*Nocardia* należą do drobnoustrojów tlenowych, katalazododatnich, mezofilnych, tworzących rozgałęzione struktury, zarówno w hodowli, jak i w tkankach gospodarza. Barwią się Gram-dodatnio, uwidaczniając swoją delikatną, nitkowatą strukturę w preparacie mikroskopowym [1, 2]. Przypominają strzępki tworzone przez grzyby pleśniowe lub bakterie z rodzaju *Actinomyces spp.* [12, 13, 14]. Występują także formy nie barwiące się metodą Grama [8, 9, 10]. Większość izolatów *Nocardia* wybarwia się słabo i czasem przypominają struktury Gram-ujemne. Mogą mieć charakterystyczne Gram-dodatnie „ziarnistości” znajdujące się wewnątrz komórek. Spowodowane jest to podobieństwem budowy do ściany komórkowej prątków [8], która zawiera kwas 10-metylo-stearynowy (kwas tuberkulostearynowy), kwasy mykolowe, kwas mezo-diaminopimelowy, galaktozę i arabinozę. Stąd też *Nocardia* wykazuje cechy słabej kwasoodporności [2, 11, 12]. Mogą one tworzyć struktury powietrzne lub wrastać w podłoże bakteriologiczne. Ulegają samoistnej lub mechanicznej fragmentacji. Ich optymalna temperatura do wzrostu wynosi 30-37°C. *Nocardia* rośnie na większości pożywk bakteriologicznych w obecności 5-10% dwutlenku węgla [12, 15]. W przypadku podejrzenia infekcji wywołanej przez ten drobnoustrój, wskazane jest prowadzenie diagnostyki z zastosowaniem podłoży wybiórczych [16]. Zbyt wczesne przerwanie hodowli może spowodować niewykrycie bakterii z rodzaju *Nocardia*. Typowe kolonie *Nocardia species* są kredowo-białe, przez żółte, różowe do pomarańczowych. Wytwarzają one charakterystyczny zapach, przypominający stęchliznę [15].

Wykazano, że gatunki *Nocardia* to organizmy fakultatywne, działające wewnątrz makrofagów, gdzie za pomocą czynnika wiążącego hamują fuzję endosomu z lizosomem. Neutralizują kwaśne pH lizosomu oraz unikają bakteriobójczej aktywności enzymu fosfatazy poprzez jego rozłożenie i wykorzystanie jako źródła węgla. Głównym czynnikiem zjadliwości *Nocardia species* jest unikanie lizy na drodze fagocytozy. Komórki żerne (makrofagi, neutrofile, monocyty), wchodząc w kontakt z patogenem, doprowadzają do wybuchu tlenowego, uwalniając reaktywne formy tlenu. Natomiast bakterie z rodzaju *Nocardia*, chroniąc się przed wolnymi rodnikami, wydzielają katalazę i dysmutazę nadtlenkową. Dlatego też, dla osiągnięcia optymalnego sukcesu terapeutycznego, należy wybrać antybiotyki, który ma zdolność do wnikięcia do wnętrza komórki [11].

Klasyfikacja taksonomiczna *Nocardia species* jest wciąż nieuporządkowana i budzi wiele kontrowersji. W przeszłości bakterie z tego rodzaju grupowane były na podstawie zdolności do rozkładu węglowodanów, czy też wrażliwości na antybiotyki [3, 11]. Dopiero dzięki użyciu metod sekwencjonowania genów oraz hybrydyzacji DNA-DNA wykazano właściwe powiązania taksonomiczne [4, 11, 25]. Rodzaj *Nocardia spp.* zawiera obecnie 87 opisanych gatunków, z których ponad połowa ma znaczenie kliniczne dla człowieka [3, 23]. Wszystkie gatunki *Nocardia spp.* usystematyzowane są następująco: klasa: *Actinobacteria* (promieniowce), podklasa: *Actinobacteria-*

*dae*, rząd: *Actinomycetales*, podrząd: *Corynebacteriales*, rodzina: *Nocardiceae*, rodzaj: *Nocardia* [3, 6, 24].

Do najbardziej rozpowszechnionych gatunków należą *Nocardia asteroides complex*, w skład której wchodzi: *Nocardia asteroides*, *Nocardia nova*, *Nocardia farcinica*. Następnie *Nocardia cyriacigeorgica*, *Nocardia brasiliensi*, *Nocardia transvalensis*, *Nocardia africana*, *Nocardia kruczakiae*, *Nocardia veterana*, *Nocardia otidiscaviarum* [3, 4, 23, 25].

## Epidemiologia

Gatunki *Nocardia* to wszechobecne saprofity środowiskowe, które żyją w glebie, materii organicznej i wodzie. Są szeroko rozpowszechnione, powodując przewlekłe infekcje [2, 5, 8, 12, 14]. Nie wchodzi w skład mikroflory człowieka. Do zachorowania dochodzi najczęściej przez aspirację patogenów do układu oddechowego [15]. Poza tym może dojść do rozprzestrzenienia tego drobnoustroju poprzez jamę ustną lub przewód pokarmowy po spożyciu skażonego pokarmu, bądź też przez kontaminację rany [15]. Nie obserwuje się transmisji choroby ze zwierząt na człowieka (zoonozy). Jednakże istnieje potencjalna możliwość transmisji z człowieka na człowieka. Zachorowania obserwowane są przede wszystkim w grupach podwyższonego ryzyka, u pacjentów osłabionych, zakażonych wirusem HIV lub u osób z zaburzeniami odporności komórkowej [2, 14, 15, 17]. Do tej ostatniej grupy zaliczamy pacjentów oczekujących na przeszczepie szpiku, organów, ale także immunokompetentnych cierpiących na przewlekłe choroby, tj. rozstrzenie oskrzeli, rozedmę płuc, zapalenie oskrzeli, astmę [10, 19]. Znane są też przypadki nokardiozy u pacjentów ze sprawnie funkcjonującym układem odpornościowym [2, 15, 18, 20]. Czynniki takie jak: alkoholizm, przewlekła choroba płuc (zwłaszcza proteinoza pęcherzyków płucnych), przeszczep narządów litych, stosowanie kortykosteroidów, kolagenozy, niewydolność nerek, choroby zapalne jelit oraz choroba Whipple'a, również stanowią ryzyko wystąpienia nokardiozy [2].

Może ona mieć przebieg ostry, podostry lub przewlekły [9, 15, 18]. W postaci ostrej powstają najczęściej ogniska martwicze oraz rozwija się reakcja zapalna. W przypadku choroby przebiegającej w sposób przewlekły, dochodzi do powstania w tkankach ropni otoczonych ziarniną zapalną, które tworzą ziarniniaki [18]. Nokardioza najczęściej manifestuje się objawami ze strony układu oddechowego, chociaż może rozprzestrzeniać się do innych organów, nie tylko z płuc, ale także ze zmian skórnych [15]. Niestety z powodu niespecyficznych objawów, takich jak: zmęczenie, gorączka, dreszcze, kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, spadek masy ciała, choroba ta często pozostaje niezdiagnozowana i jest mylona z zapaleniem płuc, gruźlicą płuc, nowotworem bądź ropniem płuc [15]. Nokardioza skórna prowadzi do zapalenia tkanki łącznej (*Cellulitis*), piodermii, zapalenia naczyń limfatycznych skóry, zanokcicy oraz ropni [15, 18]. Ropień mózgu, wywołany przez *Nocardia spp.*, jest niezwykle rzadką chorobą ośrodkowego układu nerwowego, powoli rozwijającą się i przebiegającą najczęściej z gorączką i bólem głowy [19]. Jednak w większości przypadków infekcje układu nerwowego wywoływane są przez grupę *N. asteroides* (około 90%). Inne gatunki rzadko są przyczyną powstawania chorób u ludzi.

Bardzo często nocardioza zostaje nierozpoznana, albo z powodu opóźnień w wykonaniu niezbędnej diagnostyki u ciężko chorych pacjentów, albo w wyniku częściowej lub skutecznej odpowiedzi na infekcję, gdy włączona jest empiryczna terapia przeciwbakteryjna o szerokim spektrum działania. Badania *in vitro* i *in vivo*, obserwacje kliniczne, rozwój taksonomiczny wskazują, że terapia przeciwbakteryjna powinna być dostosowana do wyhodowanego gatunku *Nocardia spp.*, jej profilu lekowrażliwości oraz miejsca i rodzaju zakażenia. Infekcje wywołane przez *Nocardia spp.* muszą być także brane pod uwagę w różnicowaniu z innymi jednostkami chorobowymi ośrodkowego układu nerwowego, wywołanymi przez grzyby czy też prątki gruźlicy [2, 9].

### Opis przypadku klinicznego

Pacjent, lat 58, obciążony nadciśnieniem tętniczym, przyjęty w trybie pilnym na Oddział Neurologii Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu z powodu nasilającego się od około 2 tygodni osłabienia siły mięśniowej po lewej stronie oraz utrzymującego się od kilku miesięcy bólu kręgosłupa szyjnego. Przy przyjęciu na oddział w badaniu klinicznym niedowład połowiczny lewostronny średniego stopnia. W tomografii komputerowej głowy: obszar palczastego obrzęku w górnej części płata ciemieniowego prawej półkuli mózgu – podejrzenie zmiany rozrostowej. Podczas hospitalizacji diagnostykę neuroobrazową pogłębiono o rezonans magnetyczny,

**Tabela 1. Panel podstawowych badań laboratoryjnych 58-letniego pacjenta przyjętego na Oddział Neurologii Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu.**

Parametr	Wartość	Zakres norm referencyjnych
Aminotransferaza alani- nowa	20 U/L	0-41
Aminotransferaza aspara- ginianowa	27 U/L	0-34
Białko C-Reaktywne	2 mg/L	< 5
Potas w surowicy	4,3-4,5 mmol/L	3,5-5,1
Sód w surowicy	140-141 mmol/L	136-145
Chlorki w surowicy	105 mmol/L	98-107
Glukoza w surowicy	101-106 mg/dL	74-106
Kreatynina Jaffe w suro- wicy	1,08-0,81 mg/dL	0,70-1,20
Mocznik	21-33 mg/dL	18-55
Krwinki białe (leukocyty)	$9,60 \times 10^3 /$ uL	3,9-10,2 [10 <sup>9</sup> /L]
Krwinki czerwone (erytro- cyty)	$5,51 \times 10^6 /$ uL	4,30-5,75 [10 <sup>12</sup> g/L]
Hemoglobina	16,9 g/dL	13,5-17,2
Płytki krwi	$339 \times 10^3 /$ uL	150-370 [10 <sup>9</sup> /L]

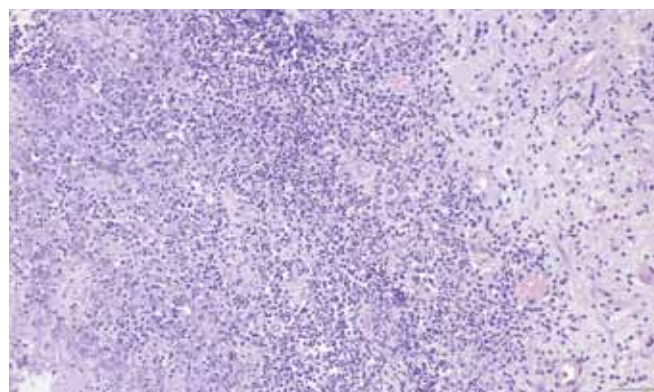
w którym uwidocznił guz o policyklicznych zarysach i wymiarach około 2,1 x 1,3 cm zlokalizowany w górnej części płata ciemieniowego prawej półkuli mózgu z rozległą strefą obrzęku w jego otoczeniu. Po dożylnym podaniu środka kontrastowego paramagnetycznego uwidocznił cechy obwodowego wzmocnienia kontrastowego. Dodatkowo wystąpiły drobne ogniska naczyniopochodne podkorowo obustronne. Pozostałe struktury mózgowia bez zmian. Układ komorowy mózgu poszerzony, cechy zaniku korowego. Panel podstawowych badań laboratoryjnych mieścił się w zakresach norm referencyjnych (Tab. 1). Analizy wykonano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu.

