

LEKARZ WOJSKOWY

MILITARY PHYSICIAN



2023
NR 2 VOL. 101
ISSN 0024-0745

- Pierwotna hiperoksaluria typu 1. Charakterystyka kliniczna i nowe opcje terapeutyczne
- Application of selected biochemical parameters in prediction of acute kidney injury risk at the aerly stage of burn disease
- Kidney abscess as a rare complication of the urinary tract infections in children – 20 years of single-center observations
- Hiperkalcemia w przebiegu długotrwałego leczenia litem

**WOJSKOWY
INSTYTUT MEDYCZNY
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY**

Informacje dla autorów

Informacje ogólne

„Lekarz Wojskowy” jest czasopismem ukazywającym 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 redagowanie, 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 stawia się pustych wierszy między akapitami lub wyliczeniami. Prace oryginalne powinny być przygotowane zgodnie z układem: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo; prace kazuistyczne: wstęp, opis przypadku, omówienie, podsumowanie (wnioski), piśmiennictwo. Skróty i akronimy powinny być objaśnione w tekście przy pierwszym użyciu, a potem konsekwentnie stosowane.
 - 2) W tekście głównym trzeba zaznaczyć miejsca włamania rycin i tabel, np.: „na rycinie 1”, „(tab. 1)”. Tabele, ryciny i zdjęcia załącza się w osobnych plikach. Liczbę tabel należy ograniczyć do minimum. Zdjęcia cyfrowe powinny mieć min. rozdzielczość 300 dpi.
5. Prace powinny być przygotowane starannie i zgodnie z zasadami pisowni polskiej, ze szczególną dbałością o komunikatywność i polskie mianownictwo medyczne. Teksty niespełniające tych kryteriów będą odsyłane do poprawy.
6. Informacje afiliacyjne: imię i nazwisko Autora lub Autorów (maks. 10 osób) z tytułami naukowymi, pełną nazwą zakładu (zakładów) pracy umieszcza się w programie Editorial System. Należy wskazać także autora do korespondencji. Proszę nie zamieszczać też 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 systematic 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 książek:
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 35 pozycji. 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 sprzeczności 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 wykrzycia 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 systematic 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 35 references. 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,

przed Wami drugi tegoroczny numer „Lekarza Wojskowego”. Zgodnie z wcześniejszą obietnicą jest poświęcony praktycznie w całości chorobom układu moczowego.

Znajdziecie w nim, drodzy Czytelnicy, prace poglądowe, w tym jedną dotyczącą choroby ultraradkiej jaką jest hiperoksaluria typu I, wraz z omówieniem nowych opcji terapeutycznych w jej leczeniu. W numerze jest również kilka prac oryginalnych z zakresu nefrologii dorosłych i dzieci, bardzo istotne w dydaktyce opisy przypadków z zakresu nefrologii, a także relacje ze zjazdów.

Aktualny, obszerny numer kończy wywiad z Jego Magnificencją Rektorem Uniwersytetu Warszawskiego prof. dr. hab. Alojzym Z. Nowakiem, w którym omówione jest utworzenie Wydziału Medycznego na Uniwersytecie Warszawskim. Nawiązując do tradycji kształcenia lekarzy w murach Uniwersytetu Warszawskiego, trudno nie wspomnieć o związkach lekarzy wojskowych z tą uczelnią.

W atmosferze wakacyjnej zapraszam do lektury numeru 2. tomu 101. „Lekarza Wojskowego”.

prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki



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

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

Sekretarz Redakcji:
mgr Ewa Jędrzejczak



Redaktorzy tematyczni:

dr hab. n. med. Beata Uziębło-Życzkowska
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
ppłk dr hab. n. med. Kornel Szczygielski
płk dr n. med. Marcin Możański
płk dr n. med. Radosław Tworus
dr Katarzyna Czarnek
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: otorynolaryngologia, chirurgia ogólna
dziedzina: anestezjologia i intensywna terapia, medycyna ratunkowa
dziedzina: psychiatria, psychologia
dziedzina: biologia, nauki podstawowe
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
dr n. med. Jacek Siewiera
prof. dr hab. n. med. Edward Stanowski
prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkowicz

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
dr hab. n. med. Mariusz Goniewicz
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
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński
dr hab. n. med. Jolanta Korsak
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Paweł Krzesiński
dr n. praw. Łukasz Młynarkiewicz
prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
płk prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek
prof. dr hab. n. med. Robert Rejdak
płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas
prof. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki
prof. dr hab. n. med. Adam Stępień
prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz
prof. dr hab. n. med. Barbara Wróblewska
prof. dr hab. n. med. Piotr Zaborowski
płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Zieliński

Członkowi 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 Damiano Toro (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
– Państwowy Instytut Badawczy
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel. +48 261 817 380
e-mail: lekarzwojskowy@wim.mil.pl
lekarzwojskowywim.mil.pl

© Copyright by WIM-PIB

SPIS TREŚCI

LIST REDAKTORA NACZELNEGO	73
B. Kalicki	

■ **PRACE POGLĄDOWE**

HIPOGONADYZM MĘSKI – ZALECENIA PRAKTYCZNE	77
Male hypogonadism – practical guidelines A. D. Durma, M. Saracyn, A. C. Durma, M. Kołodziej, G. W. Kamiński	
LEWETIRACETAM – ZNANE I MOŻLIWE ZASTOSOWANIA	81
Levetiracetam – known and possible applications K. Walczak, P. Walczak, S. Zdun, Z. Wesołowska, W. Gawęł, P. Jędruszczak	
PIERWOTNA HIPEROKSALURIA TYPU 1. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I NOWE OPCJE TERAPEUTYCZNE	87
Primary hyperoxaluria type 1– clinical characteristics and new therapeutic options P. Sikora	
ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO U DZIECI – DIAGNOSTYK, LECZENIE I PROFILAKTYKA NAWROTÓW.	91
Urinary tract infections in children - diagnostics, treatment and prophylaxis of recurrences A. Ofiara, A. Kokoszka, P. Skrzypczyk	

■ **PRACE ORYGINALNE**

APPLICATION OF SELECTED BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PREDICTION OF ACUTE KIDNEY INJURY RISK AT THE AERLY STAGE OF BURN DISEASE.	99
W. Klim, K. Szamotulska, W. Witkowski, A. Woźniak-Kosek, S. Niemczyk	
KIDNEY ABSCESS AS A RARE COMPLICATION OF THE URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN – 20 YEARS OF SINGLE-CENTER OBSERVATIONS	101
A. Będzichowska, K. Jobs, M. Rakowska-Siłska	
OCENA STOSOWANIA SUPLEMENTÓW DIETY ORAZ LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH DOSTĘPNYCH BEZ RECEPTY PRZEZ CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK.	106
Analysis of dietary supplements and over-the-counter analgesics use in patients with chronic kidney disease K. D. Błaszczak, J. Skotnicka, W. L. Śliwińska, P. Halicki, A. Lubas, S. Niemczyk	
OCENA ECHOKARDIOGRAFICZNA CHORYCH Z KARDIOMIOPATIA ROSTRZENIOWA W ZALEŻNOŚCI OD FUNKCJI SKURCZOWEJ PRAWEJ KOMORY SERCA OCENIANEJ METODĄ REZONANSU MAGNETYCZNEGO	123
Echocardiographic evaluation of patients with dilated cardiomyopathy (DCM) based on the right ventricle systolic function as assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) K. Betkier-Lipińska, A. Cwetsch, B. Uziębło-Życzkowska, M. Mielniczuk, A. Maliborski, P. Krzesiński	
WYZWANIA I ZAGROŻENIA DLA WHO JAKO PIASTUNA BEZPIECZEŃSTWA ZDROWOTNEGO WSPÓLNOTY MIĘDZYNARODOWEJ	132
Challenges and threats for WHO as the guardian of health security of the international community W. Kowalski	

OPIS PRZYPADKU

DE NOVO BIOPSY-NEGATIVE ALPORT SYNDROME: A NOVE MUTATION VARIANT	139
P. Janicki, A. Niksińska, A. Rymarz, S. Niemczyk	
CEWKOWO-ŚRÓDMIAŻSZOWE ZAPALENIE NEREK – SERIA PRZYPADKÓW Z JEDNEGO OŚRODKA	142
Tubulointerstitial nephritis - a case report series from one center Z. K. Frankiewicz, G. Spłocharski, M. Mosakowska, A. Rymarz, S. Niemczyk	
OSTRĘ CEWKOWO-ŚRÓDMIAŻSZOWE ZAPALENIA NEREK O CIĘŻKIM PRZEBIEGU	148
Severe manifestation of acute tubulointerstitial nephritis Z. Frankiewicz, G. Spłocharski, M. Różańska, S. Niemczyk	
ACUTE AND DELAYED CONSEQUENCES OF VITAMIN D INTOXICATION	151
A. Rytel, K. Żelek, M. Mosakowska, S. Niemczyk	
INFECTIVE ENDOCARDITIS WITH NEGATIVE BLOOD CULTURES IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE TREATED WITH PERITONEAL DIALYSIS	155
K. Romejko, M. Mosakowska, A. Ślepówrońska, K. Śliwakowska, S. Niemczyk	
HIPERKALCEMIA W PRZEBIEGU DŁUGOTRWAŁEGO LECZENIA LITEM	159
A. Bieda, G. Witas, K. Leśniak, S. Niemczyk	
CHOROBA DENTA JAKO RZADKA PRZYCZYNA BIAŁKOMOCZU.	163
W. K. Wasiak, A. Such-Gruchot, M. Pieńczyk-Tomaszewska	

SPRAWOZDANIE

23. DZIEŃ ANDROLOGICZNY – SPRAWOZDANIE Z KONFERENCJI POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO 2022.	167
23th Day of Andrology – Report from the Conference of Polish Society of Andrology 2022 A. D. Durma, M. Saracyn, G. W. Kamiński	
KONFERENCJA MIĘDZYNARODOWA VIMIMED 2023 – VISEGRAD MILITARY MEDICINE CONFERENCE	170
International conference VIMIMED 2023 – VISEGRAD MILITARY MEDICINE CONFERENCE P. Krzesiński	

WYWIAD

WYDZIAŁ MEDYCZNY UW I WIM TO SPEŁNIENIE MARZEŃ O WYKORZYSTANIU NASZEGO POTENCJAŁU NAUKOWEGO DLA POTRZEB MEDYCZNYCH	172
The Faculty of Medicine of the University of Warsaw and the Military Institute of Medicine is a dream come true about using our scientific potential for medical purposes A. Z. Nowak, Z. Chodzeńska	



HIPOGONADYZM MĘSKI – ZALECENIA PRAKTYCZNE

Male hypogonadism – practical guidelines



Adam Daniel Durma¹, Marek Saracyn¹, Anna Celina Durma², Maciej Kołodziej¹, Grzegorz Wiktor Kamiński¹

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Polska
2. Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego WUM, Centralny Szpital Kliniczny, Polska

Adam Daniel Durma –  0000-0001-7103-2577

Marek Saracyn –  0000-0002-5800-0500

Grzegorz Wiktor Kamiński –  0000-0002-2357-0634

Streszczenie: Hipogonadyzm męski jest jednostką chorobową związaną z zaburzeniami funkcji plemnikotwórczej lub hormonalnej jąder. Zaburzenia endokrynologiczne związane z niedoborem wydzielanego przez jądra testosteronu prowadzą do wielu powikłań ogólnoustrojowych, które mogą być ograniczane prawidłową suplementacją hormonalną. Podstawą dobrego leczenia jest prawidłowo postawione rozpoznanie po rzetelnie przeprowadzonej diagnostyce. Badania wykazały, że suplementacja testosteronem przynosi realne korzyści jedynie u pacjentów z rzeczywistym hipogonadyzmem. W toku diagnostyki konieczne jest wykluczenie wtórnych przyczyn hipogonadyzmu. W Polsce lekarze dysponują nie tylko różnymi preparatami testosteronu, ale również lekami działającymi na całą oś gonadotropową, które dawkowane indywidualnie, pozwalają osiągnąć sukces terapeutyczny. Powszechna dostępność badań laboratoryjnych i literatury (nie zawsze fachowej) skłaniają pacjentów do samodzielnej diagnostyki i samodzielnego leczenia subiektywnego hipogonadyzmu, co prowadzi do licznych powikłań. Lekarze powinni zwracać uwagę pacjentów na możliwy problem i kierować ich do specjalistów, aby taka terapia była prowadzona zgodnie ze wskazaniami medycznymi i zachowaniem bezpieczeństwa pacjenta.

Abstract: Male hypogonadism is a medical condition associated with disorders of sperm production or testicular hormone function. Endocrine disorders related to a deficiency in testosterone secretion can lead to various systemic complications, which can be alleviated by appropriate hormone supplementation. The key to successful treatment lies in an accurate diagnosis based on thorough diagnostic procedures. Studies have shown that testosterone supplementation provides real benefits only for patients with genuine hypogonadism. During the diagnostic process, it is also necessary to exclude secondary causes of hypogonadism. In Poland, healthcare professionals have access not only to various testosterone preparations but also to medications that act on the gonadotropic axis. These individually dosed treatments allow for therapeutic success. The widespread availability of laboratory tests and literature (not always of a professional nature) may encourage patients to self-diagnose and self-administer subjective hypogonadism treatment, leading to numerous complications. Doctors should alert patients to this potential issue and refer them to specialists to ensure that such therapy is conducted according to medical indications and with patient safety in mind.

Słowa kluczowe: hipogonadyzm, męski, testosteron, gonadotropiny.

Keywords: hypogonadism, male, testosterone, gonadotropins.

DOI 10.53301/lw/157445

Praca wpłynęła do Redakcji: 03.11.2022

Zaakceptowano do druku: 13.12.2022

Autor do korespondencji:

Adam Daniel Durma

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Warszawa

e-mail: adurma@wim.mil.pl

Wstęp

Promowana w środkach masowego przekazu moda na idealną muskulaturę, a także większa świadomość mężczyzn dotycząca możliwych zaburzeń hormonalnych, prowadzą coraz częściej do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku „niedoboru testosteronu”. Większa dostępność badań prywatnych, zlecanych często przez pacjentów samodzielnie, prowadzi do fałszywie dodatnich lub

ujemnych wyników (głównie przez ich niecelowe lub nieprawidłowe wykonanie). Nie tylko diagnostyka, ale także leczenie nie zawsze prowadzone jest zgodnie z zasadami dobrej praktyki lekarskiej i z rzeczywistymi wskazaniami. W przypadku podejrzenia, iż pacjent nadużywa substancji dopingujących, rolą każdego lekarza powinna być jego edukacja oparta na wiedzy o możliwych powikłaniach wynikających z takiego postępowania.

Definicja i objawy kliniczne hipogonadyzmu

Pod pojęciem hipogonadyzmu męskiego rozumie się zarówno zaburzenia hormonalne (nieprawidłowa produkcja testosteronu), jak również niepłodność (zaburzona produkcja plemników). Zaburzenia te mogą współistnieć, bądź występować może tylko jedno z nich. Podstawowymi objawami hipogonadyzmu hormonalnego, którego dotyczy ta praca, są: zmniejszone libido, zaburzenia erekcji, zmęczenie, zaburzenia depresyjne, zaburzenia snu, brak motywacji, niepłodność, zmniejszone owłosienie ciała, ginekomastia, otyłość czy zespół metaboliczny/insulinooporność [1, 2]. Są to objawy niespecyficzne – mogą występować również w innych chorobach endokrynnych (np. niedoczynność tarczycy) i nieendokrynnych (np. niedokrwistość), które powinny być wykluczone w pierwszej kolejności.

Podział hipogonadyzmu

Hipogonadyzm dzieli się na:

- pierwotny – dotyczący zaburzeń czynności jąder,
- wtórny – dotyczący zaburzeń osi podwzgórzowo-przysadkowej,
- obwodowy – związany z zaburzeniami receptorowymi i odpowiedzią tkankową.
- Wyróżnia się także hipogonadyzm czynnościowy, niezwiązany bezpośrednio z osią podwzgórze – przysadka – gonady, a wynikający z innych chorób i stanów mogących wpływać na pracę jąder [3].

Diagnostyka

Podstawowym badaniem służącym diagnostyce hipogonadyzmu pozostaje oznaczenie testosteronu całkowitego w surowicy krwi. Punktem odcięcia, służącym do rozpoznania nieprawidłowości, jest wartość poniżej 12 nmol/l (wynik taki uznawany jest za „małe prawdopodobieństwo hipogonadyzmu”) oraz poniżej 8 nmol/l (uznawany za „wysokie prawdopodobieństwo hipogonadyzmu”) [1]. Pamiętać należy, iż rozpoznanie hipogonadyzmu męskiego opiera się na stwierdzeniu objawów niedoboru androgenów oraz stale obniżonego stężenia testosteronu w surowicy krwi, dlatego badanie testosteronu należy wykonać dwukrotnie w odstępie ok. 1-2 tygodni. Pobranie krwi powinno zostać wykonane rano (do godz. 11.00), najlepiej na czczo. Należy pamiętać o poinformowaniu pacjenta o konieczności wyspania się, unikania nadmiernego wysiłku i pracy nocnej przed wykonaniem badania. W przypadku stwierdzenia stężenia testosteronu całkowitego w zakresie 8-12 nmol/l należy wykonać badanie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Nie jest zalecane wykonywanie badań testosteronu wolnego (*free testosterone* - fT), ze względu na brak standaryzacji badania. Proponowane jest użycie kalkulatorów fT (np. <http://www.pctag.uk/testosterone-calculator/>) [3]. Według wytycznych europejskich stężenie fT, sugerowane jako punkt odcięcia rozpoznania hipogonadyzmu, powinno wynosić mniej niż 225 pmol/l.

Mając na uwadze powyższe informacje diagnostyczne oraz to, iż metaanalizy wykazały korzyść kliniczną jedynie u pacjentów hipogonadalnych leczonych preparatami testosteronu, nie powinno proponować się leczenia

preparatami anaboliczno-androgenowymi pacjentom z „subiektywnie niskim”, ale mieszczącym się w granicach normy stężeniem testosteronu [4]. Pamiętać należy również o czynnikach i chorobach wpływających na fizjologiczne obniżenie testosteronu. Otyłość, zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, farmakoterapia pewnymi grupami leków (min. leki antypsychotyczne, przeciwdepresyjne, opioidy), nadmierny wysiłek fizyczny, nieprawidłowa dieta, powinny być leczone i optymalizowane w pierwszej kolejności [5, 6, 7, 8]. Starszy wiek pacjenta również wpływa na fizjologiczne obniżanie się stężenia testosteronu (tzw. *late onset hypogonadism* - LOH). W diagnostyce różnicowej wskazane jest także wykluczenie niedoczynności tarczycy (TSH, fT4) i hiperprolaktynemii związanej z gruczolakiem przysadki lub przyjmowaniem leków działających na układ dopaminergiczny (różnicowanie na podstawie: wywiadu, stężenia prolaktyny, rezonansu magnetycznego przysadki z kontrastem) – podanie testosteronu w takich przypadkach może zaostrzyć chorobę podstawową [2, 9].

Wskazania do terapii

Bezdyskusyjnymi wskazaniami do leczenia testosteronem są:

- opóźnione dojrzewanie płciowe (hipogonadyzm wtórny, zespół Kallmanna),
- zespół Klinefeltera z hipogonadyzmem,
- gonadotropowa niedoczynność przysadki,
- niska masa kostna z towarzyszącym hipogonadyzmem.

Dwa kolejne wskazania muszą być spełnione równocześnie:

- dorośli mężczyźni ze zmniejszonym stężeniem testosteronu (< 12 nmol/l), stałymi i licznymi objawami hipogonadyzmu po nieskutecznym leczeniu otyłości i chorób współistniejących,
- zaburzenia seksualne ze zmniejszonym stężeniem testosteronu nieodpowiadające na działanie inhibitorów fosfodiesterazy 5 (np. Tadalafil, Sildenafil, które są lekami pierwszego rzutu) [2].

Przeciwwskazania do terapii

Leczenie egzogennym testosteronem przeciwwskazane jest u pacjentów planujących potomstwo, z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem stercza, z rakiem piersi, hematokrytem $> 54\%$ i ciężką przewlekłą niewydolnością serca (NYHA IV) [2].

Powikłania nieprawidłowego leczenia lub leczenia bez wskazań

Do możliwych powikłań stosowania testosteronu i pochodnych należą: trądzik, bóle głowy, wzrost hematokrytu, zaburzenia nastroju, zaburzenia libido, agresja, zmniejszenie objętości jąder, niepłodność, wzrost masy ciała, łysienie, ginekomastia [1]. Objawy te nasilają się szczególnie przy stosowaniu dużych, niekontrolowanych dawek leków (np. preparaty o nieznanym lub niepewnym składzie chemicznym).

Leczenie

Preparaty testosteronu

Podstawowym sposobem leczenia hipogonadyzmu są preparaty testosteronu dawkowane indywidualnie w celu uzyskania wartości mieszczących się w zakresie prawidłowym dla wieku. Należy pamiętać, iż utrzymywanie stężenia testosteronu powyżej górnej granicy normy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań.

Na rynku polskim można znaleźć następujące preparaty testosteronu:

- Heptanian/enantan testosteronu (Testosteronum prolongatum® 100mg/ml) – dawkowanie: 1 ampułka domięśniowo (i.m.) co 1-4 tygodnie.
- Mieszanek estrów testosteronu (dekanian, izokaproanian, fenilopropionian, propionian) (Omnadren 250®) – dawkowanie: 1 amp i.m. co 1-4 tyg.
- Undecylan testosteronu (Nebido® 250 mg/ml) – dawkowanie: 1 amp. i.m. co 10-14 tyg.
- Testosteron (Androtop®, Testavan®), forma aplikatora z pompką – do codziennego stosowania na skórę (żele wcierane w skórę ramion, barków).

Formy przezskórne pozwalają na zachowanie bardziej fizjologicznego stężenia testosteronu przez cały okres stosowania preparatu i są wygodniejsze w stosowaniu. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, odstawienie tych preparatów daje szybsze ustąpienie dolegliwości. Ich wadą, w porównaniu do preparatów w iniekcjach, jest wyższa cena, konieczność codziennej aplikacji i możliwość kontaminacji hormonem dzieci i kobiet.

Kontrola stężenia testosteronu we krwi powinna odbywać się:

- w przypadku preparatów w żelu – po ok 14-28 dniach stosowania, 2-4 godziny po aplikacji na skórę,
- w przypadku enantanu testosteronu – po tygodniu od iniekcji,
- w przypadku undecylanu testosteronu – przed kolejną iniekcją [8].

Należy pamiętać (i informować pacjentów), iż preparaty testosteronu przeciwwskazane są u mężczyzn planujących potomstwo ze względu na potencjalne blokowanie osi gonadotropowej i hamowanie endogennych gonadotropin, co wpłynąć może na ograniczenie płodności.

Gonadotropiny

Gonadotropina kosmówkowa ma działanie tożsame z hormonem luteinizującym (i nieznaczne działanie folikulotropowe). Jest to substancja, która podana u płci męskiej spowoduje pobudzenie komórek Leydiga do produkcji endogennego testosteronu. Obecnie na rynku polskim dostępny jest jeden preparat gonadotropiny kosmówkowej rekombinowanej (Ovitrelle®) i jeden wysokooczyszczony (Zivafert®), oba zarejestrowane tylko do stosowania u kobiet. Do niedawna dostępny był także preparat zarejestrowany do leczenia hipogonadyzmu hipogonadotropowego u mężczyzn – Pregnyl®. Okresowo zastępowany jest preparatami innych firm (Eutrig®, Choragon®, Chorapur®, Biogonadyl®) i dostępny w niektórych aptekach. Lek stosuje się w iniekcjach domięśniowych

w dawce 1000-2000 j.m. 2-3 x w tygodniu. Stosowany jest głównie w przypadku hipogonadyzmu hipogonadotropowego lub w hipogonadyzmie czynnościowym u pacjentów starających się o potomstwo. Preparat jest używany również w celu odblokowania osi gonadotropowej po stosowaniu testosteronu i innych preparatów anaboliczno-androgenowych.

Selektywne modulatory receptorów estrogenowych (*Selective Estrogen Receptor Modulators* - SERM)

Klomifen i tamoksifen należą do grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Ich wskazania rejestracyjne w Polsce to indukcja owulacji w przypadku klomifenu i leczenie raka sutka w przypadku tamoksifenu. Działanie tych substancji opiera się na modulowaniu (działanie zarówno ago-, jak i antagonistyczne) receptorów estrogenowych. Dzięki blokadzie ww. receptorów w przysadce i podwzgórzu u mężczyzn, w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, dochodzi do pobudzenia produkcji endogennego testosteronu. SERM zwiększając śródkądrowe stężenie testosteronu, doprowadzają do poprawy jakości nasienia. Lek dawkuje się indywidualnie (w przypadku klomifenu zazwyczaj 25-50 mg co 1-2 dni). Ze względu na brak ich rejestracji u mężczyzn i konieczność zachowania procedur związanych z leczeniem poza wskazaniami (off-label), zalecane jest stosowanie tych leków pod nadzorem endokrynologa, urologa lub androloga.

Inhibitory aromatazy (IA)

Podobną pod względem aspektów prawnych sytuacją jest stosowanie inhibitorów aromatazy (letrozolu i anastrozolu). Wskazania rejestracyjne są tożsame do SERM u kobiet, natomiast leki te nie są zarejestrowane w Polsce do leczenia hipogonadyzmu u mężczyzn. Stosuje się je off-label w uzasadnionych przypadkach w celu ograniczenia aromatyzacji (przekształcania androgenów w estrogeny) i regulacji osi gonadotropowej.

Nadużycia i doping

Pokusa uzyskiwania lepszych efektów sportowych, przy większej dostępności środków dopingujących, często prowadzi do nadużyć farmakologicznych. Sportowcy i amatorzy uzyskiwania szybkich efektów związanych z masą mięśniową i sylwetką stosują preparaty ze wszystkich wymienionych w artykule grup (pochodne testosteronu, SERM, IA), ale także nowe i nieokreślone substancje farmakologiczne [11]. Jedną z nich są selektywne modulatory receptorów androgenowych (SARM) [12, 13]. Reprezentantem tej grupy jest ostaryna – obecnie coraz częściej używana jest jako doping ze względu na jej dostępność i rzekomy brak powikłań podczas stosowania. SARM to relatywnie młode substancje i na wstępie należy zaznaczyć, iż żadna z nich nie została dopuszczona do obrotu przez FDA, ani nie udowodniono ich pełnego profilu bezpieczeństwa, zatem spektrum powikłań tych substancji może być bardzo szerokie i niejasne. Częstymi pacjentami są funkcjonariusze różnych służb, którzy poza oczywistymi względami związanymi z koniecznością utrzymania wysokiej sprawności fizycznej i obowiązkowymi egzaminami z wychowania fizycznego, przez presję otoczenia skłaniać się mogą ku włączaniu

suplementacji preparatami anabolicznymi. Należy informować ich o wysokim ryzyku takiej terapii bez kontroli lekarskiej i możliwych powikłaniach takich działań.

Hipogonadyzm jatrogeny

Hipogonadyzm wywołany środkami farmakologicznymi (zarówno legalnymi, jak i nieznanego składu) leczy się indywidualnie z zastosowaniem wszystkich grup leków wymienionych w artykule. Leczenie zależy od długości stosowanej terapii, środków, które chory przyjmował, a także ich dawki oraz wyników badań klinicznych i laboratoryjnych. Wskazana jest duża ostrożność takiej terapii i świadomość potencjału uzależniającego preparatów anaboliczno-androgenowych. Takie leczenie często prowadzi do zmiany preparatów na apteczne i stopniowej redukcji dawki, aż do uzyskania możliwości bezpiecznego ich odstawienia.

Podsumowanie

Leczenie hipogonadyzmu może przynieść wiele korzyści metabolicznych i pozametabolicznych dla chorych z rzeczywistym i potwierdzonym hipogonadyzmem. W innych przypadkach, po początkowej fazie euforii wywołanej działaniem leków, może pojawić się szereg przykrych i często nieodwracalnych dolegliwości. Rekomendujemy każdemu lekarzowi zaangażowanemu w taką „terapię” ostrożność w stawianiu rozpoznania i prowadzeniu leczenia, a w przypadku wątpliwości, kierowanie pacjentów do specjalistów: endokrynologów, urologów lub andrologów. Pozwoli to zredukować liczbę powikłań i pozwoli wyodrębnić grupę osób, którzy uzyskają rzeczywiste, kliniczne korzyści z leczenia.

Piśmiennictwo

1. Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, Barth JH, MacKenzie F, Wilkes S, Smith N, Sooriakumaran P, Minhas S, Wu FCW, Tomlinson J, Quinton R. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022 Feb; 96 (2): 200-219. doi: 10.1111/cen.14633. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34811785
2. G.R. Dohle, S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch. Guidelines on male hypogonadism. Rekomendacje dotyczące postępowania w męskim hipogonadyzmie, 2019. Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej: Katarzyna Jankowska, Jolanta Słowikowska-Hilczner
3. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Minhas S. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*, 2021 Sep; 80 (3): 333-357. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.007. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34183196
4. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on International Index of Erectile Function scores. *Eur Urol*, 2017; 72: 1000-11
5. Wade CE, Stanford KI, Stein TP, Greenleaf JE. Intensive exercise training suppresses testosterone during bed rest. *J Appl Physiol* (1985), 2005 Jul; 99 (1): 59-63. doi: 10.1152/japplphysiol.00332.2004. Epub 2005 Feb 10. PMID: 15705732
6. Carrageta DF, Oliveira PF, Alves MG, Monteiro MP. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obes Rev*, 2019 Aug; 20 (8): 1148-1158. doi: 10.1111/obr.12863. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31035310
7. Crisóstomo L, Pereira SC, Monteiro MP, Raposo JF, Oliveira PF, Alves MG. Lifestyle, metabolic disorders and male hypogonadism - A one-way ticket? *Mol Cell Endocrinol*, 2020 Oct 1; 516: 110945. doi: 10.1016/j.mce.2020.110945. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32707080
8. Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology*, 2020 Nov; 8 (6): 1551-1566. doi: 10.1111/andr.12774. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32068334
9. Kumar A, Chaturvedi PK, Mohanty BP. Hypoandrogenaemia is associated with subclinical hypothyroidism in men. *Int J Andrology*, 2007 Feb; 30 (1): 14-20. doi: 10.1111/j.1365-2605.2006.00705.x. Epub 2006 Jul 24. PMID: 16879621
10. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Salonia A. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol*, 2021 Nov; 80 (5): 603-620. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.014. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34511305
11. Rochoy M, Danel A, Chazard E, Gautier S, Berkhout C. Doping with aromatase inhibitors and oestrogen receptor modulators in steroid users: Analysis of a forum to identify dosages, durations and adverse drug reactions. *Therapie*, 2022 Apr; 20: S0040-5957 (22) 00064-6. doi: 10.1016/j.therap.2022.03.004. Epub ahead of print. PMID: 35660259
12. Solomon ZJ, Mirabal JR, Mazur DJ, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. Selective Androgen Receptor Modulators: Current Knowledge and Clinical Applications. *Sex Med Rev*, 2019 Jan; 7 (1): 84-94. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.09.006. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30503797; PMCID: PMC6326857
13. Christiansen AR, Lipshultz LI, Hotaling JM, Pastuszak AW. Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy? *Transl Androl Urol*, 2020 Mar; 9 (Suppl 2): S135-S148. doi: 10.21037/tau.2019.11.02. PMID: 32257854; PMCID: PMC7108998



LEWETIRACETAM – ZNANE I MOŻLIWE ZASTOSOWANIA

Levetiracetam – known
and possible applications



Klaudia Walczak¹, Patrycja Walczak², Sylwia Zdun¹, Zuzanna Wesołowska¹, Weronika Gawęł¹,
Przemysław Jędruszcak¹

1. Uniwersytet Medyczny w Lublinie (absolwent, lekarz), Polska
2. Uniwersytet Medyczny w Lublinie (student), Polska

Klaudia Walczak –  0000-0002-5156-2260
 Patrycja Walczak –  0000-0002-4151-9170
 Sylwia Zdun –  0000-0002-5359-3618
 Zuzanna Wesołowska –  0000-0003-2344-1696
 Weronika Gawęł –  0000-0003-4451-3193
 Przemysław Jędruszcak –  0000-0002-9248-4908

Streszczenie: Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu napadów padaczkowych jest dobrze znane w literaturze. W tym artykule dokonano przeglądu zastosowań danego leku w leczeniu schorzeń neurologicznych oraz potencjalnych kierunków badań nad tym lekiem a także literatury dostępnej w bazie PubMed, używając następujących słów kluczy: „lewetiracetam”, „padaczka”, „stan padaczkowy”, „choroba Alzheimera”, „migrena”, „ból neuropatyczny”.

Wyniki

Levetiracetam jest lekiem przeciwpadaczkowym. Został zatwierdzony przez FDA (*Food and Drug Administration*) do leczenia adjuwantowego ogniskowych, mioklonicznych oraz toniczno-klonicznych napadów padaczkowych. Z literatury wynika, że jest także skuteczny w niezarejestrowanych wskazaniach: terapii migreny, epizodu manii w przebiegu choroby efektywnej dwubiegunowej. Pojedyncze badania wskazują na jego skuteczność w leczeniu choroby Alzheimera. Najczęstsze działania niepożądane występujące podczas leczenia lekiem są łagodne i szybko ustępują. Możemy zaliczyć do nich m.in.: senność, zawroty głowy, drażliwość, lęk czy zapalenia nosogardła. Levetiracetam może być stosowany zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u osób dorosłych.

Zastosowanie lewetiracetamu stanowi interesujący kierunek w leczeniu wielu schorzeń z zakresu neurologii. Opisane w literaturze zastosowania leku wymagają przeprowadzenia dodatkowych badań na większej grupie pacjentów.

Abstract:

Introduction

The use of levetiracetam in treatment of epileptic seizures is well established in the literature. The article reviews uses of the drug in treatment of neurological disorders and potential research directions for it.

Material and methods

The literature available in the PubMed database was reviewed using the following keywords: “levetiracetam”; “epilepsy”; “status epilepticus”; “Alzheimer’s disease”; “migraine”; “neuropathic pain”.

Results

Levetiracetam is an antiepileptic drug. It has been approved by the FDA (*Food and Drug Administration*) for adjuvant treatment of focal, myoclonic and tonic-clonic seizures. The literature indicates that it is also effective for off-label uses – treatment of migraine, a mania episode in the course of bipolar affective disorder. Single studies imply its efficacy in treatment of Alzheimer’s disease. The most common adverse effects occurring during treatment with the drug are mild and resolve quickly. They include, among others: drowsiness, dizziness, irritability, anxiety or nasopharyngitis. Levetiracetam can be used for both paediatric population and adults.

Conclusion

The use of levetiracetam represents an interesting direction in treatment of many neurological disorders. Drug uses described in the literature require additional research on a larger group of patients.

Słowa kluczowe: lewetiracetam, padaczka, stan padaczkowy, choroba Alzheimera.

Keywords: levetiracetam, epilepsy, status epilepticus, Alzheimer's disease.

DOI 10.53301/lw/159682

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.12.2022

Zaakceptowano do druku: 23.01.2023

Autor do korespondencji:

lek. Klaudia Walczak

e-mail: klaudia.walczak100@gmail.com

Wprowadzenie

Lewetiracetam jest lekiem przeciwpadaczkowym o nazwie handlowej KEPPRA. Został dopuszczony do obrotu przez Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) w 1999 r. Jest on zatwierdzony przez FDA w leczeniu adjuwantowym częściowych napadów padaczkowych u chorych od 1. miesiąca życia. Dodatkowo może być stosowany w leczeniu napadów mioklonicznych u osób dorosłych i powyżej 12. roku życia z młodzieńczą padaczką miokloniczną. Zatwierdzony jest również w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i osób powyżej 6. roku życia z idiopatyczną padaczką uogólnioną [1]. Dokładny mechanizm działania tego leku nie jest poznany. Zakłada się, że lewetiracetam wpływa na stężenie jonów Ca^{2+} w neuronach. Dopro-wadza do hamowania prądów Ca^{2+} typu N, co powoduje zmniejszenie ilości jonów wapniowych wydzielanych do szczeliny synaptycznej. Ponadto wykazano, że łączy się on z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A, co wpływa na wydzielanie neurotransmiterów, nasilając przewodnictwo GABA-ergiczne [2]. Biorąc pod uwagę główne interakcje lekowe, nie powinno się stosować go razem z m. in.: buprenorfiną, cynaryzyną, funaryzyną, dihydrokodeiną oraz kannabidiolami. Podczas ich wspólnego stosowania może dojść do nasilenia objawów niepożądanych, takich jak nadmierna senność w ciągu dnia, zaburzenia świadomości. Mogą też wystąpić zaburzenia oddychania oraz śpiączka. Nie powinno się też łączyć tego leku z metotreksatem, może to bowiem spowodować duży spadek poziomu erytrocytów, krwinek białek i płytek krwi. Dodatkowo może wystąpić uszkodzenie nerek i wątroby [1]. U części chorych zaleca się monitorowanie stężenia leku w surowicy krwi. Głównie dotyczy to kobiet w ciąży [3].

Cel pracy

Celem pracy jest przegląd poznanych do tej pory zastosowań lewetiracetamu w leczeniu schorzeń z różnych dziedzin medycyny oraz wskazanie kierunku potencjalnych dalszych badań naukowych.

Materiały i metody

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie danych PubMed, używając następujących słów kluczy: „lewetiracetam”; „padaczka”; „stan padaczkowy”; „choroba Alzheimera”; „migrena”; „ból neuropatyczny”.

Wyniki

Zastosowanie lewetiracetamu w zapobieganiu wystąpienia napadów padaczkowych ogniskowych i uogólnionych

Okolo 50 mln ludzi na świecie choruje na padaczkę – to jedna z najczęstszych chorób neurologicznych. Spowodowana jest synchronicznymi oraz nadmiernymi wyładowaniami neuronalnymi [4]. Można wyróżnić dwa szczyty zachorowania na tę chorobę. Pierwszy występuje u dzieci ok. 1. roku życia, wtedy główną jego przyczyną jest podłoże genetyczne. Drugi szczyt zachorowania przypada na ok. 65. rok życia. Wtedy do głównych przyczyn jej powstania możemy zaliczyć choroby naczyń krwionośnych, choroby metaboliczne oraz guzy mózgu [5]. Wykazano, że osoby chorujące na padaczkę są bardziej narażone na urazy fizyczne pod postacią złamań oraz podbiegnięć krwawych, występowania zaburzeń psychicznych – głównie depresji oraz lęku [4]. U 1/3 chorych występuje padaczka lekooporna. Działania niepożądane po lekach przeciwpadaczkowych występują u 20-30% osób [6].

Liczne badania kliniczne oraz metaanalizy wykazują, że lewetiracetam może być stosowany w zapobieganiu napadom padaczkowym zarówno ogniskowym, jak i uogólnionym.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Manreza et al. oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii lewetiracetamem w zapobieganiu wystąpienia napadów padaczki ogniskowej w grupie dzieci i dorosłych. Do badania zakwalifikowano 114 osób. Kryteria włączenia obejmowały: obecność napadów padaczkowych przez okres minimum 2 lat z przynajmniej 12 napadami padaczkowymi w ciągu 12 tygodni poprzedzających badanie oraz brak udokumentowanego uszkodzenia mózgu. Dodatkowo badani musieli regularnie przyjmować do trzech leków przeciwpadaczkowych przez przynajmniej miesiąc. Kobiety musiały również uzyskać negatywny wynik testu ciążowego przed włączeniem do badania, a w czasie jego trwania musiały przyjmować środki antykoncepcyjne. Badanie trwało 30 tygodni i składało się z trzech części. Przez pierwsze 8 tygodni chorzy kontynuowali dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe. Następnie przez 16 tygodni badani w sposób losowy zostali przydzieleni do grupy otrzymującej lewetiracetam oraz do grupy placebo. Na początku badania w grupie

pediatrycznej zastosowano lek w dawce 20 mg/kg mc./dobę, a w grupie dorosłych 1000 mg/dobę. Dawka leku była zwiększana co dwa tygodnie do czasu uzyskania dawki 60 mg/kg mc./dobę w grupie pediatrycznej oraz 3000 mg/dobę w grupie osób dorosłych. Jeżeli uczestnik nie tolerował wyższej dawki leku, stosowano najmniejszą jego skuteczną dawkę. W trzeciej części badania przez 6 tygodni utrzymywano leczenie odpowiednio dobraną dawką leku. Wykazano, że w grupie otrzymującej lewetiracetam uzyskano spadek o połowę średniej liczby napadów ogniskowych występujących w ciągu tygodnia - u 38,7% chorych. Częstość występowania działań niepożądanych oraz profil bezpieczeństwa tego leku był podobny jak w grupie placebo. Wykazano, że lewetiracetam jest skutecznym i bezpiecznym lekiem zarówno u dzieci, jak i dorosłych chorych z oporną na leczenie padaczką ogniskową [4].

Metaanaliza przeprowadzona na 3205 uczestnikach również wykazała, że lewetiracetam jest skutecznym lekiem przeciwpadaczkowym w zapobieganiu i leczeniu napadów częściowych, uogólnionych oraz opornych na leczenie innymi lekami. Skuteczna dawka lewetiracetamu dla dorosłych wynosi 1000-3000 mg/dobę, a u pacjentów pediatrycznych 60 mg/kg/dzień. Działania niepożądane w postaci senności, zawrotów głowy, drażliwości, lęku czy zapalenia nosogardła są łagodne i szybko ustępują. W porównaniu do placebo dany lek zmniejsza częstość występowania napadów padaczkowych o 50% oraz skraca czas ich trwania [6].

Przeprowadzono liczne badania i metaanalizy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo lewetiracetamu do innych leków przeciwpadaczkowych.

Kharel et al. w metaanalizie przeprowadzonej na 574 osobach wykazał, że lewetiracetam wykazuje podobną skuteczność jak okskarbamazepina w zapobieganiu padaczce ogniskowej [7].

Również w badaniu SANAD II porównano skuteczność lewetiracetamu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Do badania zakwalifikowano chorych w wieku powyżej 5 lat, u których w przeszłości wystąpiły minimum dwa napady padaczkowe oraz dodatkowo wymagają regularnego przyjmowania leków przeciwpadaczkowych. Do badania zakwalifikowano 990 uczestników z padaczką ogniskową. Badani zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej lewetiracetam (332 osoby), lamotryginę (330 osób) oraz zonisamid (328 osób). Wykazano, że stosowanie lewetiracetamu oraz zonisamidu u chorych wiąże się z wyższymi kosztami terapii oraz mniejszą skutecznością w zapobieganiu ogniskowym napadom padaczkowym w porównaniu do lamotryginy. Działania niepożądane wystąpiły u 33% badanych przyjmujących lamotryginę, 44% przyjmujących lewetiracetam oraz u 45% osób leczonych zonisamidem.

W grupie osób z padaczką uogólnioną oraz niesklasyfikowaną losowo przydzielono 260 osób do grupy leczonych walproinianem, a pozostałe 260 osób przyjmowało lewetiracetam. Chorzy z padaczką uogólnioną stanowili grupę 397 osób, a z padaczką niesklasyfikowaną 123 osoby. Wykazano, że walproinian jest lepszym lekiem pod względem skuteczności w zapobieganiu napadom pa-

daczkowych uogólnionych i niesklasyfikowanych, a koszty terapii tym lekiem są mniejsze. Działania niepożądane wystąpiły u 37,4% uczestników przyjmujących walproinian oraz u 41,5% otrzymujących lewetiracetam [8].

Zastosowanie lewetiracetamu w przerywaniu stanu padaczkowego

Według definicji stan padaczkowy jest to nieprzerwany, utrzymujący się minimum 30 minut napad padaczkowy lub powtarzające się epizody napadu, pomiędzy którymi osoba nie odzyskuje w pełni świadomości. Lekiem pierwszego rzutu stosowanym w przerywaniu napadu padaczkowego są benzodiazepiny stosowane dożylnie (iv). Wykazano, że 80% chorych reaguje na leczenie pierwszego rzutu, jeżeli otrzyma lek w ciągu 30 minut od momentu wystąpienia drgawek. Śmiertelność spowodowana stanem padaczkowym wynosi około 26% [5]. Dlatego tak ważne jest stosowanie odpowiedniego leczenia oraz wprowadzania nowych form terapii i leków u pacjentów opornych na leczenie pierwszego rzutu.

Wykazano, że lewetiracetam może być stosowany w leczeniu stanu padaczkowego u chorych.

W metaanalizie przeprowadzonej przez Yasiry et al. oceniono skuteczność stosowania różnych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu stanu padaczkowego u osób nie reagujących na leczenie pierwszego rzutu czyli benzodiazepinami. Wykazano, że stosowanie fenobarbitalu, walproinianu oraz lewetiracetamu może stanowić skuteczną formę terapii przerywania napadu padaczkowego. Terapia pierwszego rzutu lewetiracetamem była skuteczna u 68,5% chorych [9].

Natomiast w badaniu EcLiPSE przeprowadzonym przez Appleton et al. na 286 uczestnikach oceniono skuteczność stosowania lewetiracetamu w dawce 40 mg/kg mc. po iv. oraz fenytoiny w dawce 20 mg/kg mc. iv. w przerywaniu napadu padaczkowego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 17 lat 11 miesięcy, którzy nie reagowali na leczenie pierwszego rzutu. Wykazano, że stosowanie lewetiracetamu nie przynosi większych korzyści pod względem liczby przerwanych napadów padaczkowych oraz czasu jaki upłynął od przyjęcia leku do czasu zakończenia napadu drgawkowego a także liczby występujących działań niepożądanych w porównaniu do zastosowania fenytoiny [10].

Istnieje konieczność przeprowadzenia większej liczby badań klinicznych na większych grupach, w celu zatwierdzenia lewetiracetamu jako skutecznej formy terapii pierwszego rzutu w przerywaniu napadów padaczkowych u chorych.

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu drgawek noworodkowych

Drgawki noworodkowe występują z częstością od 1 do 3 na 1000 żywych urodzeń. Najczęściej są spowodowane krwotokiem dokomorowym (IVH) lub encefalopatią hipoksyjną (HIE) [11]. W celu przerwania napadu drgawek noworodkowych często podaje się pacjentom fenobarbital i fenytoinę. Z praktyki klinicznej wynika, że stosowanie fenobarbitalu i fenytoiny w leczeniu tej choroby

u noworodków jest mało skuteczne [12]. FDA zatwierdziła lewetiracetam w terapii uzupełniającej w leczeniu ogniskowych napadów drgawkowych u niemowląt powyżej 1. miesiąca życia. Dany lek jest często stosowany poza wskazaniami w pierwszej linii terapii leczenia danego schorzenia [13].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Gowda et al. porównano skuteczność lewetiracetamu z fenobarbitem w leczeniu drgawek noworodkowych. Jeśli po wyrównaniu zaburzeń m.in. hipoglikemii czy hipokalcemii napad drgawek nie ustąpił, uczestnicy badania byli losowo przydzielani do grup otrzymujących lewetiracetam w dawce 20 mg/kg mc. lub fenobarbitalu w takiej samej dawce. Gdy napady utrzymywały się, powtarzano dawkę tego samego leku. Wykazano, że napady drgawkowe ustąpiły u 86% noworodków leczonych lewetiracetamem oraz u 62% leczonych fenobarbitem. Dodatkowo w grupie leczonej fenobarbitem występowały działania niepożądane pod postacią hipotensji i bradykardii, podczas gdy u grupy leczonej lewetiracetamem działania niepożądane nie wystąpiły. Zaobserwowano, że noworodki urodzone o czasie oraz z masą urodzeniową ciała między 2,5-2,7 kg najlepiej odpowiadały na terapię lewetiracetamem [14].

Sharpe et al. w przeprowadzonym badaniu klinicznym wykazała również, że terapia lewetiracetamem wiąże się z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych niż terapia fenobarbitem. Dodatkowo dowiedziono, że zwiększenie dawki lewetiracetamu z 40 do 60 mg/kg mc. powoduje wzrost jego skuteczności w leczeniu danej choroby [12]. Inne badanie wskazuje, że bezpieczna dla tej grupy chorych dawka lewetiracetamu wynosi do 100 mg/kg mc. [15].

Dodatkowo badania kliniczne przeprowadzone na zwierzętach potwierdzają mniejszą neurotoksyczność lewetiracetamu niż fenobarbitalu. W badaniu przeprowadzonym przez Kaushal et al. oceniano wpływ leków przeciwpadaczkowych, w tym lewetiracetamu, na apoptozę neuronów w obrębie istoty białej u gryzoni. Udoowodniono, że stosowanie fenobarbitalu i fenytoiny doprowadza do znacznego wzrostu apoptozy neuronów, podczas gdy stosowanie lewetiracetamu jej nie zwiększa [11].

Liczne badania kliniczne dowodzą wyższej skuteczności lewetiracetamu w porównaniu z fenobarbitem w leczeniu napadu drgawkowego u noworodków. Istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych badań w celu zatwierdzenia przez FDA lewetiracetamu w leczeniu danego schorzenia jako leku stosowanego w pierwszej linii terapii.

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu padaczki u kobiet w ciąży

Europejski Rejestr Ciąg (EURAP) podaje, że częstotliwość napadów padaczkowych podczas ciąży pozostaje niezmieniona u 63,6% pacjentek, wzrasta u 17,3% oraz spada u 15,9% ciężarnych [16]. Konwencjonalne leki przeciwpadaczkowe wykazują działanie teratogenne u płodu. Zwiększają one ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych z 1-2% do 4-9% [17].

Badanie kliniczne przeprowadzone przez Tabrizi et al. dowiodło, że lewetiracetam powinien być stosowany jako zamiennik dla walproinianu szczególnie u kobiet w wieku rozrodczym i planujących zajście w ciążę [18]. Kilka międzynarodowych rejestrów tj. EURAP, NAAPR czy *UK and Ireland Pregnancy Register* wykazało, że stosowanie lewetiracetamu wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia poważnych wad wrodzonych u płodu. W badaniach retrospektywnych przeprowadzonych przez Marini et al. oraz Sharma et al. wykazano zmniejszenie częstości napadów padaczkowych u kobiet w ciąży leczonych w monoterapii lewetiracetamem [16, 17]. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) zaleca stosowanie lewetiracetamu u kobiet ciężarnych chorujących na padaczkę. Ze względu na zmiany w farmakokinetyce stężenia danego leku w surowicy może ulec zmniejszeniu o 30-50%, co może przyczynić się do nasilenia objawów. Przez co PTG zaleca monitorowanie stężenia danego leku w krwi zarówno przed ciążą, jak i przynajmniej raz w każdym trymestrze [3].

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu migreny

Okolo 1 mld ludzi na świecie cierpi na migrenowe bóle głowy. Skuteczność stosowania leków przeciwpadaczkowych, w tym lewetiracetamu, w leczeniu migrenowego bólu głowy wynika z podobnej patofizjologii padaczki i migreny. W obu tych chorobach dochodzi do nadpobudliwości neuronów w korze mózgowej. FDA zatwierdziła jedynie kwas walproinowy oraz topiramát w zapobieganiu napadu migrenowego bólu głowy. Jednak ze względu na działania niepożądane kwas walproinowy jest obecnie rzadko stosowany w leczeniu danej jednostki chorobowej [2].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Po-Hua et al. oceniono wpływ lewetiracetamu na przebieg migreny. Wykazano, że dany lek powoduje znaczące zmniejszenie częstotliwości i nasilenia bólu głowy w porównaniu z placebo. Podobne efekty wywołuje on zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u osób dorosłych. Po terapii lewetiracetamem u części pacjentów napady migrenowego bólu głowy nie wystąpiły ponownie [2].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Montazerlotfelahi et al. oceniono bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania lewetiracetamu w zapobieganiu wystąpienia migrenowych bólów głowy u dzieci. W przeprowadzonym badaniu przydzielono w sposób losowy 31 osób do grupy otrzymującej lewetiracetam oraz 31 osób do grupy placebo. Do badania zakwalifikowano chorych w wieku od 4 do 17 lat, u których występują miesięcznie minimum cztery epizody migrenowego bólu głowy lub ból występujący podczas epizodu jest bardzo silny i uniemożliwia codzienne funkcjonowanie. Wykazano, że lewetiracetam jest skutecznym lekiem mogącym być stosowanym w profilaktyce migrenowych bólów głowy poprzez spadek częstości i intensywności napadów. Działania niepożądane pod postacią drażliwości, senności w ciągu dnia oraz łagodnych tików występowały rzadko [19].

Również Verma et al. w przeprowadzonym badaniu klinicznym na 65 osobach dorosłych wykazał, że stosowanie lewetiracetamu zmniejsza częstość oraz nasilenie epizodów migrenowych bólów głowy u dorosłych. Pacjenci zgłaszali też konieczność przyjmowania mniejszej

ilości leków w porównaniu do grupy placebo potrzebnych do kontroli objawów migrenowego bólu głowy [20].

Wyniki danego badania dają nadzieję na skuteczną terapię migrenowego bólu głowy lekiem niepowodującym uciążliwych działań niepożądanych.

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu bólu neuropatycznego

Przewlekły ból neuropatyczny jest najczęściej spowodowany neuropatią cukrzycową oraz bólem pooperacyjnym. Częstość jego występowania szacuje się na około 10% chorych. Wykazano, że pacjenci odczuwający przewlekły ból neuropatyczny mają obniżoną jakość życia, częściej wymagają konsultacji lekarskich oraz hospitalizacji, co wpływa na większe koszty opieki zdrowotnej. Wykazano, że dostępne obecnie metody leczenia pomagają w zmniejszeniu odczucia bólu neuropatycznego u około 30% chorych z neuropatią cukrzycową [21].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Ling et al. wykazano, że lewetiracetam nie powinien być stosowany w leczeniu bólu neuropatycznego z powodu jego niskiej skuteczności w tym zakresie [22].

Również w metaanalizie Crawford-Faucher et al. przeprowadzonej na podstawie sześciu badań klinicznych zrealizowanych na 344 osobach wykazano, że terapia lewetiracetamem nie przynosi korzyści u chorych z bólem neuropatycznym. Dodatkowo u 67% badanych zauważono wystąpienie działań niepożądanych pod postacią: zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności oraz zaparć [21].

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu epizodu maniakalnego

W leczeniu epizodu maniakalnego stosuje się głównie stabilizatory nastroju, do których możemy zaliczyć: lit, lamotryginę, karbamazepinę, walproinian sodu oraz leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, do których należą: olanzapina, aripiprazol, rysperydion oraz kwetiapina. Główną przyczyną rezygnacji pacjentów z zastosowanego leczenia wyżej wymienionymi lekami są niepożądane działania uboczne występujące podczas ich stosowania [23].

Badanie kliniczne przeprowadzone przez Keshavarzi et al. oceniało wpływ lewetiracetamu na przebieg afektywnej choroby dwubiegunowej u pacjentów z epizodem maniakalnym. Badani zostali podzieleni na dwie grupy. Grupa pierwsza otrzymywała lewetiracetam jako dodatek do terapii litem w dawce od 250 do 1500 mg, grupa druga leczona była samym litem. Chorzy uzupełniali kwestionariusze samooceny oraz oceniające sen na początku i 12. dnia trwania badania. Dodatkowo oceniano nasilenie epizodu maniakalnego na podstawie skali *Young Rating Scale for Mania* (YMRS) na początku, w 12. i 24. dniu badania. Dowiedziono, że stosowanie lewetiracetamu z litem zmniejsza nasilenie przebiegu epizodu maniakalnego oraz poprawia jakość snu pacjentów [23].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Zarzadeh et al. oceniono bezpieczeństwo, skuteczność

oraz tolerancję stosowania lewetiracetamu oraz kwetiapiny u chorych w ostrej fazie maniakalnej. Do badania zakwalifikowano 44 osoby z wynikiem YMRS $\geq$ 20 punktów. Badani w sposób losowy zostali przydzieleni do grupy otrzymującej lewetiracetam i kwetiapinę lub do grupy placebo przyjmującej jedynie kwetiapinę przez 6 tygodni. Wykazano, że stosowanie dodatkowo lewetiracetamu łagodzi przebieg epizodu maniakalnego u chorych w większym stopniu niż w grupie placebo. Liczba działań niepożądanych była podobna w obu grupach. Lewetiracetam jest bezpieczny, skuteczny oraz dobrze tolerowany u chorych z epizodem maniakalnym [24].

Istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań na większych grupach osób celem zatwierdzenia lewetiracetamu w leczeniu epizodu maniakalnego w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu choroby Alzheimera

Napady padaczkowe u osób z chorobą Alzheimera powyżej 80 lat występują trzy razy częściej niż u osób bez demencji – ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego wynosi u nich od 10 do 20%. U chorych obserwuje się nadpobudliwość neuronów w obrębie hipokampa i przyśrodkowej części płata skroniowego [25].

W badaniu klinicznym o nazwie LEV-AD przeprowadzonym przez Vossel et al. oceniano wpływ małej dawki lewetiracetamu podawanej przez 4 tygodnie na funkcje poznawcze u osób z chorobą Alzheimera (AD). Wykazano, że stosowanie małej dawki leku poprawia pamięć przestrzenną i wykonawczą u pacjentów [26].

Badanie przeprowadzone przez Shi et al. polegało na podawaniu przez 30 dni myszom z nadekspresją genu prekursoru amyloidu β oraz preseniliny 1 leków przeciwpadaczkowych, w tym lewetiracetamu w dawce 50 mg/kg mc. Dowiedziono, że lewetiracetam hamuje wytwarzanie amyloidu β oraz zwiększa jego degradację w procesie autofagii [27].

Powyższe wyniki wskazują na konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych w celu lepszego poznania wpływu lewetiracetamu na spowolnienie przebiegu choroby Alzheimera.

Podsumowanie

FDA zatwierdziła lewetiracetam do leczenia adjuwantowego ogniskowych, mioklonicznych oraz toniczno-klonicznych napadów padaczkowych. Jest on także skuteczny w niezarejestrowanych wskazaniach – terapii migreny, epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Pojedyncze badania wskazują na jego pozytywny wpływ na przebieg choroby Alzheimera. Działania niepożądane występujące podczas leczenia tym lekiem występują rzadko i są łagodne. Możemy zaliczyć do nich m.in. senność, zawroty głowy, drażliwość, lęk czy zapalenia nosogardła. Istnieje potrzeba dalszych badań nad wykorzystaniem lewetiracetamu, co pomoże rozszerzyć jego stosowanie w praktyce lekarskiej.

Piśmiennictwo

- Food and Drug Administration, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021035s099,021505s0381bl.pdf, dostęp: 25.11.2022
- Yen PH, Kuan YC, Tam KW et al. Efficacy of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc*, 2021 Jan; 120 (1 Pt 3): 755-764. doi: 10.1016/j.jfma.2020.08.020. Epub 2020 Aug 27
- Jędrzejczak J, Bomba-Opoń D., Jakiel G. et al. Managing epilepsy in women of childbearing age – Polish Society of Epileptology and Polish Gynecological Society Guidelines. *Ginekol. Pol*, 2017; 88 (5): 278–284. (DOI: 10.5603/GPa2017.0053)
- Manreza MLG, Tatiane Amaral Pan TA, Carbone EQ et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory focal epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2021 Apr; 79 (4): 290-298. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0082
- Frontera JA. Stany zagrożenia życia w neurologii klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2011
- Chen D, Bian H, Zhang L. A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy. 2019: 15 Pages 905–917 <https://doi.org/10.2147/NDT.S188111>
- Kharel S, Ojha R, Khanal S et al. Levetiracetam versus Oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*, 2022 Nov; 12 (11): e2779. doi: 10.1002/brb3.2779. Epub 2022 Oct 2
- Marson AG, Burnside G, Appleton R et al. Lamotrigine versus levetiracetam or zonisamide for focal epilepsy and valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsy: two SANAD II non-inferiority RCTs. *Health Technol Assess*, 2021 Dec; 25 (75): 1-134. doi: 10.3310/hta25750
- Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*, 2014 Mar; 23 (3): 167-doi: 10.1016/j.seizure.2013.12.0Epub 2013 Dec 25
- Appleton RE, Rainford NE, Gamble C et al. Levetiracetam as an alternative to phenytoin for second-line emergency treatment of children with convulsive status epilepticus: the EcLiPSE RCT. *Health Technol Assess*, 2020 Nov; 24 (58): 1-doi: 10.3310/hta24580
- Kaushal S, Tamer Z, Opoku F et al. Anticonvulsant drug-induced cell death in the developing white matter of the rodent brain, 2016 May; 57 (5): 727-doi: 10.1111/epi.133Epub 2016 Mar 25
- Sharpe C, Reiner GE, Davis SL et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, 2020 Jun; 145 (6): e201931doi: 10.1542/peds.2019-31Epub 2020 May 8
- Swami M, Kaushik JS et al. Levetiracetam in Neonatal seizures. *Indian Pediatr*, 2019 Aug 15; 56 (8): 639-640
- Gowda VK, Romana A, Shivanna NH et al. Levetiracetam versus Phenobarbitone in Neonatal Seizures - A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr*, 2019 Aug 15; 56 (8): 643-646
- Hnaini M, Darwich M, Koleilat N et al. High-Dose Levetiracetam for Neonatal Seizures: A Retrospective Review. *Seizure*, 2020 Nov; 82: 7-doi: 10.1016/j.seizure.2020.08.0Epub 2020 Sep 8
- Mari L, Placidi F, Romigi A et al. Levetiracetam, lamotrigine and carbamazepine: which monotherapy during pregnancy? *Neurol Sci*, 2022 Mar; 43 (3): 1993-20doi: 10.1007/s10072-021-05542-2. Epub 2021 Sep 1
- Sharma SR, Sharma N, Hussain M et al. Levetiracetam Use During Pregnancy in Women With Active Epilepsy: A Hospital-Based, Retrospective Study from a Tertiary Care Hospital in North Eastern INDIA. *Neurol India*, 2021 May-Jun; 69(3): 692-6doi: 10.4103/0028-3886.319234
- Tabrizi N, Zarvani A, Rezaei et al. Levetiracetam in genetic generalized epilepsy: A prospective unblinded active-controlled trial. *Epilepsy Res*, 2019 Nov; 157: 1062doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.1062Epub 2019 Oct 3
- Montazerlotfelahi H, Amanat M, Tavasoli AR et al. Levetiracetam for prophylactic treatment of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cephalalgia*, 2019 Oct; 39 (12): 1509-15doi: 10.1177/03331024198518Epub 2019 Jun 1
- Verma A, Srivastava D, Kumar A, Singh V. Levetiracetam in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study in a rural medical institute in northern India. *Clin Neuropharmacol*, 2013 Nov-Dec; 36 (6): 193-7. doi: 10.1097/WNF.0000000000000005
- Crawford-Faucher A, Huijon RM. The Role of Levetiracetam in Treating Chronic Neuropathic Pain Symptoms. *Am Fam Physician*, 2015 Jul 1; 92 (1): 23-4
- Ling HQ, Chen ZH, He L et al. Comparative Efficacy and Safety of 11 Drugs as Therapies for Adults With Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Bayesian Network Analysis Based on 20 Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*, 2022 Mar 21; 13: 8185doi: 10.3389/fneur.2022.8185eCollection 2022
- Keshavarzi A, Sharifi A, Jahangard L et al. Levetiracetam as an Adjunctive Treatment for Mania: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Neuropsychobiology*, 2022; 81 (3): 192-2doi: 10.1159/0005204Epub 2022 Jan 3
- Zarezadeh F, Arbabi M, Shamabadi A et al. Levetiracetam adjunct to quetiapine for the acute manic phase of bipolar disorder: a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial of efficacy, safety and tolerability. *Int Clin Psychopharmacol*, 2022 Mar 1; 37 (2): 46-doi: 10.1097/YIC.0000000000000383
- Sen A, Akinola M, Tai XY et al. An Investigation of Levetiracetam in Alzheimer's Disease (ILiAD): a double-blind, placebo-controlled, randomised crossover proof of concept study. *Trials*, 2021 Jul 31; 22(1): 5doi: 10.1186/s13063-021-05404-4
- Vossel K, Ranasinghe KG, Beagle AJ et al. Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients With Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 2021 Nov 1; 78 (11): 1345-13doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3310
- Shi JQ, Wang BR, Tian YY et al. Antiepileptics topiramate and levetiracetam alleviate behavioral deficits and reduce neuropathology in APPswe/PS1dE9 transgenic mice. *CNS Neurosci Ther*, 2013 Nov; 19 (11): 871-doi: 10.1111/cns.121Epub 2013 Jul 27



PIERWOTNA HIPEROKSALURIA TYPU 1- CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I NOWE OPCJE TERAPEUTYCZNE

Primary hyperoxaluria type 1- clinical characteristics
and new therapeutic options



Przemysław Sikora

Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Przemysław Sikora –  0000-0002-5698-6863

Streszczenie: Pierwotna hiperoksaluria typu 1 (PH1) to genetycznie uwarunkowana, ultrazadka choroba metaboliczna o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Jej powodem są mutacje genu AGXT kodującego specyficzny dla hepatocytów peroksysomalny enzym – aminotransferazę alaninowo-glioksalanową (AGT). Skutkiem jest zaburzenie metabolizmu glioksalanu prowadzące do wątrobowej nadprodukcji szczawianu i jego nadmiernego wydalania z moczem (hiperoksalurii). W większości przypadków choroba ujawnia się w okresie dzieciństwa jako nawracająca kamica moczowa szczawianowo-wapniowa (CaOx) i/lub nefrokalcynoza. W następstwie prowadzi do rozwoju nefropatii szczawianowej, postępującej przewlekłej choroby nerek (PChN) i ostatecznie ich schyłkowej niewydolności. Obniżenie klirensu nerkowego skutkuje oksalozą – układową chorobą spowodowaną wielonarządowym gromadzeniem CaOx. Do niedawna jedyną metodą leczenia przyczynowego był przeszczep wątroby, zazwyczaj wykonywany równocześnie z przeszczepem nerki u pacjentów, którzy osiągnęli stadium 4-5 PChN. Stosowane metody leczenia zachowawczego (obfite pojenie, zasadowe cytryniany, dieta ubogoszczawianowa), jak również terapia pirydoksyną, są niestety mało skuteczne u większości chorych. Dlatego przełomem stało się dopuszczenie do leczenia lymazyranu – leku opartego na technologii interferencji RNA. Celem jego działania jest wyłączenie kluczowego enzymu metabolizmu glioksalanu – oksydazy glioksalanowej, a w efekcie zmniejszenie wątrobowej syntezy szczawianu. Ta innowacyjna terapia daje uzasadnioną nadzieję na skuteczne leczenie, a w szczególności może zastąpić potrzebę przeszczepu wątroby u pacjentów z PH1.

Abstract: Primary hyperoxaluria type 1 (PH1) is an ultrarare, autosomal recessive metabolic disorder caused by mutations of the AGXT gene, encoding the liver specific peroxisomal enzyme, alanine:glyoxalate aminotransferase (AGT). It disturbs the glyoxalate metabolism and leads to hepatic overproduction of oxalate and its increased urinary excretion (hyperoxaluria). In majority of cases, first symptoms are observed during childhood as recurrent calcium-oxalate (CaOx) urolithiasis and/or nephrocalcinosis causing oxalate nephropathy, progressive chronic kidney disease (CKD) and end stage renal failure. Decreased renal clearance leads to oxalosis- systemic disease caused by multiorgan CaOx deposition. Until recently, the liver transplantation (LT) was the only causative therapy, performed usually parallel with the kidney transplantation in patients who reached CKD stage 4-5. Unfortunately, symptomatic treatment (hyperhydration, alkali citrate, low oxalate diet) as well as pyridoxine therapy are not satisfactory in majority of patients. The approval of lumasiran- the new orphan drug based on the RNA interference seems to be a breakthrough in PH1 treatment. It silences glyoxalate oxidase- the key enzyme of glyoxalate metabolism and therefore decreases hepatic oxalate synthesis. This innovative strategy gives a reasonable hope for an effective treatment and may replace the necessity of the LT in patients with PH1.

Słowa kluczowe: pierwotna hiperoksaluria typu 1, obraz kliniczny, leczenie, innowacyjne terapie.

Keywords: primary hyperoxaluria type 1, clinical course, treatment, innovative therapies.

DOI 10.53301/lw/161924

Praca wpłynęła do Redakcji: 04.03.2023

Zaakceptowano do druku: 06.03.2023

Autor do korespondencji:

Przemysław Sikora

Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin

e-mail: przemyslaw.sikora@umlub.pl

tel.: +48 817185470

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 (PH1) (MIM #259900) to monogenowa choroba metaboliczna o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, w przebiegu której dochodzi do endogennej nadprodukcji szczawianu i następnego ekscesywnego wydalania tej substancji z moczem czyli hiperoksalurii. Przyczyną PH1 są mutacje genu

AGXT (2p37.3) kodującego specyficzny dla hepatocytów peroksysomalny enzym – aminotransferazę alaninowo-glioksalanową (AGT) [1-3]. W zależności od typu mutacji, których dotychczas zidentyfikowano ponad 200, dochodzi do całkowitego lub częściowego braku aktywności AGT. W tym ostatnim przypadku może to

wynikać z nieprawidłowej, mitochondrialnej lokalizacji enzymu (*mistargeting*). Powstała enzymopatia zaburza wątrobowy metabolizm glioksalanu i skutkuje nadprodukcją szczawianu w tym narządzie [4]. Do podobnych następstw metabolicznych prowadzą również dwa inne dotychczas poznane typy pierwotnej hiperoksalurii (PH2 i PH3), jednak wynikają one z mutacji innych genów: odpowiednio *GRHPR* oraz *HOGA1*, kodujące specyficzne dla nich białka enzymatyczne – reduktazę glioksalanową/reduktazę hydroksypirogronianową (*GRHPR*) oraz aldolazę 4-hydroksy - 2-oksoglutaranu (*HOGA*) [1-3].

PH1 jest chorobą ultrarazadką o zróżnicowanej geograficznie epidemiologii. Stanowi najczęstszy typ pośród pierwotnych hiperoksalurii, odpowiadając za około 80% przypadków [1, 2, 5]. Zapadalność na PH1 w krajach zachodnioeuropejskich i USA szacowana jest na ok. 1:120.000 żywych urodzeń, a chorobowość – na 1-3 przypadki na 1 milion populacji. Choroba wydaje się częściej występować w niektórych krajach Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej [1, 2, 5]. W Polsce w ostatnich 25 latach zidentyfikowano 15 chorych z PH1, co sugeruje znacznie mniejszą zapadalność na tę chorobę w porównaniu do powyższych statystyk. Nie można jednak wykluczyć istnienia niezdiagnozowanych przypadków [6].

Obraz kliniczny

Choroba ujawnia się najczęściej w okresie dzieciństwa pod postacią nawracającej, często obustronnej kamicy moczowej szczawianowo-wapniowej i/lub nefrokalcynozy (NK), będącymi bezpośrednimi następstwami hiperoksalurii. Objawy obejmują więc epizody kolki nerkowej, którym towarzyszy krwinkomocz, rzadziej jałowa leukocyturia lub infekcje dróg moczowych. Odkładanie się kryształów szczawianów wapnia w tkance śródmiąższowej nerek prowadzi do rozwoju nefropatii szczawianowej, przewlekłej choroby nerek (PChN) i ostatecznie ich schyłkowej niewydolności (SNN), co ma miejsce najczęściej w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Niekiedy ten dramatyczny scenariusz obserwuje się już u niemowląt (*infantile oxalosis*) lub dopiero w późnym wieku dorosłym [1, 2, 7]. Szacuje się, że PH1 odpowiedzialna jest za około 1% przypadków pediatrycznych leczonych nerkozastępczo w krajach zachodnich. Obniżenie filtracji kłębuszkowej < 30-45 ml/min/1,73 m² p.c. skutkuje istotnym obniżeniem klirensu szczawianu, przesyceniem nim osocza, krystalizacją szczawianu wapnia i jego pozanerkową depozycją, głównie w kościach, stawach, skórze, układzie sercowo-naczyniowym, siatkówce oraz obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Prowadzi to do wielonarządowego uszkodzenia tych tkanek, czyniąc z PH1 chorobę układową (oksalozę, szczawianicę). Stan ten objawia się głównie silnymi bólami kości i stawów, złamaniami patologicznymi, anemią oporną na erytropoetynę, owrzodzeniami skóry wskutek waskuliopatii, neuropatią obwodową, retinopatią, kardiomiopatią, zaburzeniami rytmu serca oraz niewydolnością krążenia, co może być powodem zgonu [1, 2, 7].

Diagnostyka

Podstawą powzięcia podejrzenia PH1 jest stwierdzenie podwyższonego, dobowego wydalania szczawianów z moczem, tj. > 0,5 mmol/1,73 m² p.c./24 h (> 45 mg/1,73

m² p.c./24 h), zazwyczaj jednak oksaluria przekracza 1 mmol/1,73 m² p.c./24 h (> 90 mg/1,73 m² p.c./24 h) [8, 9]. Dlatego ocena wydalania szczawianów z moczem powinna stanowić część metabolicznej ewaluacji wszystkich pediatrycznych przypadków kamicy moczowej i NK oraz nawracającej kamicy moczowej u dorosłych o niejasnej etiologii, zwłaszcza z towarzyszącą PChN. Wstępna ocena wydalania szczawianów z moczem, zwłaszcza u najmłodszych dzieci, może opierać się na tzw. wskaźnikach kreatyninowych (iloraz stężenia szczawianu do kreatyniny) oznaczanych w pojedynczych, rannych porcjach moczu przy uwzględnieniu norm wiekowych [8, 9]. Należy pamiętać, że u chorych z PH1 i PChN w stadium > 3-4 wydalanie szczawianów z moczem może być już prawidłowe z powodu wspomnianego powyżej istotnie obniżonego klirensu nerkowego. W takich przypadkach pomocne może być oznaczenie poziomu szczawianów w osoczu, które w okresie SNN przekracza zazwyczaj 50 μmol/l [8, 9]. U chorych z PH1, w odróżnieniu od większości pacjentów z kamcią moczową, zwraca uwagę zazwyczaj niskie wydalanie wapnia z moczem wynikające z nadmiernej krystalizacji szczawianu wapnia. Niestety, również w naszym kraju wciąż jeszcze zdarzają się przypadki rozpoznania PH1 dopiero po utracie nerki przeszczepionej w wyniku „nawrotu” choroby podstawowej [6]. Obecnie podstawą rozpoznania PH1 jest badanie genetyczne, a najczęstszą mutacją ujawnianą w około 30% alleli genu *AGXT* jest mutacja c.508G>A (p.Gly170Arg) [10].

Leczenie

Wczesne rozpoznanie PH1 ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia właściwego postępowania i zwiększa szansę na poprawę rokowań [8, 9]. U pacjentów z adekwatną diurezą podstawą jest obfita podaż płynów (> 2500-3000 ml/1,73 m² p.c.) rozłożona równomiernie w ciągu doby oraz przyjmowanie cytrynianu potasu (0,5-2 mEq/kg/24 h; 50-200 mg/kg/24 h; 3-4 x/dobę), co redukuje krystalizację szczawianu wapnia w moczu. U nosicieli niektórych typów mutacji, w tym wspomnianej już c.508G>A (p. Gly170Arg) oraz dodatkowo c.454T>A (p.Phe152Ile), istotną redukcję oksalurii można osiągnąć wskutek leczenia pirydoksyną (witamina B6) w typowej dawce 5 mg/kg/24 h (2 x/dobę) [9, 10]. Wynika to z katalitycznego wpływu pirydoksyny na aktywność AGT, zwłaszcza w sytuacji dyslokacji tego enzymu do mitochondriów. Warto pamiętać, że w zabiegowym leczeniu kamicy moczowej u pacjentów z PH1 preferowane są małoinwazyjne metody endoskopowe. Zaleca się unikanie zewnątrzustrojowej litotrypsji (ESWL) ze względu na zwiększone ryzyko uszkodzenia miąższu nerkowego [11].

U chorych, którzy osiągnęli 4. stadium PChN zaleca się rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, czyli znacznie wcześniej niż w przypadku innych chorób prowadzących do SNN. Ma to na celu spowolnienie rozwoju układowej oksalozы. Niestety, klasyczne postępowanie dializacyjne nie eliminuje dostatecznie nadmiaru szczawianów, przy czym hemodializa jest nieco bardziej efektywna od dializy otrzewnowej. Dlatego proponowana jest zwiększona częstość i wydłużanie sesji hemodializacyjnych, najlepiej pod kontrolą poziomu szczawianów w osoczu, których przeddializacyjny poziom nie powinien przekraczać 30-45 μmol/l. W specyficznych sytuacjach klinicznych rekomendowane są natomiast ciągłe techniki leczenia

nerkozastępczego (CRRT – *continuous renal replacement therapy*) [8, 9]. Do niedawna postępowaniem z wyboru u pacjentów z PH1, którzy osiągnęli 4. stadium PChN, był równoczasowy, złożony przeszczep wątroby i nerki lub wyjątkowo – izolowany przeszczep wątroby u pacjentów z dobrze zachowaną funkcją nerek własnych. Usunięcie własnej wątroby i zastąpienie jej przeszczepem przywraca prawidłowy metabolizm gliksalanu i hamuje postęp układowej oksalozy, w tym potencjalny nawrót nefropatii szczawianowej w graficie nerkowym. Zagrożeniem pozostaje jednak pula szczawianów zgromadzonych uprzednio w tkankach, która wymaga intensywnego oczyszczania przy pomocy CRRT, zwłaszcza w okresie okołoprzeszczepowym.

Dzięki postępowi biotechnologii w ostatnim czasie powstały nowe możliwości terapeutyczne leczenia PH1, co wpłynęło na modyfikacje istniejących dotychczas zaleceń [9].

Nowe opcje terapeutyczne

Wydaje się, że przełomem w leczeniu PH1 stało się zastosowanie technologii opartych na interferencji RNA (RNAi) [12]. Zjawisko RNAi służy potranskrypcyjnemu wyciszaniu genów przez krótkie interferujące cząstki RNA, tzw. siRNA (*short interfering RNA*). Pełnią one rolę sondy rozpoznającej docelową sekwencję mRNA dla określonego białka, co umożliwia związaniu z nią kompleksowi białek RISC (*RNA induced silencing complex*) na enzymatyczną degradację mRNA. Ten odkryty ponad dwie dekady temu mechanizm regulacji ekspresji genów stał się inspiracją do tworzenia innowacyjnych terapii wielu chorób [13].

W przypadku PH1 technologia ta została użyta do badań nad zahamowaniem ekspresji wybranych enzymów metabolizmu gliksalanu, a ostatecznie redukcji endogennego powstawania szczawianu. Efektem tych działań było powstanie lumazyranu i nodazyranu- substancji o wysokim powinowactwie do komórki wątrobowej, których efektem jest degradacja mRNA dla określonego enzymu [14, 15].

Celem działania lumazyranu jest mRNA genu *HAO1* kodującego peroksisomalny enzym wątrobowy – oksydazę glikolanową (GO). Wyniki badań doświadczalnych prowadzonych na modelu zwierzęcym, a następnie prób klinicznych pozwoliły na dopuszczenie tego leku w listopadzie 2020 r. przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) i Europejską Agencję Leków (EMA) do leczenia pacjentów z PH1 [16].

Lumazyran (Oxlumo®) może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych. Podawany jest podskórnie w dawce i schemacie zależnym od masy ciała. U dzieci o masie ciała < 10 kg iniekcja odbywa się co miesiąc, a u dzieci > 10 kg i dorosłych początkowo co miesiąc przez 4 miesiące jako dawka nasycająca, a następnie podtrzymująco co 3 miesiące. W badaniach klinicznych wykazano, że w przebiegu leczenia dochodzi do ponad 60% redukcji oksalurii u pacjentów z PH1 i z eGFR >30 ml/min/1,73 m² (PChN 1.-3. stopnia), jak również do istotnego obniżenia osoczowego poziomu szczawianu u pacjentów z PH1 z zaawansowaną niewydolnością nerek, w tym

schyłkową, poddawanych dializoterapii. Nie stwierdzono przy tym istotnych skutków ubocznych [17-19].

W Polsce leczenie lumazyranem jest finansowane od 2022 r. ze środków Funduszu Medycznego w ramach dedykowanego programu lekowego dla chorych z PH1 i PChN 1.-3. stopnia. Obecnie leczonych jest 5 pacjentów, w tym 2 dzieci.

Celem działania nodozyranu jest z kolei mRNA dehydrogenazy mleczanowej A (LDHA) – cytozoluowego enzymu katalizującego przemianę gliksalanu w szczawian. Lek znajduje się w końcowej fazie badań klinicznych i wkrótce można spodziewać się jego rejestracji. Dotychczasowe obserwacje wskazują między innymi na redukcję wydalania szczawianów z moczem < 1,5-krotności górnej granicy normy u 81% pacjentów z PH1 i PChN 1 - 3 stopnia po 6 miesiącach leczenia oraz istotną redukcję osoczowego poziomu szczawianu u chorych dializowanych z PH1 [20, 21]. Ze względu na inny niż w przypadku lumazyranu punkt uchwytu gliksalanu w szlaku metabolicznym nodozyran mógłby być teoretycznie efektywny również w leczeniu pozostałych dwóch typów PH, jednak dotychczasowe wyniki badań klinicznych w odniesieniu do PH2 są niejednoznaczne [21].

Inną substancją budzącą nadzieję na rychłe zastosowanie w praktyce klinicznej w leczeniu PH1 jest styrypentol [22]. Jest to znany lek dedykowany leczeniu zespołu Draveta – ciężkiej lekoopornej postaci mioklonicznej padaczki niemowląt (SMEI – *severe myoclonic epilepsy of infancy*). Oprócz działania przeciwdrgawkowego, wynikającego głównie ze wzrostu poziomu kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), styrypentol wydaje się hamować aktywność wspomnianego wcześniej izoenzymu dehydrogenazy mleczanowej – LDHA, co podobnie jak w przypadku nodazyranu czyni jego potencjalną użyteczność w leczeniu wszystkich typów PH. Jakkolwiek pojedyncze obserwacje budzą nadzieję, przynajmniej u pacjentów z PH1 w początkowych stadiach PChN, trwające obecnie badania kliniczne muszą ten efekt potwierdzić [23]. Niewątpliwie, biorąc pod uwagę wysokie koszty leków opartych na RNAi, leczenie styrypentolem mogłoby być interesującą opcją terapeutyczną.

Podsumowanie

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 jest unikalnym zaburzeniem metabolizmu wątrobowego gliksalanu prowadzącym do ciężkich powikłań wielonarządowych, w tym przede wszystkim uszkodzenia nerek. Niezwykle rzadkie występowanie i niecharakterystyczny przebieg choroby utrudniają postawienie wczesnego rozpoznania, a specyficzny patomechanizm utrudnia skuteczne leczenie. Nowe opcje terapeutyczne pozwalają mieć nadzieję na poprawę rokowania pacjentów, a przede wszystkim na uniknięcie potrzeby przeszczepu wątroby – jedynej dotychczas opcji efektywnego leczenia przyczynowego.

Piśmiennictwo

1. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int*, 2009; 75: 1264-1271
2. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*, 2013; 369: 649-658

3. Dindo M, Conter C, Oppici E et al. Molecular basis of primary hyperoxaluria: clues to innovative treatments. *Urolithiasis*, 2019; 47: 67-78
4. Fargue S, Bourdain CA. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clin Kidney J*, 2022; 15 (Suppl 1): i4-i8
5. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, et al. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Société de Néphrologie and the Société de Néphrologie Pédiatrique. Nephrol Dial Transplant*, 1995; 10 (Suppl 8): 3-7
6. Sikora P, Zaniew M, Grenda R et al. Still diagnosed too late and under-recognized? The first comprehensive report on primary hyperoxaluria in Poland. *Pol Arch Intern Med*, 2020; 130: 1053-1063
7. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J et al. Primary hyperoxaluria. *Int J Nephrol*, 2011; 2011: 864580
8. Ben-Shalom E, Frishberg Y. Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol*, 2015; 30: 1781-1789
9. Groothoff JW, Metry E, Deesker L et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol*, 2023; 19: 194-211
10. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, et al. Rare Kidney Stone Consortium. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol*, 2015; 26: 2559-2570
11. Kohli H, Kurtz MP. Primary hyperoxaluria type 1: urologic and therapeutic management. *Clin Kidney J*, 2022; 15 (Suppl 1): i14-i16
12. Ranasinghe P, Addison ML, Dear JW, Webb DJ. Small interfering RNA: Discovery, pharmacology and clinical development-An introductory review. *Br J Pharmacol*, 2022 doi: 10.1111/bph.15972. Online ahead of print
13. Friedrich M, Aigner A. Therapeutic siRNA: State-of-the-Art and Future Perspectives. *Review BioDrugs*, 2022; 36: 549-571
14. Bacchetta J, Lieske JC. Primary hyperoxaluria type 1: novel therapies at a glance. *Clin Kidney J*, 2022; 15 (Suppl 1): i17-i22
15. Hoppe B, Martin-Higueras C. Improving Treatment Options for Primary Hyperoxaluria. *Drugs*, 2022: 1077-1094
16. Scott LJ, Kean SJ. Lumasiran: First Approval. *Drugs*, 2021; 81: 277-282
17. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*, 2021; 384: 1216-1226
18. Sas DJ, Magen D, Hayes W et al. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med*, 2022; 24: 654-662
19. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis*, 2023; 81: 145-155
20. Hoppe B, Koch A, Cochat P, et al. Safety, pharmacodynamics, and exposure-response modeling results from a first-in-human phase 1 study of nedosiran (PHYOX1) in primary hyperoxaluria. *Kidney Int*, 2022; 101: 626-634
21. Baum MA, Langman C, Cochat P, et al. PHYOX2: a pivotal randomized study of nedosiran in primary hyperoxaluria type 1 or 2. *Kidney Int*. 2023; 103: 207-217
22. Letavernier E, Daudon M. Stiripentol identifies a therapeutic target to reduce oxaluria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020; 29: 394-399
23. Violier P, Boyer O, Berthaud R, Dorval G. Treatment with stiripentol in a patient with primary hyperoxaluria type 1:

lesson for the clinical nephrologist. *J Nephrol*, 2022; 35: 1049-1051



ZAKAŻENIA UKŁADU MOCZOWEGO U DZIECI - DIAGNOSTYKA, LECZENIE I PROFILAKTYKA NAWROTÓW

Urinary tract infections in children - diagnostics,
treatment and prophylaxis of recurrences



Anna Ofiara, Anna Kokoszka, Piotr Skrzypczyk

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Piotr Skrzypczyk –  0000-0002-1959-8255

Streszczenie: Zakażenie układu moczowego (ZUM) jest jednym z najczęstszych zakażeń bakteryjnych u dzieci. Wczesne rozpoznanie, choć jest istotne, może stanowić problem dla lekarzy wszystkich specjalności. Prezentowana praca przedstawia najnowsze wytyczne w zakresie diagnostyki (metody pobierania moczu i interpretacja wyników badań), leczenia zakażeń dolnych i górnych dróg moczowych o typowym, jak i o nietypowym przebiegu, profilaktyki nawracających zakażeń układu moczowego oraz postępowania w stanach szczególnych, np. u nastolatków w ciąży. W artykule omówiono ponadto dawkowanie leków rekomendowanych w zakażeniach układu moczowego, metody profilaktyki nawrotów zakażeń (w tym metody niefarmakologiczne) oraz przedstawiono wskazania do badań obrazowych u dzieci z ZUM. Opracowanie jest oparte głównie na wytycznych Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej z 2021 r.

Abstract: Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections in children. Early diagnosis, although important, can be a problem for physicians of all specialties. The manuscript presents the latest guidelines for diagnosis (methods of urine collection and interpretation of the results), treatment of lower and upper urinary tract infections with a typical as well as atypical course, prevention of recurrent urinary tract infections, and management of special conditions such as UTI in pregnant teenagers. In addition, the article discusses the dosage of medications recommended for urinary tract infections, methods of prophylaxis of recurrent infections (including non-pharmacological methods), and presents indications for imaging studies in children with UTI. The study is based mainly on the 2021 Guidelines of the Polish Society of Pediatric Nephrology.

Słowa kluczowe: zakażenia układu moczowego, dzieci, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, profilaktyka.

Keywords: urinary tract infections, children, acute pyelonephritis, cystitis, prophylaxis.

DOI 10.53301/lw/163205

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.03.2023

Zaakceptowano do druku: 12.04.2023

Autor do korespondencji:

Piotr Skrzypczyk
Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski
Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63a,
02-091, Warszawa
e-mail: pskrzyp@gmail.com
tel: +48 502 507 822

Definicje

W artykule zastosowano następujące definicje w oparciu o zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD), uwzględniając także rekomendacje innych towarzystw naukowych [1-5]:

- **Zakażenie dolnych dróg moczowych (zapalenie pęcherza moczowego):** stan zapalny pęcherza moczowego, objawy dyzuryczne, częste mikcje, parcia naglące, moczenie, ból w okolicy nadłonowej, nieprzyjemny zapach moczu, czasami krwimocz.
- **Zakażenie górnych dróg moczowych (ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek – OOZN, ostre infekcyjne cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek):** zakażenie obejmujące miedniczkę nerkową i śródmiąższ nerki, temperatura ciała > 38°C, ból brzucha lub tkliwość w okolicy lędźwiowej (dodatni objaw Goldfla-

ma), zwykle z wysokimi wykładnikami stanu zapalnego.

- **Bezobjawowy bakteriomocz (bakteriuria):** obecność w moczu bakterii w mianie znamiennej bez objawów klinicznych i bez zmian w badaniu ogólnym moczu.
- **Zakażenie układu moczowego o nietypowym przebiegu:** ZUM cechujący się (jedno z poniższych): ciężkim stanem ogólnym (objawy uogólnionego zakażenia), zaburzeniami w odpływie moczu (wady układu moczowego), upośledzeniem filtracji kłębuszkowej, posocznica, brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwbakteryjne w ciągu 48 godzin lub zakażenie wywołane inną bakterią niż *Escherichia coli*.
- **Nawrotowe zakażenia układu moczowego:** 2 lub więcej epizodów odmiedniczkowego zapalenia nerek lub 1 epizod odmiedniczkowego zapalenia nerek

i 1 epizod zapalenia pęcherza moczowego lub 3 i więcej epizodów zapalenia pęcherza moczowego.

Patofizjologia

Powyżej zwieracza pęcherza moczowego układ moczowy jest jałowy. W organizmie ludzkim występują mechanizmy, które zapobiegają namnażaniu się bakterii w drogach moczowych – prawidłowo działające opróżnianie pęcherza moczowego oraz perystaltyka dróg moczowych zapobiegają zastojowi i cofaniu się moczu; rolę ochronną spełniają ponadto: sprawny układ immunologiczny oraz obecność endogennych substancji przeciwbakteryjnych [6].

Czynnikami ryzyka wystąpienia zakażeń układu moczowego oraz nawrotów zakażeń układu moczowego są: ZUM w wywiadzie, wady wrodzone układu moczowego, dodatni wywiad rodzinny w kierunku ZUM i/lub wrodzonych wad układu moczowego, cewnikowanie pęcherza moczowego, neurogenne oraz nieneurogenne zaburzenia mikcji, zaparcia, aktywność seksualna oraz kamica układu moczowego i stany do niej predysponujące. Niektóre badania wskazują na zmniejszenie ryzyka zakażeń u chłopców po obrzezaniu [4-6].

Do ZUM zwykle dochodzi drogą wstępującą, zakażenia drogą zstępującą (krwiopochodną) są rzadkie, występują głównie u noworodków oraz chorych z niedoborami odporności [6, 7].

Najczęstszą przyczyną ZUM u dzieci jest *Escherichia coli*. Zakażenia układu moczowego mogą wywołać również: inne pałeczki Gram ujemne np. *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* (wywołuje zapalenia pęcherza u chłopców), u noworodków bakterie Gram-dodatnie (*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* lub *Staphylococcus spp*), *Pseudomonas aeruginosa* (u dzieci z ciężkimi wadami układu moczowego lub pęcherzem neurogennym, a wytwarzany biofilm chroni drobnoustroje przed antybiotykami, co sprawia, że eradykacja jest trudna lub niemożliwa). Noworodki, chorzy z niedoborami odporności lub po długotrwałej antybiotykoterapii mogą mieć ZUM o etiologii grzybiczej. Rzadko występują zakażenia o etiologii wirusowej wywołane np. przez adenowirusy (krwotoczne zapalenie pęcherza) [5, 6, 8].

Jak rozpoznać zakażenie układu moczowego u dzieci?

Im młodsze dziecko, tym objawy ZUM są mniej specyficzne. Gorączka wydaje się być najbardziej stałym objawem ZUM u dzieci młodszych, towarzyszyć jej może brak przyrostów masy ciała, nadmierna senność, luźne stolce, przedłużająca się żółtaczka. Wśród dzieci starszych dominują bóle brzucha i dolegliwości dyzuryczne. We wszystkich grupach wiekowych alarmująca powinna być zmiana zapachu lub barwy moczu. Ze względu na trudność w odróżnieniu zakażeń górnego i dolnego odcinka u dzieci młodszych (< 2 lat) wszystkie zakażenia należy traktować jako OOZN [4, 5, 9].

Podczas zbierania wywiadów należy zwrócić uwagę na objawy i stany, które predysponują do ZUM. Istotne mogą być epizody gorączek o nieznanej przyczynie w przeszłości (możliwe nierozpoznane odmiedniczkowe

zapalenia nerek). Wywiad należy poszerzyć o zaburzenia oddawania moczu i stolca. Konieczne jest zadanie pytań o wcześniej stosowane leczenie, gdyż nawet jedna dawka leku może zmienić wynik badania ogólnego moczu i posiewu moczu [5, 6].

W badaniu przedmiotowym należy ocenić stan ogólny. U dziecka gorączkującego konieczna jest ocena pod kątem rozwijającej się infekcji uogólnionej (powrót włosów, cechy centralizacji krążenia, objawy oponowe). Masy wyczuwalne w jamie brzusznej mogą sugerować wadę układu moczowego. Dodatni objaw Goldflama wskazuje na zakażenie górnego odcinka dróg moczowych. Konieczne jest dokładne zbadanie narządów moczowo-płciowych w poszukiwaniu odchyłań (stulejka, sklejanie warg sromowych). Nieprawidłowe pobranie moczu lub zapalenie sromu mogą być czasem przyczyną nieprawidłowego wyniku badania ogólnego lub fałszywie dodatniego posiewu moczu [5].

Nieprawidłowości w okolicy lędźwiowo-krzyżowej (nadmierna pigmentacja skóry, tłuszczak, naczyniak, kępka włosów) mogą wskazywać na wadę dysraficzną i pęcherz neurogenny. Niedobór wzrostu i masy ciała lub nadciśnienie tętnicze sugerują nierozpoznaną przewlekłą chorobę nerek.

Zgodnie z rekomendacjami PTNFD u wszystkich dzieci do 5. roku życia, gorączkujących bez uchwytnej przyczyny, oraz u dzieci z objawami sugerującymi ZUM należy wykonać badanie ogólne moczu, a także niezależnie od wieku u dzieci z gorączką posiadających czynniki ryzyka wystąpienia ZUM. Posiew moczu należy wykonać wg PTNFD u niemowląt i dzieci z podejrzeniem OOZN, u niemowląt i dzieci z nieprawidłowym wynikiem badania ogólnego moczu oraz w sytuacji, kiedy objawy kliniczne nie korelują z wynikiem badania ogólnego moczu [5].

Rekomendacje PTNFD dopuszczają pobieranie badania ogólnego moczu dowolną metodą, ale badanie moczu na posiew nie może być pobierane za pomocą woreczka przyklejanego w okolicę krocza [5].