Rozpoznanie: guz mózgu prawego płata ciemieniowego z rozległą strefą obrzęku.

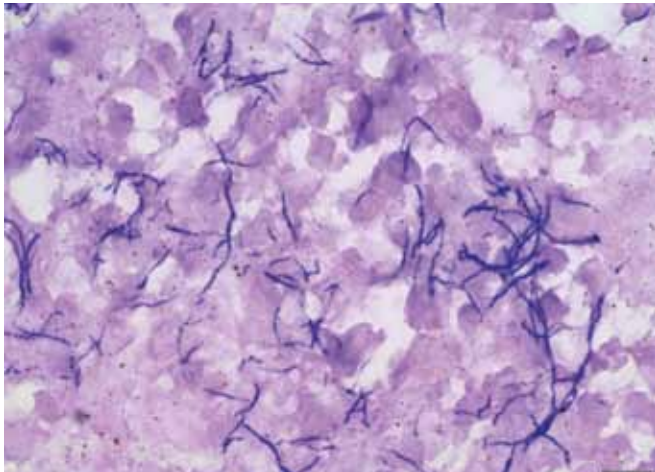
Po zapoznaniu się z wynikami badań pacjenta została podjęta decyzja o wykonaniu zabiegu operacyjnego w celu usunięcia guza. Wykonano kraniotomię ciemieniową prawostronną przyszałkową o wymiarach 5 cm x 5 cm. Na głębokości około 1 cm stwierdzono obecność torbielowatego guza wypełnionego białą-żółtą, płynną treścią. Po opróżnieniu części torbielowatej, zostały uwidocznione połyskliwe, białawe ściany guza, które następnie usunięto za pomocą pęsety guzowej. W związku z podejrzeniem zmiany rozrostowej OUN, pobrany materiał przekazano do badania histopatologicznego. Z powodu obrzęku mózgu twardej kory zsyto sytuacyjnie, wykonano plastykę opony twardej, płata kostnego nie przywrócono na miejsce. Zabieg przebiegł bez powikłań. Po kraniotomii niedowład lewostronny utrzymywał się nadal, a nawet uległ pogłębieniu.

Do badania histopatologicznego przekazano drobne fragmenty tkankowe o łącznej objętości 15 ml, które pobrano w całości do badania. W badaniu mikroskopowym w nadesłanych fragmentach mózgu stwierdzono obecność pseudotorbielowatej przestrzeni o ścianie martwiczo zmienionej, objętej intensywnym, ostrym naciekiem zapalnym, z cechami proliferacji cienkościennej naczyń i obrzękiem wokół. Ponadto występowały także bezpostaciowe masy martwicze (Ryc. 1). Utkania nowotworowe nie stwierdzono. Grzybów nie znaleziono. Obraz mikroskopowy mógł odpowiadać wczesnemu ropniowi.

**Rycina 1. Ściana ropnia mózgu. Barwienie HE, pow. 100x (opracowanie własne).**



**Rycina 2. Nitkowate, Gram dodatnie struktury bakteryjne. Barwienie Grama, pow. 1000x (opracowanie własne).**



W 5. dobie po operacji wystąpiła gorączka do 38,3°C-39,4°C. W kolejnych dwóch dniach temperatura ciała obniżona do 36,4°C. Pacjent nadal przebywał w szpitalu. Po około miesiącu od operacji w kontrolnym TK głowy widoczne było wzmocnienie kontrastowe w okolicy łoża pooperacyjnej. Obraz przemawiał za ropniem. Podczas reoperacji ponownie stwierdzono owalną, otorbioną masę ropnia mózgu. Ropień odpreparowano od tkanki glejowej i usunięto go w całości wraz z torebką. Następnie materiał przekazano do diagnostyki mikrobiologicznej.

Z posiewu wyhodowano *Nocardia abscessus* i szczep ten stanowił czynnik etiologiczny choroby. Na podstawie przeprowadzonych badań mikrobiologicznych włączono terapię celowaną. Pacjenta leczono przez 6 tygodni za pomocą Biodacyny, Biotraksonu, Linezolidu, Biseptolu, Mannitolu, Dexavenu. Po upływie 10 dni od wykonania reoperacji i usunięciu ropnia prawej półkuli mózgu w kontrolnym TK głowy zaobserwowano większe ognisko płynowe w okolicy czołowo-ciemieniowej prawej półkuli, a w jego obrębie niewielką ilość gazu. Wyraźnie słabsze było wzmocnienie kontrastowe na obrzeżach zmiany oraz niewielka strefa zmian obrzękowych w otoczeniu operowanego miejsca. Po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego powtórnie obejrzano preparaty i przygotowano dodatkowe. W głębszych warstwach mas martwiczych wykryto obecność pojedynczego skupienia nitkowatych Gram- dodatnich struktur (Ryc. 2)

Po usunięciu ropnia i zastosowaniu leczenia uzyskano niewielką poprawę ruchomości lewej kończyny dolnej. Pacjent wypisany w stanie ogólnym dobrym. Został przekazany na Oddział Rehabilitacji Neurologicznej Szpitala w Radomiu z porażeniem lewej kończyny górnej i z głębokim niedowładem kończyny dolnej.

## Dyskusja

Ropnie mózgu wywołane przez *Nocardia spp.* występują niezmiernie rzadko, stanowią 1-2% wszystkich ropni mózgu i charakteryzują się wyższą zachorowalnością i śmiertelnością niż spowodowane przez inne szczepy bakteryjne [1, 9, 19]. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez Pereira i Cortésa [34], zgłoszone wskaźniki śmier-

telności wynoszą 55%, a nawet do 90% w przypadku późnej diagnozy. Mogą być przyczyną ostrej, podostrej lub przewlekłej infekcji i dotyczą zazwyczaj osób z upośledzonym układem immunologicznym. Inni badacze, Trujillo i wsp. [26] podają, że możliwe jest zakażenie *Nocardia spp.* u wcześniej zdrowego i immunokompetentnego pacjenta, bez czynników ryzyka w wywiadzie. Przedstawiają przypadek, gdy stwierdzili u pacjenta zajęcie mięszu płucnego i skóry, co w konsekwencji doprowadziło do rozwoju ropnia w mózgu. Inny przypadek kliniczny, dotyczący rozsianych obustronnych ropni podsiatkówkowych wywołanych przez *N. beijingensis* w Australii, został opisany przez Richardsa i wsp. [27]. Zgodnie z doniesieniami Eschle-Meniconi i wsp. w latach 1967-2007 opublikowano 38 zgłoszonych przypadków endogenego zakażenia *Nocardia* gałki ocznej (EON – *Endogenous Ocular Nocardia*). Jeden z opisanych przypadków wystąpił u mężczyzny z chorobą Hodgkina, leczonego z zastosowaniem chemioterapii. Pacjent przeszedł operację witreoretinalną w celu rozpoznania i leczenia ropnia podsiatkówkowego [28].

Nokardiozy są często infekcjami oportunistycznymi u pacjentów w stanie immunosupresji [2, 19]. W większości przypadków wywoływane są przez *N. asteroides complex* i *N. brasiliensis* [9, 15]. Opisano w piśmiennictwie naukowym przypadek kliniczny pacjenta z obniżoną odpornością, leczonego z powodu toczenia rumieniowatego układowego, u którego zdiagnozowano zapalenie płuc. Następnie drobnoustrój rozprzestrzenił się z płuc do oka i mózgu, wywołując ropień podsiatkówkowy. Zakażenie spowodowane było przez *N. farcinica*, szczep oporny na trimetoprim-sulfametoksazol [29]. Według Pereira i Cortésa [34] u pacjenta z pierwotnymi ropniami mózgu, wywołanymi przez *N. farcinica*, zastosowano skuteczne leczenie dokanałowym podaniem amikacyny przez dren komorowy oprócz operacji chirurgicznej i dożylną antybiotykoterapii. W tym przypadku po rozpoczęciu leczenia dooponowego, zaobserwowano poprawę radiologiczną i kliniczną.

Najbardziej popularnym lekiem przeciwbakteryjnym stosowanym w leczeniu *Nocardia spp.* jest biseptol [1, 14, 15]. Chociaż występują też gatunki powszechnie odporne na ten antybiotyk, takie jak *N. otitidiscaviarum* [1] oraz sporadycznie niewrażliwe, takie jak *N. nova* i *N. farcinica* [14]. Alternatywę dla leczenia biseptołem stanowi amikacyna, imipenem, meropenem, ceftriakson, cefotaksym, minocyklina, tigecyklina, moksifloksacyna, lewofloksacyna, linezolid i amoksycylina z kwasem klawulanowym [2, 9, 11, 14]. Zgodnie z doniesieniami Lakosha i wsp. u 41-letniego mężczyzny z obniżoną odpornością i przewlekłą białaczką szpikową rozwinął się jednostronny ropień naczyńiówki wywołany przez *N. farcinica*. Bakterię wyizolowano z podskórnego ropnia i poddano terapii sulfonamidami. Jednak po upływie trzech tygodni od zakończenia leczenia nastąpił nawrót choroby i powstał ropień naczyńiówki z zajęciem ciała szklistego. Infekcja została opanowana po zastosowaniu tego samego leku [30].