Na co dzień najczęstszym sposobem jest metoda pobrania moczu ze środkowego strumienia. W celu prawidłowego pobrania należy wykonać dokładną higienę okolicy moczowo-płciowej z odprowadzaniem napletka i rozchyleniem warg sromowych włącznie. Następnie dziecko powinno wykonać swobodną mikcję. W przypadku braku możliwości pobrania moczu tą metodą, wątpliwego wyniku badania moczu oraz u dzieci, u których konieczne jest szybkie uzyskanie wyniku moczu, rekomenduje się cewnikowanie diagnostyczne pęcherza moczowego lub nakłucie nadłonowe [5].

Próbka moczu musi być przekazana do laboratorium w ciągu godziny od pobrania lub przechowywana przed badaniem w lodówce maksymalnie przez 4 godziny w temp. 4°C.

Podejrzenie zakażenia układu moczowego wysuwa się na podstawie objawów klinicznych i nieprawidłowego badania ogólnego moczu. Zakażenie układu moczowego w testach paskowych sugeruje dodatni wynik na obecność esterazy leukocytów i azotynów. Testy paskowe cechują

się ograniczoną specyficznością i czułością – dla esterazy leukocytarnej jest to 79% i 88%, dla azotynów 98% i 49% [3]. Rekomendacje PTNFD zalecają weryfikację nieprawidłowego wyniku testu paskowego przez wykonanie oceny osadu moczu. W osadzie moczu podstawową nieprawidłowością sugerującą ZUM jest leukocyturia definiowana jako: obecność w moczu nieodwirowanym ponad 5 leukocytów w polu widzenia (wpw) mikroskopu lub 10 i więcej leukocytów/wpw w moczu odwirowanym lub liczba leukocytów powyżej wartości referencyjnej w badaniu w mikroskopii automatycznej lub cytometrze przepływowym. W badaniu ogólnym moczu mogą występować inne nieprawidłowości np. krwinkomocz lub białkomocz. Krwinkomocz i duży białkomocz spotykane są często w zapaleniu pęcherza. Leukocyturia bywa również obecna w nieinfekcyjnych chorobach nerek (tzw. jałowa leukocyturia) [5].

Rozpoznanie ZUM potwierdzane jest w oparciu o dodatni wynik posiewu moczu. Wg zaleceń polskich znamienność bakteriomocz dla moczu pobranego metodą środkowego strumienia wynosi 10^5 kolonii uropatogennej bakterii w 1 ml moczu, w moczu cewnikowanym 10^4 oraz 10^3 w moczu z nakłucia nadłonowego. Niższe miano bakterii może być stwierdzone w zakażeniach o etiologii innej niż *E. coli* przy objawach, które nie budzą wątpliwości wystąpienia ZUM. Wzrost dwóch różnych bakterii w posiewie moczu sugeruje wynik fałszywie dodatni i nieprawidłowe pobranie moczu. U nastolatka z pierwszym zapaleniem pęcherza można wg PTNFD odstąpić od wykonywania posiewu moczu [5, 6].

Badania krwi wykonuje się u dzieci hospitalizowanych oraz w przypadku ciężkiego przebiegu infekcji. Ocena wskaźników stanu zapalnego (leukocytoza, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego [CRP], a w szczególności prokalcytoniny [PCT]) może być pomocna w różnicowaniu zakażeń górnego i dolnego odcinka dróg moczowych. U dzieci hospitalizowanych należy ocenić parametry funkcji nerek (stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy) oraz jonogram (sód, potas, wapń). ZUM może towarzyszyć przejściowemu pseudohipoadosteronizmowi (ustępuje po leczeniu) przebiegający z hiponatremią, hiperkaliemią i kwasicą metaboliczną. Hiperkalcemia i hiperkalciuria (np. w wyniku przedawkowania lub nadwrażliwości na witaminę D) mogą sprzyjać zakażeniom układu moczowego.

Wskazania do hospitalizacji

Leczenia w warunkach szpitalnych wymagają dzieci w pierwszych 3 miesiącach życia, w ciężkim stanie klinicznym, z podejrzeniem zakażenia uogólnionego, z niedoborami odporności, wymiotami, w przypadku braku reakcji na leczenie ambulatoryjne lub braku możliwości kontroli leczenia ambulatoryjnego np. z przyczyn społecznych [5].

Leczenie ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek

Leczenie niepowikłanych zakażeń górnych dróg moczowych polega na doustnym, dożylnym lub sekwencyjnym podawaniu antybiotyku przez 7-14 dni. Aktualne badania oraz doświadczenia własne autorów wskazują, że większość dzieci może być leczona przez okres 7-10 dni. W przypadku powikłanych OOZN możliwe jest wydłuże-

nie leczenia do 14 dni, które jest również rekomendowane w przypadku urosepsy [1, 4, 5].

Leczenie rozpoczyna się empirycznym podaniem antybiotyku, które jest planowane na podstawie rekomendacji towarzystw naukowych oraz lokalnych analiz mikrobiologicznych. U dzieci w pierwszych 3 miesiącach życia PTNFD rekomenduje dożylne leczenie cefalosporyną III generacji (cefotaksym, ceftriakson) lub ampicyliną z antybiotykiem aminoglikozydowym. Jest to podyktowane wysokim ryzykiem rozwoju infekcji uogólnionej w tej grupie wiekowej. Na podstawie doświadczeń własnych u pacjentów poniżej 3. miesiąca życia, którzy są w dobrym stanie ogólnym oraz ryzyko infekcji uogólnionej jest niskie, można zastosować cefuroksym i.v. lub inny antybiotyk zgodnie z wynikiem antybiogramu [5].

U starszych dzieci PTNFD rekomenduje stosowanie w leczeniu empirycznym cefalosporyny II lub III generacji, amoksycyliny z kwasem klawulanowym lub ciprofloksacyliny. W terapii sekwencyjnej antybiotyk powinien być podawany dożylnie przez minimum 48 godzin, możliwa jest zmiana antybiotyku przy przejściu na drogę doustną (np. ceftriakson/cefotaksym na cefiksym lub cefuroksym). Lokalna lekowrażliwość jest kluczowa przy wyborze antybiotyku stosowanego empirycznie. W wielu ośrodkach jako lek pierwszego wyboru rekomendowany jest cefuroksym. Ze względu na wysoką oporność *E. coli* (25-50%) na amoksycylinę z kwasem klawulanowym, jej stosowanie powinno być ograniczone do sytuacji, gdy jest potwierdzenie wrażliwości w antybiogramie. Stosowanie samej amoksycyliny, kotrimoksazolu lub furazydyny nie jest zalecane u dzieci w leczeniu OOZN. W ciężkich zakażeniach w pierwszym rzucie zaleca się stosowanie ceftriaksonu lub cefotaksymu (w wyjątkowych sytuacjach z antybiotykiem aminoglikozydowym) [5, 10].

U noworodków, u których oprócz pałeczek Gram-ujemnych często przyczyną ZUM są bakterie typowe dla innych zakażeń (np. *Enterococcus spp.* z naturalną opornością na aminoglikozydy), rekomendowane jest leczenie skojarzone ampicyliną i aminoglikozydem [11].

Podczas stosowania antybiotyku aminoglikozydowego należy monitorować funkcję nerek (przed, w trakcie i po leczeniu). Podawanie ich raz na dobę zmniejsza ryzyko powikłań, nie zmniejszając skuteczności. U dzieci z upośledzoną czynnością nerek, w ciężkim stanie klinicznym oraz w przypadku przedłużenia leczenia powyżej 7 dni należy skontrolować stężenie aminoglikozydów we krwi [12]. Antybiotyki stosowane w leczeniu odmiedniczkowego zapalenia nerek przedstawiono w tabeli 1.

Leczenie zakażeń dolnego odcinka dróg moczowych (leczenie zapalenia pęcherza)

W leczeniu zakażenia dolnych dróg moczowych stosuje się antybiotyk lub chemioterapeutyk podawany przez 3-5 dni. Leczenie empiryczne powinno być planowane na podstawie rekomendacji towarzystw naukowych oraz lokalnych map mikrobiologicznych. Leczeniem pierwszego wyboru wg PTNFD są: furazydyna, kotrimoksazol, trimetoprim oraz fosfomycyna (tabela 2). W praktyce najczęściej stosuje się szeroko dostępną furazydynę. Lek cechuje się dobrą tolerancją, niską opornością bakterii

Tabela 1. Leki stosowane w ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek (zakażenie górnego odcinka dróg moczowych) wg rekomendacji PTNFD w modyfikacji własnej.

Nazwa farmakologiczna	Dawka dobową	Sposób podania	Dopuszczalny wiek i inne ograniczenia
Aksetyl cefuroksymu	30 mg/kg m.c. 500-1000 mg ¹	p.o. 2 x/d	> 3. mż. (postać doustna)
Cefuroksym	50-100 mg/kg m.c. 2,25-4,5 g ¹	i.v. 3 x/d	
Cefotaksym	100-200 mg/kg m.c. 3-6 g ¹	i.v., i.m. 2-3 x/d	
Ceftriakson	50-80 mg/kg m.c. 1-2 g ¹	i.v., i.m. 1 x/d	
Ceftazydim	100-150 mg/kg m.c. 2-6 g ¹	i.v., i.m. 3 x/d	Preparat stosowany w leczeniu zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Cefiksym	8 mg/kg m.c. 400 mg ¹	p.o. 1-2 x/d	> 6 mż., doustna cefalosporyna III generacji
Ceftibuten	9 mg/kg m.c. 400 mg ¹	p.o. 1 x/d	> 6 mż., doustna cefalosporyna III generacji
Cefepim	100 mg/kg m.c. 4,0 g ¹	i.v. 2 x/d	Leczenie zakażeń wywołanych przez drobnoustroje produkujące cefalosporynazy AmpC
Cefaleksyna	25-50 mg/kg m.c. 1-4 g ¹	i.v. 2 x/d	> 1. mż.
Ampicylina	100-200 mg/kg m.c.	i.v., i.m. 3 x/d	Zwykle w skojarzeniu z cefalosporyną III gen. lub aminoglikozydem, niewskazana w monoterapii
Amoksycylina/kwas klawulanowy	45-60 mg/kg m.c. 1875-3000 mg ¹ 90 mg/kg m.c. 3600 mg ¹	p.o. 2-3 x/d i.v. 3 x/d	> 2. mż. (droga doustna)
Amikacyna	15 mg/kg m.c. (max. 1,5 g)	i.v. 1-2 x/d (wskazane podawanie 1 x/d)	
Gentamycyna	Niemowlęta: 4,5-7,5 mg/kg m.c. Dzieci starsze: 3-6 mg/kg m.c. (max. 0,4 g)	i.v. 1-3 x/d (wskazane podawanie 1 x/d)	
Ciprofloksacyna	20-40 mg/kg m.c. 1000 mg ¹ 20-30 mg/kg m.c. (max. 0,4 g/dawkę)	p.o. 2 x/d i.v. 3 x/d	W przypadku braku możliwości zastosowania innych leków, po rozważeniu ryzyka, zgodnie z ograniczeniami wynikającymi z charakterystyki produktu leczniczego

¹ > 12. roku życia

(choć są pewne drobnoustroje naturalnie na nią odporne, np. *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* lub *Pseudomonas aeruginosa*). W Polsce dostępne są preparaty furazydyny zarówno w tabletkach (zarejestrowane u dzieci w wieku > 2. rż.), jak i w syropie (zarejestrowany u dzieci w wieku > 3. mż.). Stosowane do oznaczania lekowrażliwości zestawu nie zawierają furazydyny lecz nitrofurantoinę – chemioterapeutyk o tym samym mechanizmie działania i podobnej strukturze chemicznej. Na co dzień można przyjąć, że wrażliwość na nitrofurantoinę pokrywa się z wrażliwością na furazydynę [5]. Wygodną opcją terapeutyczną jest fosfomycyna – doustny preparat podawany w jednej dawce wieczornej, zarejestrowany do leczenia zapaleń pęcherza moczowego u dzieci powyżej 5. roku życia (preparat dwugramowy). W leczeniu można również stosować antybiotyki zalecane do leczenia zakażeń górnego odcinka dróg moczowych podawane doustnie.

Sytuacje szczególne w leczeniu zakażeń układu moczowego

ZUM u ciężarnej nastolatki to czynnik ryzyka poronienia, hipotrofii płodu i przedwczesnego porodu. Przy wyborze leku powinniśmy się kierować charakterystyką produktu leczniczego. Na stronie internetowej: <http://www.e-lactancia.org> znajdują się aktualne informacje o lekach bezpiecznych dla kobiet ciężarnych i karmiących piersią. U ciężarnych nastolatek z OÖZN PTNFD zaleca hospitalizację i terapię empiryczną dożylną cefalosporyną II generacji z czasem leczenia trwającym 7-14 dni. Leczenie zapaleń pęcherza można prowadzić doustnie przez okres 5-7 dni. Cięża jest także jedną z nielicznych sytuacji, gdy konieczne jest leczenie bezobjawowej bakterii [5, 13].

Ropień nerki to rzadkie, ale ciężkie zakażenie układu moczowego mogące przebiegać w nietypowy sposób. Do rozpoznania ropnia nie są konieczne zmiany w moczu.

Tabela 2. Leki stosowane w leczeniu zapalenia pęcherza (zakażenia dolnego odcinka dróg moczowych) wg rekomendacji PTNFD w modyfikacji własnej.

Nazwa farmakologiczna	Dawka dobową	Sposób podania	Dopuszczalny wiek i inne ograniczenia
Furazydyna	5-7 mg/kg m.c. 300 mg ¹	p.o. 2-3 x/d	Wyłącznie gdy eGFR $\geq$ 45 ml/min/1,73 m ² > 3. mż. w postaci zawiesiny >2. rz. w postaci tabl Zwykle 1. dnia leczenia 4 x 100 mg ¹
Trimetoprim	4 mg/kg m.c. 200-400 mg ¹	p.o. 2 x/d	> 3. mż. Tylko przy niskim ryzyku oporności
Trimetoprim/ sulfametoksazol	36 mg/kg m.c. 960-1920 mg ¹	p.o. 2 x/d	> 6 tż.
Cefaklor	20-40 mg/kg m.c. 1,5 g ¹	p.o. 2-3 x/d	
Cefadroksyl	30 mg/kg m.c. 1-2 g ¹	p.o. 2 x/d	
Cefaleksyna	25-50 mg/kg m.c. 1 g ¹	p.o. 2-3 x/d	
Aksetyl cefuroksym	30 mg/kg m.c. 500-1000 mg ¹	p.o. 2 x/d	> 3. mż.
Cefiksym	8 mg/kg m.c. 400 mg ¹	p.o. 1-2 x/d	> 6. mż.
Ceftibuten	9 mg/kg m.c. 400 mg ¹	p.o. 1 x/d	> 3. mż.
Amoksycylina	50-90 mg/kg m.c. 1,5-3,0 g ¹	p.o. 2-3 x/d	Tylko przy potwierdzonej wrażliwości
Amoksycylina/kwas klawulanowy	45-60 mg/kg m.c. 1500-1750 mg ¹	p.o. 2-3 x/d	> 2. mż.
Fosfomycyna	2 g (> 5. rz.) 3 g (> 12. rz.)	p.o. jednorazowo	
Ciprofloksacyna	20-40 mg/kg m.c. 500-1000 mg ¹	p.o. 2 x/d	W przypadku braku możliwości zastosowania innych leków, po rozważeniu ryzyka, zgodnie z ograniczeniami wynikającymi z charakterystyki produktu leczniczego

¹ > 12. roku życia

Doświadczenie autorów wskazuje na konieczność często długiego (kilkutygodniowego), zindywidualizowanego leczenia farmakologicznego ropni. Leczenie zabiegowe zwykle nie jest konieczne. Podobnie zakażenia grzybicze wymagają zwykle długotrwałego leczenia, a zdarza się, że chorzy wymagają leczenia zabiegowego lub miejscowego podawania leków przeciwgrzybiczych. Leczenie zabiegowe jest bezwzględnie konieczne także w przypadku tzw. kamicy infekcyjnej – ze złogów struwitu (fosforan magnezowo-amonowy), które powstają u chorych skolonizowanych bakteriami wytwarzającymi ureazę. Nawet

niewielki pozostawiony fragment złogu stwarza ryzyko nawrotu zakażenia i ponownego wzrostu złogu [5, 6].

W przypadku zakażeń o nietypowej, innej niż *Escherichia coli* etiologii, istnieje często konieczność wdrożenia celowanej antybiotykoterapii uwzględniającej naturalną oporność drobnoustroju (tabela 3). Oporność bakterii wywołujących ZUM można podzielić na oporność naturalną (np. oporność na cefalosporyny u *Enterococcus sp.*) oraz nabytą, która stanowi duży problem i polega zwykle na rozkładaniu cząsteczki antybiotyku (np.

Tabela 3. Sytuacje szczególne w leczeniu zakażeń układu moczowego.

Drobnoustrój	Uwagi
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Leczenie I rzutu – ceftazydym. Inne antybiotyki aktywne wobec <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : piperacylina z tazobaktamem, cefepim, meropenem, imipenem, antybiotyki aminoglikozydowe. Brak wskazań do eradykacji u dzieci z pęcherzem neurogennym przy braku objawów klinicznych.
<i>Proteus spp.</i>	Zwykle wrażliwy na cefuroksym i amoksycylinę z kwasem klawulanowym. Naturalna oporność na furazydynę i nitrofurantoinę
<i>Enterobacter cloacae</i>	Naturalna oporność na cefalosporyny I i II generacji, niewskazane leczenie cefalosporynami III generacji w monoterapii (ryzyko indukcji cefalosporynazy AmpC).
<i>Enterococcus spp.</i>	Zalecane leczenie amoksycyliną/ampicyliną (<i>Enterococcus faecalis</i>) lub antybiotykiem glikopeptydowym (<i>Enterococcus faecium</i>).

beta-laktamazy lub karbapenemazy) bądź modyfikacji cząsteczki antybiotyku (np. oporność na wysokie stężenia aminoglikozydów). Stanowi to trudność w leczeniu dzieci z nawrotowymi ZUM, wadami układu moczowego, pęcherzem neurogennym. Postępowanie mające na celu ograniczenie lekooporności polega na unikaniu niepotrzebnej i przedłużonej antybiotykoterapii, rozsądnej szpitalnej polityce antybiotykowej, stosowaniu w leczeniu celowanym ZUM antybiotyków o jak największym spektrum, ograniczenie długości antybiotykoterapii oraz ograniczenie wskazań do przewlekłej profilaktyki ZUM [5, 14].

Bezobjawowy bakteriomocz

Bezobjawowy bakteriomocz (bakteriuria) to obecność bakterii w moczu w znamienym mianie przy braku objawów klinicznych i odchyłań w badaniu ogólnym moczu (leukocyturia). Bezobjawowa bakteriuria występuje u 1-3% dzieci, ma charakter przejściowy i nie wiąże się z niekorzystnymi odległymi następstwami [15]. Leczenie bezobjawowego bakteriomoczu jest zalecane jedynie u nastolatka w ciąży oraz u dzieci przed planowanymi zabiegami z instrumentacją dróg moczowych. Bezobjawowy bakteriomocz, w przypadku wskazań, leczy się jak zapalenie pęcherza moczowego [5]. W przypadku instrumentacji na drogach moczowych (cystoskopia, cystometria, cystourethrografia mikcyjna) zaleca się podanie trwającej 1-3 dni osłony chemioterapeutyki lub antybiotykiem; cewnikowanie diagnostyczne nie wymaga podawania profilaktyki [16, 17].

U chorych cewnikowanych z pęcherzem neurogennym bakteriomoczowi czasem towarzyszy leukocyturia, co nie jest jednoznaczne z rozpoznaniem ZUM i może być skutkiem np. drażnienia śluzówki pęcherza moczowego przez cewnik. Leczenie wskazane jest jedynie w przypadku współwystępowania nieprawidłowego badania ogólnego, dodatniego posiewu moczu i objawów klinicznych – przede wszystkim gorączki [5, 18, 19].

Badania obrazowe u dzieci z zakażeniami układu moczowego

Rutynowo stosowanym badaniem jest badanie ultrasonograficzne (USG), które jest zalecane u większości pacjentów z pierwszym epizodem ZUM. Badanie pozwala na wysunięcie podejrzenia wady układu moczowego, rozpoznanie ropnia nerki. Układ moczowy należy oceniać z pełnym pęcherzem, a opcją przepływu tkankowego umożliwia ocenę zajęcia stanem zapalnym miąższu nerki. Wg rekomendacji włoskich badanie należy wykonać w okresie 2-4 tygodni po przebytych ZUM oraz jak najszybciej w przypadku zakażeń o przebiegu nietypowym [5, 20].

Obecnie wskazania do cystourethrografii mikcyjnej są znacznie ograniczone. PTNFD zaleca wykonanie cystourethrografii w przypadku ZUM o przebiegu septycznym, nawrotów ZUM z gorączką, nietypowej etiologii oraz podejrzenia wady układu moczowego w badaniu ultrasonograficznym. W cystourethrografii mikcyjnej istotna jest dokładna ocena cewki moczowej, szczególnie u chłopców pod kątem obecności zastawek cewki tylnej [3, 5].

Scyntygrafia statyczna nerek z kwasem dimerkaptobursztynowym jest metodą z wyboru obrazowania blizn w miąższu nerek. Badanie to wiąże się jednak z dość dużą dawką promieniowania. Ubytek gromadzenia znacznika może wskazywać obecny stan zapalny lub na utrwaloną bliznę pozapalną. Wg PTNFD badanie powinno być wykonane minimum po 3 miesiącach od przebytego ostatniego zakażenia. Wskazania do wykonania badań obrazowych u dzieci po przebytych ZUM wg rekomendacji PTNFD w modyfikacji własnej przedstawiono w tabeli 4 [3, 5].

Tabela 4. Badania obrazowe układu moczowego u dzieci z zakażeniami układu moczowego wg rekomendacji Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej w modyfikacji własnej.

Wskazania do badania ultrasonograficznego układu moczowego
Pierwsze ZUM u dziecka w wieku < 24. miesiąca życia
Pierwsze gorączkowe ZUM u dziecka > 24. miesiąca życia
Pierwsze ZUM u dziecka > 24. miesiąca, o nietypowym przebiegu
Pierwsze ZUM u dziecka > 24. miesiąca, z czynnikami ryzyka nawrotu
Nawrotowe ZUM
Wskazania do cystourethrografii mikcyjnej
Przebyte ZUM i obraz układu moczowego w badaniu ultrasonograficznym sugerujący obecność odpyływów pęcherzowo-moczowodowych lub innych nieprawidłowości układu moczowego
Nawrotowe ZUM
Przebyte ZUM o przebiegu septycznym
Wskazania do badania scyntygraficznego nerek z kwasem dimerkaptobursztynowym
Nawroty ZUM z gorączką
Rozpoznany odpyływ pęcherzowo-moczowodowy III-V stopnia
Objawy ultrasonograficzne lub kliniczne sugerujące blizny w nerkach

Profilaktyka w zakażeniach układu moczowego

Obecnie ogranicza się wskazania do profilaktyki farmakologicznej nawrotów ZUM u dzieci. Do nawrotów ZUM predysponują przede wszystkim wady układu moczowego i zaburzenia funkcji pęcherza moczowego. Zwykle etiologia w przypadku nawrotowych ZUM jest nietypowa oraz często są to szczepy lekooporne. Liczne badania wykazały niewielkie lub brak korzyści ze stosowania przewlekłej profilaktyki ZUM [6, 21]. Stosowanie profilaktyki istotnie zmniejszało częstość nawrotów ZUM, ale nie miało wpływu na liczbę blizn w miąższu nerki oraz generowało selekcję szczepów opornych [14, 20, 22, 23]. Wskazania do profilaktyki farmakologicznej ZUM ustalone są indywidualnie. Profilaktyka może być stosowana u dzieci po przebyciu pierwszego epizodu ZUM do czasu wykonania cystourethrografii mikcyjnej, u dzieci z odpyływem pęcherzowo-moczowodowym $\geq$ III stopnia, złożonymi wadami układu moczowego, z zaburzeniami funkcji pęcherza przebiegającymi z zaleganiem moczu po mikcji, wadami układu moczowego utrudniającymi odpływ

Tabela 5. Profilaktyka farmakologiczna zakażeń układu moczowego wg rekomendacji PTNFD w modyfikacji własnej.

Nazwa farmakologiczna	Dawka dobową (podawana zwykle w 1 dawce wieczornej)	Dopuszczalny wiek i inne ograniczenia
Furazydyna	1–2 mg/kg mc.	Wyłącznie gdy eGFR $\geq$ 45 ml/min/1,73m ² > 3 mż. w postaci zawiesiny > 2 rż. w postaci tabletek
Trimetoprim	1–2 mg/kg mc.	> 3 mż.
Trimetoprim/sulfametoksazol	6–12 mg/kg mc.	> 6 tż.
Amoksycylina	10 mg/kg mc.	Od urodzenia
Aksetyl cefuroksym	5 mg/kg mc.	> 3 mż.

moczu oraz z nawracającymi ZUM. Sugerowany czas leczenia profilaktycznego to 6-12 miesięcy (u dziewczynek możliwe przedłużenie do 24 miesięcy). Należy co 6 miesięcy weryfikować zasadność stosowania profilaktyki. W profilaktyce farmakologicznej stosuje się leki w niskich dawkach – najczęściej chemioterapeutyki: furazydynę, trimetoprim lub kotrimoksazol. U najmłodszych dzieci można zastosować antybiotyki beta-laktamowe (Tabela 5) [5].

Inne metody zapobiegania nawrotom zakażeń układu moczowego

Konieczne jest wykluczenie czynnościowego zaburzenia wydalania moczu oraz stolca. U dzieci z zaburzeniami oddawania moczu (dziennie nietrzymanie moczu, parcia naglące) konieczne jest wykonanie 2-dniowego dzienniczka oddawania moczu oraz ocena zalegania moczu po mikcji w badaniu ultrasonograficznym. Kolejnym badaniem oceniającym funkcję pęcherza jest uroflowmetria (przepływ cewkowy). W przypadku nieprawidłowości wdraża się uroterapię (trening behawioralny), a w razie jego nieskuteczności – farmakoterapię. U wszystkich pacjentów z nawrotami ZUM należy ocenić (w okresie tygodnia) rytm wypróżnień i konsystencję stolca wykorzystując skalę Bristolską. Gdy obecne są zaparcia konieczna jest modyfikacja diety, a często również włączenie preparatów makrogoli [5, 24].

U dzieci z nawrotami ZUM można zastosować preparaty probiotyczne lub sok z żurawiny. Badania wykazują niewielką (choć istotną statystycznie) korzyść ze stosowania probiotyków. Preparaty żurawiny wykazują wielotorowe działanie zapobiegające nawrotom ZUM: hamowanie adhezji *Escherichia coli* do nabłonka dróg moczowych, obniżanie pH moczu, modyfikacja mikrobioty oraz indukowanie syntezy działającej przeciwbakteryjnie uromoduliny [25]. U dzieci stosujących preparaty żurawiny wykazano zmniejszenie częstości nawrotów ZUM ze skutecznością podobną do profilaktyki antybiotykowej [26]. Nie zaleca się witaminy C, która zwiększa ryzyko kamicy szczawianowo-wapniowej [5].

Konsekwencje zakażeń układu moczowego u dzieci

Nierozpoznane, zbyt późno lub niewłaściwie leczone zakażenie układu moczowego, zwłaszcza u noworodków i niemowląt, stanowi istotny czynnik ryzyka infekcji uogólnionej i wstrząsu septycznego. Ponadto stwarza również

niebezpieczeństwo powstania blizn pozapalnych w miąższu nerkowym. Pacjenci z nawrotowymi ZUM, u których dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, to najczęściej chorzy ze złożonymi wadami układu moczowego i wrodzoną hipodysplazją nerek. Autorzy szwedzcy wykazali, że czynnikiem ryzyka obniżenia przesączania kłębuszkowego u dorosłych kobiet po przebytych w dzieciństwie ZUM są nasilone obustronne zmiany w scyntygrafii wykonanej po pierwszym epizodzie infekcji [5, 27]. Nie zwalnia to jednak lekarza z konieczności szybkiej diagnostyki i odpowiedniego leczenia wszystkich infekcji układu moczowego u dzieci.

Piśmiennictwo

1. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. J Pediatr Urol, 2021; 17; 200-207
2. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>
3. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. Acta Paediatr, 2020; 109; 236-247
4. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics, 2011; 128; 595-610
5. Wasilewska A, Żurowska A, Jung A, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego. Białystok, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2021
6. Tullus K and Shaikh N. Urinary tract infections in children. Lancet, 2020; 395; 1659-1668
7. Hickling DR, Sun TT and Wu XR. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. Microbiol Spectr, 2015; 3
8. Werbel K, Jankowska D, Wasilewska A and Taranta-Janusz K. Clinical and Epidemiological Analysis of Children's Urinary Tract Infections in Accordance with Antibiotic Resistance Patterns of Pathogens. J Clin Med, 2021; 10; 5260
9. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, et al. Does this child have a urinary tract infection? Jama, 2007; 298; 2895-2904
10. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2014; Cd003772

11. Walawender L, Hains DS and Schwaderer AL. Diagnosis and imaging of neonatal UTIs. *Pediatr Neonatol*, 2020; 61; 195-200
12. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL and Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32; 2015-2025
13. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, et al. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol*, 2018; 38; 448-453
14. Selekmán RE, Shapiro DJ, Boscardin J, et al. Uropathogen Resistance and Antibiotic Prophylaxis: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 2018; 142
15. Köves B, Cai T, Veeratterapillay R, et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2017; 72; 865-868
16. Shaikh N, Osio VA, Wessel CB and Jeong JH. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria in Children: A Meta-Analysis. *J Pediatr*, 2020; 217; 110-117.e114
17. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2019; 68; 1611-1615
18. Stein R, Bogaert G, Dogan HS, et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn*, 2020; 39; 45-57
19. Forster CS, Shaikh N, Hoberman A and Jackson E. Uropathogens and Pyuria in Children With Neurogenic Bladders. *Pediatrics*, 2018; 141
20. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM and Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2019; 13; 2-18
21. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*, 2008; 122; 1064-1071
22. Williams G and Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019; 4; Cd001534
23. Wang HH, Kurtz M, Logvinenko T and Nelson C. Why Does Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection not Result in Less Renal Scarring? A Deeper Dive into the RIVUR Trial. *J Urol*, 2019; 202; 400-405
24. Yang S, Chua ME, Bauer S, et al. Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society. *Pediatr Nephrol*, 2018; 33; 2207-2219
25. González de Llano D, Moreno-Arribas MV and Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules*, 2020; 25; 3523
26. Meena J, Thomas CC, Kumar J, et al. Non-antibiotic interventions for prevention of urinary tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*, 2021; 180; 3535-3545
27. Toffolo A, Ammenti A and Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr*, 2012; 101; 1018-1031



APPLICATION OF SELECTED BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PREDICTION OF ACUTE KIDNEY INJURY RISK AT THE EARLY STAGE OF BURN DISEASE



Wojciech Klimm¹, Katarzyna Szamotulska², Wojciech Witkowski³, Agnieszka Woźniak-Kosek⁴, Stanisław Niemczyk¹

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska
2. Instytut Matki i Dziecka – Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Polska
3. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział Kliniczny Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Leczenia Oparzeń, Polska
4. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Polska

Wojciech Klimm - 0000-0001-9372-2552
 Katarzyna Szamotulska - 0000-0003-1045-7584
 Wojciech Witkowski - 0000-0002-4728-5774
 Agnieszka Woźniak-Kosek - 0000-0002-7780-3448
 Stanisław Niemczyk - 0000-0001-8151-860X

Abstract:

Introduction and objective

Acute kidney injury (AKI) is a common, severe complication of burn disease, developing in the first days after a massive thermal injury and worsening the prognosis of patients. Early diagnosis of AKI plays a crucial role in improving health of patients and therapeutic results. Detection of AKI based on the standard parameters of renal function is insufficient due to too late changes in their values. The aim of the study is to evaluate the relationship between the selected non-renal biochemical parameters and the risk of AKI in this group of patients.

Material and methods

The prospective study involved a group of 33 adult patients (22 men, 11 women) hospitalized after massive burns. The patients were intensively monitored for the first 7 days after the injury, daily assessing the parameters of renal function. The selected parameters were also measured: platelet count (PLT), sodium (Na), potassium (K), albumin (ALB), aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase (CK), arterial blood pH, arterial blood bicarbonate (HCO₃⁻), 24-hour urinary sodium excretion (24hUNa) and fractional excretion of sodium (FENa).

Results

AKI was diagnosed in 15 (45.5%) patients. Statistical differences in the obtained average values of selected parameters between the AKI and non-AKI groups were confirmed. A significant univariate relationship was found between CK, AST and ALB in the blood serum and an increased risk of developing AKI in the following days. However, after adjustment for The Abbreviated Burn Severity Index score, only CK remained significant.

Conclusions

The potential clinical benefit of monitoring AST and ALB in blood serum and especially CK was confirmed. The other routine parameters did not seem to be related to the risk of AKI and require further analysis.

Keywords: burn, rhabdomyolysis, renal failure, acute renal injury, thermal injury.

DOI 10.53301/lw/156199

Received: 2022-09-27

Accepted: 2022-11-02

Corresponding author:

Wojciech Klimm
 Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
 Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii
 i Dializoterapii, Warszawa
 e-mail: wklimm@wim.mil.pl,
 tel: +48261816811

Background

Burn disease is a group of organ complications developing in response to massive thermal, chemical or electrical trauma, that damages a large area of the skin and mucous membranes. As a result of the disease development, homeostasis of the organism is deeply disturbed, with particular emphasis on the water-electrolyte and acid-base balance. The degree of damage of individual organs and systems depends directly on the strength of the injury as well as on the area and depth of skin and mucous membrane damage and the involvement of respiratory tract. Thermal trauma covering more than 20-30% of the total body surface area (TBSA) dramatically increases the risk of developing multiorgan damage resulting in the simultaneous dysfunction of various physiological systems called multiple organ dysfunction system (MODS), which may occur at any stage of the course of a massive burn, significantly increasing the risk of death. As a consequence of distant organs damage and impairment of their functions, a number of substances are released into the bloodstream. Their increased concentrations exceed the limits of laboratory norms and can be detected, confirming the diagnosis of the development of a burn disease [1].

Acute kidney injury (AKI) and subsequent acute renal failure (ARF) constitute one of the most serious complications of burn disease, significantly worsening its clinical course. Most authors agree that after a massive burn approximately 1/3 of patients develop AKI. 30% of AKI patients have the biochemical and clinical features of ARF, which require renal replacement therapy (RRT) procedures in 5-10% of patients. The transition of AKI renal complications to ARF and/or RRT significantly increases the risk of death in this group of patients, reaching 50-100% in the RRT group [2].

The etiology of AKI in burn patients is multifactorial and depends on the time elapsed since the thermal injury. Basically, the course of burn disease can be divided into two periods, early and late, extending before and after the seventh day since the burn. The early period is associated with the post-traumatic shock phase, the release of pro-inflammatory cytokines from the cells, and increased protein catabolism. At this time acute, non-inflammatory kidney injury predominates. The late period is characterized by a gradual regeneration of damaged tissues and organs, anergy of the immune system and an increased risk of infectious complications, which at this time are the main cause of AKI [3, 4].

There are not fully sensitive and specific AKI prognostic markers in the course of burn disease so far. Diagnosis based on standard changes in serum creatinine and urea concentration values or fluctuations of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) seems to have a number of significant limitations. The time inertia of changes in values may significantly delay the diagnosis time. Changes in parameters can also result from non-renal causes, such as the state of protein hypercatabolism characteristic for the early stage of post-burn shock, affecting the correct interpretation of biochemical results. In addition, there is not uniformly adopted optimal eGFR assessment formula for patients with AKI after massive burns, many different ones are used: Cockcroft-Gault (C-G), Modifica-

tion of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [5]. The measurement of the volume of produced urine is also a subject to the risk of subjective error due to incorrect reading and writing. Especially in patients in a serious clinical condition, who require frequent transport between various elements of the health care system, the analysis of diuresis is often inadequate and insufficient.

According to scientific reports, a change in the values of additional biochemical parameters resulting from damage to other organs in the course of MODS and not directly related to the physiology of the urinary system, may suggest AKI dysfunction in the early stages of its development. These substances can be measured both in blood serum and urine [6].

Undoubtedly, the crucial element in improving the prognosis in this group of patients is the diagnosis of AKI at the earliest stage of development. The implementation of properly targeted therapy can have a beneficial effect in reducing mortality and improving the survival of patients. The aim of the study is to identify selected, routinely measured after burn injury biochemical parameters, which can have a relationship with the occurrence of AKI in the early stages of burn disease.

Material and Methods

The study included patients hospitalized in the Clinical Department of Burns, Plastic and Reconstructive Surgery of a specialized multi-profile hospital. The project and all experimental protocols were approved by the Committee for Bioethics in Medicine at Military Institute of Medicine (resolution number 36/WIM/2015 of 20 May 2015). All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations. Informed consent was obtained from all subjects. All adult patients treated for massive thermal burns between March 2017 and May 2019 were pre-qualified for the project.

Criteria for inclusion in the study group were:

- Age over 18 years
- 2nd and 3rd degree burns including at least 30% TBSA or at least 20% TBSA with accompanying respiratory tract burn
- No terminal diseases (e.g. generalized neoplastic process) or severe infectious diseases (e.g. sepsis) at the time of hospitalization
- The time from burn injury to hospitalization of less than 72 hours

Assessment of Clinical Condition

In accordance with the project guidelines, a uniform diagnostic and therapeutic procedure was adopted for each qualified patient. After thermal injury the patient was immediately hospitalized and transferred from the hospital Emergency Department (ED) to the target department. At the time of admission, a detailed interview was collected regarding the circumstances of the thermal injury, the condition of the patient and comorbidities. A thorough physical examination was performed, with particular emphasis on the extent and depth of the burn wounds. Basic vital parameters (including blood

pressure, heart rate, body temperature) were measured. Consciousness was assessed using the normalized Glasgow Coma Scale (GCS). The burn injury status was evaluated with the use of the Abbreviated Burn Severity Index (ABSI). Each patient was treated with a unified fluid resuscitation procedure (Parkland formula) in accordance with the applicable standards. They recommend an administration of 4 ml of Ringer's lactate/kg weight/% burn skin during the first 24 hours – half of this should be given in the first 8 hours and the other half in the subsequent 16 hours after the burn. The correct volume status was strictly maintained by the whole time-period of the observation and monitored using clinic examinations and measurement of life-basic parameters (central venous pressure, hematocrit etc.).

Every day, from admission to the clinic until the seventh day of hospitalization, the basic vital parameters of the patient were intensively monitored, with particular emphasis on the fluid balance and the amount of daily urine collection (DUC). In accordance with the research protocol, selected laboratory parameters in blood serum were determined every day in order to assess the damage to systems essential for maintaining homeostasis and their dysfunctions: platelet count (PLT), serum sodium concentration (Na), serum potassium (K) concentration, serum creatinine concentration (sCr), serum urea concentration (U), serum albumin concentration (ALB), serum aspartate aminotransferase activity (AST), serum creatine kinase activity (CK), arterial blood bicarbonate concentration (HCO_3^-), 24-hour urinary sodium excretion (24hUNa), fractional excretion of sodium (FENa).

They were performed in the certified hospital laboratory. In the case of death of the patient, the exact date and time as well as the suggested cause were recorded.

AKI Diagnostics

The diagnosis of acute kidney injury was made based on the AKIN (Acute Kidney Injury Network) and RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of function, End-stage kidney disease) classification criteria [5].

It was assumed that it is enough to meet at least one criterion in order to qualify for a specific category. The eGFR value was calculated based on 3 variants: the C-G formula, the abbreviated MDRD formula and the CKD-EPI equation based on the sCr.

sCr and eGFR values at the time of hospitalization were accepted as baseline and the results in the following days were referred to them accordingly. Analysis of the difference between the current day value and the baseline value provided the basis for the diagnosis of the appropriate AKI stage. A uniform assumption was made that meeting at least one criterion confirmed the diagnosis of AKI. Based on the diagnosis of AKI, the entire group of patients was divided into two: AKI and non-AKI group.

The DUC values were analyzed starting from the 1st day of hospitalization. The assessment on admission to the hospital was considered unreliable due to the admission of the patient and the commencement of the DUC measurement at different times of the day. Similarly, the de-

terminations of urinary excretion of selected substances were performed from the first day.

Assessment of AKI Prediction

The relation between the selected biochemical parameters, the score in ABSI scale and the risk of AKI occurrence was analyzed. The values were evaluated in the following days of observation, starting from the moment of admitting the patient to the ED. Then, the relationship between the parameter value and the occurrence of AKI on the next day was compared. The analyses concerned both the non-normative values of the parameter as well as the dynamics of changes in the values within and outside the norms.

Statistical Analysis

All obtained information available in medical records was archived in specially prepared, proprietary spreadsheets in the Windows EXCEL format. The distribution of the obtained values of each biochemical parameter in the studied population of patients was examined in individual days after the injury. Parameter value subject to subsequent analysis is presented as mean with standard deviation (SD) in the case of the distribution of normal-type variables or as median considering the interquartile range (IQR) between quartile 3 and 1 for non-normal distribution type. The analyses of the association of each selected biochemical parameter with the risk of AKI occurrence were conducted uniformly for every selected parameter. On each day of observation (days 0 - 7 of hospitalization), the current, average value of a given parameter in both group of patients was compared using t-Student test or Mann-Whitney test, when appropriate. Additionally, the relationship between the value of a given parameter on a previous day and the risk of AKI was analyzed using the chi2 test and forward logistic regression. The results were presented also in the form of relative risk (RR) value with a 95% confidence interval (CI). The p-value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the use of computer software (IBM SPSS ver. 25).

Results

33 patients were qualified for the project finally, including 11 (33.3%) women and 22 (66.7%) men. The exact characteristics of the study group are presented in table 1.

All 33 patients suffered a severe thermal injury in an outpatient setting. 24 (72.7%) patients were transported directly from the scene of the incident to the ED of the destination hospital, and in the case of 9 (27.3%) patients there was a temporary stay in the ED of regional hospitals. The average time from the moment of injury to hospitalization in the ED of the target hospital was usually approximately 1 hour, with a maximum of 24 hours for one patient. Almost 2/3 of the patients presented severe disturbances of consciousness (< 8 GCS points) or required tracheal intubation and mechanical ventilation. More than 63% of patients presented symptoms of hemodynamic instability and required support of the circulatory system with intravenous infusion of pressor amines.

Table 1. Characteristics of the study group.

Number of patients		n = 33
Age (years), mean ($\pm$ SD)		48.0 ($\pm$ 18.6)
Men, n(%)		22 (66.7%)
BMI (kg/m ²), mean($\pm$ SD)		25.8 ($\pm$ 5.4)
Percentage of body surface area burned (%), mean($\pm$ SD)		42.2 ($\pm$ 18.1)
3rd degree burns, n (%)		21 (63.6%)
Respiratory tract burns, n (%)		23 (69.7%)
Time from injury to admission (hours), median (IQR)		1 (1-24)
Admission directly from the scene of the incident, n (%)		24 (72.7%)
Consciousness disturbances (GCS) n (%)	Mild	10 (30.3%)
	Moderate	1 (3.0%)
	Severe or intubation	22 (66.7%)
The administration of pressor amines, n (%)		21 (63.6%)
Hospitalization time (days), median (IQR)		23 (2-95)
AKI (According to the criterion of diuresis), n(%)		15 (45.5%)
Renal replacement therapy, n (%)		5 (15.2%)
Day of hospitalization at death, median (IQR)		16 (2-48)

The severity of burn injury according to ABSI scale was shown in the table 2.

Ultimately, the diagnosis of AKI was based solely on laboratory criteria: a reduction in eGFR values or an increase in sCr concentration. During the first 7 days of hospitalization, the biochemical features of AKI were diagnosed in a total of 15 (45.5%) patients finally qualified for the project. AKI was first observed in 10 (30.3%) patients on the first day of hospitalization, in 4 (12.1%) patients on the second day, and in 1 (3.0%) patient on the fifth day. A total of 5 (15.2%) patients required renal replacement therapy during the observation. The time to start dialysis therapy was the first day in 2 (6.1%) patients, the third day in 1 (3.0%) patient, and the fifth day in 2 (6.1%) patients.

Table 2. ABSI score.

ABSI score	Number of patients	Threats to life	Probability of survival (%)
2-3	4 (12.1%)	Very low	> 99
4-5	11 (33.3%)	Moderate	98
6-7	10 (30.3%)	Moderately severe	80-90
8-9	6 (18.2%)	Seriuos	50-70
10-11	2 (6.1%)	Severe	20-40
12-13	0 (0%)	Maximum	< 10

In the course of 7-day intensive monitoring, death occurred in 3 (9.1%) patients, on the second, fourth and sixth day, respectively. During this time, no patients (0%) were discharged home. During the entire hospital stay, death was recorded in 16 (48.5%) patients, on day 16 (range 2-48) on average. 17 (51.5%) patients were discharged home, the mean duration of hospitalization ended with discharge (convalescence) was 27 (range 10-95) days. Overall, the average length of stay in hospital from the moment of injury to discharge or death of the patient was 24 (range 2-95) days.

Dynamics of selected parameters in the early period after thermal injury

The obtained mean values of daily diuresis and laboratory determinations divided into two groups according to the presence of AKI (AKI and non-AKI) are presented in Fig. 1A-1J.

The mean value of noticed daily diuresis tended to increase during the observation period, with the lowest values of 0.65 (IQR 0.42-1.3) liters initially observed on admission to the hospital. However, in only 25 (75.8%) patients any information on the amount of urine excreted on that day was obtained. In line with the adopted assumptions, the daily diuresis values obtained on admission to the hospital were disregarded as inadequate. On the first day of hospitalization, the mean daily diuresis was 0.94 (IQR 0.46-1.71) liters with a significantly lower amount in the AKI group 0.58 (IQR 0.29-0.98) vs 1.16 (IQR 0.69-2.4) ($p=0.003$). The tendency to stabilize the average amount of urine produced at the level of over 1.5 liters per day was observed for more than 48 hours of observation with a maximum point of 2.02 (IQR 1.39-2.88) liters on day five with the accompanying blurring of differences between the groups, 1.93 (IQR 1.14-2.65) vs 2.04 (IQR 1.57-3.07) ($p = 0.330$) respectively.

Unfortunately, during the study the problems with adequate measurement of diuresis volume were observed. Due to technical problems with verifying the accuracy and uniformity of diuresis measurement in the first days of hospitalization, this component of AKI diagnosis was excluded from the analyses.