Podstawowe lecznicze nokardiozy powinno trwać minimum 6 miesięcy, a następnie zostać wydłużone o 1 miesiąc po ustąpieniu objawów. Wśród pacjentów w immunosupresji zalecana jest terapia trwająca zawsze do ustąpienia objawów. W przypadku nokardiozy

skórnej można zastosować jeden antybiotyk. Jeżeli zaś infekcja dotyczy układu oddechowego, bądź ma postać rozsianą, to empiryczna terapia powinna obejmować terapię skojarzoną składającą się z 2-3 antybiotyków [2]. Sulfonamidy, zwłaszcza te, które dobrze penetrują do mózgu, są lekami pierwszego rzutu w leczeniu ropni OUN [3]. Ropnie wywołane przez *Nocardia spp.* często wymagają nacięcia i drenażu. Interwencja chirurgiczna jest wymagana, jeśli masa ropnia jest duża, bądź nie nastąpiła poprawa po 2 tygodniach stosowania leczenia [2]. Prognozy terapeutyczne w nocardiozie zależą od ciężkości i czasu trwania infekcji, od stanu układu immunologicznego pacjenta, czy też od narządu, który został zajęty. W przypadku zajęcia skóry lub tkanek miękkich rokowania są znacznie lepsze niż w zakażeniach płuc czy postaciach rozsianych. W większości chorych z nocardiozą skórą szybko powracają do zdrowia. Natomiast w przypadku ropni mózgu wyleczone osoby stanowią mniej niż 60% [23]. Opisany przypadek kliniczny przez George'a i wsp., dotyczy pacjenta z obniżoną odpornością, u którego zdiagnozowano zapalenie tkanki łącznej prawej ręki. Ponadto stwierdzono rozlane podskórne guzki kończyn dolnych przypominające rumień guzowaty. Materiał pobrano za pomocą biopsji z podskórnego guzka na nodze, drugą próbkę pobrano w czasie zabiegu chirurgicznego oczyszczenia rany powstałej na ręce. Wyhodowano z nich *N. asteroides*. Zakażenie leczono trimetoprimem-sulfametoksazolem z pozytywnym skutkiem terapeutycznym [31]. Inny zaś przypadek kliniczny ropnej choroby skóry na palcu serdecznym, przedstawiony w doniesieniach naukowych przez Bogaard i wsp. [32], dotyczył 46-letniego mężczyzny leczonego od ośmiu lat azatiopryną i budezonidem z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna. Wykonano drenaż chirurgiczny i zastosowano leczenie amoksycyliną i flukloksacyliną, ale choroba rozprzestrzeniła się na rękę i przedramię. Wyhodowano z rany *N. asteroides*. Uzyskano całkowite wyleczenie za pomocą kotrimoksazolu, ale dopiero po 8 miesiącach od wdrożenia terapii. Leczenie zakażenia kotrimoksazolem jest metodą z wyboru i prawie zawsze jest skuteczne w przypadku skórnej nocardiozy [32]. U 25-letniej pacjentki z porazową norkadiozą kończyn dolnych zidentyfikowano jako czynnik etiologiczny *N. brasiliensis*. Zastosowano w pierwszej fazie leczenia wlew dożylny soli sodowej flomoxefu, a następnie wprowadzono terapię doustną chlorowodorkiem minocykliny, dzięki której nastąpiło zakończenie procesu chorobowego po 9-ciu tygodniach. Podany przez Fukuda i wsp. opis choroby pacjentki z Japonii, uznano za rzadki przypadek nocardiozy typu limfatyczno-skórnego [33].

Większość gatunków bakterii można zidentyfikować za pomocą profilu biochemicznego potwierdzonego sekwencjonowaniem genów 16S rRNA i 18S rRNA. Jednakże obecnie medyczne laboratoria diagnostyczne coraz częściej stosują spektrometrię mas do identyfikacji bakterii z rodzaju *Nocardia* [4, 8]. Metoda MALDI-TOF stała się niezawodnym sposobem do szybkiej i doskonałej identyfikacji oraz klasyfikacji mikroorganizmów w oparciu o ich profil białkowy. Powstające widmo stanowi swego rodzaju „odcisk palca”, który jest charakterystyczny dla danego drobnoustroju i pozostaje niezmienny w kolejnych analizach innych przypadków klinicznych tego typu zakażenia [20, 21, 22].

## Piśmiennictwo

1. Tan C. K, Lai C. C, Lin S. H et. al. Clinical and microbiological characteristics of Nocardiosis including those caused by emerging *Nocardia species* in Taiwan, 1998–2008, *Clin Microbiol Infect*, 2010; 16: 966-972
2. Rawat D, Rajasurya V, Chakraborty RK, Sharma S. Nocardiosis. *InStatPearls [Internet]*, 2021
3. Wiciński M, Leis K, Więclewicz M. M, et al. Nocardiaspp. – charakterystyka, chorobotwórczość, leczenie, *Post Mikrobiol*, 2018; 57, 1: 68-75
4. Conville P.S, Brown-Elliott B. A, Smith T, Zelazny A. M, The complexities of *Nocardia* taxonomy and identification, *JClin Microbiol*, 2018; 56: e0 1419-17
5. Vohra P, Sharma M, Yadav A, Chaudhary U, Nocardiosis: A review of clinico-microbiological features, *Int J Life Sci Biotechnol Pharma Res*, 2013; 2: 20-29
6. Hidri N, Farina C, Szponar B, Nocardia i nocardiozy, *Pneumonol Alergol Pol*, 2001; 69, 11-12: 677-686
7. Fatahi-Bafghi M, Nocardiosis from 1888 to 2018, *Microbial Pathogenesis*, 2018; 114: 369-384
8. Wang H. K, Sheng W. H, Chen Y. C, et al. Clinical characteristics, microbiology, and outcomes for patients with lung and disseminated nocardiosis in a tertiary hospital, *J Formos Med Assoc*, 2015; 114, 8: 742-749
9. Joshua S, Babu R, Warriar A, Panikar D, Nocardia araoensis-causing brain abscess, *Asian J Neurosurg*, 2019; 14 (3): 952-956
10. Hoshino Y, Watanabe K, Iida S, et al. *Nocardia terpenica* sp. nov. isolated from Japanese patients with nocardiosis, *Int J Syst Evol Microbiol*, 2007; 57: 1456-1460
11. Murray P. R, Rosenthal K. S, Pfaller M. A, Reakcja naukowa II wydania polskiego Przondo-Mordarska A, Martirosian G, Szkaradkiewicz A, 2012, Wrocław, Wydawnictwo Edra Urban & Partner, 2018; 257-260
12. Kita J, Maciołek H, Nocardioza zwierząt, *MedWeter*, 1996; 52: 73-77
13. Lerner P. I, Nocardiosis, *Clin Infect Dis*, 1996; 22: 891-905
14. Wilson J. W, Nocardiosis: Updates and clinical overview, *Mayo Clin Proc*, 2012; 87 (4): 403-407
15. Agterof M. J, Van der Bruggen T, Tersmette M, et al. Nocardiosis: a case series and a mini review of clinical and microbiological features, *Netherlands J Med*, 2007; 65 (6): 199-202
16. Blackwell, Munksgaard, Nocardia infections, *Am J Transplant*, 2004; 4: 47-50
17. Brown-Elliott B. A, Brown J. M, Conville P. S, Wallace Jr R. J, Clinical and laboratory features of the *Nocardia spp.* based on current molecular taxonomy, *ClinMicrobiolRev*, 2006; 19, 2: 259-282
18. Katkiewicz M, Nocardioza – rzadka choroba ludzi i zwierząt. Obraz zmian histopatologicznych, *Życie Wet*, 2017; 92, 9: 675-677
19. Al Tawfiq J. A, Mayman T, Memish Z. A, *Nocardia abscessus* brain abscess in an immunocompetent host, *J Infect Public Health*, 2013; 6, 3: 158-161
20. Jaroszevska E, Misiewicz A, Wybrane molekularne metody identyfikacji mikroorganizmów w kolekcjach kultur drobnoustrojów, *Post. Nauk Techn. Przem. Rolno-Spoż.*, 2012; 67, 4: 67-74
21. Mielko K. A, Młynarz P, Biotypowanie mikroorganizmów za pomocą spektrometrii mas oraz spektrometrii NMR, *Wiad. Chem.*, 2020; 74: 1-2
22. Kandi V, Human Nocardia infections: A review of pulmonary nocardiosis. *Cureus*, 2015; 7 (8): e304

23. Wiciński M, Węclewicz M. M, Malinowski B, Żak J, Grzešek E, Grzešek G, Leis K, *Nocardia spp.* – characteristics, pathogenicity, treatment, *Post Mikrobiol*, 2019; 57, 1: 68-75
24. Stackebrandt E, Rainey F. A, Ward-Rainey N. L, Proposal for a new hierarchic classification system, *Actinobacteria classis nov*, *Int J Syst Bacteriol*, 1997; 47: 479-491
25. Wallace R. J, Brown B. A, Brown J. M, McNeil M. M, Taxonomy of *Nocardia* species, *Clin Infect Dis*, 1994; 18, 3: 476-477
26. Trujillo D. E, Ortiz S, Pérez Ó, Cortés C. A, Carrillo J. A, Multiple brain abscesses due to *Nocardia spp.* in an immunocompetent patient, *Biomédica*, 2020; 40, 1: 27-33
27. Richards A. D, Stewart C, Karthik H, Lake S. R, Bilateral subretinal abscesses: the first case of disseminated *Nocardia beijingensis* in Australia, *ClinExpOphthalmol*, 2015; 43, 9: 843-845
28. Eschle-Meniconi M. E, Guex-Crosier Y, Wolfensberger T. J, Endogenous ocular nocardiosis-an interventional case report with a review of the literature, *SurvOphthalmol*, 2011; 56, 5: 383-415
29. Dodds E. M, Ehandi L. V, Puente S. I, Kaufman S, Subretinal abscess due to *Nocardia farcinica* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole in a patient with systemic lupus erythematosus, *Ocul Immunol Inflamm*, 2006; 14, 4: 249-251
30. Lakosha H, Pavlin CJ, Lipton J, Subretinal abscess due to *Nocardia farcinica* infection, *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 2000; 20, 3: 269-274
31. George S. J, Rivera A. M, Hsu S, Disseminated cutaneous nocardiosis mimicking cellulitis and erythema nodosum, *Dermatol Online J*, 2006; 12, 7: 13-15
32. Bogaard H. J, Erkelens G. W, Faber W. R, De Vries P. J, Cutaneous nocardiosis as an opportunistic infection. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 2004; 148, 11: 533-536
33. Fukuda H, Saotome A, Usami N, Urushibata O, Mukai H, Lymphocutaneous type of nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis*: a case report and review of primary cutaneous nocardiosis caused by *N. brasiliensis* reported in Japan, *J Dermatol*, 2008; 35, 6: 346-353
34. Pereira M. R, Cortés C. A, Primary *Nocardia* brain abscesses and role of intraventricular antibiotic therapy, *Clin Neurol Neurosurg*, 2021; 208: 106-846



## PŁK DR MARX (MARKS) MIECZYŚLAW (1879-1953) – LEKARZ, STRAŻAK, SPOŁECZNIK

Płk dr Marx (Marks) Mieczysław (1879-1953)  
– doctor, firefighter, social worker



Aleksandra Rybińska-Bielecka

*Biuro Edukacji Narodowej, Instytut Pamięci Narodowej KŚZpNP Oddział w Łodzi, Polska*

**Streszczenie:** Przedmiotem publikacji jest postać wybitnego, zapomnianego lekarza płk. dr. Mieczysława Marxa (Marksa). W trakcie badań autorka starała się, jak najdokładniej odtworzyć jego życiorys, dokonując wnikliwej kwerendy w Centralnym Archiwum Wojskowym Wojskowego Biura Historycznego oraz w Państwowym Archiwum w Łodzi. Dużo cennych informacji oraz dokumentacji fotograficznej dostarczyła także sama rodzina pułkownika. W artykule zostały przedstawione losy płk. dr. Mieczysława Marxa (Marksa) od momentu jego narodzin w Brześciu nad Bugiem (29 listopada 1879 r.), poprzez okres nauki i studiów, kolejno w trakcie trwania I wojny światowej, aż po okres międzywojnia i po roku 1945. Postać płk. dr. Mieczysława Marxa (Marksa) jest ważna dla miasta Łodzi – to właśnie z nią związany był przez większość swojego życia. Pełnił ważne stanowiska wojskowe w Okręgu Korpusu nr IV w Łodzi, m.in. od 18 czerwca 1930 r. był Szefem Sanitarnym przy Okręgu Korpusu nr IV w Łodzi. Oprócz sprawowania stanowisk medycznych i wojskowych związany był także ze strażą pożarną. Od stycznia 1936 r. był komendantem Ochotniczej Straży Pożarnej w Łodzi. Jego losy w okresie II wojny światowej są słabiej znane, jednak wiadomo, że przebywał w Warszawie i w czasie Powstania Warszawskiego opiekował się rannymi i chorymi w szpitalu w Milanówku. W październiku 1944 r. przeniósł się do Radomia. Po wojnie powrócił do Łodzi.

**Abstract:** The subject of the publication is the figure of an outstanding, forgotten doctor – Mieczysław Marx (Marks). During the research, the author tried to recreate the biography as accurately as possible by conducting an in-depth search in the Central Military Archives of the Military Historical Office and the State Archives in Lodz. The colonel's family also provided a lot of valuable information and photographic documentation. The article presents the fate of colonel Mieczysław Marx (Marks) from his birth in Brzesc nad Bugiem (November 29, 1879), through the period of education and studies, successively during World War I, to the interwar period and after 1945. The figure of Col. Mieczysław Marx (Marks) is important to the city of Lodz – it was with her that he was associated for most of his life. He held important military positions in the Corps District No. IV in Lodz – From June 18, 1930 he was the Sanitary Chief at the Corps District No. IV in Lodz. In addition to performing medical and military functions, he was also affiliated with the fire department. From January 1936, he was the commander of the Volunteer Fire Department in Łódź. His fate during the Second World War is less known, but it is known that he stayed in Warsaw and during the Warsaw Uprising he looked after the wounded and sick in a hospital in Milanowek. In October 1944 he moved to Radom. After the war, he returned to Lodz.

Słowa kluczowe: Łódź, biografie, lekarz wojskowy, IV Okręg Korpusu, Mieczysław Marx.

Key words: Lodz, biography, military doctor, IV Military District, Mieczysław Marx.

DOI 10.53301/lw/151152

Praca wpłynęła do Redakcji: 07.02.2022

Zaakceptowano do druku: 20.06.2022

**Autor do korespondencji:**

Aleksandra Rybińska-Bielecka

Biuro Edukacji Narodowej

Instytut Pamięci Narodowej KŚZpNP Oddział w Łodzi

ul. E. Orzeszkowej 31/35, 91-479 Łódź

e-mail: [aleksandra.rybinska-bielecka@ipn.gov.pl](mailto:aleksandra.rybinska-bielecka@ipn.gov.pl)

tel.: (42) 201 46 64

Po odzyskaniu przez Polskę niepodległości sprawy związane z ochroną zdrowia społeczeństwa niepodległego państwa, obok konieczności uregulowania innych ważnych spraw społecznych dotyczących m.in. organizacji policji komunalnej, były jednymi z najważniejszych obszarów, w których rozpoczął działanie rząd Jędrzeja Moraczewskiego. Już od jesieni 1918 r. zaczęły formować się w agendach Wojska Polskiego struktury sanitarne. 30 października 1918 r. powołano trzy inspektoraty terytorialne, którym podporządkowano szereg małych okrę-

gów wojskowych. Sformowane struktury szybko uległy reorganizacji. Rozkazem Ministerstwa Spraw Wojskowych z 17 listopada 1918 r. po raz pierwszy w niepodległej Polsce dokonano podziału terytorialnego na Okręgi Generalne (OGen.) [1]. Powołano następujące OGen.: nr I w Warszawie, nr II w Lublinie, nr III w Kielcach, nr IV w Łodzi i nr V w Krakowie. W Okręgu Generalnym Łódzkim (OGŁ) załączkiem wojskowej służby zdrowia był naczelny lekarz okręgu oraz podporządkowani mu lekarze poszczególnych okręgów wojskowych w Łodzi, Kaliszu,

Rycina 1. Antonina Goławska i Gustaw Jan Kazimierz Marx – rodzice Mieczysława Marxa [10].



Łowiczu i Włocławku. W styczniu 1919 r. utworzono przy Dowództwie Okręgu Generalnego Łódź (DOGŁ) [2] Dział Sanitarny, na którego czele stanął płk. lek. Jakób Arct. Rozkazem z dnia 18 sierpnia 1919 r. służba zdrowia została skoncentrowana w Oddział IX Sanitarny, na którego czele stanął szef sanitarny [2].

Rok 1921 przyniósł znaczące zmiany w Wojsku Polskim – rozpoczęła się jego demobilizacja i żmudny proces organizowania go w „systemie pokojowym”. Zlikwidowano Dowództwa Okręgów Generalnych, a w ich miejsce powołano Dowództwa Okręgu Korpusów (DOK). OGŁ został zlikwidowany 15 listopada 1921 r., a zamiast niego utworzono Okręg Korpusu nr IV Łódź [2]. Zgodnie z nową organizacją struktury dowództwa okręgu utworzono szefostwa broni i służb, w tym szefostwo sanitarne. Organizację służby zdrowia na czas pokoju ogłoszono 20 sierpnia 1921 r. Na czele łódzkiego szefostwa sanitarnego stanął szef sanitarny, który kierował całą służbą zdrowia na podległym mu terytorium [2].

W Okręgu Korpusu nr IV Łódź służyło wielu lekarzy wojskowych. Współcześnie o nich zapomniano. Głównym celem pracy jest chęć przypomnienia ich postaci i zasług. Lekarze wojskowi wchodzili w skład korpusu osobowego służby zdrowia Wojska Polskiego obok dentystów, farmaceutów i oficerów sanitariatu. Jednak to właśnie lekarze z Okręgu Korpusu nr IV Łódź odgrywali najważ-

niejszą rolę. Była to najliczniejsza grupa, a jej członkowie zajmowali najwyższe stanowiska [3, 4].

W historiografii regionalnej pozostaje luka badawcza, związana z brakiem opracowań życiorysów wielu wybitnych lekarzy OK nr IV w Łodzi w latach 1921-1939. Posługując się metodą krytyki źródeł archiwalnych, pochodzących głównie z Centralnego Archiwum Wojskowego przy Wojskowym Biurze Historycznym oraz z Państwowego Archiwum w Łodzi, autorka stara się przybliżyć czytelnikom postać płk. dr. Mieczysława Marxa (Marksa) [5]. Dużo cennych informacji oraz dokumentacji fotograficznej dostarczyła także rodzina lekarza, za co w tym miejscu pragnę serdecznie podziękować.

Marx (Marks) Mieczysław Konstanty Alfons urodził się 29 listopada 1879 r. w Brześciu nad Bugiem [6-8]. Był synem Gustawa i Antoniny z domu Goławskiej (Ryc.1.). Gustaw Jan Kazimierz Marx był z zawodu lekarzem. Rodzina najprawdopodobniej z Brześcia nad Bugiem przeniosła się do Kowla, a następnie do Radomia. Tam Mieczysław w latach 1888-1898 uczęszczał do gimnazjum [9] (Ryc.2).

W 1898 r. rozpoczął studia na Uniwersytecie Warszawskim, gdzie w 1904 r. uzyskał dyplom lekarza [7]. Prak-

Rycina 2. Rodzeństwo Marx. Od lewej stoją Julia Marx (1888-1962), Stefan Marx (1895-1945). Następnie od lewej siedzi Mieczysław Marx (1879-1953) i Kazimiera Marx (1881-1942). Władysław Marx leży (1883-1965) [10].





tykę lekarską odbywał we Lwowie i w Austrii w latach 1905-1907 [9]. Następnie przeniósł się do Zgierza, gdzie rozpoczął pracę jako miejski lekarz. Od marca 1910 r. do 1 sierpnia 1914 r. mieszkał w Łodzi, gdzie pracował jako lekarz ordynator na oddziale chirurgiczno-ginekologicznym w szpitalu Scheiblerowskim w Łodzi [9, 11].

Był dwukrotnie żonaty – najpierw z Janiną z Kocowskich, następnie z Heleną z domu Herc [8, 12]. Nie miał dzieci.

Jako oficer rezerwy przydzielony został w listopadzie 1904 r. na etat młodszego lekarza w Sztapie Głównym Atamana Wojsk Kozaków Dońskich, następnie 1 sierpnia 1914 r. powołano go do armii rosyjskiej [13]. Skierowany został do szpitala w forticy Osowiec, gdzie pełnił funkcję starszego ordynatora oddziału chirurgicznego. We wrześniu 1914 r. podczas ataku wojsk niemieckich został ranny. Od 15 listopada 1915 r. stacjonował w Szpitalu Ewakuacyjnym nr 178 jako główny naczelny lekarz, a od 1 czerwca 1916 r. pełnił funkcję głównego naczelnego lekarza 36 Dywizji Piechoty. W marcu 1918 r. trafił z resztkami dywizji do niewoli niemieckiej, w której przebywał do 1 maja 1918 r.