The greatest intensity of disturbances in the values of the analyzed biochemical parameters was observed in the first 2-3 days after the thermal injury, as in the case of AKI biochemical parameters. This concerned both the enzymatic activity in the blood serum, elements of blood

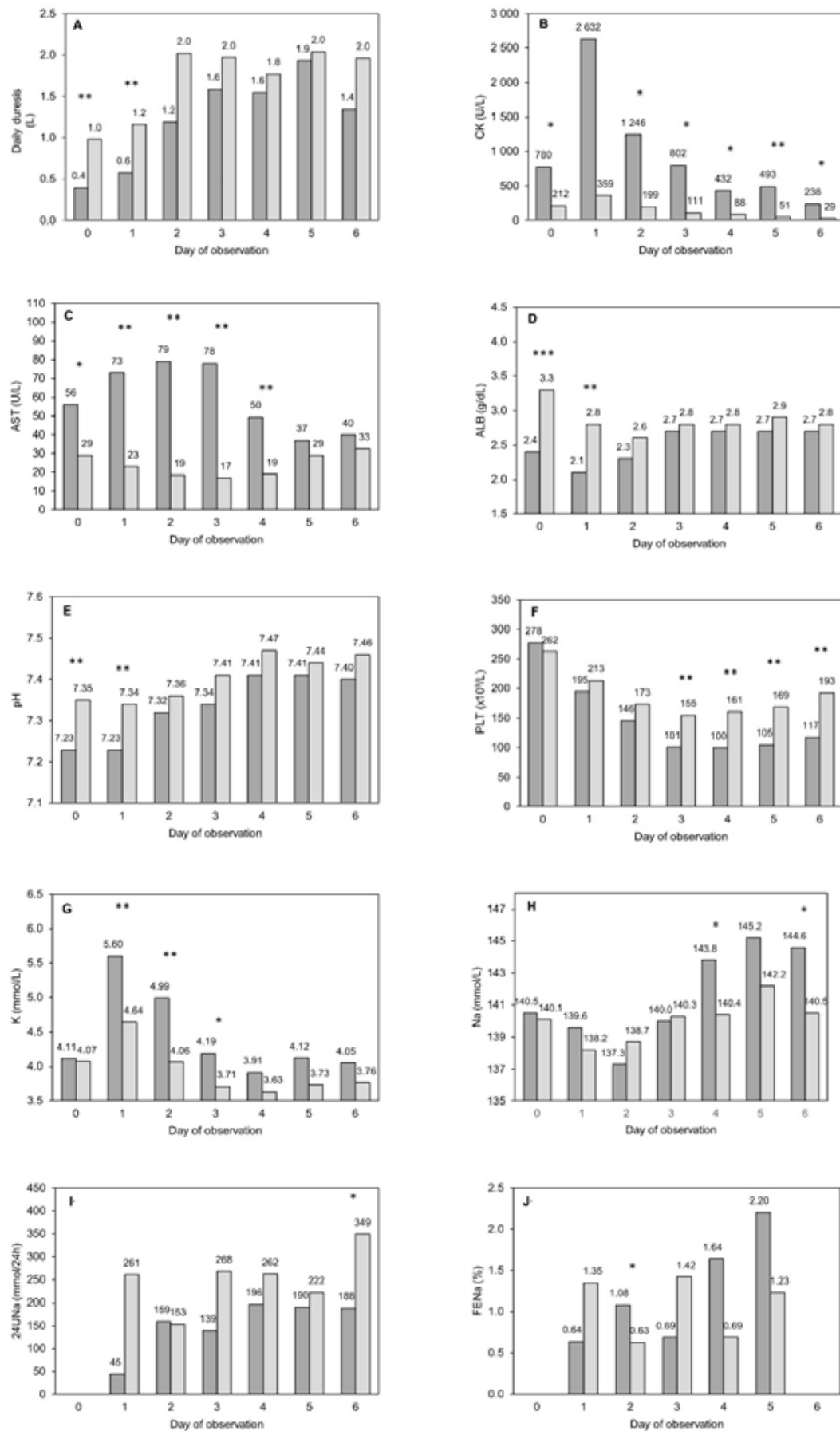


Figure 1. Candidate prognostic parameters in patients with AKI and without AKI in the first 7 days after burn injury. AKI group – dark grey, non-AKI group – light grey. Daily diuresis, CK, AST, 24hUrea, FENa – medians; ALB, pH, PLT, K, Na – means. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$.

count, plasma proteins and the concentrations of other bioactive substances.

Serum enzymatic activity (CK, AST) was highest in the first 3 days after injury. The mean CK values recorded the peak of activity and variability of results during the second day, amounting to an average of 772.0 (IQR 212.5-4952.0) U/L in the whole group with a subsequent gradual reduction to 50.0 (IQR 24.8-245) U/L on the seventh day. During the entire observation period, the values changed simultaneously in both groups, but in the AKI group they reached significantly higher maximum values of 2632 (IQR 389-5661) U/L vs 358 (IQR 170.5-3459.5) U/L in the non-AKI group ($p < 0, 05$).

Fluctuations in AST activity for the whole group were two-phase: the first peak was recorded in the first two days of hospitalization – 38.0 (IQR 23.0-58.0) U/L and 30.0 (IQR 21.0-73.5) U/L, respectively, with a subsequent decrease to 24.0 (IQR 16.3-82.0) U/L and the re-escalation of the value to 39.0 (IQR 23.0-60.0) U/L on the sixth day. The analyses of the curves in groups divided for the occurrence of AKI revealed a significantly different dynamics of changes in the compared groups during the first 4 days. In the AKI group, the values initially showed a tendency to increase with a maximum point of 79 (IQR 28-185) U/L on the second day and a subsequent decrease in the following days. In the non-AKI group, the AST values gradually decreased from the moment of the injury, reaching the value of 17 (IQR 14-28.5) U/L on the third day, significantly differing from the values measured in the AKI group ($p < 0.001$). Differences in both groups were blurred in the following days, getting closer to each other at the end of the observation period, with 48 (IQR 19-79) U/L in the AKI group vs 30 (IQR 27-45) U/L in the non-AKI group ($p = 0.421$).

ALB concentrations in the whole group showed a tendency to decrease on the second day to a minimum of 2.4 (± 0.7) g/dL with a subsequent increase and stabilization from the fifth day at an average level of 2.8 (± 0.4) g/dL. In both groups, the course of changes in the values was parallel, but in the AKI group, the hypoalbuminemia developed earlier, already on the first day and the disturbances were deeper, respectively 2.1 (± 0.5) g/dL vs 2.8 (± 0.7) g/dL ($p=0.005$). In the final phase of observation, the values found in both groups were similar, respectively 2.7 (± 0.5) g/dL vs 2.9 (± 0.5) g/dL ($p = 0.326$).

The tendency to metabolic acidosis continued during the first 24 hours of the observation with the lowest pH values at 7.28 (± 0.1). At the same time, disturbances in blood gas tests were clearly more marked in the AKI group compared to the non-AKI group: 7.23 (± 0.08) vs 7.34 (± 0.05) ($p=0.001$). In the course of further observation, the pH values tended to increase, normalize and stabilize the pH at an average level of 7.42 (± 0.09) with the simultaneous blurring of differences between the groups, respectively 7.41 (± 0.1) vs 7.46 (± 0.04) ($p=0.102$) on the sixth day.

The mean PLT value during hospitalization gradually decreased, reaching the minimum point of 130.5 (± 51.2) $\times 10^9$ /L on the third day, simultaneously narrowing the spread of results. In the following days, a tendency for the value to increase again and normalize at the average va-

lue of 178.6 (± 91.7) $\times 10^9$ /L with increasing scattering of results was observed. Thrombocytopenia was more pronounced in the AKI group, respectively 100.5 (± 51.6) $\times 10^9$ /L vs. 155.1 (± 36.4) $\times 10^9$ /L ($p = 0.002$).

The tendency to electrolyte imbalance was found mainly in the initial period of observation. The mean value of potassium tended to increase on the first and second day to 5.08 (± 1.0) mmol/L and 4.48 (± 0.89) mmol/L respectively, with the subsequent normalization of the value at an average level of approximately 4.0 mmol/L in the following days, with this feature being more pronounced in the AKI group compared to the non-AKI group, 4.99 (± 0.88) mmol/L vs 4.06 (± 0.65) mmol/L, respectively ($p = 0.001$).

The average values of Na were within the limits of laboratory norms. The sodium balance curve showed a slight reduction in value and an increase in the scattering of the results to 138.8 (± 5.4) mmol/L and 138.0 (± 4.5) mmol/L on the second and third day, respectively. In both groups, the graphs of the curves were arranged in parallel, the average values obtained usually showed no significant differences ($p > 0.05$). On the other hand, the average values of 24hUNa gradually increased during the observation, with the threshold value exceeded on the third day, reaching the maximum point of 280.5 (IQR 182.5-392.0) mmol/24 h on the sixth day. The sodium excretion values were higher in the non-AKI group, but the threshold statistical significance was achieved only on the sixth day of observation with 349 (IQR 215.3-444.3) mmol/24 h vs 188 (136.3-320.6) mmol/24 h in the AKI group ($p = 0.035$).

The values of FENa AKI in the whole group remained below 1% from day 1 to day 3 and slightly above 1% on day 4 and 5 of hospitalization, not reaching the 2% threshold characteristic for nephrogenic etiology of sodium excretion imbalance. No significant differences between the groups were also observed, except for day 2, in which a significant dominance of the FENa value in the AKI group 1.08 (IQR 0.71-2.54)% vs 0.63 (0.12-0.88)% ($p=0.011$) was found. In the AKI group on day 5, the mean value of FENa was 2.2%, but this result cannot be considered representative ($p = 1.0$).

The association between selected biochemical parameters and the risk of AKI in the early stage of burn disease development

The results of statistical analyses of AKI predictors are presented collectively in table 3.

The following predictors of AKI determined in the blood serum before its occurrence were identified as statistically significant: high activity of creatine kinase (CK) and aspartate aminotransferase (AST) as well as low concentration of albumin (ALB).

Three - and more than three times the upper limit of the normal CK activity, was related to almost two- and threefold increase in the risk of developing AKI on the next day, respectively (ptrend = 0.047; RR = 1.6 and 2.86). The increase in AST activity was associated with a nearly three-fold increase in the risk of AKI (ptrend = 0.034;

Table 3. Selected biochemical parameters and the risk of developing AKI on the next day.

Parameter		AKI		p-value*	RR (95% CI)
		Yes % (n)	No % (n)		
CK	Normal	25.0% (1)	75.0% (3)	0.047	Ref.
	2 times the upper limit of normal	14.3% (1)	85.7% (6)		0.57 (0.05-6.86)
	3 times the upper limit of normal	40.0% (2)	60.0% (3)		1.60 (0.21-11.92)
	>3 times the upper limit of normal	71.4% (5)	28.6% (2)		2.86 (0.49-16.62)
AST	Normal	28.6% (4)	71.4% (10)	0.034	Ref.
	2 times the upper limit of normal	40.0% (4)	60.0% (6)		1.40 (0.46-4.31)
	> 2 times the upper limit of normal	77.8% (7)	22.2% (2)		2.72 (1.11-6.69)
ALB	≥ 3.9g/Dl	0.0% (0)	100.0% (1)	0.012	Ref.
	3.5-3.9g/Dl	0.0% (0)	100.0% (4)		0.40 (0.01-14.07)
	2.5-3.5g/Dl	38.5% (5)	61.5% (8)		1.57 (0.13-18.90)
	<2.5g/Dl	66.7% (10)	33.3% (5)		2.63 (0.23-29.71)
Metabolic acidosis		No	22.2% (2)	0.090 3.0 (0.85-10.63)	Ref.
		Yes 66.7% (12)	33.3% (6)		
PLT	≥150x10 ⁹ /L	44.8% (13)	55.2% (16)	1.000	Ref.
	<150x10 ⁹ /L	50.0% (2)	50.0% (2)		1.12 (0.39-3.22)
Na	<135 mmol/L	33.3% (1)	66.7% (2)	0.692	0.75 (0.14-3.92)
	135-145 mmol/L	44.4% (12)	55.6% (15)		Ref.
	>145 mmol/L	66.7% (2)	33.3% (1)		1.50 (0.61-3.71)
K	<5 mmol/L	48.0% (12)	52.0% (13)	0.699	Ref.
	≥ 5 mmol/L	37.5% (3)	62.5% (5)		0.78 (0.29-2.09)

*) **chi2** test for trend.

RR = 2.72). Hypoalbuminemia in the range between 2.5 and 3.5 g/dL increased the risk of AKI almost twice (RR = 1.57), and in the range below 2.5 g/dL it almost tripled (RR = 2.72) (ptrend = 0.012).

Parameters increasing the risk of AKI occurrence, but not reaching the statistical significance criterion, are: decreased PLT values below 150 000 /mL in blood count (RR = 1.12; p = 1.0), metabolic acidosis with pH below 7.35 (RR = 3.0; p = 0.09), increase in K concentration above 5 mmol/L (RR = 0.78; p = 0.699), increase in Na concentration above 145 mmol/L (RR = 1.5; ptrend = 0.692).

In a forward logistic regression analysis, when the values of CK, AST or ALB separately were adjusted for ABSI score, only CK was not excluded from the model and remained statistically significant. In case of AST or ALB these parameters were excluded from the model.

The parameters of the sodium excretion (24hUNa, FENa) required evaluation in a 24-hour urine collection. The first meaningful results obtained, which, according to the assumptions of the project, were to be treated as baseline, were obtained only on the first or second day of hospitalization (Fig.1I-J) in which some patients already presented the laboratory features of AKI. Therefore, further analysis of sodium excretion parameters in terms

of the potential impact on the risk of AKI development was abandoned.

Discussion

The current criteria for the diagnosis of AKI after massive thermal injuries do not differ from those used routinely in other clinical conditions and are based on the observation of hourly and daily diuresis and changes in classic parameters of renal function, i.e. an increase in serum creatinine concentration or a reduction in the value of eGFR. World reports suggest that this leads to a too late diagnosis, already at the stage of developed ARF.

Identification of measurable, non-renal biochemical parameters that precede the appearance of classic AKI markers may positively affect the course of this serious complication of burn disease in the initial stages of its development. The parameters presented above are biochemical substances that can be routinely marked in the blood and urine of each patient after a thermal injury.

The aim of the presented prospective research project involving 33 severely burned patients was an attempt to identify statistically significant parameters predicting the increasing risk of AKI occurrence in the early period (≤ 7 days) after a thermal injury. Initially a number of biochemical parameters were tested, and after in-depth

mathematical analyses, the ones directly related to the occurrence of AKI were selected.

Increase in creatine kinase and rhabdomyolysis

Creatine kinase (CK), also called phosphocreatine kinase, catalyzes the translocation reaction of phosphate groups to regenerate ATP in order to mobilize energy sources in tissues with high energy needs, such as striated muscle. Increased CK activity in the blood serum occurs in the case of massive disintegration of skeletal muscle cells, especially as a result of extensive crush injuries. One of the most serious complications of rhabdomyolysis is acute kidney injury. Acute lysis of myocytes accompanied by high CK concentration may cause AKI mainly by the mechanism of excessive accumulation of glomerular-filtered myoglobin. Impaired renal function occurs because of blockage of the renal tubules, secondary to protein precipitation, intratubular inflammation, contraction of renal vessels and direct destruction of tubular cells by locally released oxygen free radicals. Apart from myoglobinuria, renal dysfunction results from the usually accompanying low blood pressure leading to ischemia of the renal parenchyma, and the crystallization of uric acid molecules in the tubular lumen, accompanying myoglobin complexes [7].

Thermal injury causes an increase in CK activity as a result of the disintegration of muscle tissue under the influence of thermal energy and mechanical damage to myocytes in the crushing mechanism. The mechanism of damage to kidney function is similar to that of other causes of rhabdomyolysis [8]. The incidence of this complication is estimated at approximately 1% in the population of patients with severely burned TBSA above 25%. Rhabdomyolysis increases the risk of AKI occurrence by 70-75% and death by approximately 50%, and the risk of AKI increases with increasing CK activity [9, 10]. During the implementation of the project, it was found that CK activity is highest during the first 72 hours after the thermal injury. This was especially observed in the AKI group, where the values were significantly higher compared to the non-AKI group almost throughout the observation period, until the seventh day after the injury. Exceeding the upper limit of normal for CK by more than 3 times also significantly increases the risk of AKI by 3 times. Moreover, this effect remained independent on ABSI score after adjustment in forward logistic regression. This is consistent with the conclusions contained in the above-cited works. The close association between the increase in CK activity and the risk of developing AKI confirms the clinical usefulness of CK determination in this group of patients. This should be a base to postulate routine, early and intensive measurement of CK activity during the first hours after thermal injury. Tendency to abnormal CK results should induce intensive and strict control of renal function, even in case of the normal results of standard parameters.

Elevated aminotransferase level

Aspartate aminotransferase (AST) is an enzyme from the group of transaminases involved in the metabolism of amino acids that catalyze the transamination of α -amino groups from α -amino acids to α -keto acids, thus allowing the synthesis of amino acids from carboxylic ketoacids

and the removal of excess nitrogen from the body. Increased concentrations of serum transaminases are most frequently observed in the course of liver diseases and in rare cases of damage to the heart muscle, kidneys, striated muscles, as well as during intense physical exercise and hemolysis. They indicate damage to the cytoplasm and mitochondria of cells [11].

Acute liver failure (ALF) with elevated AST level is a rare but serious complication of massive thermal trauma causing liver dysfunction, impaired synthesis of plasma proteins, including albumin, and disorders of the blood coagulation cascade [12]. The development of ALF is caused by a "cytokine storm" in the form of a series of inflammatory mediators released in response to a thermal stimulus [13]. At the cellular level, it is the result of damage to the structure and function of the endoplasmic reticulum and mitochondrion inside hepatocytes, causing dysfunction of their functions [14]. The etiology of AKI in the course of ALF is complex, and the main causes are renal tubular hypoperfusion due to rapid vasodilation of the celiac visceral bed (similar to hepatorenal syndrome), increased rhabdomyolysis, vascular endothelial dysfunction and septic complications [15].

The dynamics of changes in AST activity was significantly different in both studied groups. AST activity in the AKI group tended to double: for the first time right after the thermal injury and again after 5-7 days. The observed early aminotransferase elevated level is consistent with the previous reports confirming the occurrence of significant liver damage in the first several hours after the burn. Liver enzyme hyperactivation is most likely due to rapid hepatocyte necroptosis caused by massive infiltration of immunocompetent cells secreting several pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, IL-1 β and TNF. Further escalation of the inflammatory process and generalization of the cytokine release syndrome beyond the hepatic area can lead to the subsequent sudden development of MODS, including AKI [16].

It was shown that an increase in activity of liver enzymes in the serum can be significantly associated with an increased risk of developing AKI. However, after adjustment for ABSI score, AST was excluded from the logistic regression model. The thing worth to mention is, that the non-AKI group tended to maintain the average AST values within the laboratory norms at the time of observation, and even to reduce during the first 4 days, in contrast to the AKI group. This tendency can suggest a close association between the activity of liver enzymes and the scale of damage to the renal parenchyma, and the usefulness of intensive monitoring the dynamics of their value changes, especially in the early post-trauma period, which is indicative of the risk of AKI. However, the negative result in logistic regression can indicate, that this parameter can be less important than previously described CK activity. The association between the liver enzymes and renal function can be indirect and can require further, advanced studies.

Hypoalbuminemia

Pathological reduction in serum protein concentration, including albumin, may be due to two main causes: im-

paired synthesis or increased loss. The process of synthesizing plasma proteins takes place in the liver. Severe and chronic dysfunction of this organ may cause hypoproteinemia, and its severity is usually correlated with the degree of damage to this organ. Loss of proteins can take place through many metabolic pathways: with urine - as a component of the nephrotic syndrome, with feces - through the damaged wall of the gastrointestinal tract, and with serous fluid and lymph through damaged layers of the skin. In the course of burn disease, the latter element has a major influence, and the degree of deviation in protein resources is closely correlated with the extent and severity of burn wounds. Hypoproteinemia, and in particular hypoalbuminemia, is associated with the risk of developing AKI, which was observed, *inter alia*, in patients after surgical procedures complicated with a significant loss of plasma proteins. The cause of this phenomenon is not entirely clear, but attention is drawn to the role of impaired renal flow, the effect on the disturbance of the structure and function of the renal proximal tubules, modification of binding of endogenous toxins by plasma proteins, escalation of oxidative stress and interaction via the lysophosphatidic acid pathway [17].

In severely burned patients, a relationship between low serum albumin and an increased risk of AKI has been suggested. In the case of burns covering more than 20% of TBSA, there is a massive loss of extracellular fluid containing a significant amount of proteins, leading to destabilization of intravascular oncotic pressure, development of hemodynamic disturbances and the phase of hypovolemic shock. Extensive thermal trauma induces an immediate, intense, generalized inflammatory response increasing the permeability of vessels, especially capillaries, to albumin and larger proteins. In addition, hypoproteinemia impairs the healing process of traumatic wounds, prolonging the time of damage to the skin layers, increasing the risk of hypovolemia and septic complications [18].

Observations during the implementation of the research project confirmed the earlier findings of other authors. During the first 3 days of hospitalization in the entire study group, the tendency to reduce ALB was clearly visible, more intense and earlier in the AKI group. Hypoalbuminemia in the first days after the injury is an expression of the disproportion between the amount of their loss through damaged skin layers and the impaired synthesis in the multi-organ failure syndrome as well as insufficient supplementation of external proteins. Normalization of ALB values observed at an approximately similar level in both study groups only above the fifth day should be treated as an expression of too late or too economical compensation of already existing protein deficiencies in the previous days.

The analyses showed a significant relationship between hypoalbuminemia and the risk of AKI in the first days of hospitalization. However, after adjustment for ABSI score, ALB was excluded from the logistic regression model. It confirms that ALB, similar to AST, can play rather minor role in early AKI diagnostic. Both parameters are dependent on liver function. As was previously mentioned, the association between liver and renal dysfunctions can be not obvious and needs more studies.

This indicates the importance of strictly maintaining the correct level of protein metabolism parameters as important components of the therapeutic process of thermal injuries, already at an early stage of the disease development. Prophylactic and adequate supplementation of colloid solutions, which is an integral part of the fluid resuscitation system immediately after a thermal injury, may also significantly reduce the AKI/ARF percentage and improve patient survival. Consideration of implementing prophylactic protein supplementation should take place at the earliest stage of the disease development, without waiting for a decrease of their values in laboratory tests. Additionally, intensive, daily monitoring of the protein concentration in the blood serum would allow for a precise assessment of the adequate demand for their preparations in the following days.

Metabolic acidosis

Metabolic acidosis is a disorder of the acid-base balance characterized by an excessive accumulation of acidic substances (H^+ ions) in the blood serum or a deficiency of alkaline substances (HCO_3^- bicarbonate anions). The diagnosis is based on the analysis of the arterial blood gas test showing a simultaneous decrease in the pH value with the accompanying low concentration of HCO_3^- ions. Acute systemic acidosis is a common complication in patients after massive burns, especially in a severe clinical condition, contributing to the deterioration of the clinical course [19]. The main causes are acute renal failure with impaired excretion of non-volatile acids, as well as hypovolemic and septic shock. A particular, non-renal, cause of acidosis is intoxication with substances released from specialized antibacterial dressings, widely used in severely burned patients, containing silver preparations as well as propylene and ethylene glycol. The risk of developing acidosis for this reason is proportional to the area of damaged skin layers, the depth of the injury and the length of the period of applying toxic compounds, thus it usually develops only in the distant day of hospitalization [20, 21].

In patients qualified for the project, the occurrence of metabolic acidosis was observed already during the first day after thermal injury, much more pronounced in the AKI group. Although all patients were treated with extensive dressings containing potentially nephrotoxic substances, the early incidence of acid-base disturbances contradicts this etiology. Therefore, developing AKI may be considered a cause of acidosis. The project showed a relationship between the decrease in serum pH and the occurrence of AKI, but without reaching the adopted threshold of statistical significance, which concerned both the same and the next day. In addition, it should be emphasized that the cases of acidosis of purely metabolic etiology were analyzed. Blood gas disturbances of other etiology, such as pulmonary pathologies, were not analyzed. The above observations can lead to the conclusion that although the occurrence of systemic acidosis is a consequence of AKI, its laboratory parameters may change earlier than the classical markers of renal function. Changes in pH occur at a very early stage in the development of burn disease, which additionally increases the potential predictive value of intensive determination of blood gas parameters in this group of patients. Unfortunately, there is currently

no available literature that extensively describes the occurrence of this disorder.

Thrombocytopenia

Platelets are formed from the progenitor cells of the megakaryocytic system located within the bone marrow. Circulating in the blood, they play several important roles in maintaining proper homeostasis of the body. They are cells of the immune response, participate in the initiation of the inflammatory process and the formation of the hemostatic plug. The survival time of platelets in peripheral blood ranges from 7 to 14 days, and their number is the resultant between bone marrow synthesis and loss through bleeding or autoimmune degradation [22].

Hemostatic disorders, resulting from fluctuations in serum PLT concentration, often occur in the course of burn disease, especially in the early stages of its development. Their intensification usually correlates with the severity of the injury and suggests the possibility of organ complications during the clinical course. As a result of extensive thermal trauma, there is often mechanical and thermal damage to the surrounding tissues, disruption of the continuity of the walls in large vascular trunks and massive bleeding from damaged vessels with the loss of a significant part of circulating blood, leading to the rapid development of post-hemorrhagic shock. Additionally, because of the implementation of anti-shock treatment based on the principle of fluid resuscitation and the transfusion of large amounts of crystalloids, generalized hemodilution and a decrease in the PLT value occur. Burn shock already at an early stage leads to the development of an acute, generalized inflammatory response with the activation of a number of immunocompetent cells. Numerous pro-inflammatory and pro-aggregating cytokines, such as: platelet-activating factor (PAF) P, prostaglandin G2 (PGG2) and H2 (PGH2) and thromboxane A2 (TXA2) are released. The effect of their action is a rapid increase in the prothrombotic state with increased adhesion and aggregation of PLT, disseminated intravascular coagulation (DIC) and the formation of numerous blood cell conglomerates. The immobilization of a significant portion of the platelets in the aggregation plugs results in a decrease in the number of free circulating platelets. A rapid decrease in the value of PLT causes a reflex stimulation of their synthesis in the bone marrow. However, in the case of massive burns and the advanced stage of burn disease accompanied by MODS, the level of platelet loss often exceeds the compensatory capacity, reducing the total number of PLT. The intensity of thrombocytopenia corresponds to the existing organ disorders and may be an indicator of the severity of the disease, as well as a poor prognostic factor for the survival of patients [23].

During the implementation of the project, the tendency for a significant decrease in the average value of PLT, most marked during the third day of hospitalization, was confirmed, which is consistent with the observations of other authors. The study by Shou B. et al. also showed a tendency to develop thrombocytopenia in the first days after a thermal injury, additionally emphasizing its negative impact on the survival of patients. Thrombocy-

topenia, as an indicator of an increased process of inflammatory response and intravascular coagulation, may also be a very early marker of the risk of septic shock, which usually develops fully only in the second or third week after thermal trauma. In this work, immediate administration of anti-infective treatment in all burn patients with thrombocytopenia was postulated [24].

During the implementation of the project, a trend for the occurrence of significantly deeper thrombocytopenia in the AKI group was observed, which is consistent with the conclusions of the study by Chen et al. [25]. An association between low PLT values and the risk of AKI was found both on the day of the test and on the following days of observation, but without reaching statistical significance. The most likely explanation for this relationship is the presentation of thrombocytopenia as one of the early elements of the developing MODS. Thus, thrombocytopenia should be regarded as a direct predictor of ARF development and as one of the components of the multi-organ failure syndrome.

Hyperkalemia

Elevated potassium concentration in the blood serum may result from excessive supplementation of this ion, its release from disintegrated cells or dysfunction of its excretion through the kidneys. It is a relatively common symptom accompanying acute renal disorders, and its underlying cause is a dysfunction of ion transmission at the level of the renal tubules. Elevated values of potassium concentration, especially above 6.5 mmol/L, pose a significant threat to the life of patients as they increase the risk of ventricular arrhythmia.

Massive burn may contribute to the occurrence of hyperkalemia in the course of metabolic acidosis, hemolysis and erythrocyte breakdown, rhabdomyolysis and the development of acute kidney injury [26]. Which of the above-mentioned metabolic pathways is most marked depends on the type and strength of thermal injury, complications and the choice of treatment. A relatively high risk of hyperkalemia in this group of patients exists in the case of the coexistence of the crush syndrome with the destruction of numerous organs, tissues and cell disintegration, rhabdomyolysis with damage to a significant mass of striated muscles, and the development of ARF. Importantly, hyperkalemia in the course of burn disease may result from AKI and is one of its early symptoms.

In the course of the project, it was shown that hyperkalemia occurs early in the development of burn disease, non-normative values were observed already in the first 48 hours after the injury with a clear tendency to higher values in the AKI group. It was found that hyperkalemia may precede the occurrence of standard laboratory symptoms of AKI and correlate with an increased AKI risk in the following days. Taking into account the potential diversity of the etiology of the increased potassium concentration in the blood serum, it should be emphasized that monitoring of potassium can be a beneficial element in the early diagnosis of AKI development in this group of patients, but after excluding non-renal causes.

Sodium disturbances

Sodium disturbances are common in patients in a serious clinical condition usually as a consequence of the underlying disease development or an iatrogenic error in the composition of administered fluids and medications. Abnormal blood sodium levels are associated with increased mortality in this group of patients. Patients after massive burns often develop disturbances in blood sodium concentration. Hypernatremia is more common (in approximately 10% of patients) than hyponatremia (in approximately 7% of patients) [27]. The main cause of hypernatremia is profound hypovolemia, resulting from rapid fluid loss through damaged skin layers or insufficient control of the negative fluid balance [28]. Hypernatremia in this group of patients is associated with prolonged hospitalization, worse prognosis and increased mortality [29].

The causes of hyponatremia are usually: excessive intake of electrolyte-free fluids, the development of ARF with damage to renal tubules and salt loss syndrome, or hormonal disorders [30].

During the observation, the average Na values remained within the accepted laboratory norms, both in the profile of the entire study group and in the AKI and non-AKI groups. It was most likely related to the adoption and strict implementation of a uniform procedure for the management of a severely burned patient, based on the principles of dynamic, high-volume fluid resuscitation, significantly minimizing the risk of dehydration and electrolyte imbalance. However, from the fourth day of observation a slight tendency to increase the average sodium values, especially in the AKI group, was observed. This is consistent with the information contained in the above-cited study by Lam et al., in which the mean time of occurrence was estimated at approximately 8.3 ($\pm$ 4.3) days, and the lack of exceeding the laboratory norms was perhaps due to the limitation of the observation time to 7 days.

During analyses, a correlation between the non-normative increase in sodium and the risk of AKI was found, but without obtaining the threshold of statistical significance.

Hypernatremia physiologically causes a reflex increase in the excretion of sodium ions in the urine in order to get rid of their excess and regulate electrolyte disorders. In addition, increased values of sodium excretion may indicate damage to sodium ions reabsorption in renal tubules as part of renal interstitial dysfunction. The above findings were not confirmed during the observation. It is true that after the third day of hospitalization a tendency for an extra-normative increase in the average 24-hour urinary sodium (24hUNa) excretion is observed, but it applies only to patients from the non-AKI group and the results mostly do not meet the statistical significance criterion. On the other hand, values of fractional sodium excretion (FENa) above 2%, which could potentially indicate an intrarenal etiology of disorders, were found in the AKI group, but also without statistical significance. Additionally, due to incomplete data, reliable analyses of sodium excretion disorders as the predictors of AKI proved to be impossible to perform.

In conclusion, despite the insignificant association between hypernatremia and the risk of AKI development, the obtained results of sodium metabolism elements do not clearly indicate their potential use in the early diagnosis of AKI in patients after burns.

Limitations

The main limitation of the project was the relatively small size of the study group. The main reasons for disqualifying patients were too low percentage of damage to layers, too long time from injury to hospitalization, changing the place of hospitalization during the project, and a limited number of stations for intensive burn treatment.

In some patients, especially in the first hours after the injury, technical problems with the adequate measurement of daily urine output occurred, which prevented a reliable assessment of daily diuresis and the analysis of biochemical parameters in the excreted urine.

The significant clinic problem was to keep the correct euvolemic status during fluid resuscitation. To minimize the risk of water-balance disorders we use the same fluid protocol according to Parkland's formula for each patient and the treatment was carried out by the same medical team in one burn department. The current volemic status was strictly monitored and corrected during all time of observation.

Conclusions

AKI is a common, serious complication after massive thermal injuries. Intensive monitoring of renal function parameters as well as a detailed and systematic analysis of the dynamics of their value changes can improve the diagnosis of AKI in this group of patients.

Selected biochemical parameters, such as increased CK and AST values and decreased serum ALB concentration can be considered early markers of increased risk of AKI development. The increased CK activity, especially in the rhabdomyolysis range, seems to be the most important parameter and can play the crucial role in the early AKI diagnosis. It seems important to add routine, daily determinations of the above-mentioned parameters to the current treatment regimens immediately after thermal injuries in order to early diagnose AKI, implement adequate therapy and reduce the percentage of ARF and RRT significantly worsening the prognosis of patients.

Other investigated parameters, such as metabolic acidosis, thrombocytopenia and hyperkalemia, can have a potential diagnostic benefit, but require further in-depth analyses involving larger groups of patients.

References

1. Ogura A, Tsurumi A, Que YA, et al. Associations between clinical characteristics and the development of multiple organ failure after severe burns in adult patients. *Burns*, 2019; 45 (8): 1775-1782
2. Clark A, Neyra JA, Madni T, et al. Acute kidney injury after burn. *Burns*, 2017; 43 (5): 898-908

3. Mosier MJ, Pham TN, Klein MB, et al. Early acute kidney injury predicts progressive renal dysfunction and higher mortality in severely burned adults. *J Burn Care Res*, 2010; 31 (1): 83-92
4. Witkowski W, Kawecki M, Surowiecka-Pastewka A, et al. Early and Late Acute Kidney Injury in Severely Burned Patients. *Med SciMonit*, 2016; 22: 3755-3763
5. Chung KK, Stewart IJ, Gisler C, et al. The Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria applied in burns. *J Burn Care Res*, 2012; 33 (4): 483-490
6. Yang HT, Yim H, Cho YS, et al. Assessment of biochemical markers in the early post-burn period for predicting acute kidney injury and mortality in patients with major burn injury: comparison of serum creatinine, serum cystatin-C, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Crit Care*, 2014; 18 (4): R151
7. Safari S, Yousefifard M, Hashemi B, et al. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol*, 2016; 20 (2): 153-161
8. Rakkolainen I, Lindbohm JV, Vuola J. Factors associated with acute kidney injury in the Helsinki Burn Centre in 2006-2015. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2018; 26 (1): 105
9. Stollwerck PL, Namdar T, Stang FH, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure in severely burned patients. *Burns*, 2011; 37 (2): 240-248
10. Stewart IJ, Cotant CL, Tilley MA, et al. Association of rhabdomyolysis with renal outcomes and mortality in burn patients. *J Burn Care Res*, 2013; 34 (3): 318-325
11. Sohn J, Kang DR, Kim HC, et al. Elevation of Serum Aminotransferase Levels and Future Risk of Death from External Causes: A Prospective Cohort Study in Korea. *Yonsei Med J*, 2015; 56 (6): 1582-1589
12. Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, Herndon DN. Changes in liver function and size after a severe thermal injury. *Shock*, 2007; 28 (2): 172-177
13. Jeschke MG, Low JF, Spies M, et al. Cell proliferation, apoptosis, NF-kappaB expression, enzyme, protein, and weight changes in livers of burned rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001; 280 (6): G1314-1320
14. Bohanon FJ, Nunez Lopez O, Herndon DN, et al. Burn Trauma Acutely Increases the Respiratory Capacity and Function of Liver Mitochondria. *Shock*, 2018; 49 (4): 466-473
15. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, et al. Acute Liver Failure Study Group. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015; 13 (2): 352-359
16. Idrovo JP, Boe DM, Kaahui S, et al. Hepatic inflammation after burn injury is associated with necroptotic cell death signaling. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020; 89 (4): 768-774
17. Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury. *World J Nephrol*, 2017; 6 (4): 176-187
18. Kim GH, Oh KH, Yoon JW, et al. Impact of burn size and initial serum albumin level on acute renal failure occurring in major burn. *Am J Nephrol*, 2003; 23 (1): 55-60
19. Sen S, Wiktor A, Berndtson A, et al. Strong ion gap is associated with mortality in pediatric burn injuries. *J Burn Care Res*, 2014; 35 (4): 337-341
20. Leibson T, Davies P, Nickel C, Koren G. Hyperosmolar metabolic acidosis in burn patients exposed to glycol based topical antimicrobials-A systematic review. *Burns*, 2018; 44 (4): 776-783
21. Willis MS, Cairns BA, Purdy A, et al. Persistent lactic acidosis after chronic topical application of silver sulfadiazine in a pediatric burn patient: a review of the literature. *Int J Burns Trauma*, 2013; 3 (1): 1-8
22. Gajbhiye AS, Meshram MM, Kathod AP. Platelet count as a prognostic indicator in burn septicemia. *Indian J Surg*, 2013; 75 (6): 444-448
23. Kowal-Vern A, Sharp-Pucci MM, Walenga JM, et al. Trauma and thermal injury: comparison of hemostatic and cytokine changes in the acute phase of injury. *J Trauma*, 1998; 44 (2): 325-329
24. Shou B, Li J, Tang C, et al. The significance of changes in platelet concentration during the early phase after severe burn injury in a Chinese mass casualty. *Burns Trauma*, 2017; 5: 36
25. Chen J, Yan H, Luo G, et al. Characteristics of burn deaths from 2003 to 2009 in a burn center: A retrospective study. *Burns Trauma*, 2013; 1 (2): 80-86
26. Navarrete N. Hyperkalemia in electrical burns: A retrospective study in Colombia. *Burns*, 2018; 44 (4): 941-946
27. Stewart IJ, Morrow BD, Tilley MA, al. Dysnatremias and survival in adult burn patients: a retrospective analysis. *Am J Nephrol*, 2013; 37 (1): 59-64
28. Lam NN, Minh NTN. Risk factors and outcome of Hyponatremia amongst severe adult burn patients. *Ann Burns Fire Disasters*, 2018; 31 (4): 271-277
29. Namdar T, Siemers F, Stollwerck PL, et al. Increased mortality in hypernatremic burned patients. *Ger Med Sci*, 2010; 8: Doc1
30. Kamoi K, Soda S, Sasaki H. Hyponatremia secondary to multiple etiologies: a case report. *J Med*, 2004; 35 (1-6): 125-140



KIDNEY ABSCESS AS A RARE COMPLICATION OF THE URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN – 20 YEARS OF SINGLE-CENTER OBSERVATIONS



Agata Będzichowska¹, Katarzyna Jobs¹, Magda Rakowska-Silska²

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Polska

Abstract:

Introduction and objective

Kidney abscess is one of the complications of the urinary tract infection. Gram (-) intestinal flora is considered the most common etiological factor in development of kidney abscess. The spreading of bacteria usually occurs via an ascending route. Currently, in the era of antibiotic therapies, the kidney abscess is a relatively rare complication.

Material and methods

The study aimed to analyse the prevalence, risk factors, clinical course of the disease, results of treatment, and the long-term consequences in pediatric patients with kidney abscess diagnosis.

Results

The renal abscess was diagnosed in 8 out of 32,000 hospitalized children (0.00025%) (5 girls, 3 boys, average age 6 years). In 7 cases, the association with urinary tract infection was confirmed (87.5%). In all patients, the abscess was limited to the renal parenchyma and its diameter was below 50 mm; two patients had multiple abscesses. Three children (37.5%) had a history of urinary tract disease. All patients had increased levels of the inflammation markers but the renal function parameters were within the reference values. Five children (62.5%) presented clinical symptoms (fever, pain, dysuria); in 2 children (25%) the clinical course was chronic and oligosymptomatic. The sensitivity and specificity of ultrasound examinations (US) were 100% accurate in the diagnosis and monitoring of treatment. In all cases, antibiotic therapy was effective. Post-antibiotic treatment renoscintigraphy showed persistent post-inflammatory scars in 62.5% of cases.

Conclusions

During 20 years of observations, kidney abscess was a rare complication of urinary tract infection. Most patients did not have any underlying risk factors. Ultrasound examination had high sensitivity and specificity in the diagnosis and monitoring of the treatment. Broad-spectrum, prolonged antibiotic therapy proved to be an effective treatment in all patients. However, after the abscess has been successfully healed, most patients required permanent nephrology care due to the presence of the post-inflammatory scars.

Keywords: kidney abscess, children, urinary tract infection, ultrasound examination, renoscintigraphy.

DOI 10.53301/lw/159958

Received: 2023-01-25

Accepted: 2023-01-27

Corresponding author:

Agata Będzichowska
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii
Dziecięcej,
e-mail: abedzichowska@wim.mil.pl
tel: +48 261 817 236

Introduction

Kidney abscess is a relatively rare medical condition, it occurs with a frequency of about 1-10: 10,000 hospitalized patients [1, 2]. It is one of the complications of urinary tract infections. Bacterial spread and abscess

formation usually occur via the ascending route [2, 3]. In such cases, Gram (-) bacteria of the intestinal flora such as *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, and *Proteus sp.* are the etiological factor [2-4]. Urinary tract obstruction is one of the risk factors contributing to kidney abscess formation [5]. In the pre-antibiotics era, a lot of renal

abscesses formed as a result of secondary, hematogenous spread of Gram (+) bacteria, most often from the infections located in the skin, bones or endocardium. In such cases, multiple abscesses located in the renal cortex were observed. Currently, drug addiction, diabetes mellitus, and dialysis are the main risk factors for the development of renal abscesses [4, 6].

Abscesses classification by the location:

- an intrarenal abscess (located in the renal parenchyma, single or multiple abscesses),
- a perinephric abscess (purulent material outside the renal capsule but within the renal fascia),
- a paranephric abscess (extends out of the renal fascia – may spread under the skin to the iliopsoas, to the groin, and even to the scrotum) [3].

Perinephric and paranephric abscesses are a serious complication of acute tubulointerstitial nephritis. They are caused by extension of the intrarenal abscess to the perirenal space. Occasionally, they are complications of some urological procedures [3].

Clinical symptoms of kidney abscess are usually the same as symptoms of acute tubulointerstitial nephritis. Patients present fever, lumbar pain, and dysuria [2]. Making an accurate diagnosis can be difficult at the beginning of the abscess formation. For this reason, as well as due to insufficient access to imaging examination in the past, the incidence of delayed diagnosis, uncontrolled spread of infection, and death as a consequence of sepsis, have been relatively common [2]. Therefore, in the presence of symptoms of severe urinary tract infection, and poor response to standard therapy, imaging tests of kidneys and urinary tract should be performed [2, 6]. Although currently, access to ultrasound examination (US) is good, the subjective interpretation of the ultrasound, in the case of renal abscess suspicion, requires the confirmation of diagnosis by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) [2, 3, 6].

Successful treatments for kidney abscess are still being researched and discussed. Usually, the treatment begins with a broad-spectrum intravenous antibiotic therapy. Only in the case of the lack of no improvement after such a therapy, and in case of patients with large or perinephric abscess, it is necessary to perform surgery. The most commonly used treatment among surgical techniques is percutaneous drainage. Major surgical procedures such as surgical drainage (open surgery), heminephrectomy, or nephrectomy are reserved only for large abscesses causing permanent renal insufficiency, or the severe general condition of the patient [2, 6, 7].

Aim of the study

The aim of the study was analysis of demographic data, risk factors, clinical course, treatment results, and long-term consequences of the disease in children with a kidney abscess, treated in our department during the last 20 years.

Material and methods

We performed retrospective analysis of the medical records of all children hospitalized at the Department of

Paediatrics, Paediatric Nephrology, and Allergology in Military Institute of Medicine in Warsaw between 2000 and 2019, and identified the data of children hospitalized due to urinary tract infection.

Data of children with kidney abscess diagnosis were analysed in detail. Age, gender, risk factors, clinical symptoms, course of infection, laboratory results (white blood cells – WBC, C-reactive protein – CRP, erythrocyte sedimentation rate – ESR, urea, creatinine, urinalysis, urine culture), imaging results (ultrasonography – US, computed tomography – CT, magnetic resonance imaging – MRI), type and duration of treatment, as well as long-term consequences of the disease were analysed.

The abscess size was determined by measuring its largest dimension.

All patients after recovery remained under the care of a nephrologist. Blood pressure was regularly measured, parameters of renal function and urinalysis were periodically assessed, and abdominal ultrasound, as well as renoscintigraphy, were performed in order to recognize possible consequences of the disease.

The results of the analyses are presented as the average and percentage value. Data were analysed using Microsoft Excel.

Results

Between 2000 and 2019 32,000 patients at the age of 0-18 years were hospitalized at the Department. Urinary tract infection was the reason for the hospitalization of 2148 (6.71%) children. In 8 patients (5 girls and 3 boys) kidney abscess was diagnosed, which constituted 0.00025% of all hospitalizations. In 7 cases, this diagnosis was associated with urinary tract infection (0.032% of all diagnosed urinary infections). In one patient, the abscess was a complication of peritonitis. The average age of patients with kidney abscess diagnosis was 6 years. In three cases, the pathology was localized in the left (37.5%), and in five cases in the right (62.5%) kidney. In all patients parenchymal abscesses were diagnosed: in 6 cases single, in 2 cases – multiple abscesses. The size (diameter) of abscesses in the analysed material ranged from 10 to 33 mm, an average 21.6 mm (Table 1).

A history of urinary tract diseases was recorded in 3 patients (37.5%). One patient had urolithiasis, the second had recurrent urinary tract infections and a complex kidney cyst, and the third had recurrent urinary tract infections and vesicoureteral reflux. Appendicitis complicated by perforation and peritonitis was also an important pathology outside the urinary tract, contributing to kidney abscess.

All observed patients had increased inflammatory markers (WBC: range 7.0 - 21.94 x 10⁹/l, average 14.31 x 10⁹/l; CRP: range 1.2-22.5 mg/dl, average 9.7 mg/dl, ESR: range 14-109 mm/h, average 71.5 mm/h). In 7 children (87.5%) in urinalysis the features of urinary tract infection were found (leukocyturia). In all children, the parameters of renal function were normal (creatinine: range

0.3-0.7 mg/dl, average 0.4 mg/dl; urea: range 17-32 mg/dl, average 22.4 mg/dl) (Table 1).

Table 1. Summary of analyzed variables: characteristic of a group, risk factors, course of the disease.

Variable	Value
Sex	
Girl	5 (62,5%)
Boy	3 (37,5%)
Age	
< 1 year old	0 (0%)
2-6 years old	6 (75%)
> 6 years old	2 (25%)
Location	
Right kidney	5 (62,5%)
Left kidney	3 (37,5%)
Multiplicity	
Abscess of kidney parenchyma	8 (100%)
Single abscess	6 (75%)
Multiple abscesses	2 (25%)
Size	
< 30mm	6 (75%)
30-50mm	1 (12,5%)
No data	1 (12,5%)
Risk factors	
Positive history of urinary tract diseases	3 (37,5%)
Other (peritonitis)	1 (12,5%)
Course of illness	
Severe (sepsis, multi-organ failure)	1 (12,5%)
Moderate-severe (urosepsis, dehydration)	1 (12,5%)
Moderate (fever, pain, dysuria)	3 (37,5%)
Mild (no clinical symptoms, chronic course)	2 (25%)
No data	1 (12,5%)
Laboratory test results	
Elevated inflammation markers	8 (100%)
Leukocyturia in urinalysis	7 (87,5%)
Elevated kidney function parameters	0 (0%)
Urine culture	
<i>Escherichia coli</i>	3 (37,5%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (25%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (12,5%)
Sterile culture	1 (12,5%)
No data	1 (12,5%)

In urine culture, the most common isolated pathogen was *E. coli* (37.5%). Table 1 presents the results of the urine culture.

Five children presented clinical symptoms of urinary tract infection, such as fever, chills, vomiting, lumbar pain, and dysuria. In two children clinical symptoms were not observed at the time of diagnosis (chronic course – asymptomatic) (Table 1). These were patients under constant nephrological care due to recurrent urinary tra-

ct infections. In one of them, a complex kidney cyst had been observed for several years.

In each case, ultrasound examination was performed in the diagnostic process, and during monitoring of the treatment. To confirm the diagnosis, magnetic resonance imaging was used in four cases, and computed tomography in three. In one case, due to the patient's severe condition and multi-organ failure, all three imaging methods were used for diagnosis and monitoring (Table 2).

In each case, at the beginning of the treatment, a combination of broad-spectrum, intravenous antibiotic therapy was used, followed by an oral antibiotic therapy. The average duration of intravenous antibiotic therapy was 18 days and the average duration of total antimicrobial treatment – 45 days. The duration of treatment was chosen individually, depending on the severity of the disease and the degree of recovery. In the acute phase of the disease satisfactory treatment results were obtained in all patients. None of the patients required surgical treatment. Detailed data on the used antibiotics are presented in Table 3.

Table 3. Antibiotic therapy.