Od czerwca 1918 r. do sierpnia 1919 r. był ordynatorem oddziału chirurgicznego w szpitalu miejskim w Łodzi. W listopadzie 1918 r., jako prezes łódzkiego „Sokoła”, kierował rozbrajaniem Niemców [14].

Do Wojska Polskiego przyjęty został już w randze kapitana 14 sierpnia 1919 r. [9, 12].

W czasie wojny polsko-bolszewickiej od 7 sierpnia 1919 r. przydzielony był do Departamentu Sanitarnego MSWojsk, a od 14 sierpnia 1919 r. jako chirurg do Głównego Kwatermistrzostwa Naczelnego Dowództwa Frontu Wołyńskiego w Łucku. Od 20 września 1919 r. do 18 stycznia 1920 r. przeniesiono go do rezerwy personalnej Szpitala Ujazdowskiego w Warszawie. W styczniu 1920 r. objął stanowisko komendanta szpitala wojskowego w Wołkowysku [15]. 1 kwietnia 1920 r. Mieczysław Marx awansował na stopień majora. W okresie od 23 października 1920 r. do 14 sierpnia 1921 r. był komendantem Szpitala Wojskowego w Łodzi [9]. Następnie został lekarzem 28. Pułku Strzelców Kaniowskich w Łodzi. Od 5 października do 17 listopada 1921 r. odbywał kurs przeszkolenia dla lekarzy wojskowych zawodowych przy Szkole Aplikacyjnej Korpusu Oficerów Sanitarnych w Warszawie, który ukończył wynikiem pozytywnym [9]. Potem został skierowany do referatu mobilizacyjno-organizacyjnego w Szefostwie Sanitarnym DOK nr IV Łódź. Stopień podpułkownika otrzymał w 1922 r., natomiast pułkownika z dniem 1 stycznia 1928 r. Od 18 czerwca 1930 r. jako szef sanitarny stał na czele Okręgu Korpusu Wojska Polskiego nr IV w Łodzi [16]. Funkcję tę sprawował do 30 czerwca 1934 r., kiedy przeszedł w stan spoczynku [17]. Pacjentów prywatnie przyjmował w Łodzi przy ul. Zagajnikowej 40 [18].

Podejmował liczne polemiki na łamach „Przeglądu Kawaleryjskiego” [19]. Zaangażowany był także w działalność w Polskim Czerwonym Krzyżu. Należał do Zarządu Okręgu Łódzkiego PCK, jako jego szef sanitarny w latach 1930-1938 [20]. Za swoją działalność społeczną odznaczono go Odznaką Honorową PCK 3 stopnia (ryc. 3.).

Rycina 3. Mieczysław Marx ok. 1938 r. [20].



Mieczysław Marx wspierał także kulturę. Był jednym z członków honorowych Towarzystwa Śpiewaczego „Lutnia” w Zgierzu [21]. Ponadto udzielał się w Ochotniczej Straży Pożarnej w Łodzi. Wstąpił do niej 4 sierpnia 1906 r., a jako członek zarządu pojawia się od roku 1921 i w dostępnych dokumentach figuruje w zarządzie łódzkiej OSP do 1937 r. [22, 23]. Od stycznia 1936 r. pełnił funkcję komendanta Ochotniczej Straży Pożarnej w Łodzi [24], którą sprawował do 15 października 1938 r. Wówczas, ze względu na zły stan zdrowia, udzielono mu urlopu zdrowotnego do 1 grudnia 1938 r., który został przedłużony od 15 stycznia 1939 r. do 15 lipca 1939 r. [25]. Wymieniany jest m.in. w sprawozdaniu za rok 1927, jako członek „komisji do badania inwalidności” i członek Małej Rady Sztabowej, ponadto należał do V oddziału strażaków-ochotników. Zgodnie z odpisem protokołu Zarządu Łódzkiej Straży Ogniowej Ochotniczej z 9 listopada 1927 r., dr Mieczysław Marx vel Marks przedstawiony został do Związków Straży Pożarnych Województwa Łódzkiego do odznaczenia za wysługę 20 lat [26]. Figuruje także w sprawozdaniu tej instytucji za rok 1934, jako członek komisji leczniczej i komisji funduszu wdów i sierot po poległych strażakach [27]. Zarząd Główny Związków Straży Pożarnych Rzeczypospolitej Polskiej 30 października 1937 r. odznaczył go „za zasługi na polu pożarnictwa” Srebrnym Medalem Zasługi [28].

Jego nazwisko nie występuje w kartach powołania-mobilizacyjnych Ochotniczej Straży Pożarnej dostępnych w Archiwum Państwowym w Łodzi [29]. We wrześniu 1939 r. pełnił funkcję szefa sanitarnego Ligii Obrony Powietrznej i Przeciwgazowej (LOPP) w Łodzi. Wyszedłony jesienią 1939 r., zamieszkał w Warszawie, gdzie w czasie okupacji przyjmował pacjentów prywatnie. W czasie Powstania Warszawskiego opiekował się rannymi i chorymi w szpitalu w Milanówku. W październiku 1944 r. przeniósł się do Radomia [8]. Po wojnie powrócił do Łodzi, figuruje bowiem w książce adresowej Miasta Łodzi na rok 1948/1949 (Ryc. 4.) na liście lekarzy Izby Lekarskiej zamieszkałych na terenie miasta [30]. W 1946 r. podjął pracę w szpitalu Ubezpieczalni Społecznej w Łodzi. Mieszkał przy ul. Kopcińskiego 40 [31].

Zmarł 30 listopada 1953 r., został pochowany na cmentarzu ewangelicko-augsburskim przy ul. Ogrodowej w Łodzi (sektor 29\_G1, rząd 9, nr grobu 23). Za służbę w woj-

Rycina 4. Mieczysław Marx (Marks), ok. 1949 r. [7].



sku został odznaczony m.in. [10]: Krzyżem św. Stanisława 3 i 2 stopnia; Krzyżem św. Anny 3 i 2 stopnia, Krzyżem św. Włodzimierza 4 stopnia, Złotym Krzyżem Zasługi [32], Medalem Pamiątkowym za wojnę 1918-1921 oraz Medalem Dziesięciolecia Odzyskanej Niepodległości.

Życiorys Mieczysława Marxa, pokazuje, że był człowiekiem pełnym pasji i zaangażowania zawodowego, a jego społeczna postawa stanowi modelowy przykład patriotycznego zaangażowania ówczesnych lekarzy wojskowych. Staraniem autorki tekstu mogiła Mieczysława Marxa (ryc. 5.), została wpisana do ewidencji grobów we-

Rycina 5. W czerwcu 2022 r. staraniami autorki, rodziny oraz Oddziałowego Biura Upamiętniania Walk i Męczeństwa IPN w Łodzi udało się odrestaurować grób płk dr. med. Mieczysława Marxa.



teranów walk o wolność i niepodległość Polski Instytutu Pamięci Narodowej.

## Piśmiennictwo

1. Dziennik Rozporządzeń Ministerstwa Spraw Wojskowych 1918 r. R1, nr 6: 54-55
2. W. Jarno, Okręg Korpusu Wojska Polskiego nr IV Łódź 1918-1939, Łódź 2001; 47, 89, 190
3. A. Felchner, Lekarze wojskowi armii II Rzeczypospolitej (1921-1939) [w:] Zawód lekarza na ziemiach polskich w XIX i XX w., red. B. Urbanek, Warszawa. 2009; 181-182
4. A. Felchner, Pod znakiem Eskulapa i Marsa. Służba zdrowia Wojska Polskiego (od jesieni 1918 r. do mobilizacji w 1939 r.), Oświęcim, 2016; 169-237
5. Autorka nie odnalazła „jednoznacznych dokumentów” świadczących o tym, iż Mieczysław Marx posiadał doktorat. Jednakże, w tym miejscu trzeba wyjaśnić bardzo ważną kwestię tytułów naukowych w okresie międzywojnia. Niektóre uniwersytety nadawały tytuły doktora wszech nauk lekarskich (np. Uniwersytet Jagielloński i Uniwersytet Jana Kazimierza we Lwowie nadawały go aż do lat XX w. absolwentom studiów lekarskich) – zatem absolwenci wydziałów lekarskich, mimo iż nie mieli tytułu doktora w dzisiejszym rozumieniu, to takim tytułem się posługiwali. Inne uczelnie w Polsce nadawały zaś tytuł samego lekarza. W przypadku płk Mieczysława Marxa autorka powołuje się na Listę Oficerów Korpusu Sanitarnego z roku 1921, [http://zbrojownia.cbw.wp.mil.pl:8080/Content/3553/0016\\_oficerowie\\_korpusu\\_sanitarnego.pdf](http://zbrojownia.cbw.wp.mil.pl:8080/Content/3553/0016_oficerowie_korpusu_sanitarnego.pdf), dostęp 15 III 2022: – na liście lekarzy wydaje się, że wyszczególnieni są doktorzy. Ponadto tytuł naukowy Mieczysława Marxa widnieje także na jego grobie.
6. W dokumentach okresu międzywojnia nazwisko płk. Mieczysława Marxa występuje w różnych formach – stosowano zapis Marx oraz Marks. W zdecydowanej większości pojawia się zapis przez „x” – podobnie jak na jego mogile.
7. Lista starszeństwa oficerów zawodowych Korpusu Sanitarnego, MSWojsk., Dep. San., Warszawa, 1930; 4
8. Centralne Archiwum Wojskowe Wojskowego Biura Historycznego (CAW WBH), Teczka akt personalnych, płk. Marx Mieczysław Alfons Konstanty, 37/52/1192, Zeszyt ewidencyjny z 11 X 1949
9. CAW WBH, płk dr Marx Mieczysław, 7839, Arkusz ewidencyjno-kwalifikacyjny z 13 II 1928
10. Ze zbiorów prywatnych rodziny Marx
11. CAW WBH, płk dr Marx Mieczysław, 7839, Karta ewidencyjna
12. CAW WBH, płk dr Marx Mieczysław, 7839, Oddziałowa Ewidencja Baonu Sanitarnego nr 3, Karta ewidencyjna
13. Dziennik Rozkazów MSWojsk., 14 X 1919; 92, poz. 3424
14. CAW WBH, płk dr Marx Mieczysław, 7839, Główna Karta Ewidencyjna
15. Szpital w Wołkowysku przemianowano 1 IX 1920 r. na Szpital Ewakuacyjny nr 7
16. CAW WBH, płk dr Marx Mieczysław, 7839, Roczne uzupełnienie listy kwalifikacyjnej za rok 1931, b. p.
17. Dziennik Personalny MSWojsk., 7 VI 1934; 11: 145
18. Spis lekarzy województwa łódzkiego przynależnych do Izby Lekarskiej w Łódzkiej. Stan z dn. 1 VII 1931
19. M.in.: Przegląd Kawaleryjski 1933, R. 10, 3: 211-212; Przegląd Kawaleryjski, 1934; 11, 12: 758-759
20. Polski Czerwony Krzyż. Sprawozdanie Zarządu Łódzkiego za 1938 r., 1939; 8
21. Sprawozdanie z działalności Towarzystwa Śpiewaczego