Patient	Before and during hospitalization	After discharge from the Department
1.	cefuroxime axetil p.o. (6 days) → amikacin i.v. (10 days) → metronidazole i.v. (10 days) → ceftriaxone i.v. (21 days)	sulfamethoxazole/trimethoprim p.o. (21 days) → trimethoprim p.o. (5 weeks)
2.	ceftazidime i.v. (10 days), ampicillin i.v. (10 days) → amikacin i.v. (10 days), ceftriaxone i.v. (14 days), linezolid i.v. (10 days)	no antibacterial treatment was used
3.	ceftriaxone i.v. (21 days) netromycin i.v. (10 days)	ciprofloxacin p.o. (10 days)
4.	ceftriaxone i.v. (16 days)	sulfamethoxazole/trimethoprim p.o. (5 weeks)
5.	cefuroxime i.v. (14 days) amikacin i.v. (10 days)	cefuroxime axetil (7 days)
6.	ceftazidime i.v. (21 days) amikacin i.v. (10 days) → metronidazole i.v. (10 days)	clindamycin p.o. (5 weeks)
7.	cefuroxime axetil (6 days) → ceftazidime i.v. (14 days)	sulfamethoxazole/trimethoprim p.o. (6 weeks)
8.	No data	No data

i.v. – intravenously, p.o. – orally

During nephrological follow-up, five patients (62.5%) were found to have persistent post-inflammatory renal

Table 2. Diagnostic imaging.

Method	Number of cases in which an examination was performed to diagnose or confirm a diagnosis	Number of cases in which a kidney abscess was visualized	Number of cases in which the course of the disease was monitored
USG	8	8	8
MRI	5	5	2
CT	4	4	1

scars visualized by ultrasound and renoscintigraphy. The other 3 patients had normal renal parenchyma. Deterioration of kidney function and chronic kidney disease were not observed in any of the children.

Discussion

Our study analysed etiology, risk factors, clinical course, and results of treatment of kidney abscess in the pediatric population.

Kidney abscess was a rare complication in the examined material. The prevalence was 8 out of 32000 of all hospitalized patients, and 7 out of 2148 patients with urinary tract infections, which is consistent with the published data [1, 2]. In 87.5% of analysed cases, an association between the formation of an abscess and urinary tract infection was confirmed. In the literature, this correlation was estimated to be above 75% [6]. Our study showed that the pathology was slightly more common in girls (62.5%). This observation can be explained by the fact that urinary tract infections are more common in female population, but the small number of analysed cases makes it impossible to draw definite conclusions. Similar results were obtained by Lee et al. [8]. In their study, which analysed the course of the disease in 56 adults, women constituted 75% of patients. However, Willard et al. [1] found that kidney abscesses occurred with the same frequency in both sexes.

In our study, the abscesses were more often diagnosed in younger children (<6 years of age).

In the studied group of patients, the coexisting urinary tract pathologies (recurrent urinary tract infections, vesicoureteral reflux, urolithiasis) were the main risk factor for renal abscess. This association was found in 37.5% of patients. According to the literature, other risk factors for the formation of renal abscesses are urinary tract defects, diabetes, liver cirrhosis, cancer, and congenital or acquired immunodeficiency [2, 4, 8]. Yen et al. [9] and Hung et al. [10] described the risk factors for poor prognosis and increased mortality among adults with renal abscesses. Poor prognosis positively correlated with the high values of C-reactive protein [10] and urea nitrogen [9] in blood serum, and with the advanced age of patients [10]. According to various studies, mortality in renal abscesses was between 0-7% in adults [8, 11, 12]. In our observations of pediatric patients, no impairment of renal function was found in any child. However, elevated inflammatory markers were observed in all of them. In two children with a septic level of markers of inflammation, the use of antibiotic therapy normalized the parameters. In our observation, high WBC, CRP, and ESR values did not correlate with worse prognosis. None of the studied children were found to have a serious chronic diseases, including immunodeficiencies.

As already mentioned, in studies analysing patients before 1960, most of the renal and perirenal abscesses were the result of hematogenous spread of *S. aureus* from other foci of infection. Currently, the widespread use of antimicrobial drugs has almost completely eliminated

this phenomenon. Today, most of the renal abscesses are caused by Gram (-) bacilli originating from the urinary tract, which is confirmed by the results of our study, as well as the results from other centers. *E.coli* is the main pathogen causing the abscesses [8, 13, 14].

In all cases of patients with abscess of renal parenchyma described in our study early diagnoses and implementation of broad-spectrum antibiotic therapy prevented serious complications, such as perinephric abscess or extension out of the renal fascia. However, in the study of Lee et al. [8] of the population of adults with many coexisting chronic diseases, the percentage of abscesses extending beyond the renal parenchyma was 45% [8].

According to our observations attention should be paid to the usefulness of ultrasound examinations in initial diagnostics and in monitoring the course of the disease. US is a widely available and non-invasive test. According to the literature, its sensitivity in abscess detection ranges from 70 to 86% [9, 15]. In our study sensitivity and specificity of ultrasound imaging were 100%. Computed tomography and magnetic resonance imaging were used to confirm the diagnosis. Computed tomography enables the diagnosis of a kidney abscess with accuracy at 90-100% [9]. This method is particularly useful in the case of equivocal US results. It is also useful in accurate assessment of the abscess size, its extension, and renal parenchyma failure [2]. Magnetic resonance imaging has the highest sensitivity and specificity. However, due to limited availability and high cost, it is primarily used to differentiate abscesses with malignant tumors [2, 8, 16]. In our observations, CT and MRI were used with the same frequency to confirm the diagnosis. In one of the cases, both imaging tests were performed because of the atypical course of the disease and severe general condition of the patient. To monitor the treatment, the ultrasound examination has been used in all children, while MRI scans were performed in 2 patients, and CT scan in one patient. Radiological protection should be the key aspect in the choice of imaging methods in pediatric population [2, 16].

In empirical treatment, combined broad-spectrum antibiotic therapy was used, such as second and third-generation cephalosporins, aminoglycosides, and metronidazole. Similar drugs were used in many other studies described in the literature [2, 8, 17]. Adult patients were also treated with fluoroquinolones [2, 17]. In all examined children a good therapeutic effect of antibiotic therapy was observed, none of the patients required surgical intervention. In all cases, the abscess size did not exceed 50 mm. The size of the abscess which is a definite indication for surgical treatment, is still the subject of discussion. In 1996, Siegel et al. proposed an algorithm for the treatment of renal abscesses depending on their size. Renal abscesses were divided into small (<3 cm), medium (3-5 cm) and large (>5 cm) [17]. Broad-spectrum intravenous antibiotic therapy was recommended for small abscesses, whereas a more invasive treatment was the preferred option for large abscesses. In the case of medium abscesses, the indication for surgical interventions depended on the response to antimicrobial treatment and the patient's clinical condition [2, 17, 18]. This scheme was accepted in the majority of studies, which described

the positive outcome [2, 7, 8, 15, 19]. In the case of perinephric abscesses, their size is less important. In most of these cases, conservative treatment was ineffective [19].

After recovery, each of the patients analysed by us remained under nephrological care. In the available literature, there are no results of long-term observations on possible renal dysfunction or other long-term consequences after recovery in adults [8, 15, 16]. In our observations in 62.5% of cases, persistent post-inflammatory scars were found by renoscintigraphy. Therefore, continuous nephrological care seems to be justified in this group of patients.

The limitation of research presented here is the small study group, which does not allow statistical analyses and definitive conclusions. However, in the available literature, there are no sufficient descriptions and analyses of kidney abscesses in pediatric population. Thus, further observations are necessary to make recommendations for the management of renal abscesses in pediatric patients. Due to the rare occurrence of such a complication, the thorough analysis will require the multi-centre studies.

Conclusions

1. During 20 years of observation of our patients renal abscess was a rare complication of urinary tract infection.
2. Most patients did not have any underlying risk factors.
3. The clinical course in the majority of children was mild, they mostly demonstrated fever and elevated inflammatory markers.
4. Ultrasound examination showed high sensitivity and specificity for the diagnosis and monitoring of treatment.
5. Broad-spectrum prolonged antibiotic therapy proved to be a sufficient method of treatment in all patients.
6. Due to the presence of post-inflammatory scars in the majority of observed patients, they required constant nephrological care after the abscess has been healed.

References

1. Willard BT, Lynn J, Steinbecker K, et al. Renal Corticomedullary Abscess. *eMedicine*. Eds. Jong M. Choe, et al. 27 Jul. 2004; Medscape, 13 Jan. 2005
2. Rubilotta E, Balzarro M, Locola V, et al. Current clinical management of renal and perinephric abscesses. *Urologia* 2014; 81 (3): 144-147
3. Campbell-Walsh, et al. *Urology*. 10th ed. International Edition, 2012; Elsevier
4. Yu M, Robinson K, Siegel C, et al. Complicated Genitourinary Tract Infections and Mimics. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2017 Jan - Feb; 46 (1): 74-83
5. Vourganti S, Agarwal PK, Bodner DR, Dogra VS. Ultrasonographic evaluation of renal infections. *Radiol Clin North Am* 2006 Nov; 44 (6): 763-75
6. Dubbs S, Sommerkamp S. Evaluation and Management of Urinary Tract Infection in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*, 2019 Nov; 37 (4): 707-723
7. Lee SH, Jung HJ, Mah SY, Chung BH. Renal abscesses measuring 5 cm or less: outcome of medical treatment without therapeutic drainage. *Yonsei Med J*. 2010; 4 :569-7
8. Lee BE, Seol HY, Kim TK, et al. Recent clinical overview of renal and perirenal abscesses in 56 consecutive cases. *Korean J Intern Med*, 2008 Sep; 23 (3): 140-8
9. Yen DH, Hu SC, Tsai J, et al. Renal abscess: early diagnosis and treatment. *Am J of Emerg Med*, 1999; 17 (2): 192-7
10. Hung CH, Liou JD, Yan MY, Chang CC. Immediate percutaneous drainage compared with surgical drainage of renal abscess. *Int Urol Nephrol*, 2007; 39 (1): 51-5
11. Choi JY, Kim MS, Kim YK, Lee KS, Chang KH, Huh AJ, Yeom JS, Song YG, Kim JM. Recent clinical trend of renal and perirenal abscess. *J Korean Soc Chemother*, 2002; 20: 91-100
12. Jin WY, Lee JH, Lee YJ, Jang IC, Jo DH. A clinical review of 16 cases of renal of perirenal abscess. *Korean J Urol*, 1988; 29: 761-765
13. Schrier RW, Gottschalk CW. *Diseases of the kidney*. 6th ed. Boston: Little brown and company, 1997; pp. 947-959
14. Jung UY, Kim DH. A clinical survey on perinephric abscess. *Korean J Urol*, 1985; 26: 7-12
15. Coelho RF, Schneider-Monterio ED, Mesquita JL, Mazzucchi E, Marmo Lucon A, Srougi M. Renal and perinephric abscesses: analysis of 65 consecutive cases. *World J Surg*, 2007; 31: 431-436
16. Capitan Manjon C, Tejido Sanchez A, Piedra Lara JD, Martinez Silva V, Cruceyra Betriu G, Rosino Sanchez A, Garcia Penalver C, Leiva Galvis O. Retroperitoneal abscesses: analysis of a series of 66 cases. *Scand J Urol Nephrol*, 2003; 37: 139-144
17. Grabe M, Bjerkklund-Johansen TE, Wullt B, et al. Guidelines on Urological Infections, EAU, 2013; 4.4.2; 30-1
18. Siegel JF, Smith A, Moldwin R. Minimally invasive treatment of renal abscess. *J Urol*, 1996; 155 (1): 52-5
19. El-Nahas AR, Faisal R, Mohsen T, Al-Marhoon MS, Abol-Enein H. What is the best drainage method for a perinephric abscess? *Int Braz J Urol*, 2010; 36 (1): 29-7



OCENA STOSOWANIA SUPLEMENTÓW DIETY ORAZ LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH DOSTĘPNYCH BEZ RECEPTY PRZEZ CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Analysis of dietary supplements and over-the-counter analgesics use in patients with chronic kidney disease



Karolina Diana Błaszczak, Joanna Skotnicka, Weronika Lea Śliwińska, Piotr Halicki, Arkadiusz Lubas, Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

Streszczenie:

Popularność suplementów diety i leków dostępnych bez recepty stale rośnie. Pacjenci z PChN w większym stopniu narażeni są na skutki nieprzemysłanej podaży tego typu preparatów z powodu zaburzeń gospodarki jonowej i polipragmazji wynikającej z wielu chorób współtowarzyszących. Celem pracy jest analiza częstości przyjmowania suplementów diety i leków dostępnych bez recepty w populacji osób z przewlekłą chorobą nerek z próbą ustalenia błędów dietetycznych. Przeprowadzono badanie ankietowe na grupie pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo oraz dializowanych. Do badania włączono 120 pacjentów, w tym 46 leczonych zachowawczo (16 kobiet i 30 mężczyzn) oraz 74 chorych hemodializowanych (30 kobiet i 44 mężczyzn). W badanej grupie 87,5% osób zadeklarowało przyjmowanie suplementów i/lub leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty. Przyjmowanie zgłosiło 82% mężczyzn i 96% kobiet ($p = 0,028$). W grupie dializowanych przyjmowanie dotyczyło 93%, a wśród leczonych zachowawczo 78% ($p = 0,018$). 48% pacjentów przyjmowała leki przeciwbólowe dostępne bez recepty, 52% wapń, a 21% magnez.

Wnioski

Wyniki analizy wskazują na nadużywanie suplementów i leków dostępnych bez recepty przez chorych z wywiadem przewlekłej choroby nerek, szczególnie przez kobiety i pacjentów dializowanych. Najczęściej nadużywane są leki przeciwbólowe, preparaty wapnia i magnezu.

Abstract:

Introduction and objective

Popularity of dietary supplements and over-the-counter analgesics is constantly increasing. Patients diagnosed with CKD (chronic kidney disease) are more exposed to consequences of unreasonable usage of these kinds of preparations. The reasons are electrolytes disorders and polypharmacy resulting from many comorbidities. Research aim is the analysis of dietary supplements and over-the-counter analgesics usage frequency among CKD patients with an attempt of dietary errors assessment.

Material and methods

Questionnaire research was conducted on patients diagnosed with chronic kidney disease treated conservatively and dialyzed. 120 patients were included in the study – 46 treated conservatively (16 women and 30 men) and 74 dialyzed (30 women and 44 men).

Results

87,5% of respondents declared dietary supplements and over-the-counter analgesics use. 82% of man and 96% of woman ($p = 0,028$). It was 93% among dialysis patients, and 78% among treated conservatively ($p = 0,018$). 48% of patients take over-the-counter analgesics, 52% calcium, 21% magnesium.

Conclusions

The research results indicate overuse of dietary supplements and over-the-counter analgesics among patients with CKD, especially among women and dialysis patients. The most frequent taken preparations are analgesics, calcium and magnesium.

Słowa kluczowe: witaminy, przewlekła choroba nerek, suplementy diety, dializoterapia, niesteroidowe leki przeciwbólowe.

Keywords: vitamins, chronic kidney disease, dietary supplements, dialysis therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

DOI 10.53301/lw/161001

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.10.2022

Zaakceptowano do druku: 07.02.2023

Autor do korespondencji:

Stanisław Niemczyk
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii
i Dializoterapii, Warszawa
e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest rozpoznawana u około 10-13% populacji [1]. Jest to każda, utrzymująca się dłużej niż 3 miesiące, nieprawidłowość budowy lub czynności nerek. Najczęstszymi przyczynami PChN są kłębuszkowe zapalenie nerek oraz cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, z których dwie ostatnie zaliczane są do chorób cywilizacyjnych. Ze względu na pogarszającą się - wraz z progresją choroby - czynność nerek, dochodzi do zaburzeń ze strony wielu narządów i układów. Nieprawidłowości dotyczą m.in. gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, a zmniejszona liczba funkcjonalnych nefronów skutkuje nieprawidłowymi stężeniami jonów, witamin oraz leków i ich metabolitów [2]. Na przestrzeni lat wzrasta zarówno popularność suplementów diety, jak i wartość światowego rynku tego typu preparatów [3, 4]. Internet i reklamy, które przyczyniają się do nasilenia tych zjawisk, nie prowadzą jednak do formowania się prawidłowych przekonań w tym zakresie [5]. Grupa chorych z PChN wymaga zindywidualizowanego spojrzenia na aspekt suplementacji. Powinna być ona adekwatna do zmienionych potrzeb pacjenta, a zalecenia uzależnione od stopnia zaawansowania choroby, stosowanej metody leczenia i udokumentowanych lub przewidywanych niedoborów.

Cel pracy

Analiza częstości przyjmowania suplementów diety i leków dostępnych bez recepty w populacji osób z przewlekłą chorobą nerek z identyfikacją nieprawidłowych tendencji dietetycznych.

Materiał i metody

W celu oceny tendencji w zakresie przyjmowania suplementów diety oraz leków dostępnych bez recepty przeprowadzono badanie ankietowe w postaci papierowej, które składało się z 19 pytań. Ankietę wypełniło 120 pacjentów leczących się w poradni nefrologicznej i w Stacji Dializ Wojskowego Instytutu Medycznego

w Warszawie z diagnozą przewlekłej choroby nerek. Pytania dotyczyły wieku, płci, czasu trwania choroby oraz terapii, rodzaju leczenia, przyjmowania suplementów i leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty, powodu ich przyjmowania, poprawy samopoczucia, świadomości szkodliwości i interakcji z innymi lekami. Badanie przeprowadzono zgodnie z wymogami Deklaracji Helsińskiej. Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Praca uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej WIM.

Łącznie zbadano 120 pacjentów (w wieku od 23 do 91 lat, średnio $65,6 \pm 14,0$ lat) w tym 74 dializowanych (w wieku od 23 do 89 lat, średnio $64,6 \pm 14,9$ lat, w tym 44 mężczyzn i 30 kobiet) oraz 46 leczonych zachowawczo (wieku od 36 do 91 lat, średnio $67,2 \pm 12,4$ lat, w tym 30 mężczyzn i 16 kobiet). Pośród badanych byli zarówno pacjenci z niedawno zdiagnozowaną chorobą nerek, jak i pacjenci z wieloletnim rozpoznaniem (od 6 miesięcy do 60 lat, średnio $11,3 \pm 11,2$). Grupa pacjentów leczonych zachowawczo była znamienne większa od grupy dializowanych. Grupy te różniły się pod względem płci i kategorii wiekowych ≥ 65 i < 65 lat (Tabela 1).

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki zostały przedstawione w postaci średniej z wartościami skrajnymi i odchyleniem standardowym, a w przypadku zmiennych nominalnych – w postaci liczby i częstości występowania. W celu oceny istotności różnic występowania badanej cechy pomiędzy grupami wykonywano test χ^2 lub dokładny test Fishera w zależności od wielkości analizowanych grup. Poziom istotności dla dwustronnego $p < 0,05$ uznano za istotny statystycznie. Do wykonania analizy statystycznej użyto oprogramowania Statistica w wersji 12.0 (StatSoft, Kraków, Polska).

Wyniki

W badanej grupie 105 osób (87,5% ankietowanych) zadeklarowało przyjmowanie suplementów i/lub leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty: 69 dializowa-

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej.

Rodzaj leczenia	Wszyscy (n=120)	Mężczyźni (n=74)	Kobiety (n=46)	<65lat (n=49)	≥ 65 lat (n=71)
Dializoterapia (n=74)	74 (62%)	44 (60%)	30 (40%)	31 (42%)	43 (58%)
Zachowawcze (n=46)	46 (38%)	30 (65%)	16 (35%)	18 (39%)	28 (61%)
Istotność różnic - p	<0,001	0,528		0,765	

nych i 36 leczonych zachowawczo, 61 mężczyzn w wieku od 24 do 91 lat i 44 kobiety w wieku od 23 do 89 lat.

Dodatkowe preparaty przyjmowało 96% kobiet i 82% mężczyzn. W grupie dializowanych suplementy przyjmowało 93% a w grupie leczonych zachowawczo 78% pacjentów. Aż 84% pacjentów poniżej 65. roku życia

sięga po preparaty bez recepty, a 90% powyżej tego wieku.

Tylko 15 osób (12,5%) zanegowało suplementację - 5 dializowanych i 10 leczonych zachowawczo, w tym 13 mężczyzn w wieku od 47 do 83 lat i 2 kobiety w wieku od 64 do 70 lat (Tabela 2).

Tabela 2. Przyjmowanie preparatów bez recepty w różnych grupach.

Suplementy	Wszyscy (n=120)	Mężczyźni (n=74)	Kobiety (n=46)	<65 lat (n=49)	≥65 lat (n=71)	Dializoterapia (n=74)	LZ (n=46)
TAK (n=105)	105 (87,5%)	61 (82%)	44 (96%)	41 (84%)	64 (90%)	69 (93%)	36 (78%)
NIE (n=15)	15 (12,5%)	13 (18%)	2 (4%)	8 (16%)	7 (10%)	5 (7%)	10 (22%)
Istotność - p	<0,001	0,028		0,621		0,018	

LZ - leczenie zachowawcze

Wśród przyjmowanych suplementów znalazły się m.in.: preparaty wapnia, magnezu, witamin A, D, E, K, C oraz witamin z grupy B, kwas foliowy, tran, potas, jod oraz cynk. Przyjmowanie jakiegokolwiek leku przeciwbólowego

zgłosiło aż 58 (48%) pacjentów. Najczęściej przyjmowanym lekiem był paracetamol (37%), oprócz niego wśród odpowiedzi pojawiły się niesteroidowe leki przeciwzapalne (21%), opioidy, metamizol i inne (Tabela 3).

Tabela 3. Rodzaje przyjmowanych preparatów bez recepty.

Rodzaj suplementu	Wszyscy (n=120)	Dializowani (n=74)	LZ (n=46)	Istotność - p
Wapń	62 (52%)	58 (78%)	4 (9%)	<0,001
Magnez	25 (21%)	11 (15%)	14 (30%)	0,103
Witamina D (cholekalcyferol)	16 (13%)	8 (11%) 8 (17%)		0,421
Witaminy z gr. B	16 (13%)	10 (14%)	6 (13%)	1,000
Witamina A	3 (2,5%)	2 (3%)	1 (2%)	1,000
Witamina C	3 (2,5%)	2 (3%)	1 (2%)	1,000
Tran	3 (2,5%)	1 (1%)	2 (4%)	0,560
Kwas foliowy	2 (2%)	2 (3%)	0	0,526
Potas	2 (2%)	0	2 (4%)	0,153
Witamina K	2 (2%)	1 (1%)	1 (2%)	1,000
Witamina E	1 (1%)	1 (1%)	0	1,000
Jod	1 (1%)	0	1 (2%)	0,388
Cynk	1 (1%)	1 (1%)	0	1,000
Paracetamol	44 (37%)	35 (47%)	9 (20%)	0,040
NLPZ	25 (21%)	15 (20%)	10 (22%)	0,876
Metamizol	6 (5%)	5 (7%)	1 (2%)	0,410
Opioidy	3 (2,5%)	1 (1%)	2 (4%)	0,560
Inne	2 (2%)	0	2 (4%)	0,153

LZ - leczenie zachowawcze

Tabela 4. Porównanie różnych niesterydowych leków przeciwzapalnych.

Lek przeciwbólowy	Liczba przyjmujących	Istotność - p				
		Paracetamol	NLPZ	Metamizol	Opioidy	Inne
Paracetamol	44 (37%)	-	0,043	<0,001	<0,001	<0,001
NLPZ	25 (21%)	0,043	-	0,002	<0,001	0,001
Metamizol	6 (5%)	<0,001	0,002	-	0,500	0,282
Opioidy	3 (2,5%)	<0,001	<0,001	0,500	-	1,000
Inne	2 (2%)	<0,001	<0,001	0,282	1,000	-

W grupie badanej przyjmowanie suplementów nie wpływało istotnie na poprawę samopoczucia pacjentów i jednocześnie nie wiązało się ze zwiększonym informowaniem nefrologa o spożywaniu tych substancji (Tabela 5).

Tabela 5. Pozostałe dane związane z przyjmowaniem preparatów bez recepty.

	TAK	NIE	Istotność - p
Poprawa samopoczucia związana z przyjmowaniem preparatów (n=105)	55 (46%)	50 (42%)	0,690
Informowanie nefrologa o przyjmowaniu preparatów (n=109)	53 (44%)	56 (47%)	0,815
Samodzielne wycofanie przyjmowanego preparatu (n=118)	30 (25%)	88 (73%)	<0,001
Zdarzający się nieplanowany zakup preparatu (n=102)	8 (7%)	94 (78%)	<0,001
Lektura książek/czasopism/stron o zdrowiu (n=120)	48 (40%)	72 (60%)	0,002
Świadomość potencjalnych negatywnych skutków przyjmowania preparatów (n=117)	77 (64%)	40 (33%)	0,005
Świadomość interakcji preparatów z innymi lekami (n=118)	93 (78%)	25 (21%)	<0,001
Lektura ulotki preparatu lub konsultacja z lekarzem lub farmaceutą (n=117)	84 (70%)	33 (28%)	<0,001

Mimo świadomości o możliwych interakcjach i potencjalnych negatywnych następstwach suplementów, większość przyjmujących nie wycofywała samodzielnie używanego preparatu. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie omawia-

nych zagadnień, z wyjątkiem znacznie częstszego zapoznawania się z ulotką preparatu lub konsultacji przyjmowania tego suplementu z lekarzem lub farmaceutą (Tabela 6).

Tabela 6. Pozostałe dane związane z przyjmowaniem preparatów bez recepty wśród kobiet i mężczyzn.

	TAK		NIE		Istotność - p
	Mężczyźni (n=74)	Kobiety (n=46)	Mężczyźni (n=74)	Kobiety (n=46)	
Poprawa samopoczucia związana z przyjmowaniem preparatów (n=105)	31 (42%)	24 (52%)	33 (45%)	17 (37%)	0,312
Informowanie nefrologa o przyjmowaniu preparatów (n=109)	31 (42%)	22 (48%)	35 (47%)	21 (46%)	0,669
Samodzielne wycofanie przyjmowanego preparatu (n=118)	20 (27%)	10 (22%)	52 (70%)	36 (78%)	0,463
Zdarzający się nieplanowany zakup preparatu (n=102)	3 (4%)	5 (11%)	61 (82%)	33 (72%)	0,145
Lektura książek/czasopism/stron o zdrowiu (n=120)	28 (38%)	20 (43%)	46 (62%)	26 (57%)	0,540
Świadomość potencjalnych negatywnych skutków przyjmowania preparatów (n=117)	46 (62%)	31 (67%)	25 (34%)	15 (33%)	0,772
Świadomość interakcji preparatów z innymi lekami (n=118)	56 (76%)	37 (80%)	16 (22%)	9 (20%)	0,820
Lektura ulotki preparatu lub konsultacja z lekarzem lub farmaceutą (n=117)	43 (58%)	41 (89%)	28 (38%)	5 (11%)	<0,001

Tabela 7. Pozostałe dane związane z przyjmowaniem preparatów bez recepty wśród dializowanych i leczonych zachowawczo.

	TAK		NIE		Istotność - p
	Dializowani (n=74)	LZ (n=46)	Dializowani (n=74)	LZ (n=46)	
Poprawa samopoczucia związana z przyjmowaniem preparatów (n=105)	36 (49%)	19 (41%)	30 (41%)	20 (43%)	0,564
Informowanie nefrologa o przyjmowaniu preparatów (n=109)	33 (45%)	20 (43%)	33 (45%)	22 (48%)	0,809
Samodzielne wycofanie przyjmowanego preparatu (n=118)	19 (26%)	11 (24%)	54 (73%)	34 (74%)	0,848
Zdarzający się nieplanowany zakup preparatu (n=102)	6 (8%)	2 (4%)	51 (69%)	43 (93%)	0,461
Lektura książek/czasopism/stron o zdrowiu (n=120)	28 (38%)	20 (43%)	46 (62%)	26 (57%)	0,540
Świadomość potencjalnych negatywnych skutków przyjmowania preparatów (n=117)	48 (65%)	29 (63%)	23 (31%)	17 (37%)	0,611
Świadomość interakcji preparatów z innymi lekami (n=118)	58 (78%)	35 (76%)	14 (19%)	11 (24%)	0,562
Lektura ulotki preparatu lub konsultacja z lekarzem lub farmaceutą (n=117)	53 (72%)	31 (67%)	20 (27%)	13 (28%)	0,803

LZ - leczenie zachowawcze

Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wyżej omawianych zagadnień, w tym samopoczucia, pomiędzy pacjentami dializowanymi i leczonymi zachowawczo (Tabela 7).

Omówienie

Zdecydowana większość pacjentów z rozpoznaną PChN deklaruje przyjmowanie preparatów dostępnych bez recepty z czego aż 47% nie informuje o tym lekarza nefrologa sprawującego opiekę nad pacjentem. Ponadto 1/3 pacjentów przyznaje brak świadomości potencjalnych działań niepożądanych. Jest to istotny problem, który wymaga zwiększenia świadomości zarówno wśród chorych jak i lekarzy mających styczność z pacjentem z PChN.

Kobiety istotnie częściej niż mężczyźni sięgają po preparaty dostępne bez recepty. Również grupa dializowanych dominowała nad grupą leczoną zachowawczo. W porównaniu do leczonych zachowawczo, pacjenci dializowani znacznie częściej stosowali preparaty wapnia, a jednocześnie rzadziej suplementowali magnez, co z uwagi na częstą hipokalcemię w przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc i retencję magnezu częściowo pokrywa się z obowiązującymi zaleceniami [6].

Poniżej pokrótce przedstawiony został związek zaburzeń występujących u chorych z PChN z możliwymi konsekwencjami nieadekwatnej suplementacji najczęściej przyjmowanych preparatów.

Wapń

U pacjentów z PChN zarówno ujemny, jak i dodatni bilans wapnia jest zjawiskiem niekorzystnym. Niedobór grozi m.in. patologicznymi złamaniami, a nadmiar kalcyfikacją naczyń, progresją uszkodzenia nerek i eskalacją problemów kardiologicznych [7]. U pacjentów z przewlekłą

chorobą nerek niezwykle istotne jest oznaczanie poziomu parathormonu (najczęściej podwyższony; u chorych dializowanych zalecane jest, aby utrzymywana była 2-9-krotność górnej granicy normy), fosforanów (najczęściej podwyższone) i wapnia (najczęściej obniżony), a na podstawie ich wyników dostosowywanie zaleceń dotyczących podaży wapnia w diecie i w postaci suplementów. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej pojawiają się już we wczesnych stadiach choroby (od około $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Badania wykazały, iż zrównoważony bilans wapnia można osiągnąć przy przyjmowaniu przez pacjentów w stadium 3. i 4. PChN 800-1000 mg preparatu tego pierwiastka w diecie w ciągu doby [8]. W indywidualnych przypadkach na wczesnych etapach choroby można zalecić standardową dawkę, taką jak dla osób zdrowych (1000-1200 mg na dobę) [9]. Należy pamiętać, że źródłem wapnia są najczęściej związki wiążące również fosforany (węglan wapnia, octan wapnia) stosowane często u chorych z hiperfosfatemią. Decyzja o suplementacji wapnia, a także o włączeniu substancji wiążących fosforany na bazie wapnia powinna być podejmowana indywidualnie w zależności od aktualnych wyników badań chorego i wyjściowej zawartości pierwiastka w diecie [10]. W przypadkach prawidłowych stężeń wapnia lub hiperkalcemii można zastosować związki niezawierające tego pierwiastka, jak chlorowodorek sevelameru lub węglan lantanu. W zaawansowanych stadiach choroby bilans wapnia może stać się dodatni, co należy mieć na uwadze i regularnie kontrolować poziom tego pierwiastka i dawkę przyjmowanych preparatów. W naszym badaniu 62/120 pacjentów (52%) zadeklaroowało przyjmowanie preparatów wapnia. Znacznie częściej związki wapnia przyjmowali pacjenci dializowani niż leczeni zachowawczo (78% vs. 9%; $p < 0,001$). Z jednej strony brakuje uniwersalnych zaleceń, co do przyjmowania preparatów wapnia. Z drugiej nie zaleca się przekraczania sumarycznej dawki 6,0 g węglanu wapnia w ciągu doby. W każdym przypadku suplementację wapnia należy

dostosować do aktualnego zapotrzebowania, ponieważ stężenie wapnia we krwi jest jednym z najważniejszych parametrów wymagających kontroli w przebiegu PChN.

Witamina D

Niedobór witaminy D związany jest m.in. z niedostateczną ilością światła słonecznego niezbędnego do adekwatnej syntezy skórnej. U osób chorych na PChN zjawisko to potęgowane jest również zmniejszeniem syntezy aktywnej postaci w nerkach, a także trudnościami z wychodzeniem z domu. Obniżone stężenia witaminy D obserwuje się u ponad 80% pacjentów z PChN [9]. Każdemu choremu na PChN w celu zmniejszenia stężenia PTH i utrzymania jak najbardziej zbliżonej do prawidłowej gospodarki wapniowo-fosforanowej należy zalecić przyjmowanie witaminy D [11]. W początkowych stadiach, do eGFR $\geq$ 45 ml/min/1,73 m², zaleca się stosowanie cholekalcyferolu jak w populacji ogólnej, natomiast w późniejszych stadiach PChN stosuje się aktywne pochodne, m.in.: alfakalcydol, kalcyfediol i kalcytriol. Nie należy jednak zapominać o dostosowaniu dawki preparatu witaminy D do aktualnego zapotrzebowania, stężeń wapnia i parathormonu [12, 13]. Wyniki najnowszych badań sugerują istotnie mniejsze ryzyko rozwinienia ciężkiego przebiegu i śmiertelności w wyniku COVID-19 u pacjentów suplementujących kalcytriol [14].

W przedstawianym badaniu 16/120 pacjentów (13%) wymieniło witaminę D pośród przyjmowanych preparatów dostępnych bez recepty. Jest to prawdopodobnie spowodowane faktem, iż ankietowani to w większości chorzy z zaawansowaną postacią PChN, przyjmujący aktywne postaci witaminy dostępne na receptę.

Magnez

Magnez jest pierwiastkiem odpowiadającym m.in. za prawidłową budowę kości, właściwe funkcjonowanie układu nerwowego i krwionośnego. Istotne jest utrzymywanie stężenia magnezu w zakresie normy, a nawet bliżej jej wyższej granicy, co według niektórych badań może być korzystne w kontekście prewencji chorób sercowo-naczyniowych oraz wiąże się z niższym ryzykiem progresji PChN [15-19]. Nerki pełnią kluczową rolę w utrzymaniu odpowiedniego poziomu magnezu, a co za tym idzie upośledzenie ich funkcji u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek prowadzi do nieprawidłowości w tym zakresie. W stadium 1-3 PChN wzrost frakcyjnego wydalania magnezu pozwala na kompensację i utrzymanie prawidłowego jego stężenia, natomiast w stadiach 4-5 mechanizmy kompensacyjne stają się już niewystarczające, prowadząc do wzrostu ryzyka hipermagnezemia, co może być dodatkowo potęgowane podażą preparatów zawierających magnez [20]. Z drugiej strony, u pacjentów dializowanych pojawia się ryzyko hipomagnezemia. Przyczyniać się do tego może stosowanie dializatów o niskim stężeniu magnezu. Hipomagnezemia może również wynikać ze stosowania leków takich jak diuretyki tiazydowe, czy inhibitory pompy protonowej oraz z faktu znacznie obniżonego jelitowego wchłaniania magnezu u pacjentów z PChN (prawdopodobny związek z niedoborem aktywnej witaminy D). Stąd u pacjentów dializowanych zalecane są regularne pomiary poziomu magnezu oraz odpowiedni dobór dializatu w celu utrzymania pożądanego

stężenia tego pierwiastka [21]. Z danych zebranych podczas badania wynika, że magnez jest drugim po wapniu najczęściej stosowanym suplementem, bo aż 21% badanych pacjentów przyjmuje jego doustne preparaty, w tym 14 (56%) stanowią osoby leczone zachowawczo, a 11 (44%) to osoby poddawane dializom. Podobnie w populacji ogólnej naszego kraju magnez jest jednym z najczęściej suplementowanych preparatów. Duże rozpowszechnienie suplementacji magnezu wynika z przekonania, iż jest on skuteczny w zwalczaniu problemów ze strony układu mięśniowego (skurcze mięśni), czy też w poprawie działania układu nerwowego (eliminacja poczucia zmęczenia, poprawa koncentracji). Znaczna suplementacja preparatów magnezu jest zarówno spowodowana licznymi reklamami, jak również faktem, że suplementy magnezu bywają też polecane przez lekarzy w wyżej wymienionych dolegliwościach. Co jednak należy zaznaczyć, u osób z PChN trudności w utrzymaniu przez organizm prawidłowego stężenia magnezu połączone z niekontrolowaną podażą tego pierwiastka mogą prowadzić do pogorszenia funkcji nerek. Warto więc zwrócić uwagę, czy przyjmowanie przez pacjenta tego typu preparatów ma uzasadnienie kliniczne.

Leki przeciwbólowe

Częstość występowania przewlekłej choroby nerek wzrasta wraz z wiekiem [22]. Z wiekiem wzrasta również liczba chorób współtowarzyszących, a pacjenci często znajdują się pod kontrolą wielu specjalistów, co potwierdzają dane uzyskane podczas badania (43% kardiologa, 27% diabetologa, 7% onkologa). W związku ze zwiększoną liczbą dolegliwości bólowych coraz szerzej stosowane jest leczenie objawowe. W kontekście PChN szczególną uwagę należy zwrócić na stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Są one uważane za leki nefrotoksyczne, wywołujące uszkodzenie nerek w różnych mechanizmach. Jednym z nich jest zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn w wyniku zablokowania syntezy cyklooksygenazy. Zmniejszona synteza PGI₂ skutkuje upośledzeniem rozkurczu tętniczki doprowadzającej nefronu, a tym samym ograniczeniem napływu krwi do kłębuszka. Słabsza perfuzja nerek może być powodem niedotlenienia, uszkodzenia nabłonka kanalików i w dalszym efekcie prowadzić do włóknienia śródmiąższu [23]. Dodatkowo, niedobór PGE₂ nasila retencję sodu i wody, powodując zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i dalsze uszkodzenie kłębuszków nerkowych [24]. Ponadto NLPZ mogą wywołać ostrą nefropatię śródmiąższową o podłożu immunologicznym. Zmiany zazwyczaj cofają się po odstawieniu leków, ale przy przewlekłym stosowaniu może dojść do martwicy brodawek nerkowych i postępującego pogorszenia funkcji nerek [25].

W prezentowanej przez nas analizie 48% pacjentów zgłaszało przyjmowanie leków przeciwbólowych. Aż 21% wymieniało NLPZ w zażywanych preparatach, 37% wskazywało paracetamol, a 9% inne leki. Wybór NLPZ u pacjentów z PChN jest znaczącym problemem klinicznym. Należy edukować chorych o potencjalnych skutkach przyjmowania tego rodzaju leczenia przeciwbólowego i każdorazowo starać się go unikać oraz zalecać paracetamol, jako lek pierwszego rzutu, w przypadku bólu wymagającego leczenia o natężeniu odpowiednim dla pierwszego stopnia drabiny analgetycznej. W razie

silniejszego bólu dobrym rozwiązaniem będzie dołączenie leków opioidowych.

Wnioski

Suplementy diety i leki dostępne bez recepty są często stosowane przez chorych z przewlekłą chorobą nerek, szczególnie przez kobiety i pacjentów dializowanych, bez adekwatnej kontroli, co może nasilać objawy i progresję choroby. W tej populacji chorych najczęściej stosowane w sposób niekontrolowany są leki przeciwbólowe oraz preparaty wapnia i magnezu. Wskazana jest szeroka edukacja chorych w zakresie możliwych działań niepożądanych suplementów diety i leków wydawanych bez recepty, jak również uwrażliwienie środowiska nefrologów na problem ukrytej polipragmazji, co powinno zwiększyć bezpieczeństwo terapii pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Piśmiennictwo

1. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras*, 2020; 66: 6-9
2. Dhondup T, Qian Q. Acid-Base and Electrolyte Disorders in Patients with and without Chronic Kidney Disease: An Update. *Kidney Dis (Basel)*, 2017; 3: 136-148
3. Kamiński M, Kręgielska-Narożna M, Bogdański P. Determination of the Popularity of Dietary Supplements Using Google Search Rankings. *Nutrients*, 2020; 12 (4): 908
4. Binns CW, Kyung Lee M, Lee AH. Problems and Prospects: Public Health Regulation of Dietary Supplements. *Annu. Rev. Public Health*, 2018; 39: 405
5. Karbownik MS, Horne R, et al. Determinants of Knowledge About Dietary Supplements Among Polish Internet Users: Nationwide Cross-sectional Study. *J Med Internet Res*, 2021; 23 (4): 17
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011), 2017 Jul; 7 (1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001
7. Myung SK, Kim HB, Lee YL, et al. Calcium Supplements and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*. 2021; 13: 368
8. Hill Gallant KM, Spiegel DM. Calcium Balance in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep*, 2017; 15: 214-221
9. Naber T, Purohi S. Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. *Nutrients* 2021; 13: 3277
10. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016; 11: 232-244
11. Christodoulou M, Aspray TJ, Schoenmakers I. Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Overview of Guidelines. *Calcif Tissue Int*. 2021 Aug; 109 (2): 157-178
12. Kim CS, Kim SW. Vitamin D and chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*, 2014; 29: 416-427
13. Buchares SGE, Barreto FC, Oliveira RB. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *J Bras Nephrol*, 2021; 43: 639-644
14. Oristrell J, Oliva JC, et al. Association of Calcitriol Supplementation with Reduced COVID-19 Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study *Biomedicines*, 2021; 9: 509
15. Rodelo-Haad C, Pendón-Ruiz de Mier MV, Díaz-Tocados JM, et al. The Role of Disturbed Mg Homeostasis in Chronic Kidney Disease Comorbidities. *Front Cell Dev Biol*, 2020; 8: 160-162
16. Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Serum magnesium levels and risk of coronary artery disease: Mendelian randomisation study. *BMC Med*. 2018; 68: 7
17. Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int Journal Endocr*, 2018; 2018: 8-9
18. Leenders NHJ, Vermeulen EA, et al. The association between circulating magnesium and clinically relevant outcomes in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 2021; 40: 3139
19. Correa S, Guerra-Torres XE, et al. Serum Magnesium, Blood Pressure, and Risk of Hypertension and Chronic Kidney Disease Progression in the CRIC Study. *Hypertension*, 2021; 78: 1781-1790
20. van de Wal-Visscher ER, Kooman JP, van der Sande FM. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Should We Care? *Blood Purif*, 2018; 45:173-178
21. Alhosaini M, Walter JS, Singh S, et al. Hypomagnesemia in Hemodialysis Patients: Role of Proton Pump Inhibitors. *Am J Nephrol*, 2014; 39: 204-209
22. Prakash S, O'Hare AM. Interaction of Aging and CKD. *Semin Nephrol*, 2009; 29: 497-503
23. Kim GH. Renal Effects of Prostaglandins and Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Electrolyte Blood Press*, 2008; 6:35-41
24. Gunaydin C, Bilge SS. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level. *Eurasian J Med*, 2018; 50: 119-121
25. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism: *Br J Clin Pharmacol*, 1999; 47: 203-210



OCENA ECHOKARDIOGRAFICZNA CHORYCH Z KARDIOMIOPATIA RÓZSTRZENIOWĄ W ZALEŻNOŚCI OD FUNKCJI SKURCZOWEJ PRAWEJ KOMORY SERCA OCENIANEJ METODĄ REZONANSU MAGNETYCZNEGO



Echocardiographic assessment of patients with dilated cardiomyopathy (DCM) depending on the systolic function of the right ventricle assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR)

Katarzyna Betkier-Lipińska¹, Andrzej Cwetsch¹, Beata Uziębło-Życzkowska¹, Marta Mielniczuk¹, Artur Maliborski², Paweł Krzesiński¹

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Radiologii Lekarskiej, Polska

Streszczenie:

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM) to pierwotna choroba mięśnia serca będąca jedną z trzech głównych przyczyn niewydolności serca. Jest również najczęstszą przyczyną kwalifikacji do transplantacji. Kryteria rozpoznania dysfunkcji lewej komory w DCM są dość ściśle określone, ale brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących dysfunkcji prawej komory serca. Celem pracy było porównanie obrazu echokardiograficznego chorych z DCM, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji prawej i lewej komory serca, w zależności od funkcji prawej komory ocenionej metodą rezonansu magnetycznego (CMR).

Do badania włączono 29 pacjentów z DCM hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych WIM w latach 2018-2021, u których wykluczono inne przyczyny niewydolności serca, tj: zaawansowana choroba wieńcowa, istotne wady serca, zatorowość płucna, istotna patologia płuc. Jako wskaźnik referencyjny funkcji prawej komory przyjęto frakcję wyrzutową prawej komory (RVEF) ocenianą w CMR. Za pomocą echokardiografii określono między innymi: wymiar końcowo-rozkurczowy prawej komory (RVEDd), globalne odkształcenie podłużne prawej komory (RVGLS), zmianę pola powierzchni prawej komory (RVFAC), globalne odkształcenie podłużne lewej komory (LVGLS) oraz frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF).

Dysfunkcję prawej komory określoną jako RVEF < 45% w CMR stwierdzono u ponad 50% badanych. Wykazano istotne statystycznie korelacje między obniżoną RVEF ocenianą w CMR a RVEDd ($p=0,006$), RVGLS ($p=0,007$), RVFAC ($p=0,005$) oraz różnice międzygrupowe w zależności od RVEF w zakresie LVGLS ($p=0,034$) i LVEF ($p=0,056$).

Obniżona frakcja wyrzutowa prawej komory w ocenie rezonansu magnetycznego wykazuje związek z gorszą funkcją skurczową prawej komory i jej rozstrzenią w ocenie echokardiograficznej. Dysfunkcja prawej komory wiąże się również z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory wyrażoną jako gorsze odkształcenie podłużne i niższa frakcja wyrzutowa.

Abstract:

Introduction and objective

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a primary disease of the myocardium, which is one of the three main causes of heart failure and the most common reason for qualifying for transplantation. The criteria for diagnosing left ventricular dysfunction in DCM are quite specific, but there are no clear guidelines regarding right ventricular dysfunction. The objective of the paper was to compare the echocardiographic image of patients with DCM, with special consideration to the function of the right and left ventricles depending on the function of the right ventricle assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR).

The study included 29 patients with DCM hospitalized at the Department of Cardiology and Internal Medicine of the Military Institute of Medicine in 2018-2021, in whom other causes of heart failure i.e., advanced coronary artery disease, significant heart defects, pulmonary embolism, and lung pathology were excluded. The right ventricular ejection fraction (RVEF) assessed in CMR was used as the indicator of the reference right ventricular function. Echocardiography was used to determine, among others: right ventricular end diastolic diameter, right ventricular global longitudinal strain, right ventricular fractional area change, left ventricular global longitudinal strain, left ventricular ejection fraction.

The right ventricular dysfunction defined as RVEF <45% in CMR, was found in over 50% of patients. Statistically significant correlations were observed between reduced RVEF assessed in CMR and echocardiographic measurements of the right and left ventricle RVEDd ($p=0.006$), RVGLS ($p=0.007$), RVFAC ($p=0.005$) and between-group differences by RVEF for LVGLS ($p=0.034$) and LVEF ($p=0.056$).

Decreased right ventricular ejection fraction in cardiovascular magnetic resonance imaging revealed correlations with worse right ventricular systolic function and dilatation in echocardiographic evaluation. Right ventricular dysfunction is also associated with impaired left ventricular systolic function expressed as worse longitudinal strain and lower ejection fraction.

Słowa kluczowe: kardiomiopatia rozstrzeniowa, niewydolność serca, dysfunkcja prawej komory serca.

Keywords: dilated cardiomyopathy, heart failure, right ventricular dysfunction.

DOI 10.53301/lw/161585

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.01.2023

Zaakceptowano do druku: 23.02.2023

Autor do korespondencji:

Katarzyna Betkier-Lipińska

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawa

e-mail: kbetkier-lipinska@wim.mil.pl

Wstęp

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) występuje u 1-2% dorosłych, a częstość jej występowania wzrasta istotnie z wiekiem – do ponad 10% w populacji osób powyżej 7. dekady życia [1, 2]. Zapadalność na HF w Europie wynosi 3/1000 osób/rok we wszystkich grupach wiekowych i 5/1000 osób/rok w grupie osób dorosłych. Pomimo dokonującego się w ostatnich latach postępu w diagnostyce i leczeniu HF śmiertelność w tej populacji chorych jest nadal wysoka i dochodzi do niemal 70% w ciągu 5 lat od postawienia rozpoznania.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM, *dilated cardiomyopathy*) to pierwotna choroba mięśnia serca powodująca poszerzenie jamy lewej komory lub obu komór serca i upośledzenie jej/ich czynności skurczowej bez współistniejącej choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, wrodzonej lub nabytej wady zastawkowej, które występują w takim stopniu zaawansowania, że powodują istotne uszkodzenie miokardium [3, 4]. Jest jedną z trzech głównych przyczyn HF i najczęstszą przyczyną kwalifikacji chorych do transplantacji. Etiopatogeneza DCM jest bardzo złożona, obejmuje zarówno zaburzenia genetyczne, jak i przyczyny zapalne, autoimmunologiczne, metaboliczne, toksyczne [5, 6].

Podczas gdy kryteria rozpoznania dysfunkcji lewej komory są obecnie dość ściśle zdefiniowane [1, 2], dla prawej komory nie są one już tak jednoznacznie określone. Dysfunkcję prawej komory ocenioną w rezonansie magnetycznym definiować można jako obniżenie jej frakcji wyrzutowej (RVEF, *right ventricular ejection fraction*) $\leq 45\%$, choćby w oparciu o wyniki pracy Gulati i wsp., którzy stwierdzili ją u 34% z 250 badanych pacjentów z DCM [7].

Prawa komora serca ma anatomicznie złożony kształt przypominający literę D, składa się z części napływowej (od pierścienia zastawki trójdzielnej do dystalnego przyczepu zastawki do mięśni brodawkowatych), jamy głównej (tzw. części beleczkowej) i części odpływowej [8]. Szczegółowa ocena echokardiograficzna jest dość trudna

i niejednokrotnie niezbędne jest wykonanie rezonansu magnetycznego, badania nadal o ograniczonej dostępności. Między innymi z tego powodu doniesienia dotyczące powiązania funkcji prawej komory z dysfunkcją lewej komory są w grupie chorych z DCM nadal nieliczne.

Cel pracy

Badanie miało na celu porównanie obrazu echokardiograficznego chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji prawej i lewej komory serca, w zależności od funkcji prawej komory ocenianej metodą rezonansu magnetycznego.

MATERIAŁ I METODY

Grupa badana

Do badania zrekrutowano 29 chorych obu płci hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego w latach 2018-2021 spełniających następujące kryteria włączenia: wiek > 18 lat, rozpoznanie HF na podstawie objawów przedmiotowych i podmiotowych, rozpoznanie kardiomiopatii rozstrzeniowej na podstawie następujących kryteriów echokardiograficznych: LVEF (*left ventricular ejection fraction*) < 45% i/lub LVEDd (*left ventricular end diastolic diameter*) > 58 mm dla mężczyzn i > 52 mm dla kobiet lub LVEDV (*left ventricular end diastolic volume*) / BSA (*body surface area*) > 74 ml/m² dla mężczyzn i > 61 ml/m² dla kobiet. Kryteria wyłączenia obejmowały: zaawansowaną chorobę wieńcową (określoną jako obecność > 50% zwężeń w tętnicach wieńcowych w ocenie koronarograficznej lub angiograficznej w tomografii komputerowej), obecność wad serca nie będących konsekwencją kardiomiopatii (tj. umiarkowana lub ciężka stenoza lub niedomykalność zastawki aortalnej, umiarkowana lub ciężka stenoza lub niedomykalność zastawki mitralnej, ciężka niedomykalność zastawki trójdzielnej), obecność wad przeciekowych serca, zatorowość płucną, tętnicze nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc z DLCO (*diffusion lung*

capacity for carbon monoxide) poniżej 60% wartości należnej, choroby obturacyjne płuc z FEV1 (*forced expiratory volume in one second*) poniżej 60% wartości należnej, zaawansowaną patologię wątroby, niewyrównane zaburzenia hormonalne.

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Wojskowego Instytutu Medycznego (zgoda nr 59/WIM/2017). Wszyscy pacjenci włączeni do badania wyrazili na udział w nim pisemną, świadomą zgodę.

Ocena kliniczna

U zrekrutowanych pacjentów przeprowadzono badanie przedmiotowe i podmiotowe celem uzyskania informacji na temat okoliczności i czasu rozpoznania niewydolności serca, obecności infekcji poprzedzającej wystąpienie objawów niewydolności serca oraz stopnia nasilenia objawów niewydolności serca. Następnie przeprowadzono badanie przedmiotowe obejmujące ocenę m.in.: obecności zastoju w krążeniu małym, zaburzeń rytmu serca i szmerów nad sercem, hepatomegalii, przepełnienia żył szyjnych, obrzęków obwodowych oraz pomiar ciśnienia tętniczego i tętna.

Badanie echokardiograficzne

Badania echokardiograficzne wykonywane były na aparacie Vivid E95 (General Electric, United States), następnie analizowane *off-line* na stacji roboczej Echo PAC (General Electric, United States). Wszystkich pomiarów dokonywano zgodnie z aktualnymi standardami Europejskiej Asocjacji Echokardiografii (EAE, *European Association of Echocardiography*), obecnie EACVI (*European Association of Cardiovascular Imaging*). W trakcie badania jednocześnie prowadzono rejestrację elektrokardiogramu z odprowadzeń kończynowych [9]. Badanie rozpoczynano od pomiarów wielkości jam serca w projekcji przymostkowej w osi długiej (LAX, *parasternal long axis view*). Celem oceny lewej komory serca mierzono jej wymiar końcowoskurczowy (LVESd, *left ventricular end systolic diameter*) i końcoworozkurczowy (LVEDd) w obrazowaniu jednowymiarowym (M-mode) i dwuwymiarowym (2D) także z rejestracją projekcji poprzecznej (SAX, *parasternal short axis view*). Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wyliczana była z projekcji koniuszkowej czterojamowej i dwujamowej przy użyciu zmodyfikowanego algorytmu Simpsona. Odcinkowe zaburzenia kurczliwości lewej komory oceniano wizualnie z użyciem podziału na 17 segmentów. W oszacowaniu wad serca stosowano techniki dopplerowskie (Doppler fali ciągłej, pulsacyjnej i Doppler kolorowy). Wielkość lewego przedsionka oceniano poprzez pomiar jego pola powierzchni (LAa, *left atrial area*) i wskaźnika objętości (LAVI, *left atrial volume index*), a wielkość prawego przedsionka poprzez pomiar pola powierzchni (RAa, *right atrial area*). Do oceny funkcji rozkurczowej lewej komory zastosowano pomiar wskaźnika E/E' (stosunek maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego), jako jednego z uznanych wyznaczników wysokiego ciśnienia napełniania lewej komory.

Morfologię prawej komory oceniano w projekcji przymostkowej w osi długiej i projekcji koniuszkowej czterojamowej, w której mierzono wymiar końcoworozkurczowy (RVEDd, *right ventricular end diastolic diameter*) w obszarze segmentu podstawnego, czyli na poziomie zamkniętych płatków zastawki trójdzielnej. Czynność skurczową prawej komory szacowano poprzez pomiar w projekcji koniuszkowej czterojamowej: procentowej zmiany pola powierzchni prawej komory (RV FAC, *right ventricular fractional area change*), pomiar skurczowej prędkości ruchu pierścienia trójdzielnego (S') przy użyciu Dopplera tkankowego oraz pomiar skurczowego przemieszczenia pierścienia zastawki trójdzielnej (TA-PSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*) w prezentacji M-mode. Ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP, *right ventricular systolic pressure*) obliczano według wzoru: $RVSP = TRPG + RAP$, w którym maksymalny gradient niedomykalności trójdzielnej (TRPG, *tricuspid regurgitation gadobutrol peak gradient*) oceniano przy użyciu Dopplera fali ciągłej, a ciśnienie w prawym przedsionku (RAP, *right atrial pressure*) szacowano na podstawie wielkości i zapadalności oddechowej żyły głównej dolnej (VCI, *vena cava inferior*) ocenianej z projekcji podmostkowych.

Globalne odkształcenie podłużne miokardium lewej komory (LV GLS, *left ventricular global longitudinal strain*) oceniano techniką śledzenia markerów akustycznych (STE, *speckle tracking echocardiography*) w projekcji koniuszkowej 2- i 4-jamowej. Globalne odkształcenie podłużne miokardium prawej komory (RV GLS, *right ventricular global longitudinal strain*) oceniano techniką śledzenia markerów akustycznych (STE) w projekcji czterojamowej ukierunkowanej na prawą komorę. Zgodnie z wytycznymi EACVI za wartość RV GLS przyjmowano uzyskaną wartość odkształcania podłużnego wolnej ściany prawej komory (RV FWLS, *right ventricular free wall longitudinal strain*) [9, 10]. Wartości odkształcenia podłużnego dla obu komór podano jako bezwzględne (bez znaku ujemnego).

Badanie metodą rezonansu magnetycznego serca

Badanie metodą rezonansu magnetycznego serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) wykonywane było na aparacie GE Discovery MR 750 w 3.0T (General Electric, United States) przy użyciu paramagnetycznego środka kontrastowego gadobutrolu (preparat Gadovist firmy Bayer AG) podawanego w dawce 0,1 ml/kg m.c. po wcześniejszym wypełnieniu przez pacjentów ankiety wykluczającej istnienie przeciwwskazań do pobytu w polu elektromagnetycznym i / lub podania środka kontrastowego.

W trakcie obrazowania jednocześnie wykonywano zapis elektrokardiograficzny umożliwiający bramkowanie perspektywne załamkiem R podczas akwizycji obrazów dokonywanej w rozkurczu. Dlatego warunkiem koniecznym do wykonania badania była obecność rytmu zatokowego, a występująca arytmia (np. ekstrasystolie) utrudniała lub uniemożliwiała (np. migotanie przedsionków) akwizycję obrazów. Podobnie jak w badaniu echokardiograficznym stosowano projekcję 2-jamową (tzw. oś długą pionową), 4-jamową (tzw. oś długą poziomą), 3-jamową, przekroje w osi krótkiej oraz 17 segmentalny podział mięśnia serca.

Pierwsza część badania obejmowała ocenę morfologii serca i dużych naczyń, wykorzystując sekwencje echa spinowego (SE, *spin echo*) (tzw. ciemna krew), które umożliwiało ocenę obrazów T1 zależnych, wykorzystywanych do planowania kolejnych sekwencji. Druga część badania dotyczyła oceny czynnościowej serca opartej na badaniu funkcjonalnym (kinematograficznym), pozwalającym na obrazowanie serca w ruchu tzw. cine CMR ze szczególnym uwzględnieniem sekwencji zwanej *steady state free precession (SSFP)* z oceną: objętości końcowoskurczowych (ESV, *end systolic volume*), końcoworozkurczowych (EDV, *end diastolic volume*), grubości przegrody i ścian komór oraz objętości wyrzutowej (SV, *stroke volume*) i frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) obu komór [11, 12]. W pomiarach wykorzystywano m.in. poniższe wzory według metody Simpsona:

$$SV (ml) = EDV - ESV \quad EF (\%) = (SV / EDV) \times 100\%.$$

Badanie laboratoryjne

Zgodnie z zaleceniami ESC (*European Society of Cardiology*) dotyczącymi diagnostyki niewydolności serca [2] w badanej grupie chorych wykonywano badania laboratoryjne obejmujące oznaczenie m.in.: morfologii krwi obwodowej, stężenia N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) oraz parametrów wydolności nerek (kreatynina, mocznik), a szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wyliczano według wzoru Cockcroft-Gaulta.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 12.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Rozkład i normalność danych oceniono wzrokowo oraz za pomocą testu Kolmogorova-Smirnova. Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnią i odchylenie standardowe (SD) oraz medianę z rozstępem międzykwartylowym (między 25 a 75 percentylem), a zmienne nominalne jako liczności i procenty. Analizę różnic dla zmiennych ciągłych przeprowadzono za pomocą t-testu przy rozkładzie normalnym oraz testu U Mann-Whineya przy rozkładzie innym niż normalny. Oceny zależności pomiędzy danymi dokonano za pomocą testu korelacji Spearmana. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.

WYNIKI

Charakterystyka kliniczna

Do badania włączono 29 chorych, w tym 4 kobiety i 25 mężczyzn. Średni wiek chorych wynosił $44,2 \pm 10,6$ lat. Etiologia kardiomiopatii rozstrzeniowej była w większości nieznana, chociaż 4 (14%) pacjentów (jedynie mężczyźni) podawała nadużywanie alkoholu, a u 12 chorych (41%) pierwsze objawy niewydolności serca poprzedziło wystąpienie infekcji (najczęściej dróg oddechowych). Czas od pierwszego rozpoznania HF do momentu włączenia do badania wynosił od 2 tygodni do 96 miesięcy.

Większość badanych prezentowała stopień nasilenia objawów w II klasie według NYHA (55%), nie było pa-

Tabela 1. Charakterystyka podstawowa badanej grupy.

Parametr / dane kliniczne	Cała grupa średnia (SD); mediana (IQR) lub n (%)
Wiek w latach	44,2 (10,6); 42 (35-51)
BMI w kg/m ²	27,5 (4,2); 27,6 (24,1-30,8)
Płeć (mężczyźni)	25 (86,2 %)
NYHA	2,2 (0,7); 2 (2-3)
NYHA klasa I	4 (13,8 %)
NYHA klasa II	16 (55,2 %)
NYHA klasa III	9 (31,0 %)
FARMAKOTERAPIA	
Diuretyk pętlowy	26 (89,7)
Diuretyk tiazydowy	1 (3,4 %)
MRA	27 (93,1 %)
Beta-adrenolityk	28 (96,6 %)
ACEI	25 (86,2 %)
ARB	1 (3,4 %)
ARNI	2 (6,9 %)
Ca-bloker	0 (0 %)
Iwabradyna	7 (24,1 %)
Digoksyna	1 (3,4 %)
Amiodaron	2 (6,9 %)
CHOROBY WSPÓŁISTNIEJĄCE	
AF napadowe	5 (17,2 %)
AF przetrwałe	0 (0 %)
AF utrwalone	0 (0 %)
PChN ≥ 3 wg KDIGO	4 (13,8 %)
POCHP	0 (0 %)
Cukrzyca	1 (3,4 %)
Nadciśnienie tętnicze	10 (34,5 %)
Nikotynizm	1 (3,4 %)
Udar OUN/TIA	1 (3,4 %)
BADANIA LABORATORYJNE	
HGB (g/dl)	14,8 (1,4); 14,9 (13,9-15,9)
NT-proBNP (pg/ml)	25274 (2956,1); 1422,5 (809,4-2943)
KREATYNINA (mg/dl)	1,0 (0,2); 1,1 (0,9-1,1)
eGFR (ml/min/1,73m ²)	77,1 (16,9); 74,5 (70,3-81,9)
Skróty:	
BMI (<i>body mass index</i>) – wskaźnik masy ciała, NYHA (<i>New York Heart Association</i>) – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, MRA (<i>mineralocorticoid receptor antagonist</i>) – antagonist receptoru mineralokortykoidowego, ACEI (<i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>) – inhibitor enzymu konwertującego angiotensyny, ARB (<i>angiotensin-receptor blocker</i>) – bloker receptora angiotensyny, ARNI (<i>angiotensin receptor-neprilysin inhibitor</i>) – inhibitor neprylizyny i receptora angiotensyny, Ca-bloker (<i>calcium blocker</i>) – bloker kanału wapniowego, AF (<i>atrial fibrillation</i>) – migotanie przedsionków, PChN – przewlekła choroba nerek, KDIGO – <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> , POCHP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, TIA (<i>transient ischemic attack</i>) – przemijający napad niedokrwienny, HGB (<i>haemoglobin</i>) – hemoglobina, NT-proBNP (<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>) – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego, eGFR (<i>estimated glomerular filtration rate</i>) – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej	

Tabela 2. Ocena echokardiograficzna i metodą rezonansu magnetycznego badanej grupy.

Parametr	Cała grupa średnia (SD); mediana (IQR) lub n (%)
ECHOKARDIOGRAFIA	
RVEDd (mm)	34,1 (4,3); 34 (32-35)
LVEDd (mm)	67,1 (6,5); 68 (61-71)
LA (mm)	46,7 (5); 48 (42-50)
LVEF (%)	27,2 (8,8); 26 (21-34)
LVEF < 40%	26 (89,7 %)
LV GLS (%)	7,9 (3); 7,3 (6,2-9,7)
E/A	1,6 (1); 1,33 (0,83-2,14)
E' m (cm/s)	4,9 (1,6); 5 (4-6)
E' l (cm/s)	5,3 (2,4); 5 (3-7)
E/E'	15,3 (7,7); 12 (9-20,5)
LAA (cm ²)	29 (6,3); 29,3 (23,5-32,6)
LAVI (ml/m ²)	52,8 (17,4); 50,8 (38,44-64,9)
RV GLS (%)	14,8 (5,5); 15 (10,1-17,3)
RV FAC (%)	37,2 (11,1); 36,05 (28,05-46,15)
S' RV (cm/s)	10,1 (2,2); 10 (9-11)
TAPSE (mm)	19,2 (4,1); 20 (16-22)
RAA (cm ²)	20 (5); 19,4 (16,7-22,4)
TRPG (mmHg)	30,3 (7,4); 30 (26-32)
RVSP (mmHg)	36,7 (10,5); 34 (31-40)
REZONANS MAGNETYCZNY	
LVEF (%)	28,4 (10,5); 29,5 (18,5-36)
RVEF (%)	42,5 (13,8); 43,5 (34,5-53)
RVEF < 45%	13 (54,2%)
LVEDV/BSA (ml/m ²)	148,4 (40,3); 142 (124,5-171,5)
RVEDV/BSA (ml/m ²)	86,9 (25,7); 81,5 (71-100)
Skróty: RVEDd (<i>right ventricular end diastolic diameter</i>) – wymiar końcowo-rozkurczowy prawej komory, LVEDd (<i>left ventricular end diastolic diameter</i>) – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, LA (<i>left atrium</i>) – lewy przedsionek, LVEF (<i>left ventricular ejection fraction</i>) – frakcja wyrzutowa lewej komory, LV GLS (<i>left ventricular global longitudinal strain</i>) – globalne odkształcenie podłużne lewej komory, E/A – stosunek maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego (fala E) do maksymalnej prędkości fali przesłoniętej (fala A), E' m – wczesnorozkurczowa prędkość ruchu pierścienia mitralnego fala E', E' l – wczesnorozkurczowa prędkość ruchu ściany bocznej, LAA (<i>left atrium area</i>) – pole powierzchni lewego przedsionka, LAVI (<i>left atrium volume index</i>) – wskaźnik objętości lewego przedsionka, RV GLS (<i>right ventricular global longitudinal strain</i>) – globalne odkształcenie podłużne prawej komory, RV FAC (<i>right ventricular fractional area change</i>) – zmiana pola powierzchni prawej komory, S' RV (<i>S'-tissue Doppler imaging-derived tricuspid lateral annular systolic velocity</i>) – skurczowa prędkość ruchu pierścienia trójdzielnego, TAPSE (<i>tricuspid annulus plane systolic excursion</i>) – skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego, RAA (<i>right atrial area</i>) – pole powierzchni prawego przedsionka, TRPG (<i>tricuspid regurgitation peak gradient</i>) – maksymalny gradient niedomykalności trójdzielnej, RVSP (<i>right ventricular systolic pressure</i>) – ciśnienie skurczowe w prawej komorze, LVEF (<i>left ventricular ejection fraction</i>) – frakcja wyrzutowa lewej komory, RVEF (<i>right ventricular ejection fraction</i>) – frakcja wyrzutowa prawej komory, LVEDV/BSA (<i>left ventricular end diastolic volume/body surface area</i>) – objętość końcoworozkurczowa lewej komory indeksowana według powierzchni ciała, RVEDV/BSA (<i>right ventricular end diastolic volume/body surface area</i>) – objętość końcoworozkurczowa prawej komory indeksowana według powierzchni ciała	

cientów w klasie IV. Pacjenci otrzymywali farmakoterapię zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC [2], w tym 25 (86%) osób przyjmowało inhibitor enzymu konwertującego angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), 1 chory (3%) antagonistę receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin-receptor blocker*), 2 chorych (7%) antagonistę receptora angiotensynowego z inhibitorem neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*), 27 chorych (93%) antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*), 26 chorych (90%) diuretyk pętlowy, 1 chory (3%) diuretyk tiazydowy, 28 chorych (97%) β -adrenolityk. Prawie wszyscy badani podawali w wywiadzie choroby współistniejące, w tym: 35% nadciśnienie tętnicze, a 14% przewlekłą chorobę nerek w stopniu ≥ 3 wg klasyfikacji KDIGO [13]. Średnia wartość eGFR wynosiła $77,1 \pm 16,9$ ml/min/1,73m², a średnie stężenie hemoglobiny wynosiło $14,8 \pm 1,4$ g/dl. Zdecydowanie wysoka była wartość NT-proBNP 2527 ± 2956 pg/ml. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 1.

W badaniu echokardiograficznym u wszystkich badanych stwierdzono istotną dysfunkcję lewej komory (LVEF $27,2 \pm 8,8\%$) oraz znacznie powiększony wymiar lewej komory (LVEDd $67,1 \pm 6,5$ mm). Globalna kurczliwość lewej komory oceniana przy użyciu pomiaru odkształcenia podłużnego (LV GLS) również była znacznie obniżona ($7,9 \pm 2,9\%$). W ocenie funkcji rozkurczowej lewej komory średnia wartość E/E' wynosiła $15,3 \pm 7,7$. Dysfunkcja skurczowa prawej komory oceniana przy użyciu pomiaru odkształcenia podłużnego była istotnie obniżona – średnia wartość RV GLS w całej badanej grupie wynosiła $14,8 \pm 5,5\%$. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 2.

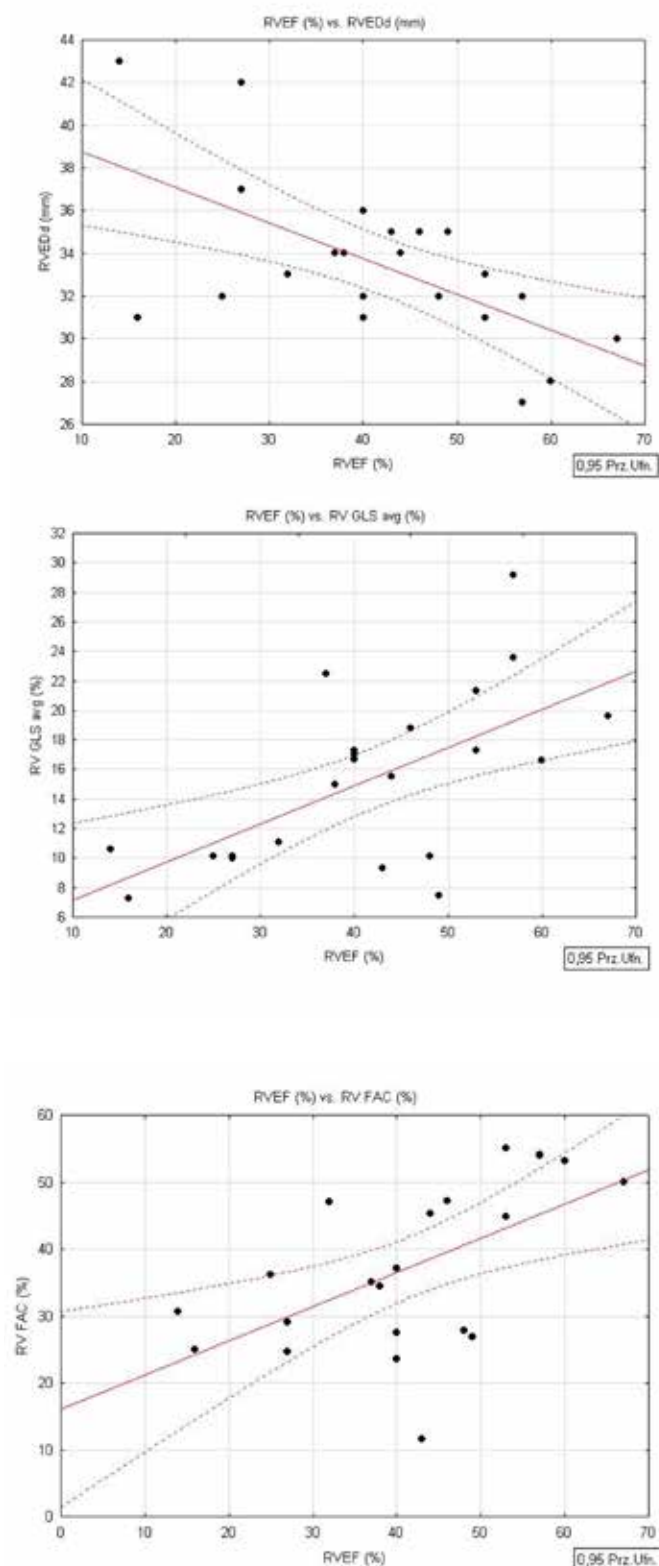
Rezonans magnetyczny wykonany został u 24 pacjentów. U jednego pacjenta przeprowadzono badanie, ale nie udało się wykonać wszystkich pomiarów z powodu zaburzeń rytmu serca i artefaktów, u 4 pacjentów badanie nie było wykonane z powodu arytmii potencjalnie uniemożliwiającej dokonania pomiarów, jeden chory nie wyraził zgody na badanie z powodu dolegliwości bólowych kręgosłupa. Badana grupa cechowała się istotnym uszkodzeniem lewej komory serca wyrażonym jako LVEF $28,4 \pm 10,5\%$ oraz jej znacznym powiększeniem LVEDV/BSA $148,4 \pm 40,3$ ml/m². Analogiczne parametry dla prawej komory wynosiły odpowiednio: RVEF $42,5 \pm 13,8\%$ i RVEDV/BSA $86,9 \pm 25,7$ ml/m². U 54% badanych wartość RVEF była obniżona (Tabela 2).

Powiązanie wybranych parametrów echokardiograficznych z obniżoną funkcją skurczową prawej komory w ocenie metodą rezonansu magnetycznego

W ocenie korelacyjnej wybranych parametrów echokardiograficznych morfologii i funkcji prawej komory z RVEF, ocenianą metodą rezonansu magnetycznego, stwierdzono istotne statystycznie korelacje z RVEDd ($R = 0,54$; $p = 0,006$), RV GLS ($R = 0,56$; $p = 0,007$) oraz

RV FAC ($R = 0,57$; $p = 0,005$). Korelacje obrazuje Rycina 1.

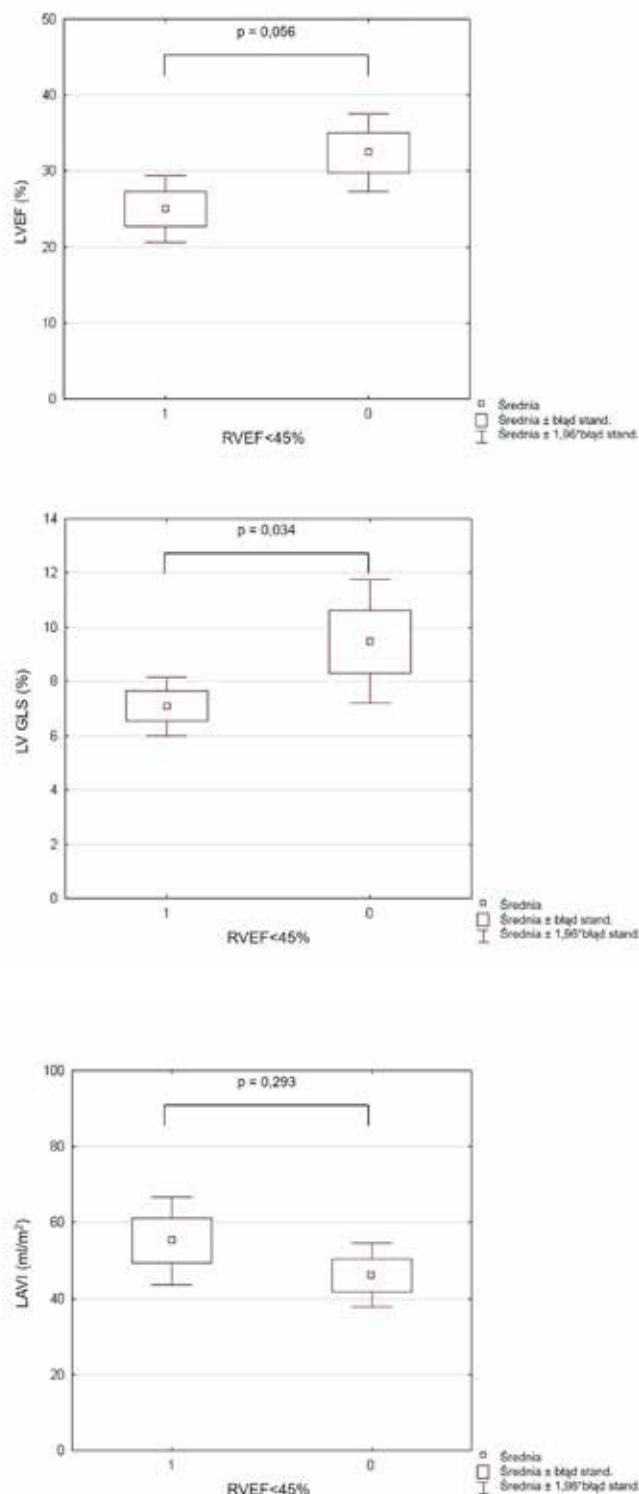
Rycina 1. Wykresy korelacji RVEF z RVEDd (wykres górny), RV GLS (wykres środkowy), RV FAC (wykres dolny) – ocena w badaniu metodą rezonansu magnetycznego.



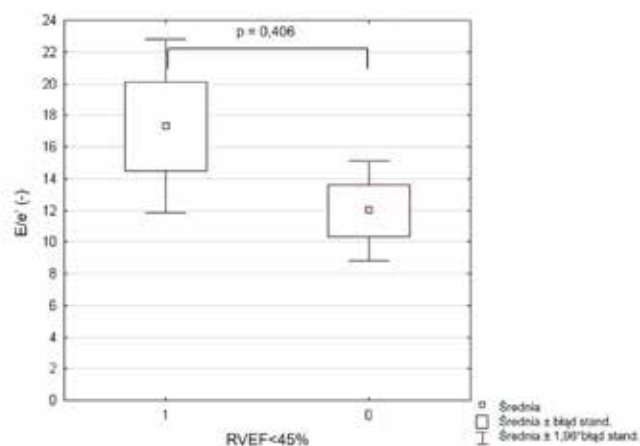
Oceniono również wartość dyskryminacyjną RVEF ocenioną metodą rezonansu magnetycznego w zakresie parametrów echokardiograficznych charakteryzujących lewą komorę serca: LVEF, LV GLS, LAVI oraz E/E' (Rycina 2 i 3), jak również markera laboratoryjnego NT-proBNP (Rycina 4), stwierdzając różnice istotne statystycznie dla

miar jej czynności skurczowej: LVEF (p graniczne = 0,056) i LV GLS ($p = 0,034$) (Ryciny 2 i 3). Wyrażna, choć nieistotna statystycznie w badanej grupie, okazała się również różnica w stężeniu NT-proBNP: 2174 pg/ml (u chorych z prawidłową) vs. 2572 pg/ml (u chorych z upośledzoną) RVEF.

Rycina 2. Porównanie różnic między grupami z nieprawidłową (< 45%) i prawidłową ($\geq 45\%$) RVEF w ocenie metodą rezonansu magnetycznego w zakresie LVEF (wykres górny), LV GLS (wykres środkowy) oraz LAVI (wykres dolny).

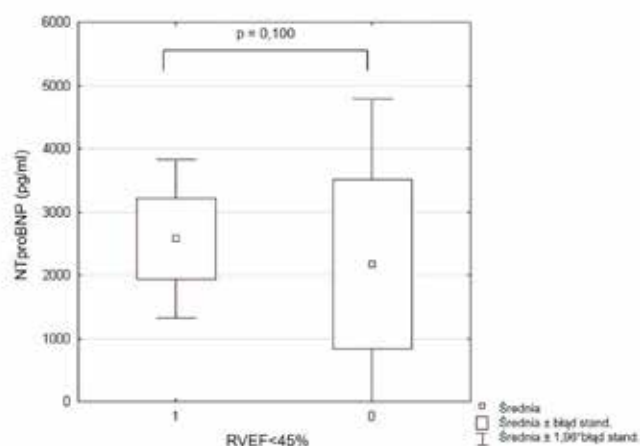


Rycina 3. Porównanie różnic między grupami z nieprawidłową (< 45%) i prawidłową (≥ 45%) RVEF w ocenie metodą rezonansu magnetycznego w zakresie LVEF (wykres górny lewy),



LV GLS (wykres górny prawy), LAVI (wykres dolny lewy) oraz E/e' (wykres dolny prawy).

Rycina 4. Porównanie różnic między grupami z nieprawidłową (< 45%) i prawidłową (≥ 45%) frakcją wyrzutową prawej komory (RVEF) w ocenie metodą rezonansu magnetycznego w zakresie NT-proBNP.



Omówienie

Otrzymane wyniki potwierdziły przydatność i kompletność echokardiografii i rezonansu magnetycznego w ocenie chorych z DCM. Wykazano również, że obniżona RVEF wiąże się z upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory.

Zgodnie z aktualną wiedzą na temat patofizjologii niewydolności krążenia pogorszenie czynności prawej komory może występować wtórnie do patologii lewej komory, jako konsekwencja wzrostu obciążenia następczego w krążeniu małym lub poszerzenia lewej komory i zaburzenia synchronii ruchu przegrody międzykomorowej

utrudniających rozkurcz prawej komory [14]. Z drugiej strony niewydolność prawej komory prowadzi do zmniejszenia obciążenia wstępnego lewej komory serca, co przy obniżonej LVEF skutkuje dalszym spadkiem pojemności wyrzutowej serca. Dodatkowo gorsza czynność skurczowa prawej komory powoduje zmniejszenie perfuzji płuc, powodując gorsze utlenowanie krwi krążącej i wtórnie hipoksję tkankową [14]. Wytyczne ESC dotyczące HF, jak i liczne publikacje wymieniają dysfunkcję prawej komory jako czynnik rokowniczo niekorzystny [1, 15, 16, 17].

Większość badanych w omawianej grupie prezentowała objawy w II klasie NYHA (55%). Była to zatem grupa stabilna klinicznie. W innych populacjach obejmujących chorych z HF stan funkcjonalny pacjentów rekrutowanych był zbliżony, np. w realizowanym w naszym ośrodku badaniu AMULET – 65%, a w badaniu PARADIGM-HF – 69,3% badanych prezentowało objawy w II klasie NYHA [18, 19]. Średnia LVEF wyniosła $27,2 \pm 8,8\%$, czyli była porównywalna do tej stwierdzanej w innych badaniach chorych z DCM: Julliere i wsp. ($30 \pm 10\%$), La Vecchia i wsp. ($28,8 \pm 9,1\%$), Venner i wsp. ($27,5 \pm 8,71\%$) [20, 21, 22], ale wyższa niż w badaniu Kawata i wsp. ($17,9 \pm 5,5\%$) [23] i Ishiwata i wsp. ($18,9 \pm 7,5\%$) [24]. Pacjenci zazwyczaj otrzymywali farmakoterapię zgodnie z aktualnymi w okresie prowadzenia badania wytycznymi dotyczącymi leczenia niewydolności serca: 90% przyjmowało ACE-I lub ARB, 93% – MRA, 97% – β -adrenolityk i 90% – diuretyk pętlowy. Jedynie u 2 chorych (7%) stosowano zalecany obecnie sakubitryl/walsartan, nikt nie stosował najnowszej grupy leków – inhibitorów kontransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2).

Prezentowana w piśmiennictwie światowym częstość występowania dysfunkcji prawej komory w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej jest bardzo różna i wynosi od 34 do 65% [7, 21, 25, 26]. La Vecchia i wsp. wykorzystując metody angiograficzne do pomiaru RVEF wykazali w grupie 92 pacjentów z idiopatyczną DCM, że aż 65% z nich miało dysfunkcję prawej komory definiowaną jako RVEF < 35% [21]. W naszej pracy RVEF < 45% ocenianą metodą rezonansu magnetycznego stwierdzono u ponad 50% badanych.

W badanej grupie RVEF oceniana w CMR korelowała istotnie z parametrami echokardiograficznymi dotyczącymi morfologii (RVEDd) oraz funkcji skurczowej prawej komory (RV GLS, RV FAC). Zwłaszcza te dwa ostatnie parametry są mniej znane, a mają istotną wartość kliniczną. Zairi i wsp. w pracy obejmującej 40 chorych z DCM wykazali, iż upośledzone odkształcenie podłużne prawej komory (wartość bezwzględna poniżej 12%) jest, podobnie jak TAPSE, poniżej 12,5 mm i S' poniżej 8,5 cm/s, niezależnym czynnikiem wystąpienia zdarzeń sercowych [27]. W pracy Seo J i wsp. wskaźnik ten był niezależnie związany z wyższym ryzykiem niekorzystnych zdarzeń takich jak: zgon, hospitalizacja, nagłe zatrzymanie krążenia lub złośliwa arytmia komorowa, przy punkcie odcięcia 16,5% [28]. Należy podkreślić, że w ich pracy ani TAPSE, ani S' nie były statystycznie istotnymi czynnikami wykrycia wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [27]. Ishiwata i wsp. przeanalizowali przebieg kliniczny 109 pacjentów z DCM i LVEF < 40%, uznając za dysfunkcję prawej komory serca odkształcenie podłużne (RV LS, right ventricular

longitudinal strain) gorsze niż 17,8%. Wykazali, iż największe ryzyko zgonu lub konieczności implantacji LVAD (*left ventricular assist device*) w ciągu pierwszego roku obserwacji mieli chorzy z jednocześnie obniżoną RV FAC poniżej 27% i RV LS poniżej 8,6% [24].

Kawata i wsp., na podstawie oceny 68 pacjentów z DCM kwalifikowanych do transplantacji serca, stwierdzili, iż RV FAC jest lepszym niż TAPSE i S' wskaźnikiem prognostycznym, a wartość RV FAC < 26,7% uznali za najlepszy punkt odcięcia dla identyfikacji chorych z dużym ryzykiem zdarzeń sercowych (określonych w badaniu jako zgon sercowy, czy konieczność implantacji systemu do wspomagania lewokomorowego – LVAD w ciągu pierwszego roku obserwacji) [23]. Merlo i wsp. w 6-letniej obserwacji 512 chorych z DCM wykazali, że skuteczne leczenie i poprawa funkcji lewej komory może wiązać się z normalizacją RV FAC (zjawisko to zaobserwowano u 86% chorych z wyjściowo obniżoną wartością tego wskaźnika). Na tej podstawie autorzy wnioskują, że pierwotnie stwierdzana dysfunkcja prawej komory wynikała najpewniej z jej „hemodynamicznego osłabienia” przez dysfunkcyjną lewą komorę, a nie z uszkodzenia strukturalnego [29].

Ścisły związek funkcji obu komór potwierdzają nasze obserwacje dotyczące niższych wartości LVEF i LV GLS u chorych z RVEF < 45% w CMR. Uwzględniając silną wartość rokowniczą tych parametrów funkcji skurczowej lewej komory [2], należy domniemywać, że szczególnie obciążeni są chorzy z dysfunkcją obukomorową. Choć dla stężenia NT-proBNP w naszej pracy różnica między grupami nie wykazała założonej istotności statystycznej, to wartość wyższa o blisko 20% w grupie z obniżoną RVEF wpisuje się w logikę powyższego wywodu. Zwłaszcza w kontekście wartości rokowniczej tego wskaźnika [1, 30], czy też pracy Li i wsp., którzy w swoim badaniu obejmującym 622 pacjentów z DCM hospitalizowanych z powodu HF wykazali prawie trzykrotnie wyższą śmiertelność w grupie chorych z NT-proBNP > 2247 pmol/L [31].

Ograniczeniem prezentowanej pracy jest niewątpliwie mała liczebność badanej grupy, w tym mała reprezentacja w badanej grupie kobiet, które stanowiły jedynie 13,8% badanej populacji. Nie uwzględniano również w analizach wywiadu dotyczącego przechorowania COVID-19 (badanie było częściowo realizowane w okresie pandemii) choroby, która potencjalnie może mieć wpływ na wydolność prawej komory. Należy również wziąć pod uwagę nieuniknione z przyczyn organizacyjnych odstęp czasowy pomiędzy wykonaniem oceny klinicznej, badaniem echokardiograficznym i badań laboratoryjnych oraz badaniem CMR (mediana 14 dni), co mogło wpłynąć na wyniki analiz konfrontujących te dwie metody wzajemnie i z innymi ocenianymi zmiennymi.

Wnioski

Obniżona frakcja wyrzutowa prawej komory w ocenie metodą rezonansu magnetycznego wykazuje związek z gorszą funkcją skurczową prawej komory i jej rozstrzenią w ocenie echokardiograficznej. Dysfunkcja prawej komory wiąże się również z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, wyrażoną jako jej gorsze odkształcenie podłużne i niższa frakcja wyrzutowa.

Piśmiennictwo

1. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca opracowane przez Grupę Roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca ze specjalnym udziałem Asocjacji Niewydolności Serca (HFA, Heart Failure Association) Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego Kardiolog Pol. (Polish Heart Journal) Vol 80, Supp. I (2022): Zeszyty Edukacyjne 1/2022
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*, 2021; 23 (3): 352–380
3. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*, 2008; 29 (2): 270–276
4. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*, 2016; 37 (23): 1850–1858
5. Merlo M, Cannata A, Sinagra G. JCDilated Cardiomyopathy: A Paradigm of Revolution in Medicine. *lin Med*, 2020; 9 (11): 33–85
6. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association Circulation, 2016; 134 (23): 579–646
7. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*, 2013; 128 (15): 1623–1633
8. Klisiewicz A. Anatomia i czynność prawej komory w echokardiogramie. *Folia cardiologia*, 2001; 8 (supl B): 17–22
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015; 16 (3): 233–270
10. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010; 23 (7): 685–713
11. Kuczaj A, Basiak M, Gala A, i wsp. Rola obrazowania metodą rezonansu magnetycznego w kardiomiopatii rozstrzeniowej. *Kardiologia Polska*, 2010; 68.2
12. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremarich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing *J Cardiovasc Magn Reson*, 2020; 22 (1): 19

13. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002; 39 (2 Suppl. 1): 1-266
14. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2018; 137 (20): 578-622
15. Houard L, Benaets MB, de Meester de Ravenstein Ch, et al. Additional prognostic value of 2D right ventricular speckle - tracking strain for predictor of survival in heart failure and reduced ejection fraction. A comparative study with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019; 12 (12): 2373-2385
16. Iacoviello M, Citarelli G, Antoncetti V, et al. Right ventricular longitudinal strain measures independently predict chronic heart failure mortality. *Echocardiography*, 2016; 33 (7): 992-1000
17. Freja S, Piddello S, Bovolo V, et al. Prognostic incremental role of right ventricular function in acute decompensation of advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2016; 18 (5): 564-572.
18. Krzesiński P, Jankowska EA, Siebert J, et al. Effects of an outpatient intervention comprising nurse-led non-invasive assessments, telemedicine support and remote cardiologists' decisions in patients with heart failure (AMULET study): a randomised controlled trial. *Eur J Heart Fail*, 2022; 24 (3): 565-577
19. Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial *Eur J Heart Fail*, 2016; 18 (10): 1228-1234
20. Juillere Y, Barbier G, Feldmann L, et al. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 1997; 18 (2): 276-80
21. La Vecchia L, Zanolli L, Varotto L, et al. Reduced right ventricular ejection fraction as a marker for idiopathic dilated cardiomyopathy compared with ischemic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, 2001; 142 (1): 181-189
22. Venner C, Selton-Suty Ch, Huttin O, et al. Right ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Prognostic value and predictive factors. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016; 109 (4): 231-241
23. Kawata T, Daimon M, Kimura K, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular function in routine practice: Which parameters are useful to predict one-year outcome in advanced heart failure patients with dilated cardiomyopathy? *J Cardiol*, 2017; 70: 316-322
24. Ishiwata J, Daimon M, Nakanishi K, et al. Combined evaluation of right ventricular function using echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy *ESC Heart Fail*. 2021; 8(5): 3947-3956
25. Lewis JF, Webber JD, Sutton LL, et al. Discordance in degree of right and left ventricular dilation in patients with dilated cardiomyopathy: recognition and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21 (3): 649-654
26. La Vecchia L, Paccanaro M, Bonanno C, et al. Left ventricular versus biventricular dysfunction in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1999; 83 (1): 120-122
27. Zairi I, Mzoughi K, Jabeur M, et al. Right ventricular systolic echocardiographic parameters in dilated cardiomyopathy and prognosis. *Tunis Med*, 2017; 95 (2): 87-91
28. Seo J, Jung IH, Park JH, et al. The prognostic value of 2D strain in assessment of the right ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2019; 20 (9): 1043-1050
29. Merlo M, Gobbo M, Stolfo D, et al. The prognostic impact of the evolution of RV function in idiopathic DCM *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2016; (9): 1034-1042
30. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*, 2019; 21,(6): 715-731
31. Li X, Chen C, Gan F, Wang Y, et al. Plasma NT pro -BNP, hs -CRP and big - ET levels at admission as prognostic markers of survival in hospitalized patients with dilated cardiomyopathy: a single - center cohort study *BMC Cardiovasc Disord*, 2014; 11: 14-67



WYZWANIA I ZAGROŻENIA DLA WHO JAKO PIASTUNA BEZPIECZEŃSTWA ZDROWOTNEGO WSPÓLNOTY MIĘDZYNARODOWEJ

Challenges and threats for WHO as the guardian of
health security of the international community



Wawrzyniec Kowalski

Instytut Bezpieczeństwa i Obronności, Wojskowa Akademia Techniczna, Polska

Streszczenie:

Celem pracy jest udzielenie odpowiedzi na pytanie, czy w obecnym porządku prawnym i w obecnych uwarunkowaniach międzynarodowych możliwe jest uczynienie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) bardziej efektywną w sferze zwalczania globalnych zagrożeń? Za takim określeniem problemu badawczego przemawia wielokrotnie obecna w doktrynie krytyka tej organizacji. Zrozumienie owej krytyki i podstaw prawnych pomoże zdefiniować czynniki osłabiające skuteczność zarządzania bezpieczeństwem zdrowotnym na szczeblu ponadnarodowym oraz dostarczy informacji o możliwych rozwiązaniach.

Autor koncentruje się na analizie stanowiska przedstawicieli doktryny, zwłaszcza w zakresie prawa międzynarodowego oraz nauk o bezpieczeństwie. Nie bez znaczenia będzie również egzegeza aktów normatywnych, w szczególności Konstytucji Światowej Organizacji Zdrowia oraz krytyczna analiza dotychczasowych publikacji przedmiotowych.

Wykazano, że środek ciężkości problemu efektywności działań WHO w okresie pandemii COVID-19 przesunął się od wyzwań medycznych do wyzwań prawnych i kwestii politycznych. Wskazano, że skuteczność międzynarodowych regulacji i procedur bezpieczeństwa, w tym zdrowotnego, wynikająca z przyjętych konwencji międzynarodowych stanowi wprost pochodną stopnia, w jakim władze państw członkowskich Organizacji Narodów Zjednoczonych skłonne są przekazać zarówno samej ONZ, jak i jej wyspecjalizowanym organizacjom kompetencje do działania. W wybranych przypadkach partykularne interesy i etatystyczne ujmowanie bezpieczeństwa przeważyły nad odpowiedzialnością za bezpieczeństwo zdrowotne w wymiarze globalnym.