- „Lutnia” w Zgierzu za lata 1907-1932, Wyd. Jubileuszowe, Nakładem Tow. Śpiew. „Lutnia” w Zgierzu, 1932; 23
22. Archiwum Państwowe w Łodzi (APŁ), Łódzka Ochotnicza Straż Pożarna w Łodzi, Dział Administracyjny, Spis członków Ochotniczej Straży Pożarnej w Łodzi – arkusze zbiorcze, 39/273/0/1/545, k. 13, poz. 412
  23. APŁ, Łódzka Ochotnicza Straż Pożarna w Łodzi, Dział Administracyjny, Sprawozdanie roczne za czas 1920-1926, 1931, 39/273/0/1/66, Sprawozdanie roczne za czas od 1 I do 31 XII 1921, k. 21
  24. APŁ, Łódzka Ochotnicza Straż Pożarna w Łodzi, Dział Administracyjny, Wycofane wykazy stanu służby [nazwiska na litery] od M do O, 39/273/0/1/548, k. 14
  25. APŁ, Łódzka Ochotnicza Straż Pożarna w Łodzi, Dział Administracyjny, Instrukcje/Rozkazy 1-41, 39/237/0/1/50, Rozkaz nr 33, 18 I 1939; k. 117
  26. APŁ, Łódzka Ochotnicza Straż Pożarna w Łodzi, Dział Administracyjny, 39/237/0/1/67, Sprawozdanie Łódzkiej Straży Ogniowej Ochotniczej za rok 1927; 9
  27. Ochotnicza Straż Pożarna w Łodzi 1934 r., 1935: 6; APŁ, Łódzka Ochotnicza Straż Pożarna w Łodzi, Dział Administracyjny, 39/237/0/1/75, Doroczne Sprawozdanie Ochotnicza Straż Pożarna w Łodzi 1934/1935; 6
  28. APŁ, Łódzka Ochotnicza Straż Pożarna w Łodzi, Dział Administracyjny, Instrukcje/Rozkazy 1-41, 39/237/0/1/50, Rozkaz nr 5, V 1938; k. 22
  29. APŁ, Łódzka Ochotnicza Straż Pożarna w Łodzi, Dział Administracyjny, Karty powołania-mobilizacyjne. Wykazy mobilizacyjne, usuwanie obywateli pochodzenia niemieckiego, 39/237/0/1/205
  30. Książka adresowa miasta Łodzi na rok 1948/9: Łódź urzędowa, społeczna, gospodarcza, 1948; 114
  31. Rocznik lekarski 1948 r., 1949; 282
  32. CAW WBH, Kolekcja Krzyża Zasługi, KZ 30-86, Marx Mieczysław z 20 XII 1930



## SPRAWOZDANIE Z XVII ZJAZDU POLSKIEGO TOWARZYSTWA MEDYCZYNY NUKLEARNEJ

Report of the XVII Congress  
of the Polish Nuclear Medicine Society



**Janusz Myśliwiec**

*Zakład Medycyny Nuklearnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska*

**Streszczenie:** XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej odbył się w Białymstoku w dniach 26-28.05.2022r. Wykład inauguracyjny pt.: „Rozwój medycyny nuklearnej w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku dziś i jutro” wygłosił rektor białostockiej uczelni prof. Adam Krętowski.

W zjeździe uczestniczyło 450 osób z kraju i zagranicy: pracowników nauki, specjalistów, klinicystów oraz przedstawicieli wszystkich grup zawodowych związanych z ośrodkami medycyny nuklearnej. Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej to największe w kraju wydarzenie skierowane bezpośrednio do tego środowiska.

Wiodącym tematem spotkania była teranostyka nuklearna, czyli spersonalizowana terapia izotopowa. Oprócz innowacyjnego zastosowania medycyny nuklearnej w onkologii, endokrynologii, kardiologii, neurologii czy endokrynologii, ważne miejsce w programie zajmowały także sesje dotyczące roli sztucznej inteligencji w diagnostyce i terapii radioizotopowej, nowoczesnej radiofarmacji oraz przedklinicznych metod obrazowania nuklearnego, jako głównego narzędzia do opracowywania terapii molekularnych.

**Abstract:** The 17th Congress of the Polish Society of Nuclear Medicine was held in Białystok on 26-28.05.2022. The opening lecture titled „Current and future development of nuclear medicine at the Medical University of Białystok” was delivered by the Rector, Prof. A. Krętowski.

The congress was attended by 450 participants from Poland and abroad, professional scientists, specialists, clinicians and representatives of all professional groups associated with nuclear medicine centres. The Congress of the Polish Society of Nuclear Medicine is the largest Polish event addressed directly to this community.

The leading theme of the Congress was nuclear theranostic, that is personalised isotope therapy. In addition to innovative application of nuclear medicine in oncology, endocrinology, cardiology, neurology or endocrinology, the agenda also included important sessions on the role of artificial intelligence in radioisotope diagnostics and therapy, modern radiopharmaceuticals and preclinical nuclear imaging methods as a major tool for developing molecular therapies.

**Słowa kluczowe:** zjazd Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej.

**Key words:** congress Polish Nuclear Medicine Society.

DOI 10.53301/lw/151756

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.06.2022

Zaakceptowano do druku: 30.06.2022

**Autor do korespondencji:**

Janusz Myśliwiec

Zakład Medycyny Nuklearnej, Uniwersytet Medyczny  
w Białymstoku

e-mail: janusz.mysliwiec69@gmail.com

XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej odbył się w Białymstoku w dniach 26-28.05.2022r. pod honorowym patronatem Wojewody Podlaskiego oraz Prezydenta Miasta Białegostoku.

Uroczyste otwarcie miało miejsce w auli Pałacu Branickich, a wykład inauguracyjny pt.: „Rozwój medycyny nuklearnej w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku dziś i jutro” wygłosił rektor białostockiej uczelni prof. Adam Krętowski. Swoją obecnością i przemową zaszczylił uroczystość Prezydent Miasta Tadeusz Truskolaski.

W zjeździe udział wzięło 450 osób – pracowników nauki, specjalistów, klinicystów oraz przedstawicieli wszystkich grup zawodowych związanych z ośrodkami medycyny nuklearnej. Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej to największe w kraju wydarzenie, skierowane bezpośrednio do tego środowiska.

Do udziału w tym elitarnym spotkaniu zostali zaproszeni wybitni wykładowcy cieszący się światową renomą, m.in.: P. Słomka i A. Kalinowski ze Stanów Zjednoczonych, Markus Luster, K. Hermann i W. Brenner z Niemiec, Christer Haldin ze Szwecji, J. N. Talbot z Francji i Arturo Chiti z Włoch oraz autorytety z kraju: Konsultant Krajo-





wy Medycyny Nuklearnej prof. Leszek Królicki oraz prezes PTMN prof. Bogdan Małkowski.

Wiodącym tematem kongresu była teranostyka nuklearna, czyli spersonalizowana terapia izotopowa. Oprócz innowacyjnego zastosowania medycyny nuklearnej w onkologii, endokrynologii, kardiologii, neurologii czy endokrynologii, ważne miejsce w programie zajmowały także sesje na temat roli sztucznej inteligencji w diagnostyce i terapii radioizotopowej, nowoczesnej radiofarmacji oraz przedklinicznych metod obrazowania nuklearnych jako głównego narzędzia do opracowywania terapii molekularnych. W programie zjazdu znalazły się również sesje Polskiej Akademii Nauk oraz Krajowego Centrum Ochrony Radiologicznej. Na sesji czasopisma „PTMN – Nuclear Medicine Review”, którego redaktorem naczelnym jest płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński, zaprezentowano nagrodzone prace, opublikowane w latach 2017-2021.

Zjazd, który zorganizowano z 2-letnim opóźnieniem spowodowanym pandemią, był okazją do wyczekanych spotkań, wymiany doświadczeń i wspólnej zabawy.



## RAPORT PATOMORFOLOGICZNY TO PODSTAWA LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

The pathomorphology report is  
the basis of oncological treatment



Szczepan Cierniak<sup>1</sup>, Zuzanna Chodzeńska<sup>2</sup>

1. Zakład Patomorfologii CSK MON WIM, Polska
2. Redakcja „Lekarza Wojskowego”, Biuro Zastępcy Dyrektora ds. Naukowych WIM, Polska

**Streszczenie:** Współczesna patomorfologia jest kluczową dziedziną medycyny, bez której leczenie chorób nowotworowych byłoby praktycznie niemożliwe. Ma wpływ nie tylko na ratowanie, ale również na jakość życia pacjentów. Formalną podstawą rozpoczęcia jakiegokolwiek leczenia onkologicznego jest raport patomorfologiczny zawierający wiele informacji koniecznych do ustalenia leczenia, które będzie skuteczne i jednocześnie bezpieczne dla danego pacjenta. Aby to było możliwe, patomorfolog musi mieć dostęp do kompletnych danych medycznych pacjenta, jego przeszłości onkologicznej oraz typu zastosowanego wcześniej leczenia. Niestety dość często otrzymuje dalece niekompletne dane, co skutkuje zarówno wydłużeniem czasu, jak i zwiększonymi kosztami takich badań. Dlatego niezbędna jest właściwa komunikacja między patologami i klinicystami oraz wystandaryzowanie każdego elementu postępowania z materiałem tkankowym bądź cytologicznym pobieranym do badania patomorfologicznego.

**Abstract:** Modern pathomorphology is a key medical field, and treating neoplastic diseases would hardly be possible without it. It has an impact not only on saving patients, but also affects their quality of life. A pathomorphology report provides a formal basis for initiating oncological treatment, as it contains the information necessary to plan a therapy that is both safe and effective for the individual patient. To make this possible, a pathomorphologist needs access to the complete medical data, oncological history and type of treatment the patient received previously. Unfortunately, quite often the data pathologists receive is incomplete, which prolongs the tests and increases their cost. Therefore, adequate communication between pathologists and clinicians is necessary, as well as standard procedures for each step in the processing of tissue or cytology samples collected for pathomorphological testing.

**Słowa kluczowe:** patomorfologia, raport patomorfologiczny, diagnostyka molekularna, badania immunohistochemiczne

**Key words:** pathomorphology, pathomorphology report, molecular diagnostics, immunohistochemical testing

DOI: 10.53301/lw/154867

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.09.2022

Zaakceptowano do druku: 09.09.2022

**Autor do korespondencji:**

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

**Rozmowa z płk. dr. n. med. Szczepanem Cierniakiem,  
kierownikiem Zakładu Patomorfologii CSK MON WIM.**

*Patomorfologia to dość młoda dziedzina nauk medycznych.  
Na kiedy datujemy jej początki?*

*Jej początki pojawiły się dopiero w XVIII wieku jako tzw. anatomia patologiczna, która ewoluowała ze starszej o kilka wieków anatomii. Początkowo podstawowym zakresem badań w patomorfologii była konfrontacja zażyciowych diagnoz klinicznych z rozpoznaniem sekcyjnym, co zachowało się do dziś w postaci tzw. sekcji naukowych (lecarskich), gdy mimo zastosowania nowoczesnych technik diagnostycznych nie udaje się jednoznacznie ustalić przyczyny śmierci pacjenta zmarłego w szpitalu. Badanie sekcyjne miało ogromny wpływ na postęp medycyny, a także edukacyjny wkład w doświadczenia kliniczne lekarzy wielu dyscyplin medycznych. Dalszy postęp patomorfologii pozwolił uruchomić badania nad tkankami pobranymi zażyciowo. Początkowo były to mikroskopowe opisy zmienionych*



Płk dr. n. med. Szczepan Cierniak, kierownik Zakładu Patomorfologii CSK MON WIM.



**Rycina 1. Artisan Link Pro – aparat do barwień specjalnych.**

chorobowo tkanek, ponieważ nie było żadnych klasyfikacji chorób. Dopiero w XIX w. powstały pierwsze klasyfikacje, które początkowo dotyczyły jedynie przyczyn zgonów. Zasadniczy postęp w zakresie klasyfikacji chorób, urazów i przyczyn zgonów dokonano dopiero w II połowie XX wieku, gdy powstały pierwsze Międzynarodowe Klasyfikacje Chorób (ang. ICD) przygotowywane przez WHO. Co ciekawe, zaczęto je tworzyć także na podstawie badań patomorfologicznych.

#### **Jakie były główne przełomy w rozwoju patomorfologii?**

W ciągu kilkudziesięciu ostatnich lat rozwój patomorfologii związany był głównie z rozwojem technik endoskopowych, które umożliwiły uzyskanie z miejsca zmienionego chorobowo bardzo małych fragmentów tkanek bez potrzeby przeprowadzania obciążających zabiegów chirurgicznych. Pozyskuje się je przy wsparciu nowoczesnych narzędzi radiologicznych, co znacznie przyspiesza postawienie diagnozy. Obecnie w patomorfologii weszliśmy już w erę badań genetycznych, jednak nadal podstawą rozpoczęcia leczenia onkologicznego jest diagnoza patomorfologa.

#### **Nie da się przecenić udziału patomorfologii w leczeniu onkologicznym. Co sprawia, że jest ona tak ważna?**

Formalną podstawą leczenia chorób nowotworowych jest raport patomorfologiczny. Wraz ze wzrostem złożoności diagnostyki patomorfologicznej oraz wprowadzaniem nowych technik diagnostycznych raporty te stają się coraz bardziej skomplikowane. Oprócz opisu podstawowych zmian makroskopowych i mikroskopowych raport patomorfologiczny zawiera szereg dodatkowych informacji, m.in.: na temat stadium zaawansowania choroby, stopnia dojrzałości histologicznej nowotworu oraz obecności wielu markerów prognostycznych i predykcyjnych, określanymi metodami immunohistochemicznymi i molekularnymi. Nacisk na te ostatnie sprawia, że raporty patomorfologiczne stają w rzeczywistości raportami teranostycznymi (termin powstał z połączenia słów terapia i diagnostyka), zawierającymi bardzo wiele niezwykle istotnych informacji, aby dla danego pacjenta dobrać skuteczne, a jednocześnie bezpieczne leczenie celowane. To jest przyszłość medycyny.

#### **W leczeniu których raków udział tych metod jest najbardziej zaawansowany?**

Klasycznym przykładem wykorzystania takich biomarkerów w onkologii jest leczenie raka piersi. Z materiału tkankowego, w którym patomorfolog rozpoznał wcześniej raka sutka, obligatoryjnie wykonuje się dziś dodatkowe badania immunohistochemiczne. Dzięki nim określa się molekularny podtyp nowotworu w postaci ekspresji receptorów steroidowych tj. estrogenowego i progesteronowego oraz receptora HER2. W sytuacji, gdy wynik tego receptora jest niejednoznaczny, wykonuje się przesądzające ostatecznie o statusie klinicznym badanie FISH (Fluorescent In Situ Hybridization). W ten sposób patomorfolog może wyselekcjonować pacjentki, które odniosą korzyść z leczenia systemowego uzupełniającego anty-HER2.

Jeszcze innym przykładem jest diagnostyka raka płuca, gdzie oprócz klasycznego badania patomorfologicznego u pacjentów z zaawansowanym rakiem innym niż rak płaskonabłonkowy, standardem jest obecnie przeprowadzenie oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1 w celu wykrycia mutacji w genie EGFR i translokacji w genach ALK i ROS1. Jest to istotne dla selekcji pacjentów do leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej. Gdy onkolog planuje leczenie inhibitorami punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, w laboratorium patomorfologicznym przeprowadza się badania w kierunku oceny ekspresji białka PD-L1. Diagnostyka biomarkerów molekularnych to także standard w leczeniu między innymi czerniaka, raka jelita grubego, trzonu macicy, glejaków, GIST-ów czy chorób hematologicznych, takich jak chłoniaki i białaczki. To wszystko sprawia, że dzisiejsza patomorfologia jest kluczową dziedziną medycyny, bez której leczenie chorób nowotworowych byłoby praktycznie niemożliwe. Nawet w zaawansowanych klinicznie przypadkach z licznymi zmianami przerzutowymi, kiedy rozsiana choroba nowotworowa jest bezdyskusyjna, pobiera się wycinki w celu oceny typu nowotworu i jego punktu wyjścia. Niezwykle istotne jest bowiem to, czy mamy do czynienia z rozsianą chorobą nowotworową spowodowaną rakiem nerki, czerniakiem, chłoniakiem czy rakiem płuc. Poznając typ nowotworu jednocześnie poznajemy jego biologię i wrażliwość na potencjalne leczenie systemowe.

Należy jednak pamiętać, że każda tkanka, usuwana z jakichkolwiek powodów, powinna być zbadana przez patomorfologa. Zdarza się, że przy operacjach przeprowadzanych z zupełnie



**Rycina 2. Autostainer Link48 – aparat do badań immunohistochemicznych.**





**Rycina 3.** System BenchMark ULTRA – zautomatyzowany system do badań immunohistochemicznych i hybrydyzacji *in situ*.

innych przyczyn np. w chirurgicznym leczeniu otyłości w bariatrii czy też operacjach z powodu urazów, przypadkowo dostrzeżona i pobrana do badania histopatologicznego zmiana okazuje się nowotworem złośliwym. W niektórych przypadkach pozwala to na wykrycie choroby nowotworowej na bardzo wczesnym etapie.

#### **Można powiedzieć, że dzięki temu patomorfologia nie tylko ratuje ludzkie życie, ale wpływa także na jego jakość?**

Nie sposób się z tym nie zgodzić, pomimo starego dowcipu o chirurgu, internście i patologu, gdzie ten ostatni „wie wszystko i może zrobić wszystko, ale o 24 godziny za późno”. Na szczęście to już zamierzchna przeszłość. Widzimy to na co dzień, odbierając prośby pacjentów o wydanie „wyniku” kilka dni po zabiegu. Niestety nie jest to możliwe ze względu na konieczność odpowiedniego utrwalenia materiału oraz wykonania dodatkowych badań immunohistochemicznych, co niezwykle ciężko wytłumaczyć pacjentom, ale także niektórym lekarzom. Co ważne, efektem naszej pracy nie jest „wynik”, a „raport patomorfologiczny” oparty na intelektualnej interpretacji obrazu mikroskopowego i ocenie wykonanych dodatkowych badań histo- i immunohistochemicznych. To w zasadniczy sposób odróżnia wynik badania laboratoryjnego od raportu patomorfologicznego. Rozpoznanie patomorfologiczne jest rodzajem konsultacji lekarskiej, podobnej do tych przeprowadzanych w klinikach przez lekarzy innych specjalności. Patomorfolog musi więc mieć dostęp do kompletnych danych medycznych pacjenta, jego przeszłości onkologicznej, zastosowanego leczenia (chemioterapia, radioterapia, leczenie hormonalne itp.). Niestety dość często otrzymujemy na skierowaniach dalece niekompletne dane, co związane jest ze żmudnym poszukiwaniem takowych w systemach szpitalnych i ostatecznie wpływa na wydłużenie czasu, jak i ostateczny koszt badania patomorfologicznego. Dlatego cały czas pracujemy nad właściwą komunikacją z klinicystami i mamy w tym względzie duże postępy.

#### **Czy pamięta Pan jakiś szczególny przypadek patomorfologiczny?**

Praca patomorfologa, pomimo braku kontaktu osobistego z pacjentem, daje mi dużo satysfakcji. Dla mnie patomorfologia jest niezwykle ciekawą dyscypliną, w której niemal każdy przypadek jest inny, czasami zdarzają się zaskakujące – wręcz spektakularne diagnozy. Przychodzi mi na myśl przypadek młodego męż-

czynny z rozpoznaniem poza WIM rakiem żołądka z materiału oligobiopsyjnego, czyli z małego skrawka żołądka pobranego w trakcie gastrokopii. Pacjenta przyjęto do naszego szpitala na przedoperacyjną chemioterapię neoadiuwantową przed planowaną operacją usunięcia żołądka. Jednocześnie lekarz klinicysta przed planowanym rozległym zabiegiem poprosił nas o ponowną ocenę histopatologiczną preparatów. W badaniu mikroskopowym uwagę zwracał bardzo mały fragment tkanki raka – na jego podstawie postawiono diagnozę choroby nowotworowej, choć znajdował się on pośród znacznie większych fragmentów prawidłowej błony śluzowej. Mając odpowiednie możliwości diagnostyczne postanowiliśmy zbadać czy oba fragmenty tkankowe (zdrowej błony śluzowej i fragmentu raka) pochodzą od jednej osoby. Dokonaliśmy identyfikacji genetycznej obu fragmentów i okazało się, że pochodzą one od dwóch różnych osób. W tym przypadku doszło więc do kontaminacji obcego materiału w trakcie jego obróbki technicznej, co zdarza się bardzo rzadko, ale na obecnym etapie technologii nie można tego niestety wyeliminować. Na zawsze już zapamiętam chwilę, kiedy po raporcie z wykonanych badań zgłosił się pacjent wraz z żoną i małym dzieckiem. Pamiętam ogromne emocje pacjenta i jego rodziny, gdy okazało się, że nie musi poddawać się okaleczającej operacji usunięcia żołądka, ponieważ *de facto* wykluczyliśmy obecność choroby nowotworowej.