Abstract:

The aim of the work is to answer the question whether in the current legal order and in the current international conditions it is possible to make the World Health Organization more effective in the sphere of combating global threats? Criticism of this organization, present in the doctrine, speaks in favor of such a definition of the research problem. Understanding these criticisms, as well as the legal basis, will help to define the factors that undermine the effectiveness of health security management at the supranational level, as well as inform about possible solutions.

The author focuses on the analysis of the position of representatives of the doctrine - especially in the field of international law and security sciences. In addition, an exegesis of normative acts is carried out, in particular Constitution of the World Health Organization, and a critical analysis of previous publications on the subject.

Conclusions

It has been shown that the center of gravity of the WHO effectiveness during the COVID-19 pandemic shifts from medical challenges to legal challenges and political issues. It was pointed out that the effectiveness of international security regulations and procedures, including health security, resulting from the adopted international conventions, is a direct consequence of the extent to which the authorities of the United Nations Member States are willing to transfer the competences to act both to the UN itself and its specialized organizations. In selected cases, particular interests and an etatist approach to security prevailed over the responsibility for health security in the global dimension.

Słowa kluczowe: WHO, bezpieczeństwo zdrowotne, ONZ, COVID-19, pandemia.

Keywords: WHO, health security, UN, COVID-19, pandemic.

DOI 10.53301/lw/162957

Praca wpłynęła do Redakcji: 02.03.2023

Zaakceptowano do druku: 03.04.2023

Autor do korespondencji:

Wawrzyniec Kowalski

Instytut Bezpieczeństwa i Obronności, Wojskowa Akademia Techniczna im. Jarosława Dąbrowskiego, ul. gen. Sylwestra Kaliskiego 2, 00-908 Warszawa 46, Polska

e-mail: wawrzyniec.kowalski@wat.edu.pl

Wstęp

W marcu 2023 roku miną trzy lata od wybuchu pandemii wywołanej przez koronawirusa SARS-CoV-2. Podczas jej trwania według oficjalnych danych udostępnionych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) zmarło 6 850 594 ludzi (dane 21.02.2022), zachorowało zaś łącznie 757 264 511 ludzi [1]. Pandemia stała się swoistą cezurą oddzielającą czas i wydarzenia „przed” i „po” jej wybuchu. Problematyce oddziaływania COVID-19 na niemal wszelkie sfery naszego życia poświęcono imponującą liczbę prac naukowych, w których poddano analizie skutki jej oddziaływania na wszelkie obszary bezpieczeństwa zarówno kolektywnego, jak i indywidualnego. Badacze odnoszą się do wywołanych przez nią implikacji m.in. na płaszczyźnie socjologicznej, ekonomicznej, prawnej czy psychologicznej. Dawid W. Steward akcentuje, że „Pandemia COVID-19 to zjawisko pokoleniowe” [2]. Z kolei Lauren J. Beesley i inni autorzy wskazują, że „trwająca pandemia nowego koronawirusa [...] i związany z nią kryzys gospodarczy wpłynęły na każdy zakątek ziemi, popychając miliony ludzi w ubóstwo, zakłócając rządy i prowadząc do niestabilności społeczno-ekonomicznej na całym świecie” [3]. W końcu, pandemia wywołana wirusem SARS-CoV-2 stała się także swoistym probierzem, mającym umożliwić dokonanie oceny zarówno skuteczności zarządzania bezpieczeństwem zdrowotnym, jak i efektywności Światowej Organizacji Zdrowia w działaniach podejmowanych na jego rzecz.

Kolejną cezurą, która nie pozostała bez wpływu na skuteczność zadań realizowanych przez Światową Organizację Zdrowia i trwale przemodelowała istniejące dotychczas realia bezpieczeństwa międzynarodowego jest data 24 lutego 2022 r., czyli dzień ataku Rosji na Ukrainę. Bezprawna i nieuzasadniona agresja na Ukrainę przyczyniła się do uwypuklenia niedoskonałości Organizacji Narodów Zjednoczonych – najważniejszej na świecie organizacji bezpieczeństwa kolektywnego. Odnosząc się do wspomnianego już postrzegania Organizacji Narodów Zjednoczonych jako systemu bezpieczeństwa kolektywnego, poczynić trzeba zastrzeżenie, że w ujęciu doktrynalnym zwykło się pod pojęciem bezpieczeństwa zbiorowego (*collective security*) ujmować „stan, który zasadza się na idei wyrzeczenia przez członków danego systemu bezpieczeństwa – czy to narodów zjednoczonych, czy też jakiegoś ugrupowania regionalnego – użycia siły wobec siebie oraz na ich zobowiązaniu się do przyjscia z pomocą każdemu z członków zaatakowanemu przez agresora, który naruszył ten system” [4]. Z kolei, jak akcentuje Bobacar Sidi Diallo, bezpieczeństwo zbiorowe „[...] odnosi się do wspólnych działań państw w czasie pokoju w celu utrzymania trwałego pokoju i zapewnienia wzajemnej obrony” [5].

Niechlubnym symbolem powyższych niedoskonałości ONZ są m.in. wyniki głosowania w Radzie Bezpieczeństwa z 30 października 2022 roku nad projektem rezolucji potępiającej Federację Rosyjską za próbę inkorporacji czterech ukraińskich obwodów w oparciu o bezprawne referendum. Wówczas Rosja, jako stały członek Rady, zawetowała ten projekt, podczas gdy czterech członków tego kluczowego organu, tj. Chiny, Indie, Brazylia i Gabon, wstrzymały się od głosu (sic!) [6]. Z drugiej zaś strony wyraźnie dostrzec można, że system bezpieczeństwa Narodów Zjednoczonych nie uległ jednak całkowitej atrofii, o czym świadczą wyniki głosowania z 13 października 2022 r. w Zgromadzeniu Ogólnym ONZ w sprawie przyjęcia rezolucji potępiającej próbę aneksji przez Rosję części terytorium Ukrainy – aż 143 państwa potępiły postępowanie Rosji. Jakkolwiek rezolucje Zgromadzenia Ogólnego w przeciwieństwie do rezolucji Rady Bezpieczeństwa nie mają mocy wiążącej, to jednak wyrażają zauważalny trend świadczący o tym, że większość członków wspólnoty międzynarodowej nie akceptuje postępowania swoistej osi państw nieliberalnych skupionych wokół Rosji w Organizacji Narodów Zjednoczonych. Wspomniane wydarzenia jedynie pozornie wydają się niezwiązane z bezpieczeństwem zdrowotnym, bowiem skuteczność WHO jest po części pochodną stopnia współpracy państw w ramach Organizacji Narodów Zjednoczonych, zaś sama WHO jest organizacją wyspecjalizowaną ONZ.

Celem pracy jest udzielenie odpowiedzi na pytanie, czy w obecnym porządku prawnym i w obecnych uwarunkowaniach międzynarodowych możliwe jest uczynienie Światowej Organizacji Zdrowia bardziej efektywną w sferze zwalczania globalnych zagrożeń. Za takim określeniem problemu badawczego przemawia wielokrotnie obecna w doktrynie krytyka tej organizacji. Zrozumienie owej krytyki, jak i podstaw prawnych pomoże zdefiniować czynniki osłabiające skuteczność zarządzania bezpieczeństwem zdrowotnym na szczeblu ponadnarodowym, jak i dostarczyć informacji odnośnie do możliwych rozwiązań. Biorąc pod uwagę formułę artykułu, autor skoncentruje się na analizie stanowiska przedstawicieli doktryny, zwłaszcza w zakresie prawa międzynarodowego oraz nauk o bezpieczeństwie. Nie bez znaczenia będzie również egzegeza aktów normatywnych, w szczególności Konstytucji Światowej Organizacji Zdrowia oraz krytyczna analiza dotychczasowych publikacji przedmiotowych.

Szczególna rola WHO w systemie Organizacji Narodów Zjednoczonych

W systemie bezpieczeństwa kolektywnego, jakim jest Organizacja Narodów Zjednoczonych, szczególną rolę pełni jej organizacja wyspecjalizowana, jaką od 1948 r. jest Światowa Organizacja Zdrowia. Konstytucja Świato-

wej Organizacji Zdrowia otworzona do podpisu w 1946 r. wyznaczyła jej łącznie aż 22 funkcje, spośród których najważniejszą jest działanie „[...] jako władza kierownicza i koordynująca w dziedzinie międzynarodowej pracy w zakresie zdrowia” [7]. Badacze wyróżniali różne okresy reform, podczas których organizacja starała się dostosować do wyzwań współczesności. Przykładowo, zdaniem Charlesa Clifta, wyraźny jest w ostatnich latach proces „fragmentaryzacji” obszaru bezpieczeństwa zdrowotnego, który wynika z istnienia innych struktur również zajmujących się tym obszarem bezpieczeństwa, *vide* UNAIDS czy Unitaids. Warto zaznaczyć, że zdaniem tego badacza już w 2013 r. widoczne było, że dotychczasowe reformy „nie postawiły fundamentalnych pytań o miejsce WHO w systemie międzynarodowym” [8]. Sama organizacja jest, zgodnie z art. 3 jej Konstytucji, „otwarta dla wszystkich państw”. O jej szczególnym znaczeniu, a pośrednio istotności problematyki bezpieczeństwa zdrowotnego dla państw, świadczy fakt, że obecnie członkami WHO są aż 194 państwa (sic!) [9].

WHO funkcjonuje w oparciu o Konstytucję Światowej Organizacji Zdrowia z 1948 r. Nie można wszakże pominąć istotnej roli innych aktów normatywnych odgrywających kluczową rolę podczas profilaktyki, gotowości i reakcji pandemicznej, w szczególności zaś Międzynarodowych Przepisów Zdrowotnych z 1971 r., poddawanych później okresowym przeglądom. To właśnie w nich określono możliwość wystąpienia „zagrożenia zdrowia publicznego o znaczeniu międzynarodowym” (*Public Health Emergency of International Concern*), które zgodnie z Międzynarodowymi Przepisami Zdrowotnymi wymaga skoordynowanej reakcji międzynarodowej i stanowi zagrożenie dla zdrowia publicznego w innych państwach poprzez międzynarodowe rozprzestrzenianie się chorób. Jak wiadomo, istnienie takiego zagrożenia, związanego z występowaniem wirusa SARS-CoV-2, WHO ogłosiła 30 stycznia 2020 r. [10]. 11 marca 2020 r. ogłosiła zaś pandemię choroby zakaźnej COVID-19 [11].

Dokonując analizy postrzegania WHO i podejmowanych przez nią działań na arenie międzynarodowej przypomnieć należy w szczególności jakże widowiskową i obecną w mediach krytykę tej organizacji przeprowadzał poprzedni prezydent Stanów Zjednoczonych – Donald Trump. Wskazał on, że „Przez połowę stycznia [2020 r. – przyp. aut.] powtarzał [WHO – przyp. aut.]... ideę, że nie doszło do transmisji z człowieka na człowieka, pomimo... wyraźnych dowodów przeciwnych” [12]. Swoiste oskarżenia sformułowane przez Prezydenta Stanów Zjednoczonych pod adresem Światowej Organizacji Zdrowia zwerbalizowane zostały w słynnym liście Donalda Trumpa do dyrektora generalnego organizacji T. A. Ghebreyesusa, w którym poinformowano o zawieszeniu udziału USA w pracach WHO. Pośród wielu zarzutów zawarto tam m.in. ignorowanie wiarygodnych informacji dotyczących rozprzestrzeniania się wirusa w prowincji Wuhan, nie przeprowadzenie weryfikacji danych sprzecznych z oficjalnym stanowiskiem rządu Chin, brak nacisku ze strony WHO na chińskie władze w zakresie przyjęcia międzynarodowego zespołu badaczy czy też udzielanie niedokładnych oraz mylących informacji [13]. Zastrzeżenia pod adresem WHO artykułowali również członkowie ówczesnego rządu Japonii, podkreślając konieczność „przeprowadzenia uczciwej, niezależnej i kompleksowej

weryfikacji” działań organizacji na rzecz przeciwdziałania pandemii koronawirusa [14]. Japoński wicepremier Taro Aso sugerował nawet zmianę nazwy organizacji na „*Chinese Health Organization*” [15].

Przytoczone przypadki krytyki WHO to jedynie przykłady egemplifikujące szerokie spektrum zarzutów stawianych tej organizacji, których wspólnym mianownikiem były najczęściej: opóźniona reakcja na zagrożenie wywołane SARS-CoV-2, brak możliwości wysyłania ekspertów bez zgody danego państwa, wadliwy system ostrzegania czy też każdorazowa konieczność potwierdzania z odpowiednim rządem informacji o ognisku choroby uzyskanej ze źródła niepaństwowego [16]. Organizacji zarzucano również bezkrytyczne powtarzanie informacji uzyskanych od chińskich władz [16]. O istocie problemu świadczy fakt, że w maju 2020 r. ponad 100 państw zgodziło się co do konieczności niezależnego zbadania, czy WHO podjęła właściwe kroki względem zagrożenia pandemicznego [17]. Spośród badaczy m.in. Elizabeth Good w swojej analizie zarzuca organizacji zbyt późne ogłoszenie stanu zagrożenia zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym (PHEIC) i niedostateczne wsparcie dla petryfikacji współpracy pomiędzy państwami. Ponadto w kontaktach z rządem Chińskiej Republiki Ludowej dominować miało podejście bazujące na dążeniu do utrzymywania z Pekinem życzliwych relacji za wszelką cenę, czego przejawem miało być kierowanie pod adresem Chin nadmiernych i niezasłużonych pochwał za stan faktycznej współpracy. E. Good wskazuje, że „[...] niezachwiane poparcie Komisji Zdrowia Chińskiej Republiki Ludowej zaniepokoiło znaczną część Zachodu, potencjalnie poświęcając w rezultacie globalną współpracę” [18].

Jednocześnie trzeba dostrzec, że organizacji przyszło działać w otoczeniu medialnym nasyconym fałszywymi informacjami i teoriami spiskowymi. Michael A. Peters, Stephanie Hollings i inni badacze wprost wskazują znaczenie polityzacji wirusa przez ówczesnego prezydenta Stanów Zjednoczonych, dodając, że „ta celowa dezinformacja wyrządziła nieobliczalne szkody i znalazła źródło w innym głównym źródle – nacjonalistycznym populistycznym i skrajnie prawicowym upieraniu się przy indywidualnych wolnościach lub prawach, wywołując debatę konstytucyjną właśnie wtedy, gdy Stany Zjednoczone i świat wymagały międzynarodowego, kolektywnego podejścia do zarządzania społeczeństwem zdrowie świata” [19].

W tym miejscu chciałoby się rzec *nihil novi sub sole*, bowiem już w 2015 r. WHO była krytykowana za nie dość stanowcze działania związane z wystąpieniem epidemii wirusa Ebola. Wskazywano nawet na wystąpienie „kryzysu zaufania” wobec organizacji [20]. Ówczesna dyrektorka WHO Margaret Chan była krytykowana za to, że kierowana przez nią organizacja zapewniała, iż epidemia jest pod kontrolą, podczas gdy pozarządowa organizacja *Doctors Without Borders* ostrzegała o zagrożeniu. Niezależni eksperci zarzucali wówczas Światowej Organizacji Zdrowia, że „nie posiada obecnie zdolności ani kultury organizacyjnej, aby zapewnić pełną reakcję na sytuację kryzysową w zakresie zdrowia publicznego” [21]. Nie brakowało również ekspertów twierdzących, że epidemia Eboli „[...] ilustruje słabość instytucjonalną organizacji, a także niewywiązywanie się przez państwa ze swoich zobowią-

za” [22]. W piśmiennictwie dostrzec można stanowiska, których autorzy analizują reakcję Światowej Organizacji Zdrowia na zagrożenie pandemiczne jako wypadkową relacji pomiędzy obszarem nauki a polityką. Zdaniem Łukasza Gruszczyńskiego i Margherity Melillo krytyka organizacji powinna zostać złagodzona. „Z punktu widzenia członków WHO wszelkie niedociągnięcia, a nawet błędy w pracy WHO [...] nie powinny być zatem postrzegane jako porażka organizacji czy swego rodzaju atrofia, ale raczej jako część normalnego procesu kształtowania polityki w sytuacji nadzwyczajnej” [23].

Trzeba zastrzec, że opisywane zdarzenia, w szczególności zaś dostrzegalna krytyka Organizacji Narodów Zjednoczonych oraz jej organizacji wyspecjalizowanej, jaką jest Światowa Organizacja Zdrowia, wpisują się w wieloaspektowy proces postępującej deterioracji systemu bezpieczeństwa kolektywnego, który bazuje na Organizacji Narodów Zjednoczonych. Niespotykana od czasów tzw. Zimnej Wojny polaryzacja ONZ, wspomniane linie podziału jakże zauważalne zarówno w obrębie Rady Bezpieczeństwa, Zgromadzenia Ogólnego ONZ czy też w poszczególnych organach Organizacji Narodów Zjednoczonych – wszystko to świadczy o coraz bardziej widocznej konieczności podjęcia reform systemu decyzyjnego w Radzie Bezpieczeństwa, jak i samej Karty Narodów Zjednoczonych. Swoista zmiana jakościowa zaczyna stawać się faktem. W tym miejscu uwypuklić należy m.in. zawieszenie Rosji w prawach członka Rady Praw Człowieka [24].

Wskazane problemy dotyczące skuteczności działań organów Światowej Organizacji Zdrowia w rzeczywistości stanowią po części echa problemów samej organizacji założycielskiej, jaką dla WHO stanowi ONZ. To Organizacja Narodów Zjednoczonych zwołała już w 1946 r. Międzynarodową Konferencję Zdrowia, podczas której aż 61 państw dokonało ratyfikacji Konwencji WHO. Problemy ONZ nie pozostają bez wpływu na działającą przecież w jej cieniu organizację wyspecjalizowaną. Wojciech Stankiewicz, ukazując realia funkcjonowania największej i najważniejszej organizacji bezpieczeństwa kolektywnego na świecie, akcentuje, że „[...] ONZ nie działa samodzielnie, jest uzależniony od woli państw, którym nie może narzucić swojego punktu widzenia. [...] Problemy pojawiające się na świecie: nacjonalizmy, konflikty między państwami i ideologiami, są problemami ONZ. [...] ONZ zakłada współpracę między państwami, które wzajemnie sobie nie ufają i miały różne interesy. Częste wykorzystywanie prawa weta i brak niezależności od sił militarnych państw członkowskich sprawiły, że ONZ nie mógł realizować statutowych celów. Po zakończeniu zimnej wojny interes narodowy państw członkowskich nadal stoi na pierwszym miejscu” [25].

Aktualne są słowa cytowanego wcześniej Davida Stewarda, który podkreśla, że „Pandemia COVID-19 pokazała również, że polityka nie jest ustalana na jednym poziomie – odbywa się na wielu poziomach, począwszy od poszczególnych organizacji, przez samorząd lokalny, rząd stanowy, rząd federalny, aż po agencje międzynarodowe” [2]. Truizmem może wydać się stwierdzenie, że globalne wyzwanie, jakim była i wciąż pozostaje pandemia COVID-19, oddziałuje wielopłaszczyznowo na różne obszary bezpieczeństwa – poczynając od bezpieczeństwa jednostki, a kończąc na bezpieczeństwie całej

wspólnoty międzynarodowej, bezpieczeństwie ekonomicznym czy też żywnościowym [26]. Niektórzy badacze, tacy jak Edward Newman, słusznie zaznaczają, że skoro COVID-19 wywarł przemożny wpływ na kraje mające najbardziej rozbudowane zdolności instytucjonalne, to być może warto zakwestionować słuszność paradygmatu dotyczącego metody „konceptualizacji i praktyki bezpieczeństwa” [27].

Od deterioracji systemu bezpieczeństwa zdrowotnego do traktatu antypandemicznego

Należy zaznaczyć, że od chwili powstania WHO nawet w okresie występowania zagrożeń generowanych przez takie wirusy, jak SARS, EBOLA czy A/H1N1 ten piastun bezpieczeństwa zdrowotnego naszych czasów nie stał przed tak poważnym wyzwaniem. Za takim postrzeganiem wspomnianej kwestii przemawia nie tylko charakter tego zagrożenia medycznego, ale również niespotykana wcześniej skala mediatyzacji współczesnych społeczeństw. Być może należałoby zadać w tym miejscu istotne pytanie, czy i jakie są szanse w najbliższym czasie na zwiększenie efektywności Światowej Organizacji Zdrowia poprzez usprawnienie jej działań na linii WHO-państwo? Wydaje się, że na tak postawione pytanie udzielić można odpowiedzi negatywnej. Obecnie funkcjonujący globalny system bezpieczeństwa skupiony w ramach Organizacji Narodów Zjednoczonych przechodzi głęboki kryzys o charakterze strukturalnym. O fundamentalnym charakterze zagrożeń, jakie obecnie widzimy, świadczy częściowa atrofia systemu bezpieczeństwa, którego zwieńczeniem stanowi Rada Bezpieczeństwa. Erozja prawa międzynarodowego, degeneracja systemu *international security law*, partykularna polityka państw wpływająca nawet na funkcjonowanie organizacji międzynarodowych pełniących rolę piastuna bezpieczeństwa zdrowotnego na świecie (sic!), czego przykład stanowiła decyzja Donalda Trumpa o zaprzestaniu uiszczania składki członkowskiej tej organizacji przez Stany Zjednoczone, to wyraziste i niepokojące przykłady świadczące o skali zagrożeń dla bezpieczeństwa zdrowotnego. Jednocześnie stanowią swoiste *memento*, że wartości tak szczególnej jak bezpieczeństwo zdrowotne wspólnoty międzynarodowej nie udało się oddzielić od wszechobecnej rywalizacji państw. Problemy samej Organizacji Narodów Zjednoczonych to po części problemy Światowej Organizacji Zdrowia. Jak pokazały doświadczenia pandemii COVID-19 - pomimo deklaracji - WHO nie stała się czynnikiem jednoczącym wspólnotę międzynarodową, a kolejną płaszczyzną ścierania się interesów mocarstw. Tym samym krytyka WHO częściowo ma również charakter polityczny.

Odnosząc się zarówno do wieloaspektowego zagrożenia bezpieczeństwa, jakie wygenerowała pandemia oraz odmiennego postrzegania przez rządy poszczególnych państw środków i sposobów postępowania mających zapewnić budowanie systemowej odporności na COVID-19, podkreślić trzeba, że istota wyzwań nie może być w prosty sposób sprowadzona jedynie do bezpieczeństwa w wymiarze medycznym czy stanowiącego przedmiot szczególnego zainteresowania społeczeństw swojego wyścigu mającego zakończyć się opracowaniem skutecznej szczepionki. Działania mające ograniczyć pandemię zarówno na płaszczyźnie krajowej, jak i mię-

dzynarodowej, to nie tylko starania o wymiarze medycznym zorientowane na zagwarantowanie bezpieczeństwa zdrowotnego. To również, a być może przede wszystkim, sfera współpracy i rywalizacji na płaszczyźnie politycznej. Oczywiście nie można wspomnianego zjawiska określić jako nowego czynnika rzutującego na realizację przez WHO zadań przypisanych jej na mocy Konstytucji tej organizacji. Jednakże pandemia zdynamizowała ten proces i uczyniła go wyrazistym. Ponadto bezpieczeństwo zdrowotne postrzegać należy w kontekście szerszym, wręcz globalnym – jako system stosunków międzynarodowych bazujących na współpracy i rywalizacji, połączony na skalę, której dotychczas większość ludzi sobie nie uświadamiała. Odmienne systemy polityczne to także odmienne postrzeganie przez rządy środków zaradczych, które w zależności od stopnia demokratyzacji oraz przestrzegania zasady *rule of law* mogą być uznane za dozwolone albo niezgodne z prawem krajowym i niekonstytucyjne.

Zasadne wydaje się więc pytanie, czy wybrani członkowie wspólnoty międzynarodowej, krytykując nie dość stanowczą postawę WHO wobec narastającej pandemii COVID-19, nie oczekiwali zbyt dużo od tej organizacji? Zestawienie kompetencji stypizowanych w treści Konstytucji WHO z roku 1948, mającej już 75 lat (sic!), zwłaszcza zaś powierzenie tej organizacji roli piastuna bezpieczeństwa zdrowotnego na szczeblu globalnym *vide* działanie jako „władza kierownicza i koordynująca” z obecnymi wyzwaniami, przed którymi stoi ONZ, uprawnia do sformułowania wniosku, że nie tyle problemy i krytyka dotyczą – przynajmniej nie w pełni – WHO, ale istoty stosunków międzynarodowych i realiów współczesnego bezpieczeństwa narodowego. Trzeba spostrzec, że obecnie mamy do czynienia ze zinstytucjonalizowanym kryzysem ładu międzynarodowego oraz, jak wskazuje Mary Elise Sarotte, „nową zimną wojną” [28].

Wydaje się, że postępująca współcześnie deterioracja systemu gwarancyjnego ONZ i coraz bardziej dostrzegalna polaryzacja obecnej areny międzynarodowej na grupę krajów demokratycznych oraz ich przeciwieństwo w postaci państw nieliberalnych, utrudni w najbliższych latach wdrożenie nowych reform strukturalnych WHO. Niemniej, nie można odmówić WHO, a pośrednio jej członkom, działań legislacyjnych mających umożliwić ustanowienie aktu prawnego, który zapewniłby większą skuteczność w zakresie podejmowania zbiorowych wysiłków na rzecz przeciwdziałania kryzysom zdrowotnym. Dostrzega się bowiem znaczenie ewaluacji działań podejmowanych w celu ograniczenia i przeciwdziałania COVID-19. Konstytucja WHO *expressis verbis* wyposaża organizację w kompetencje szersze niż tylko proponowanie „konwencji, układów i przepisów” *vide* art. 2 lit. k [7]. Nie należy zapominać o treści art. 19 i 21 Konstytucji Światowej Organizacji Zdrowia przyznających *quasi* ustawodawcze kompetencje Światowemu Zgromadzeniu Zdrowia, te zaś stanowią istotny przyczynek do wypracowania normatywnych podstaw przeciwdziałania zagrożeniom pandemicznym.

W listopadzie 2020 r. przewodniczący Rady Europejskiej Charles Michel zaproponował opracowanie i otwarcie do podpisu międzynarodowego traktatu antypandemicznego. Konieczność przyjęcia takiej międzynarodowej umowy rekomendowali również członkowie Niezależne-

go Panelu ds. Gotowości i Reagowania na Pandemię (*The Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response*) [29]. Gremium to dokonać miało niezależnej ewaluacji działań WHO w czasie pandemii. Z kolei w maju 2020 r. w ramach prac 73. sesji Światowego Zgromadzenia Zdrowia przyjęto rezolucję WHA73.1, na mocy której powołano Niezależny Panel ds. Gotowości i Reagowania Pandemicznego. Efekt jego prac został przedstawiony podczas kolejnej 74. sesji. Wśród kluczowych rekomendacji znalazły się m.in. propozycja ustanowienia Globalnej Rady ds. Zagrożeń Zdrowia wysokiego szczebla, na czele której stanąć powinni szefowie państw i rządów oraz istotna w świetle rozważań o efektywności WHO koncepcja przyjęcia Ramowej Konwencji Pandemicznej w ciągu kolejnego półrocza. Dla komplementarności rozważań wspomnieć należy również o interesującej koncepcji „[...] ustanowienia nowego globalnego systemu nadzoru, opartego na pełnej przejrzystości dla wszystkich stron, z wykorzystaniem narzędzi cyfrowych” [30]. Abstrahując już od faktycznej możliwości realizacji ostatniego z wymienionych postulatów, werbalizacja zaleceń Niezależnego Panelu ds. Gotowości i Reagowania Pandemicznego wybrzmiała w ramach prac drugiej Sesji Specjalnej Światowego Zgromadzenia Zdrowia, podczas której 1 grudnia 2021 r. przyjęto dokument „*The World Together: Establishment of an intergovernmental negotiating body to strengthen pandemic prevention, preparedness and response*” [11]. Zgromadzenie zdecydowało o konieczności utworzenia „zespołu negocjacyjnego otwartego dla wszystkich państw członkowskich i członków stowarzyszonych [...] w celu opracowania i wynegocjowania konwencji WHO, umowy lub innego międzynarodowego instrumentu dotyczącego zapobiegania pandemii, gotowości na pandemię i odpowiedzi [...]” [11]. Należy docenić, że utworzenie gremium mającego opracować przyszłą konwencję pandemiczną przyjęte zostało jednogłośnie (sic!), co świadczy o doniosłości projektowanej umowy międzynarodowej. Planuje się, że projekt traktatu antypandemicznego powinien być gotowy w 2024 r. Jakkolwiek obecnie nie ma jeszcze projektu o charakterze kompleksowym – jest jedynie tzw. projekt roboczy (*working draft*) – to w opublikowanych przez *Intergovernmental Negotiating Body* (INB) wytycznych dostrzec można kilka prawidłowości: wzmocnienie roli WHO jako wiodącego organu odpowiedzialnego za koordynację kwestii zdrowotnych na szczeblu ponadnarodowym, dążenie do ustanowienia większej liczby poziomów alarmowych pełniej oddających stopień zagrożenia zdrowotnego, co *expressis verbis* przełożyć się ma na szybsze ostrzeganie oraz nałożenie na państwa-strony przyszłej konwencji obowiązku „ułatwienia WHO szybkiego dostępu do obszarów ogniska podlegających jurysdykcji lub kontroli” [31]. Z raportów opracowanych przez INB wynika, że planowany traktat umożliwi konceptualizację wyrażanych wcześniej przez rządy państw i ekspertów postulatów dotyczących naprawy dostrzeżonych nieprawidłowości w działaniach Światowej Organizacji Zdrowia.

O ile z zadowoleniem należy przyjąć podjęcie prac nad bezwątpienia potrzebną konwencją, to zwrócić trzeba uwagę na kilka istotnych kwestii. Po pierwsze, samo zakończenie prac nad projektem traktatu antypandemicznego przez specjalne gremium to *de iure* i *de facto* jedynie sfinalizowanie pierwszego etapu prac. Jak wiadomo, traktat zostanie następnie otworzony do podpisu, później zaś poddawany

będzie ratyfikacji przez kolejne państwa. Realizacja wskazanych przez ekspertów INB postulatów i wytycznych związana jest z koniecznością przeprowadzenia stosownych zmian nie tylko na poziomie prawa międzynarodowego, ale i krajowego poszczególnych sygnatariuszy. Przypomnieć trzeba, że już w 1998 r. David Fidler wskazywał, że WHO powinna „objąć przywództwo w budowaniu zdolności prawnych na obu tych poziomach prawa” [32]. Po drugie, z niepokojem ale i uwagą należy odnotować występowanie poglądów wskazujących, że mnogość problemów i wyzwań, na które przyszedł traktat ma się stać cudownym remedium spowoduje, że w rzeczywistości uzyskanie konsensusu pomiędzy państwami stanie się niemożliwe. W doktrynie Clare Wenham, Mark Eccleston-Turner oraz Maïke Voss twierdzą, że „[...] treść obecnie proponowanego traktatu pandemicznego jest w swej istocie projektem globalistycznym, mającym na celu poprawę zdrowia dla wszystkich, umożliwienie równości w przygotowaniu i reagowaniu na przyszłe pandemie oraz potwierdzając w swej istocie uniwersalność ludzkiej populacji. [...] Obrona solidarności i równości wymaga od państw odejścia od kształtowania polityki skoncentrowanej na państwie i skupienia się na sprawach globalnych, czego państwa do tej pory nie były w stanie lub nie chciały zrobić w globalnym zarządzaniu zdrowiem, nawet podczas pandemii COVID-19” [33]. W końcu, zasadne jest wyrażenie wątpliwości o charakterze prakseologicznym, tj. czy wypracowanie tak istotnej dla bezpieczeństwa zdrowotnego umowy międzynarodowej może zostać osiągnięte w tak krótkim czasie i to podczas wciąż trwającej pandemii.

Podsumowanie

Jakkolwiek jeszcze długo traktat antypandemiczny nie wejdzie w życie, to uzasadnione jest w tym miejscu zadanie kluczowego pytania: czy nowa umowa międzynarodowa usprawni procedury działania WHO i sprawi, że współpraca państw będzie bardziej elastyczna? Na chwilę obecną na tak sformułowane pytanie odpowiedzieć można dwójako. W wymiarze formalnym – na pewno tak. Wejście w życie kazuistycznych rozwiązań odnoszących się do różnych obszarów zapobiegania, zwalczania czy też współpracy państw w pracach nad różnymi formami środków zaradczych i szczepionek, bez wątpienia tą współpracę ułatwi. Z kolei w wymiarze praktycznym optymizm powinien być tonowany, bowiem stopień współpracy państw stanowi pochodną umiejętności wzniesienia się ponad partykularyzmy.

Podsumowując, środek ciężkości omawianego problemu przesuwają się od wyzwań medycznych do wyzwań prawnych i kwestii politycznych. Nie wolno bowiem zapominać o fakcie, który może wydać się trywialny, ale celnie obrazuje zależność pomiędzy wolą państw i ich partykularnymi interesami, a efektywnością działań WHO. Skuteczność międzynarodowych regulacji i procedur bezpieczeństwa (w tym zdrowotnego) wynikająca z przyjętych konwencji międzynarodowych stanowi wprost pochodną stopnia, w jakim władze państw członkowskich Organizacji Narodów Zjednoczonych skłonne są przekazać zarówno samej ONZ, jak i jej wyspecjalizowanym organizacjom kompetencje do działania. Jakkolwiek truizmem może wydać się stwierdzenie, że w przypadku zagrożeń pandemicznych szybkość reakcji ma kluczowe znaczenie, to pamiętać należy swoistą lekcję, jaką przyniosło postę-

powanie wybranych państw w zakresie informowania o faktycznych skutkach wywołanych przez SARS-CoV-2. W wybranych przypadkach partykularne interesy i etastyczne ujmowanie bezpieczeństwa przeważały nad odpowiedzialnością za bezpieczeństwo zdrowotne w wymiarze globalnym.

Piśmiennictwo

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, <https://covid19.who.int/>
2. Steward D. W. Uncertainty and Risk Are Multidimensional: Lessons from the COVID-19 Pandemic. *Journal of Public Policy & Marketing*, 2021; 40 (1): 97-98
3. Beesley LJ, Pateli P, Kaufeld K, et. al. Multi-dimensional resilience: A quantitative exploration of disease outcomes and economic, political, and social resilience to the COVID-19 pandemic in six countries. *PLOS ONE*, 2023; 18 (1): 1
4. Słownik terminów z zakresu bezpieczeństwa narodowego. Warszawa 2008, wyd. 6
5. Sidi Diallo B, Bezpieczeństwo zbiorowe a suwerenność państw. *Ruch prawniczy, ekonomiczny i socjologiczny*, 2013; 75 (4): 37
6. Security Council - Veto List, 22.12.2022 https://www.un.org/depts/dhl/resguide/scact_veto_table_en.htm
7. Konstytucja Światowej Organizacji Zdrowia. Porozumienie zawarte przez Rządy reprezentowane na Międzynarodowej Konferencji Zdrowia i Protokół dotyczący Międzynarodowego Urzędu Higieny Publicznej, podpisane w Nowym Jorku dnia 22 lipca 1946 r., Dz. U. 1948 nr 61 poz. 477
8. Clift Ch, The Role of the World Health Organization in the International System, Chatham House, WORKING GROUP ON GOVERNANCE, 2013, 1: 51
9. Countries, <https://www.who.int/countries>
10. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV), [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
11. The World Together: Establishment of an intergovernmental negotiating body to strengthen pandemic prevention, preparedness and response, [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHASSA2/SSA2\(5\)-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHASSA2/SSA2(5)-en.pdf)
12. Coronavirus: What are President Trump's charges against the WHO?, <https://www.bbc.com/news/world-us-canada-52294623>
13. <https://twitter.com/realDonaldTrump/status/1262577580718395393>
14. Japan joins calls for probe into WHO's coronavirus response, <https://www.japantimes.co.jp/news/2020/05/16/national/japan-investigation-who-coronavirus-response-china/>
15. Hathaway AO, Alasdair PR., COVID-19 and International Law Series: Reforming the World Health Organization, <https://www.justsecurity.org/73793/covid-19-and-international-law-series-reforming-the-world-health-organization/>
16. Feldwisch-Drentrup H., How WHO Became China's Coronavirus Accomplice, <https://foreignpolicy.com/2020/04/02/china-coronavirus-who-health-soft-power/>
17. Coronavirus: World Health Organization members agree response probe, <https://www.bbc.com/news/world-52726017>

18. Good E, The World Health Organization and the Response to the COVID-19 Pandemic: How the WHO failed and why it doesn't matter, Northwestern University, 2021, 7
19. Peters MA, Hollings S, Green B, Ogunniran M.O. The WHO, the global governance of health and pandemic politics. *Educational Philosophy and Theory*, 2022; 54 (6): 708
20. Kamradt-Scott A., What Went Wrong? The World Health Organization from Swine Flu to Ebola. In: Kruck A., Oppermann K., Spencer A., ed. *Political Mistakes and Policy Failures in International Relations*. London, 2018: 209
21. Kelland K., Experts call for immediate WHO reform after Ebola exposes failings, <https://www.reuters.com/article/health-ebola-who-idUKL8N0ZN27R20150707>
22. Gostin L., Sridhar D., Hougendobler D., The Normative Authority of the World Health Organization. *Public health*. 2015; 1 (10): 8
23. Gruszczyński Ł, Melillo M. The Uneasy Coexistence of Expertise and Politics in the World Health Organization. *International Organizations Law Review*, 2022; 1 (31): 30
24. UN General Assembly votes to suspend Russia from the Human Rights Council, 1.01.2022 <https://news.un.org/en/story/2022/04/1115782> [dostęp: 17.11.2022]
25. Stankiewicz W., Rola ONZ w utrzymaniu pokoju i bezpieczeństwa międzynarodowego na początku XXI wieku – ocena i oczekiwania. *Krakowskie Studia Międzynarodowe*, 2005; 3: 88-89
26. Impacts of COVID-19 on food security and nutrition: developing effective policy responses to address the hunger and malnutrition pandemic, <https://www.fao.org/3/cb6720en/cb6720en.pdf>
27. Newman E, Covid-19: A Human Security Analysis. *GLOBAL SOCIETY*, 2022; 36 (4): 445-446.
28. Sarotte ME. The Classic Cold War Conundrum Is Back, <https://foreignpolicy.com/2022/07/01/iron-curtain-russia-ukraine-cold-war/>
29. The Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response (IPPPR), COVID-19: Make it the Last Pandemic, https://theindependentpanel.org/wp-content/uploads/2021/05/COVID-19-Make-it-the-Last-Pandemic_final.pdf
30. Sirleaf EJ, Clark H. Report of the Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response: making COVID-19 the last pandemic. *The LANCET*, 2021; 398:102
31. Zero draft of the WHO CA+ for the consideration of the Intergovernmental Negotiating Body at its fourth meeting, A/INB/4/3, 1 February 2023, https://apps.who.int/gb/inb/pdf_files/inb4/A_INB4_3-en.pdf
32. Fidler D., The Future of the World Health Organization: What Role for International Law? *Vanderbilt Journal of Transnational Law*. 1998; 31(5): 1117
33. Wenham C., Eccleston-Turner M., Voss M., The futility of the pandemic treaty: caught between globalism and statism. *International Affairs*, 2022; 98 (3): 8



DE NOVO BIOPSY-NEGATIVE ALPORT SYNDROME: A NOVEL MUTATION VARIANT



Piotr Janicki¹, Adrianna Niksińska², Aleksandra Rymarz², Stanisław Niemczyk²

1. Specjalistyczna Przychodnia Lekarska dla Pracowników Wojska SPZOZ w Warszawie, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

Abstract:

Alport syndrome (AS) is an inherited disease caused by a mutation in type IV collagen genes, including the COL4A3 COL4A4 and COL4A5 genes. X-linked Alport syndrome associated with a mutation in COL4A5 gene is the most commonly observed type of AS. The clinical symptoms of AS include renal, hearing and vision impairments. The diagnosis is based on the manifestation of these symptoms and either specific kidney biopsy lesions or positive genetic tests. We present a case of a de novo biopsy negative Alport syndrome. The patient's diagnosis was delayed because the biopsy did not show specific findings for AS. Genetic tests (Next-Gen Sequencing, NGS) made it possible to establish the final correct diagnosis. A c.2441G>A variant of COL4A5 gene detected in probant has not been described in the literature yet. In the past years a significance of NGS in AS diagnosis has increased. The new pathogenic variants are still being reported including de novo mutations having an incidence rate of around 12%. Early diagnosis is crucial for the effective treatment of patients with AS.

Keywords: Alport syndrome, molecular pathology, whole exome sequencing, chronic renal insufficiency, genetic testing.

DOI 10.53301/lw/151670

Received: 2022-06-13

Accepted: 2022-06-28

Corresponding author:

Piotr Janicki
Specjalistyczna Przychodnia Lekarska dla Pracowników
Wojska SPZOZ w Warszawie,
ul. Hoża 62/49, 00-682 Warszawa,
e-mail: janickipiotrjan@gmail.com

Introduction

Alport syndrome (AS) is a hereditary disease in which collagen network defects in the basement membranes cause glomerular, cochlear and ocular abnormalities that manifest clinically as kidney failure, hearing and vision impairments [1]. It is described that Alport syndrome is most frequently associated with an X-linked transmission, with mutation being seen in the COL4A5 gene, while pathogenic mutations in COL4A3 and COL4A4 can cause Alport syndrome via an autosomal transmission with either a recessive or dominant inheritance [2]. The phenotype of AS has been observed to vary depending on the mutation, ranging from a nonprogressive disorder limited to the kidneys to a progressive one with multisystem involvement [3]. The most common renal symptom of AS is persistent haematuria, observed in all male patients. Other clinical features include proteinuria in early childhood, hearing loss in late childhood and renal failure before 40 years of age in 90% of males [4]. To diagnose AS a patient's suggestive clinical picture and either sufficient kidney biopsy findings or a positive genetic test are needed [5]. Sometimes, however, especially in early stages of AS the biopsy results are not specific, which can be misleading [4]. Before the widespread utilization of Next-Generation Sequencing (NGS), genetic tests were expen-

sive and inaccessible. We describe the case of a de novo, biopsy-negative Alport Syndrome with a novel mutation variant that was successfully diagnosed because of NGS.

Case report

A 39-year old man with a history of chronic kidney disease, microhaematuria, proteinuria and hearing impairment was admitted in 2018 to the nephrology clinic in order to modify his treatment. He underwent a kidney biopsy in 2006, in which focal segmental glomerulosclerosis was discovered, with no findings suggestive of AS. Long-term immunosuppressive therapy (cyclosporine and oral steroids) introduced after the biopsy resulted in clinical remission, however a relapse of proteinuria was observed. On admission the patient denied dysuria and fever, but reported swelling of the lower limbs. His cardiovascular parameters were stable, with a heart rate of 80 BPM and blood pressure of 145/90 mmHg. Laboratory studies showed elevated levels of creatinine (2,3 mg/dl) and urea (82 mg/dl), and the estimated glomerular filtration rate was 34 ml/min (using short MDRD formula). Urinalysis revealed proteinuria (100 mg/dl) and microhaematuria. In a 24-hour urine collection 3043 mg of protein was detected. Methyprednisolone pulse therapy, with three 500 mg intravenous doses administered every

3 months, was introduced and subsequently the patient was treated with oral steroids, with a starting dose of 30 mg Prednisone every two days. After 3 months the dose was adjusted to 20 mg every two days. Two months later the dose was decreased to 15 mg every two days, but after the next two months eventually changed to 15 mg daily. The patient was observed over the following months, his renal function parameters were stable with no significant deterioration and onset of new symptoms. In 2020, considering the patient's medical history and his symptoms, as well as the accessibility of genetic testing the decision about returning to the diagnostic process of Alport syndrome was made, despite a non-suggestive family history of kidney disease. The previous kidney biopsy did not show the findings characteristic for AS, so Whole Exome Sequencing (WES) of COL4A3-5 genes in the patient, his parents and his daughter was conducted. A ClinVar database, which includes the information about pathogenic variants of the COL4A5 gene was applied. The analysis exposed the presence of a c.2441G>A variant of COL4A5 gene in the proband, whereas his parents were shown to exhibit no such mutation. The absence of the c.2441G>A variant in COL4A5 gene in the patient's parents indicates de novo mutation. This mutation was also detected in the patient's daughter, who has recently developed haematuria. What is noteworthy, the c.2442G>A variant has not been described in literature, however the ClinVar database classifies it as possibly pathogenic – of unknown clinical significance.

Discussion

Renal biopsy findings suggestive of Alport syndrome have been described to vary in patients with different models of inheritance, with male X-linked AS and autosomal recessive AS cases often showing nephritis progression and lesions specific to AS, and female X-linked AS and autosomal dominant AS cases linked to electron microscopy findings, frequently limited to thinned glomerular basement membranes (GBM) [4]. AS-characteristic lesions found in fully-developed AS include irregular, focal alternation of thinning and thickening of the GBM with lamination and splitting of the lamina densa [6]. In a study from 2014, which described 7 families with genetically-confirmed Alport syndrome mistakenly diagnosed for hereditary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) after kidney biopsies, four families had biopsy findings not suggestive of AS, despite showing specific symptoms [7]. These families had mutations in the COL4A3 and COL4A4 genes, not COL4A5, yet had a similar diagnostic pathway to our patient - they were diagnosed with FSGS after an electron biopsy. That study also highlights the importance of NGS in evaluating renal phenotypes of AS. In the newest consensus regarding the diagnostic process of AS, molecular studies in the form of comprehensive parallel testing of COL4A3, COL4A4 and COL4A5 genes are suggested as the primary, most accurate option, while kidney biopsy is regarded as not necessary in causative cases, especially considering the risk of such a procedure [8]. There are two options for molecular genetic testing. The recommended approach includes using a multigene panel, which identifies genes most frequently associated with specific phenotype or focuses on the particular genes chosen for analysis [9]. A multigene panel is the most effective in finding the mutation responsible for the

disease. Sequence analysis and other non-sequencing-based tests are techniques used in a panel. The second option for finding the pathogenic variants in genes is comprehensive genomic testing using exome sequencing or genome sequencing. This method does not require to choose which genes are most likely to be the cause of the medical condition and is used commonly in individuals with atypical symptoms. A potentially pathogenic variant may be connected with the development of a particular disease, but proving this relation is not possible due to lack of data at the moment of its discovery. Confirming the link between a variant and the condition requires additional tests and scientific evidence – it cannot be said that further research will disprove the clinical significance of the finding. As of now, over 3,000 pathogenic variants of the COL4A3, COL4A4 and COL4A5 genes have been reported [10]. The general consensus in literature is that numerous mutations of aforementioned genes are still to be described and have their phenotype and clinical significance determined to ensure adequate introduction of treatment and assessment of prognosis [11]. The exact prevalence of pathogenic variants is unknown, however a recent population-based study using the data from the gnomAD cohort has shown a frequency of 1/2320 individuals with an incidence of a predicted pathogenic mutation in the COL4A5 gene, while 1/106 individuals had a heterozygous predicted pathogenic mutation in the COL4A3 or COL4A4 genes, and 1/88,866 subjects that had two heterozygous predicted pathogenic mutations [12]. The variant of our patient - the c.2441G>A variant of the COL4A5 gene - prior to his genetic test had not been described in literature, and was considered to be of unknown clinical significance, or potentially pathogenic. Since the patient's daughter exhibits symptoms of Alport syndrome, it is possible to presume that this variant is among the pathogenic ones. One study of 195 families with COL4A5 mutations described the incidence of de novo mutations in this gene as approximately 12% [13], so it is possible that even the cases with negative family history or biopsy, but exhibiting clinical symptoms of AS, should be assessed for de novo mutations. There are articles that demonstrate a need for widely accessible and cost-effective molecular diagnostic methods, since the significance of genetic testing in AS diagnosis has been increasing over the recent years [14]. New, emerging variants are being discovered [15] – confirming their relationship with pathogenicity and plausible clinical implications or phenotype variations are important to develop knowledge of this condition and its future management.

The current management of renal AS manifestations targets mainly the renin-angiotensin-aldosterone system, using ACE-inhibitors to slow down the progression of the disease, which are especially effective in delaying end-stage disease in males with X-linked AS, even if introduced before the onset of proteinuria [5], but novel treatment options are pursued as well [16]. With the recent FDA Complete Response Letter rejecting the New Drug Application for bardoxolone for AS treatment due to unsatisfactory performance [17] the USA registration process of one of the more promising AS drugs was effectively closed. Other emerging therapeutic options employ genetics and include nonsense read-through therapy and exon skipping therapy [4]. A podocyte-lineage cell genetic therapy using Clustered Regularly Interspaced

Short Palindromic Repeats (CRISPR) is being studied in pre-clinical models with COL4A3 and COL4A5 genes [18]. Genetic therapies are described to be the target of future therapeutic interventions and are a promising option whose importance can be greatly increased.

The advancements reached in availability and quality of genetic testing can improve the patient's chance of quick and accurate diagnosis, enabling introduction of adequate management in early stages of the disease, which has been shown to delay the onset of end-stage disease and improve prognosis [8, 19].

References

1. Savage J, Sheth S, Leys A, et al. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015 Apr 7; 10 (4): 703-9
2. Warady B, Agarwal R, Bangalore S, et al. Alport Syndrome Classification and Management. *Kidney Med*, 2020 Sep-Oct; 2 (5): 639-649
3. Kashtan CE. Alport syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis*, 2021; 77 (2): 272-279
4. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*, 2019; 23 (2) 158-168
5. Savage J, Gregory M, Gross O, et al. Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *JASN* March, 2013, 24 (3) 364-375
6. Alpers CE, Chang A.: The kidney in Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition. Elsevier, Philadelphia 2015: 924
7. Malone A, Phelan P, Hall G, et al. Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 2014 Dec; 86 (6): 1253-1259
8. Savage J, Storey H, Watson E, et al. Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria. *Eur J Hum Genet*, 2021 Aug; 29 (8): 1186-1197
9. Wallace SE, Bean LJH. Educational Materials – Genetic Testing: Current Approaches. 2017 Mar 14 [Updated 2020 Jun 18] In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]
10. Weber S, Strasser K, Rath S, et al. Identification of 47 novel mutations in patients with Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 2016 Jun; 31 (6): 941-55
11. Cerkauskaitė A, Savage J, Janonyte K, et al. Identification of 27 Novel Variants in Genes COL4A3, COL4A4 and COL4A5 in Lithuanian Families with Alport Syndrome. *Front Med (Lausanne)*, 2022; 9: 859521
12. Gibson J., Fieldhouse R., Chan M.M.Y, et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2021; 32: 2273-2290
13. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype- phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol*, 2000 Apr; 11 (4): 649-657
14. Anton-Martin P, Lopez CA, Ramiro-Leon S, et al. Alport Syndrome: De Novo Mutation in the COL4A5 Gene Converting Glycine 1205 to Valine. *Clin Med Insights Pediatr*, 2012 Jun 28; 6: 41-9
15. Wang S, Shao Y, Wang Y, Lu J, Shao L. Identification of Four Novel COL4A5 Variants and Detection of Splicing Abnormalities in Three Chinese X-Linked Alport Syndrome Families. *Front Genet*, 2022 Mar 17;13: 847777
16. Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2019 Aug 1; 34 (8): 1272-1279
17. FDA Denies Reata's New Drug Application for Bardoxolone. *FDA News*. March 1, 2022 - <https://www.fdanews.com/articles/206788-fda-denies-reatas-new-drug-application-for-bardoxolone?v=preview>
18. Daga S, Donati F, Capitani K, et al. New frontiers to cure Alport syndrome: COL4A3 and COL4A5 gene editing in podocyte-lineage cells. *Eur J Hum Genet*, 2020 Apr; 28 (4): 480-490
19. Fallerini C, Dosa L, Tita R, et al. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet*, 2014 Sep; 86 (3): 252-7



CEWKOWO-ŚRÓDMIAŻSZOWE ZAPALENIE NEREK – SERIA PRZYPADKÓW Z JEDNEGO OŚRODKA

Tubulointerstitial nephritis - a case report series
from one center



Zuzanna Krystyna Frankiewicz, Grzegorz Splocharski, Magdalena Mosakowska, Aleksandra Rymarz, Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

Streszczenie: Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (CŚZN) jest chorobą dotykającą osoby w szerokim przedziale wiekowym, od ludzi młodych bez chorób współistniejących po osoby starsze z licznymi obciążeniami chorobowymi. Ze względu na niespecyficzny przebieg i niejednokrotnie trudną do uchwycenia etiologię stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Celem pracy była analiza 3-letniej częstości CŚZN oraz ocena trudności diagnostycznych, sposobów i efektów leczenia na podstawie analizy hospitalizacji w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM. Zaprezentowano opisy 14 pacjentów ze zdiagnozowanym CŚZN. Przedstawiono objawy, sposoby leczenia i wyniki. Czterech chorych miało biopsję nerki. U trzech osób konieczne było czasowe prowadzenie leczenia nerkozastępczego. U ponad połowy chorych funkcja nerek nie powróciła do normy lub do stanu sprzed choroby.

Abstract: Tubulointerstitial nephritis (TIN) is a disease that affects a wide range of age groups – from young patients without comorbidities to elderly with multiple burdens of the disease. It is a diagnostic and therapeutic challenge due to its non-specific course and etiology that's often difficult to define. The aim of the study was to analyze the 3-year frequency of TIN and to assess the diagnostic difficulties, methods and effects of treatment based on the analysis of hospitalizations in the Department of Internal Medicine, Nephrology and Dialysis Military Institute of Medicine. The paper presents descriptions of fourteen patients diagnosed with TIN with their symptoms, treatments and results. Four patients had a kidney biopsy. Three patients needed temporary dialysis. In more than half of discussed patients kidney function has not returned to normal or to the values from before the onset of the disease.

Słowa kluczowe: ostre uszkodzenie nerek, przewlekła choroba nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, biopsja nerki, polekowe uszkodzenie nerek.

Keywords: acute kidney injury, chronic kidney disease, tubulointerstitial nephritis, renal biopsy, drug-induced kidney injury.

DOI 10.53301/lw/151859

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.06.2022

Zaakceptowano do druku: 04.07.2022

Autor do korespondencji:

Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii
i Dializoterapii, Warszawa

e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

Wstęp

Cewki i śródmiąższ stanowią razem ponad 95% masy nerek. Uzasadnia to potrzebę lepszego zrozumienia fizjologii i patologii tych części narządu. CŚZN jest pierwotnym uszkodzeniem cewek i miąższu, które prowadzi do upośledzenia funkcji nerek. Ostra postać CŚZN jest najczęściej wynikiem reakcji toksycznych, alergicznych lub infekcyjnych. Postacie przewlekłe tej choroby zwykle wiążą się z predyspozycją genetyczną, zaburzeniami metabolicznymi czy ekspozycją na toksyczne czynniki środowiskowe. Pierwotnie jako główną przyczynę CŚZN traktowano czynniki infekcyjne, jednak ostatnio dominującą rolę w etiologii CŚZN przypisuje się czynnikom immunologicznym indukowanym przez ksenobiotyki m.in. antybiotyki lub niesteroidowe leki przeciwzapalne [1].

Identyfikacja czynników etiologicznych CŚZN ma podstawowe znaczenie zarówno w leczeniu, jak i w zapobieganiu występowania tej choroby. Częstość CŚZN w materiale biopsyjnym jest zmienna i zależy przede wszystkim od wieku pacjentów, stosunku ostrego uszkodzenia nerek do przewlekłej choroby nerek w badanej populacji oraz przyjętej metodologii [2, 3, 4, 5].

Cele pracy

Ocena częstości występowania CŚZN oraz ocena trudności diagnostycznych, sposobów i efektów leczenia na podstawie analizy hospitalizacji w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii w Wojskowym Instytucie Medycznym przez okres 3 lat.

Metodologia

Poniżej przedstawiono przegląd 14 pacjentów z CŚZN diagnozowanych i leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii w latach 2020-2022. W tym okresie było 2902 hospitalizacji dotyczących 1613 chorych. Stanowi to 0,48% hospitalizacji i 0,87% chorych. Wyselekcjonowano ich z użyciem wyszukiwarki systemu AMMS (*Asseco Medical Management Solutions*), używając możliwości wyszukiwania według kodu ICD-10 rozpoznania. Wyszukano chorych, którzy wśród rozpoznań końcowych mieli co najmniej jedno z zakresu N10-12. Uzyskano 16 wyników, z których odrzucono 2 z błędnie przypisanym kodem ICD-10 (walidacji dokonano na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej). W dokumentacji sprawdzono następujące dane: możliwy czynnik wywołujący, dane kliniczne i demograficzne, parametry funkcji nerek wyjściowe i przy wypisie z Kliniki oraz przeprowadzone postępowanie terapeutyczne. Dane te zostały zaprezentowane w Tabeli 1. Potencjalny czynnik wywołujący chorobę został określony na podstawie wywiadów zebranych przez lekarzy przyjmującego i prowadzącego. Przedstawiono krótkie opisy przypadków.

Opis przypadków

Pacjent nr 1

Kobieta 64 lata, w stanie ogólnym dość dobrym, przyjęta do szpitala z rozpoznaniem ostrego uszkodzenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: zakażenie układu moczowego (ZUM) na miesiąc przed hospitalizacją leczone azytromycyną i pogorszenie stanu ogólnego od tego czasu, bóle brzucha i okolicy lędźwiowej. Przy przyjęciu: kreatynina 4 mg/dl, eGFR 11 ml/min/1,73 m², mocznik 62 mg/dl, CRP 3,4 mg/dl, krwinkomocz, leukocyturia, białkomocz 30 mg/dl. Prawdopodobne przyczyny CŚZN: polekowe (azytromycyna)/infekcja (ZUM). Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekty leczenia: redukcja stężenia kreatyniny do 1,6 mg/dl, mocznika do 23 mg/dl i CRP do 3 mg/dl, wzrost eGFR do 32 ml/min/1,73 m².

Pacjent nr 2

Mężczyzna 67 lat, w stanie ogólnym dobrym, przyjęty do szpitala z podejrzeniem cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: przyjmowanie cyprofloksacyny z metronidazolem przez 10 dni (po cholecystektomii) na miesiąc przed hospitalizacją, bóle brzucha. Przy przyjęciu: kreatynina 4,2 mg/dl, eGFR 14 ml/min/1,73 m², mocznik 128 mg/dl, hiperkaliemia 5,8 mmol/l. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (cyprofloksacyna). Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekty leczenia: redukcja stężenia kreatyniny do 2 mg/dl i mocznika do 80 mg/dl, wzrost eGFR do 33 ml/min/1,73 m², normokaliemia, spadek CRP do wartości prawidłowych.

Pacjent nr 3

Kobieta 31 lat, w stanie ogólnym dobrym, przyjęta do szpitala początkowo do Kliniki Chirurgii z powodu podejrzenia zapalenia wyrostka robaczkowego, następnie przekierowana do Kliniki Nefrologii z uwagi na podwyższone parametry nerkowe. Dane wskazujące na CŚZN:

przyjmowanie cyprofloksacyny oraz doraźnie ketoprofenu z drotaweryną na ok. 6 dni przed hospitalizacją z powodu bólu prawego śródbrzusza i częstego oddawania moczu oraz temperatury do 38°C. Przy przyjęciu: kreatynina 2,6 mg/dl, eGFR 21 ml/min/1,73 m², mocznik 46 mg/dl, CRP 13,6 mg/dl, białkomocz 15 mg/dl. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (cyprofloksacyna, ketoprofen). Zastosowane leczenie: płynoterapia dożylna, furosemid. Efekty leczenia: poprawa funkcji nerek – przy wypisie kreatynina 1,5 mg/dl, eGFR 41 ml/min/1,73 m², mocznik 22 mg/dl; redukcja CRP do 0,2 mg/dl.

Pacjent nr 4

Mężczyzna 21 lat, przyjęty do szpitala w stanie ogólnym średnim z powodu ostrego uszkodzenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: ból w okolicy lędźwiowej na ok. 4 dni przed hospitalizacją, leczony doraźnie ibuprofenem i ketoprofenem, rzadsze oddawanie moczu i niewielkie się jego pienienie, dodatni obustronnie objaw Goldflama. Przy przyjęciu: kreatynina 2,4 mg/dl, eGFR 34 ml/min/1,73 m², białkomocz 100 mg/dl, w dobowej zbiórce moczu (DZM) 551 mg/dl. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowa (ibuprofen, ketoprofen). Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekty leczenia: spadek stężenia kreatyniny do wartości 1,1 mg/dl, normalizacja eGFR, ustąpienie dolegliwości bólowych.

Pacjent nr 5

Kobieta 63 lata, w stanie ogólnym dość dobrym, przyjęta do szpitala z powodu omdlenia. Dane wskazujące na CŚZN: przyjmowanie lewofloksacyny i klarytromycyny w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 na ok. dwa miesiące przed hospitalizacją. Przy przyjęciu: kreatynina 1,8 mg/dl, eGFR 28 ml/min/1,73 m², mocznik 104 mg/dl, leukocytoza 15 tys./μl, eozynofilia 1,08 tys./μl (N: 0,05-0,5), leukocyturia. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (lewofloksacyna, klarytromycyna)/poinfekcyjne (infekcja SARS-CoV-2). Zastosowane leczenie: płynoterapia. Efekty leczenia: spadek stężenia kreatyniny do 1,1 mg/dl, normalizacja eGFR i redukcja stężenia mocznika do 32 mg/dl.

Pacjent nr 6

Mężczyzna 21 lat, przyjęty do szpitala z powodu ostrego uszkodzenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: bóle w okolicy lędźwiowej na kilka dni przed hospitalizacją. Przy przyjęciu: kreatynina 6,3 mg/dl, eGFR 11 ml/min/1,73 m², mocznik 86 mg/dl, CRP 3,0 mg/dl, białkomocz 5,1 mg/dl (DZM: 306 mg/24 h). W USG: pogrubienie miąższu nerek, podwyższenie echogeniczności kory obu nerek, zaburzone różnicowanie korowo-rdzeniowe – zmiany świadczące o zapaleniu nerek. Potwierdzenie CŚZN w diagnostycznej biopsji nerek (DBN) wykonanej ze względu na brak poprawy funkcji nerek, mimo leczenia zachowawczego – ostre uszkodzenie nabłonka cewkowego z odczynem zapalnym w śródmiąższu. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: nieznana. Zastosowane leczenie: cyprofloksacyna (z powodu podejrzenia ZUM), następnie sterydoterapia. Efekty leczenia: spadek stężenia kreatyniny do 1 mg/dl, mocznika 37 mg/dl, normalizacja eGFR, redukcja CRP do wartości prawidłowych, ustąpienie dolegliwości bólowych.

Tabela 1. Podsumowanie najważniejszych danych klinicznych u opisanych pacjentów.

Pacjent (nr)	Wiek (lata)	Wyjściowe wyniki badań							Triada objawów (wysypka, gorączka, ból)	Leczenie (bez sterydoterapii/ sterydoterapia/ hemodializa)	DBN	Potencjalna przyczyna	Odpowiedź na leczenie
		Kreatynina (mg/dl) N: 0,5-0,9	Mocznik (mg/dl) N: 15-43	CRP (mg/dl) N: 0-0,8	Badanie moczu			Białkomocz					
					krwinkomocz	leukocyturia							
1	64	4	62	3,4	+	+		30 mg/dl	Bóle okolicy L-S	-	Infekcja (ZUM), polekowe (azytromycyna)	Cr: 1,6 Urea: N CRP: 3	
2	61	4,2	128	1,2	-	-		-	Ból brzucha	-	polekowe (cyprofloksacyna)	Cr: 2 Urea: 80 CRP: N	
3	31	2,6	46	13,6	-	-		15 mg/dl	Ból brzucha, temp. 37,6°	-	polekowe (cyprofloksacyna. ketoprofen)	Cr: 1,5 Urea: N CRP: N	
4	21	2,4	N	N	-	-		100 mg/dl (DZM: 551mg/24h)	Bóle okolicy L-S	-	Polekowe (ibuprofen)	Cr: 1,1	
5	63	1,8	104	N	-	+		-	-	-	polekowe (lewofloksacyna)	Cr: 1,5 Urea: 54	
6	21	6,3	86	3	-	-		5,1 mg/dl (DZM: 306 mg/dl)	Bóle okolicy L-S	CŚZN	nieznana	Cr: 1,0 Urea: N CRP: N	
7	20	8,7	180	9	+	-		-	-	CŚZN	Infekcja, polekowe (amoksylicyna, cyprofloksacyna)	Cr: 2,0 Urea: 88 CRP: N	
8	20	11,4	179	1	+	-		100 mg/dl (DZM: 1305 mg/24h)	-	-	nieznana	Cr: 2 Urea: 88 CRP: N	
9	62	1,8	56	N	-	+		-	-	CŚZN	polekowe (mesalazyna)	Bez zmian	
10	71	6	113	1,2	+	-		-	-	-	nieznana	Cr: 3,8 Urea: 192 CRP: N	
11	71	2,6	103	N	+	-		9,6 mg/dl (DZM: 347 mg/24h)	-	-	infekcja	Bez zmian	
12	57	3,3	136	N	-	+		-	Ból okolicy L-S, wysypka	-	polekowe (ibuprofen), infekcja	Cr: 1,5 Urea: 98	
13	61	4,72	96	N	+	+		33,2 mg/dl (DZM: 978 mg/24h)	-	CŚZN	polekowe (azatiopryna)	Cr: 2,5 Urea: 77	
14	57	5,4	273	1,4	+	+		100 mg/dl	-	-	polekowe (ibuprofen)	Cr: 2,5 Urea: 77 CRP: N	

Legenda: Cr – kreatynina, Urea – mocznik, CRP – białko C-reaktywne, DBN – diagnostyczna biopsja nerki, DZM – dobowy zbiórka moczu, N – zakres normy dla danego parametru.

Pacjent nr 7

Kobieta 20 lat, w stanie ogólnym średnim, przyjęta do Kliniki Nefrologii z powodu podejrzenia sepsy i ostrego uszkodzenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: przyjmowanie antybiotyków na ok. 1 tydzień przed hospitalizacją (amoksycylina z klawulanianem, klindamycyna, ciprofloksacyna) z powodu infekcji ogólnoustrojowej. Przy przyjęciu: kreatynina 8,7 mg/dl, eGFR 6 ml/min/1,73 m², mocznik 180 mg/dl, CRP 9,0 mg/dl leukocytoza 14 tys./μl, kwasica metaboliczna z pH 7,3, hiperfosfatemia, hipokalcemia, hipoproteinemia z hipoalbuminemią, oliguria 150 ml/dobę, krwinkomocz. Potwierdzenie CŚZN w biopsji nerki (naciek limfocytów w śródmiąszku z obecnością eozynofili sugerującymi reakcję nadwrażliwości). Biopsja była wykonana z powodu braku poprawy mimo leczenia zachowawczego. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (amoksycylina z klawulanianem, klindamycyna, ciprofloksacyna)/infekcja ogólnoustrojowa. Zastosowane leczenie: hemodializa (łącznie 2 zabiegi), sterydoterapia, antybiotykoterapia (meropenem z wankomycyną deeskalowane następnie do lewofloksacyny z kloksacyliną według uzyskanych posiewów). Efekty leczenia: ustąpienie stanu zapalnego i kwasicy, poprawa funkcji nerek (przy wypisie kreatynina 1,9 mg/dl, mocznik 77 mg/dl, eGFR 34 ml/min/1,73 m²), powróciła diureza.

Pacjent nr 8

Mężczyzna 62 lata, w stanie ogólnym dobrym, przyjęty do szpitala z powodu ostrego uszkodzenia nerek. Dane wskazujące na CŚZN: PChN; przebyte AKI na tle ostrego CŚZN ok. 4 lata wcześniej, leczone doraźnie hemodializami; znaczne zmniejszenie ilości oddawanego moczu zauważone przez pacjenta na 3 dni przed hospitalizacją, niewielkie obrzęki kończyn dolnych. Przy przyjęciu: kreatynina 11,4 mg/dl, eGFR 5 ml/min/1,73 m², mocznik 179 mg/dl, hiperkaliemia 6,3 mmol/l, kwasica metaboliczna z pH 7,29, krwinkomocz, białkomocz 100 mg/dl (DZM: 1305 mg/24h). Prawdopodobna przyczyna CŚZN: nieznana. Zastosowane leczenie: 1 zabieg hemodializy a następnie sterydoterapia. Efekty leczenia: szybki powrót diurezy (3-4 l/dobę), poprawa funkcji nerek (przy wypisie kreatynina 2 mg/dl, mocznik 88 mg/dl, eGFR 34 ml/min/1,73 m²), ustąpienie kwasicy metabolicznej, normokaliemia.

Pacjent nr 9

Kobieta 33 lata, w stanie ogólnym dobrym, przyjęta do szpitala z powodu wzrostu stężenia kreatyniny w badaniach kontrolnych, w celu kwalifikacji do diagnostycznej biopsji nerki. Dane wskazujące na CŚZN: przyjmowanie mesalazyny z powodu rozpoznanego 2 lata wcześniej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG). Przy przyjęciu: kreatynina 1,8 mg/dl, mocznik 56 mg/dl, eGFR 32 ml/min/1,73 m², leukocyturia; potwierdzenie CŚZN w DBN (rozległy naciek limfocytów w śródmiąszku i nąbłonku cewkowym). Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (mesalazyna)/autoimmunologiczne (WZJG). Zastosowane leczenie: odstawienie mesalazyny. Efekty leczenia: stabilnie upośledzona funkcja nerek. W perspektywie dalsza obserwacja chorej w celu kontroli przebiegu CŚZN po odstawieniu mesalazyny.

Pacjent nr 10

Mężczyzna 71 lat, w stanie ogólnym średnim, przyjęty do szpitala z powodu wzrostu stężenia kreatyniny w badaniach kontrolnych. Dane wskazujące na CŚZN: PchN. Przy przyjęciu: kreatynina 6 mg/dl, mocznik 113 mg/dl, eGFR 9 ml/min/1,73 m², krwinkomocz. Chory został włączony na 3 miesiące do przewlekłego programu dializ w innym ośrodku. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: nieznana. Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekty leczenia: stały spadek stężenia kreatyniny do 2,6-3 mg/dl, eGFR 21-24 ml/min/1,73 m², stężenie mocznika ok. 150 mg/dl. Po trzech miesiącach od wypisu ze szpitala w wyniku zmniejszenia dawki prednizonu do 2,5 mg/dobę odnotowano ponowne zaostrzenie niewydolności nerek, które ustąpiło po ponownym zwiększeniu dawki sterydu. Nie wymaga dializ.

Pacjent nr 11

Mężczyzna 71 lat, w stanie ogólnym dość dobrym, przyjęty do Kliniki Nefrologii w celu oceny funkcji nerek i wdrożenia dalszej diagnostyki. Dane wskazujące na CŚZN: w wywiadzie AKI ok. miesiąc wcześniej w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 ze wzrostem kreatyniny wtedy do 8,8 mg/dl, eGFR 6 ml/min/1,73 m², od tamtego czasu leczenie prednizonem z redukcją dawki do 5 mg/dobę do dalszego odstawienia. Przy przyjęciu: kreatynina 2,6 mg/dl, eGFR 24 ml/min/1,73 m², mocznik 103 mg/dl, krwinkomocz, białkomocz 9,6 mg/dl (DZM: 347 mg/24 h). Stężenie kreatyniny pozostało podwyższone. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: poinfekcyjna.

Pacjent nr 12

Kobieta 57 lat, w stanie ogólnym dość dobrym, przyjęta do Kliniki Nefrologii z powodu podwyższonego stężenia kreatyniny. Dane wskazujące na CŚZN: przebyta infekcja kataralna ok. 3 miesiące wcześniej, od czasu której występował nawracający ból okolicy lędźwiowej, promieniujący do krocza i częstomocz; drobnoplamista osutka na skórze brzucha. Z powodu wspomnianych bólów pacjentka przyjmowała przewlekłe ibuprofen w dawce 400 mg. Przy przyjęciu: kreatynina 3,3 mg/dl, eGFR 14 ml/min/1,73 m², mocznik 136 mg/dl, leukocytoza 12 tys./μl, leukocyturia. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (NLPZ), poinfekcyjne. Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekt leczenia: redukcja stężenia kreatyniny do 1,5 mg/dl i mocznika do 98 mg/dl, wzrost eGFR do 36 ml/min/1,73 m², ustąpienie dolegliwości bólowych.

Pacjent nr 13

Kobieta 61 lat, w stanie ogólnym średnim, przyjęta do Kliniki Nefrologii w celu leczenia cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek stwierdzonego 4 miesiące wcześniej po wykonaniu wówczas DBN, która potwierdziła diagnozę. Dane wskazujące na CŚZN: PChN, przyjmowanie azatiopryny (zakończone 4 miesiące przed hospitalizacją) z powodu rozpoznanego 2 lata wcześniej WZJG; narastająca męczliwość i osłabienie od ok. 4 miesięcy. Przy przyjęciu: kreatynina 4,72 mg/dl, eGFR 9 ml/min/1,73 m², mocznik 96 mg/dl, kwasica metaboliczna z pH 7,21, krwinkomocz, leukocyturia, białkomocz 33,2 mg/dl (DZM: 978 mg/24h). Dodatkowe obciążenia: podejrzenie

SLE (z powodu dodatnich ANA). Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (azatiopryna). Zastosowane leczenie: sterydoterapia. Efekty leczenia: spadek stężenia kreatyniny do 2,5 mg/dl i mocznika do 77 mg/dl, wzrost eGFR do 20 ml/min/1,73 m². Z uwagi na utrzymujące się niskie stężenie kreatyniny w badaniach kontrolnych zredukowano po miesiącu dawkę prednizonu do 10 mg/dl.

Pacjent nr 14

Mężczyzna 57 lat, w stanie ogólnym dość ciężkim, przyjęty do Kliniki Nefrologii z powodu ostrego uszkodzenia nerek w celu wykonania pilnej hemodializy z uwagi na ciężką hiperkaliemię. Dane wskazujące na CŚZN: przyjmowanie dużych ilości ibuprofenu (6 tabletek na dobę) z powodu narastających od dwóch tygodni bólów kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym (prawdopodobnie z powodu dyskopatii stwierdzonej w badaniu TK). Przy przyjęciu: kreatynina 5,4 mg/dl, eGFR 11 ml/min/1,73 m², mocznik 273 mg/dl, CRP 1,4 mg/dl, leukocytoza 15 tys./μl, hiperkaliemia 8,5 mmol/l, hiponatremia 130 mmol/l, kwasica metaboliczna z pH 7,09, krwinkomocz, leukocyturia, białkomocz 100 mg/dl. Prawdopodobna przyczyna CŚZN: polekowe (ibuprofen). Zastosowane leczenie: 2 zabiegi hemodializy, empiryczna antybiotykoterapia (cyprofloksacyna, ceftriakson). Efekty leczenia: spadek stężenia kreatyniny do 1,1 mg/dl i mocznika do 66 mg/dl, normalizacja eGFR, normalizacja stężenia sodu i potasu, a także wykładników stanu zapalnego, ustąpienie kwasicy metabolicznej.

Dyskusja

Postać i etiologia CŚZN

Ostre CŚZN charakteryzuje się obecnością nacieków zapalnych i miejscowego obrzęku w obrębie miąższu nerek. Nacieki zapalne zawierają limfocyty T, monocyty i granulocyty kwasochłonne. W biopsji nerkowej typowo stwierdza się zapalenie i uszkodzenie cewkowo-miąższowej struktury nerek bez zajęcia kłębuszków i naczyń [6]. Termin „śródmiażdżowe zapalenie nerek” został po raz pierwszy użyty w 1898 r. przez Councilmana, który opisał obraz histopatologiczny nerek w materiale sekcyjnym pochodzącym od zmarłych na błonicę lub szkarlatynę [7]. Choroba charakteryzuje się nagłym początkiem, mniej typowy jest przewlekły przebieg prowadzący stopniowo do schyłkowej niewydolności nerek. Objawy obejmują nudności, wymioty, złe samopoczucie, gorączkę, bóle brzucha lub okolicy lędźwiowej, bóle stawowe, często pojawia się wysypka. Żaden z wymienionych objawów nie jest patognomoniczny, mówimy tu raczej o triadzie lub tetradzie objawów, które mogą razem wskazywać na CŚZN. Pojawienie się eozynofilii w rozmazie krwi obwodowej może wskazywać na polekową etiologię choroby.

Przyczyną CŚZN najczęściej są leki (ponad 70-80% przypadków) [2, 8]. Praktyka pokazuje, że każdy lek może być przyczyną CŚZN, jednak najczęstszymi induktorami CŚZN są niesteroidowe leki przeciwzapalne i antybiotyki. CŚZN mogą wywołać także inhibitory pompy protonowej, furosemid, fenytopina, sole litu, acyklowir, allopurinol [2]. Podobną sytuację stwierdziliśmy u naszych chorych.

U pacjentów z polekowym CŚZN średni czas między rozpoczęciem przyjmowania leku i pojawieniem się objawów uszkodzenia nerek wynosi 10 dni [9]. Trzeba jednak pamiętać, że objawy uszkodzenia mogą wystąpić już w pierwszej dobie stosowania niektórych antybiotyków lub dopiero po kilku miesiącach w przypadku niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

W pozostałych przypadkach przyczyną CŚZN mogą być czynniki infekcyjne, zarówno bakteryjne (np. paciorkowce, gronkowce, legionella, yersinia), wirusowe (np. CMV, HCV, EBV, wirus świnki) lub może być powikłaniem w przebiegu chorób układowych (np. SLE, choroba Sjögrena, sarkoidoza). W pewnym odsetku przypadków przyczyna schorzenia pozostaje nieznana [2].

Badaniem pozwalającym postawić pewne rozpoznanie CŚZN jest diagnostyczna biopsja nerki, jednak ze względu na jego inwazyjny charakter zastosowanie jest ograniczone do konkretnych sytuacji klinicznych:

- niejednoznaczny obraz kliniczny,
- postępujące pogorszenie czynności nerek,
- brak poprawy pomimo odstawienia leku, który podejrzewano o przyczynę choroby.

U naszych chorych biopsję wykonano u 4 z 14 osób. Głównym powodem był niejasny obraz kliniczny i przedłużanie się niewydolności nerek.

Leczenie CŚZN

W piśmiennictwie, jako podstawowe w leczeniu CŚZN działania, wymienia się usunięcie czynnika wywołującego i standardowe postępowanie w ostrym uszkodzeniu nerek lub przewlekłej chorobie nerek. Niejasna pozostaje rola glikokortykosteroidów. Ich zastosowanie jest polecane w uznanych podręcznikach klinicznych, jednak nie istnieją randomizowane badania kliniczne potwierdzające zasadność takiego postępowania, zaś dostępne piśmiennictwo nie dostarcza jednoznacznych danych co do wyboru konkretnego leku i jego dawki [10, 11].

71% prezentowanych przypadków miało związek ze stosowaniem leków, dla których znany jest potencjał do wywoływania CŚZN, co wydaje się zgodne z piśmiennictwem. Najczęściej rozwój choroby wiązano z lekami z grupy NLPZ i fluorochinolonów, znanymi jako klasyczne przyczyny CŚZN. Uwagę zwraca, że w 21% przypadków nie ustalono możliwej przyczyny choroby. 36% grupy stanowią osoby w młodym wieku (poniżej 40. rż.), u 40% z nich nie udało się rozpoznać czynnika wywołującego chorobę, co wskazuje na dużą trudność w diagnostyce i leczeniu tej grupy chorych. 14% pacjentów było dodatkowo obciążonych chorobą autoimmunologiczną, co mogło przyczynić się do rozwoju CŚZN. Przebieg choroby był zróżnicowany od postaci skąpoobjawowych z powolnym narastaniem stężenia kreatyniny, aż po postaci o dynamicznym przebiegu, z towarzyszącą głęboką kwasicą nieoddechową i ciężkimi zaburzeniami jonowymi, które wymagały pilnego podjęcia leczenia nerkozastępczego. W porównaniu z danymi zawartymi w Tabeli 2, krwinkomocz, leukocyturia i białkomocz nienerczycowy wystąpiły u odpowiednio 50%, 43% i 57%. Żaden z pacjentów nie rozwinął białkomoczu nerczycowego, a 7% miało prawidłowe wyniki badania ogólnego moczu. Oznacza

to, że wprawdzie CŚZN typowo przebiega z nieprawidłowościami w badaniu moczu, jednak nie można jednoznacznie określić charakterystycznego układu odchyleń w zakresie parametrów, które się na to badanie składają. Eozynofilię stwierdzono u 7% pacjentów, stanowi to jednocześnie 10% chorych z polekowym CŚZN. Potwierdza to, że niezależnie od etiologii objaw ten w przebiegu CŚZN występuje rzadko. Pozostałe objawy zawarte w Tabeli 2. były obecne u 7% chorych (gorączka i osutka) lub nie wystąpiły wcale (ból stawów). U 87% chorych leczenie przyniosło zadowalające efekty, stwierdzono istotną poprawę funkcji nerek. 21% pacjentów wymagało pilnego rozpoczęcia hemodializ, jednak w wyniku podjętego leczenia wszyscy uniezależnili się od leczenia nerkozastępczego. U 71% chorych zastosowano glikokortykosteroidy: początkowo wlewy metyloprednizolonu, modyfikowane do prednizonu w stopniowo redukowanej dawce. Od podawania glikokortykosteroidów odstąpiono u 29% chorych – postępowanie takie dotyczyło chorych w dobrym stanie ogólnym z miernie podwyższonymi parametrami czynności nerek.

Tabela 2. Objawy i częstość ich występowania u 121 pacjentów z CŚZN o etiologii głównie polekowej (91%), w tym wywołanym przez NLPZ (41%) [2].

Ostre uszkodzenie nerek	100%
Ostre uszkodzenie nerek wymagające dializy	40%
Ból stawów	45%
Gorączka	36%
Osutka	22%
Eozynofilia (>500 eozynofiliów w mm ³ krwi obwodowej)	35%
Krwinkomocz	67%
Krwiomocz	5%
Leukocyturia	82%
Białkomocz nienercycowy	93%
Białkomocz nercycowy	2,5%
Zespół nercycowy	0,8%

Podsumowanie

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek jest chorobą o niejednorodnym obrazie klinicznym z groźnymi powikłaniami, która wymaga szybkiego wdrożenia leczenia. Jej częstość jest większa w populacji starszej (> 65. r.ż.) i u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek, jednak należy ją brać pod uwagę również w diagnostyce różnicowej przewlekłej choroby nerek u ludzi młodych [12]. Przebieg choroby zwykle odbiega od typowego opisywanego w literaturze, więc istotne jest dokładne zebranie wywiadów lekarskich, zwłaszcza dotyczących przyjmowanych (również okazjonalnie) leków, przebytych infekcji. Diagnostyczna biopsja nerki jest badaniem rozstrzygającym, jednak obciążonym ryzykiem powikłań i niedostępnym poza dużymi ośrodkami nefrologicznymi. Rokowanie zwykle jest korzystne, pogarsza się w wypadku długotrwałego przebiegu choroby związanego z włóknieniem w obrębie śródmiąższu, długotrwałą ekspozycją na czyn-

nik wywołujący i według niektórych prac opóźnionym wdrożeniem glikokortykosteroidów [13, 14]. Leczenie opiera się głównie na glikokortykosteroidach, co wydaje się zasadne ze względu na zapalne podłoże choroby, jednak łagodne postaci choroby mogą ulegać samoistnej regresji. Chorzy po przebytych CŚZN powinni podlegać stałej opiece nefrologicznej ze względu na ryzyko nawrotów choroby.

Piśmiennictwo

1. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 461–70
2. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*, 2010; 77: 956–61
3. Roy S, Awogbemi T, Holt RCL. Acute tubulointerstitial nephritis in children – a retrospective case series in a UK tertiary paediatric centre. *BMC Nephrol*, 2020; 21: 17
4. Li L-S, Liu Z-H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int*, 2004; 66: 920–3
5. Goicoechea M, Rivera F, Lopez-Gomez JM, on behalf of all the members of the Spanish Registry of Glomerulonephritis. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 2013; 28: 112–5
6. Barratt J, Topham P, Carr S, Arici M, Liew A, editors. Tubular and interstitial disease. In: Oxford Desk Reference Nephrology. Oxford University Press, 2021: 140–84
7. Councilman WT. ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS. *J Exp Med*, 1898; 3: 393–420
8. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-Proven Acute Interstitial Nephritis, 1993-2011: A Case Series. *Am J Kidney Dis*, 2014; 64: 558–66
9. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*, 2001; 60: 804–17
10. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32: 577–87
11. Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, et al. Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018; 13: 1851–8
12. Clavé S, Rousset-Rouvière C, Daniel L, Tsimaratos M. Acute tubulointerstitial nephritis in children and chronic kidney disease. *Arch Pédiatrie*, 2019; 26: 290–4
13. Hadded S, Harzallah A, Chargui S, et al. Étiologies et facteurs pronostiques des néphropathies interstitielles aiguës. *Néphrologie Thérapeutique*, 2021; 17: 114–9
14. González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*, 2008; 73: 940–6



OSTRE CEWKOWO-ŚRÓDMIAŻSZOWE ZAPALENIA NEREK O CIĘŻKIM PRZEBIEGU

Severe manifestation of acute tubulointerstitial
nephritis



Zuzanna Frankiewicz, Grzegorz Słocharski, Maria Różańska, Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

Grzegorz Słocharski –  0000-0002-7999-4196

Streszczenie: Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (OCŚZN) może być przyczyną ostrej niewydolności nerek. Charakteryzuje się obecnością komórek zapalnych w śródmiąższu nerki z towarzyszącym obrzękiem oraz uszkodzeniem cewek nerkowych. Wśród wielu przyczyn OCŚZN najważniejszą wydaje się reakcja immunologiczna na przyjmowane leki, w szczególności na antybiotyki i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Leczenie OCŚZN opiera się na usunięciu czynnika wywołującego chorobę i stosowaniu leczenia przeciwzapalnego w postaci sterydoterapii. W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku OCŚZN. Diagnostyczną biopsję nerki wykonano z powodu przedłużającego się bezmocz. Chora wymagała przejściowego 11-dniowego leczenia nerkozastępczego i sterydoterapii. Uzyskano powrót prawidłowej funkcji nerek.

Abstract: Acute tubulointerstitial nephritis (TIN) can cause acute kidney failure. It is characterized by presence of inflammatory cells in the renal interstitium, interstitial edema and renal tubules damage. Among many causes of TIN, the most important seems the drug-induced immune response, especially associated with antibiotics or non-steroidal anti-inflammatory drugs. Treatment of TIN is based on removal of causative agent and on anti-inflammatory treatment with steroids. The paper presents the case report of TIN. A kidney biopsy was performed for prolonged anuria. The patient required a transient 11-day renal replacement therapy and steroid course. Kidney function was restored.

Słowa kluczowe: hemodializa, ostre uszkodzenie nerek, biopsja nerki, ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, sterydoterapia.

Keywords: hemodialysis, acute kidney injury, kidney biopsy, acute tubulointerstitial nephritis, steroid therapy.

DOI 10.53301/lw/151860

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.06.2022

Zaakceptowano do druku: 04.07.2022

Autor do korespondencji:

Grzegorz Słocharski
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii
i Dializoterapii, Warszawa
e-mail: gsplocharski@wim.mil.pl

Wstęp

Śródmiąższ w połączeniu z cewkami nerkowymi stanowi znakomitą większość masy nerek, stąd wszelkie stany zapalne w tych strukturach mogą prowadzić do upośledzenia funkcji nerek. Początkowo za najczęstszą przyczynę OCŚZN uważano czynniki infekcyjne, natomiast obecnie największą rolę w rozwoju tego schorzenia przypisuje się reakcjom immunologicznym związanym z przyjmowanymi lekami, w szczególności niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi i niektórymi antybiotykami [1, 2]. Do OCŚZN może dochodzić również w przebiegu chorób autoimmunologicznych [3]. W obrazie histopatologicznym nerek u pacjentów z OCŚZN charakterystyczne są uszkodzenie śródmiąższu i cewek nerkowych z naciekiem zapalnym w obrębie tych struktur i towarzyszącym obrzękiem, ale bez uszkodzenia kłębuszków nerkowych oraz naczyń. Nacieki stanowią w szczególności limfocyty i monocyty, ale też eozynofile, co może wskazywać na polekowe tło choroby [4, 5, 6].

Opis przypadku

50-letnia kobieta została przyjęta do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM z powodu cech ostrego uszkodzenia nerek. Pacjentka kilka dni przed przyjęciem do szpitala odczuwała pieczenie w podbrzuszu i ból głowy, z powodu którego przyjęła kilka tabletek ibuprofenu oraz kwasu acetylosalicylowego. Po dwóch dniach wystąpiły u chorej nudności i wymioty treścią pokarmową, osłabienie, obrzęki podudzi, anuria oraz pogorszenie tolerancji wysiłku. Chora przebyła dwukrotnie zakrzepicę żył głębokich kończyny dolnej prawej, poza tym w wywiadach bez obciążań.

Przy przyjęciu pacjentka była w stanie ogólnym średnim, wydolna krążeniowo i oddechowo (BP 130/70 mmHg, ASM 70/min, SpO2 97%, bez cech zastojów w krążeniu płucnym). Zwracały uwagę obrzęki twarzy, podbrzusza i kończyn dolnych.

Wykonano badania laboratoryjne, w których stwierdzono podwyższone parametry czynności nerek (kreatynina 6,9 mg/dl [N: 0,5-0,9], mocznik 97 mg/dl [N: 15-43]), podwyższone CRP (6,9 mg/dl [N: 0-0,8]) bez leukocytozy, małopłytkowość (137 tys./ μ l [N: 150-400]), limfopenię (0,55 tys./ μ l [N: 0,9-4,5]), hiponatremię (124 mmol/l [N: 136-145]), kwasicę nieoddechową z pH 7,33. Oprócz tego odnotowano hipoalbuminię (3,2 g/dl [N: 3,9-4,9]), hiperfosfatemię (6,1 mg/dl [N: 2,6-4,5]) i podwyższone stężenie parathormonu (122,4 pg/ml [N: 15-65]), stężenie wapnia zjonizowanego wynosiło 1,11 mmol/l [N: 1,15-1,35]. Wykonano przesiewowe badania w kierunku wirusów hepatotropowych (HBsAg, anty-HBs, anty-HCV, anty-HIV) i panel autoimmunologiczny (przeciwciała: ANA, cANCA, pANCA, anty-GBM i kardiolipinowe) – wyniki były ujemne. Ponadto wykazano obniżone stężenia składowych dopełniacza: C3 (24 mg/dl [N: 90-180]) i C4 (2 mg/dl [N: 10-40]), nie stwierdzono obecności białka monoklonalnego w proteinogramie. Z powodu utrzymującej się anurii w początkowym okresie hospitalizacji nie możliwe było wykonanie badania ogólnego moczu.

USG układu moczowego wykazało podwyższoną echogeniczność miąższu obu nerek ze wzmożonym zróżnicowaniem korowo-rdzeniowym i hiperechogenicznymi, liniowymi wtrętami w obrębie piramid nerkowych. Układy kielichowo-miedniczkowe były dystalnie nieco poszerzone, bez złożeń. W tętnicach segmentowych obu nerek zauważono wysoką oporowość przepływu. Całokształt obrazu mógł odpowiadać zmianom cewkowo-śródmiaższowym lub ostrej martwicy cewek nerkowych.

W radiogramie klatki piersiowej opisano cechy miernie nasilonego zastoju w krążeniu małym i podejrzenie płynu w jamach opłucnowych.

Początkowo podjęto próbę zachowawczego leczenia ostrego uszkodzenia nerek, jednak wobec utrzymywania się anurii i narastania wykładników retencji azotowej, w trzeciej dobie hospitalizacji wdrożono u pacjentki hemodializoterapię. Z powodu podejrzenia ostrego cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek włączono sterydoterapię: pięć dożylnych wleatów metyloprednizolonu po 500 mg/dobę, następnie doustnie prednizon 40 mg/dobę w stopniowo redukowanych dawkach. Od 10. doby hospitalizacji, po dwóch tygodniach anurii, zaobserwowano stopniowy powrót diurezy. Dializoterapię kontynuowano do 13. doby pobytu (łącznie 11 dni). Po powrocie diurezy wykonano badanie ogólne moczu, które wykazało: białkomocz 15 mg/dl, krwinkomocz i obniżony ciężar właściwy moczu (1,005 g/l [N: 1,016-1,035]), bez innych nieprawidłowości. Dobowy białkomocz wyniósł 857 mg.

Oprócz tego z powodu podejrzenia infekcyjnego podłoża ostrego uszkodzenia nerek u pacjentki wdrożono empiryczną antybiotykoterapię (ciprofloksacyna, ceftriakson) i pobrano krew na posiew (jałowy).

W efekcie zastosowanego leczenia odnotowano poprawę stanu chorej: redukcję obręzków, wykładników stanu zapalnego i parametrów funkcji nerek (w dniu wypisu kreatynina 1,1 mg/dl, mocznik 33 mg/dl, CRP 0,8 mg/dl).

W celu wyjaśnienia przyczyny ostrego uszkodzenia nerek z przedłużającą się anurią i niskimi stężeniami składowych dopełniacza wykonano diagnostyczną biopsję nerki. Wynik odpowiadał zapaleniu cewkowo-śródmiaższowemu z niespecyficznym obrazem, który nasuwał jednak podejrzenie etiologii polekowej (naciek licznych eozynofiliów i plazmacytów).

W trakcie hospitalizacji rozwinęła się u chorej niedokrwistość normocytarna (hemoglobina 8,5 g/dl) z towarzyszącymi małopłytkowością i limfopenią, co w połączeniu z naciekiem komórek jednojądrzastych w biopsji nerki dawało podejrzenie procesu rozrostowego z układu krwiotwórczego. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową szpiku kostnego i konsultowano hematologicznie, nie potwierdzając choroby rozrostowej. Diagnostyka niedokrwistości została pogłębiona, wykluczono niedobór żelaza, witaminy B12 i hemolizę, stwierdzono niedobór kwasu foliowego, wdrożono jego suplementację.

Pacjentka przebywała w szpitalu 21 dni. Wypisano ją w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem przyjmowania prednizonu w stopniowo zmniejszanej dawce (od 30 do odstawienia w kontroli ambulatoryjnej).

Po 9 miesiącach pacjentka została przyjęta planowo do Kliniki w celu oceny prowadzonego leczenia. Badanie podmiotowe, przedmiotowe i badania dodatkowe nie wykazały istotnych odchyleń od normy.

Dyskusja

Obraz kliniczny OCŚZN jest niespecyficzny – od postaci asymptomatycznych do przebiegających z licznymi objawami, takimi jak ból: brzucha lub okolicy lędźwiowej, nudności i wymioty, osłabienie, gorączka, osutka, bóle stawowe. U zdecydowanej większości pacjentów dochodzi do uszkodzenia nerek z upośledzeniem ich funkcji, ale tylko wyjątkowo wymagających wprowadzenia dializoterapii. O rozpoznaniu tej choroby stanowi całokształt obrazu klinicznego i wywiady w kierunku potencjalnych przyczyn OCŚZN. Najbardziej miarodajnym narzędziem diagnostycznym w OCŚZN jest diagnostyczna biopsja nerki, jednak w większości przypadków, zwłaszcza u chorych ze współistniejącymi obciążeniami, diagnostyka OCŚZN bazuje na obrazie klinicznym ze względu na ryzyko związane z wykonaniem biopsji nerki [6, 7].

Leczenie OCŚZN opiera się na przerwaniu kontaktu z czynnikiem wywołującym chorobę. Ponadto ze względu na zapalne tło tego schorzenia, bardzo często konieczne jest wprowadzenie leczenia immunosupresyjnego, naj-

Tabela 1. Profil stężeń kreatyniny, mocznika oraz wartości CRP w surowicy krwi w trakcie hospitalizacji.

Dzień hospitalizacji	1	2	3	4	6	8	10	11	12	15	18	19	21
Kreatynina (mg/dl)	6,9	