#### **Co z Pana perspektywy jest najistotniejsze w pracy patomorfologa?**

Na końcowy efekt pracy patomorfologa ma wpływ bardzo wiele czynników. Za początek diagnostyki patomorfologicznej uznaje się prawidłowe pobranie i utrwalenie materiału. To kluczowy moment w przypadku badań oligobiopsyjnych (pobieranie małych fragmentów tkanek metodami endoskopowymi). To od doświadczenia endoskopisty zależy jakość materiału do-



**Rycina 4.** System Idylla do wykrywania mutacji genetycznych m.in. w raku jelita grubego, czerniaku oraz raku płuca.

starczonego do badania. Zbyt skąpy, bądź uszkodzony materiał (wysuszony czy uszkodzony mechanicznie) jest często niewystarczający do postawienia rozpoznania patomorfologicznego. W takich przypadkach konieczne jest ponowne pobranie materiału, co wiąże się z koniecznością ponawiania czasem bardzo kosztownych procedur medycznych. Po dostarczeniu materiału do Zakładu Patomorfologii istotny jest niemal każdy element obróbki technicznej. Materiał nie może przebywać w formalnie dłużej niż 72 godziny, ponieważ dłuższe utrwalanie niekorzystnie wpływa na możliwości diagnostyki immunohistochemicznej i molekularnej, obniżając wiarygodność takich badań.

To wszystko sprawia, że każdy element postępowania z materiałem tkankowym bądź cytologicznym wraz z obróbką techniczną powinien być wystandaryzowany na każdym etapie postępowania. Właśnie temu służy trwający obecnie w Polsce proces akredytacji Zakładów Patomorfologii, nadzorowany m.in. przez Polskie Towarzystwo Patologów (PTP). W ramach projektu zostały opracowane tzw. standardy organizacyjne oraz standardy postępowania. Jedynie zakłady ściśle przestrzegające tych standardów otrzymują akredytację PTP, co zagwarantuje, że badania patomorfologiczne w tych jednostkach będą wykonywane na jednakowym poziomie referencyjności, w sposób powtarzalny i wiarygodny. W planach ministerialnych jest wprowadzenie refinansowania badań jedynie w tych jednostkach, które otrzymają odpowiednie certyfikaty jakości w ramach PTP.

### **Zakład Patomorfologii CSK MON WIM jest kompletnym i nowoczesnym laboratorium patomorfologicznym. Jakim zapleczem dysponuje?**

Nasz zespół zajmujący się diagnostyką patomorfologiczną to 12 doświadczonych specjalistów patomorfologów, 5 lekarzy rezydentów oraz 4 diagnostów laboratoryjnych, na rzecz których pracuje grupa doświadczonych techników.

W strukturze Zakładu mamy wszystkie wymagane w standardach organizacyjnych pracownie, łącznie z Pracownią Histopatologiczno-Cytologiczną, Pracownią Immunohistochemiczną i Barwień Specjalnych oraz Pracownią Patologii Molekularnej. Posiadamy nowoczesne zaplecze prosektoryjne, gdzie przeprowadzamy badania autopsyjne, także o profilu sądowo-lekarskim dla potrzeb Wojskowej Prokuratury Garnizonowej. Od ponad 4 lat w Zakładzie funkcjonuje zakupiony w ramach grantu sprzętowego ze środków MON i w pełni zintegrowany ze szpitalnym systemem informatycznym system kompleksowej obsługi informatycznej w zakresie: rejestracji, obróbki technicznej, zlecenia badań immunohistochemicznych i genetycznych, wykonywania dokumentacji wirtualnej preparatów mikroskopowych z możliwością ich zdalnej analizy oraz przeprowadzania konsultacji on-line przypadków trudnych. Oprócz aparatury do bieżącej diagnostyki histopatologicznej nasz Zakład wyposażony jest w szybki skaner preparatów mikroskopowych z możliwością transferu wirtualnych preparatów do systemu PATARCH oraz w mikroskop mikrodysekcyjny, który daje możliwość pozyskania przy użyciu energii wiązki laserowej – pojedynczych komórek, bądź ich jednorodnych populacji z heterogennego chorobowo zmienionego materiału tkankowego. Pozwala to na pozyskiwanie do dalszych badań ściśle zdefiniowanych na poziomie mikroskopowym struktur komórkowych. Pracownia Patologii Molekularnej Zakładu Patomorfologii wyposażona jest m.in. w aparat Cobas pozwalający na diagnostykę mutacji w genie EGFR, BRAF, KRAS, NRAS, PIK3CA, aparat Idylla z panelami pozwalającymi na wykrywanie muta-

cji w raku jelita grubego, czerniaku, raku płuca oraz sekwenator firmy Applied Biosystems pozwalający na sekwencjonowanie de novo, sekwencjonowanie porównawcze, resekwencjonowanie, detekcję SNP oraz identyfikację osobniczą.

Jak widać z tego dość pobieżnego wyliczenia możliwości sprzętowych i diagnostycznych, czasy rozpoznań jedynie na obrazie mikroskopowym definitywnie się skończyły – współcześnie patomorfologia to bardzo złożona dziedzina, wymagająca ogromnej wiedzy interdyscyplinarnej, obejmująca patofizjologię, genetykę, immunologię, histologię, analitykę lekarską (np. w hematopatologii) i przynajmniej częściowo także klinikę, dlatego bardzo się cieszę z tego, że w naszym Zakładzie mamy aż tylu chętnych do tej trudnej i czasami niewdzięcznej pracy.



# POZNAJCIE ZOSIĘ NIBUŻANKĘ,

MŁODĄ LEKARKĘ, KTÓRA ZACZYNA PRACĘ  
W SZPITALU UJAZDOWSKIM W WARSZAWIE

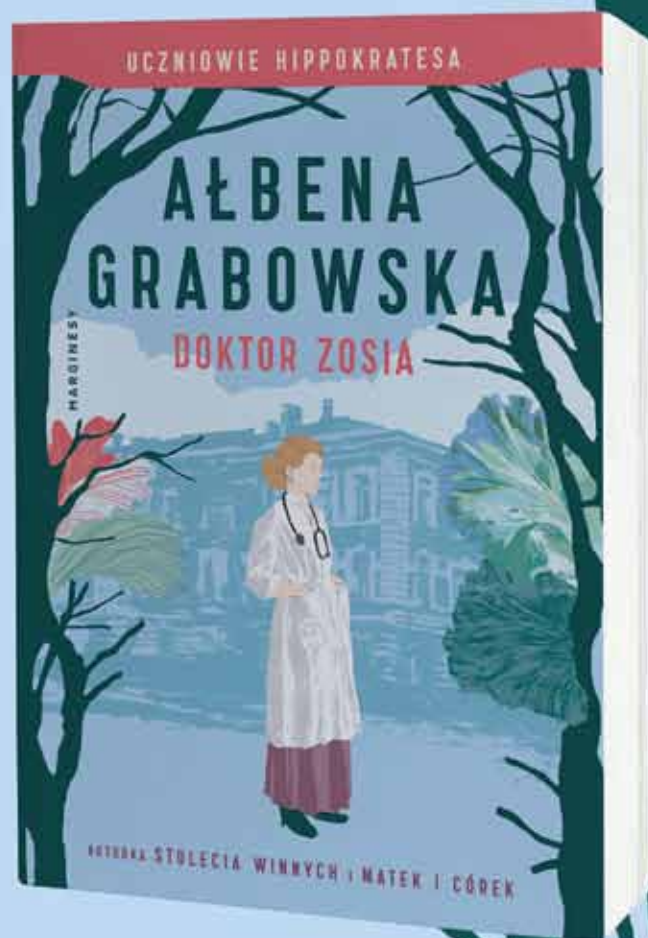
PREMIERA  
26.10

Kiedy doktor Zofia Nibużanka dostaje propozycję pracy w Szpitalu Ujazdowskim w Warszawie, nie waha się ani chwili. W wojskowej placówce medycznej z otwartością wita się lekarki i traktuje je na równi z mężczyznami. Dla Zofii jest to szansa, żeby doskonalić wiedzę i umiejętności na wielu prężnie się rozwijających oddziałach medycznych i w nowoczesnych pracowniach. Poznaje tajniki radiologii, neurologii, hematologii i innych specjalizacji, które w przyszłości pomogą jej stać się doskonałą pediatrą, chociaż w skrytości ducha marzy o chirurgii.

Pracę u boku najwybitniejszych specjalistów tamtych czasów przerywa wybuch wojny. Rzeczpospolita Ujazdowska – tak medycy nazywają swój szpital – funkcjonuje na bazie konwencji haskiej, ale jej regulacje są bezwzględnie łamane przez okupanta, a personel, zwłaszcza lekarze i pielęgniarki zaangażowani w konspirację, doświadcza wyjątkowego okrucieństwa wojny. Kadra oficerska zostaje wywieziona na Wschód i przepada bez wieści. Dopiero po latach świat usłyszy o Katyniu. Część lekarzy ginie w bombardowaniach, inni są wywożeni do obozów koncentracyjnych, zamykani w getcie albo torturowani w katowniach gestapo. Ocalali, a wśród nich doktor Zosia, starają się ratować pacjentów w warunkach urągających ludzkiej godności. Młodej lekarce jest tym trudniej, że jej mąż włącza się działania konspiracyjne oraz co chwilę docierają do niej złe wieści o losie najbliższych. Najgorsze przyjdzie jednak dopiero wraz z wybuchem powstania warszawskiego.

W powieści ożywa przedwojenna Warszawa – losy fikcyjnych bohaterów przeplatają się z prawdziwymi wydarzeniami, w których uczestniczyli wybitni artyści, politycy i naukowcy dwudziestolecia międzywojennego. W powieści, wzorem poprzednich części cyklu, zostały przedstawione sylwetki autentycznych gigantów medycyny, takich jak Zygmunta Freud, Alois Alzheimer czy Kazimierz Funk.

*Doktor Zosia* to ostatnia część cyklu *Uczniowie Hippokratesa* łączącego opowieść fabularną z przełomowymi wydarzeniami z historii medycyny.



Spadkobiercą tradycji Szpitala Ujazdowskiego jest Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie.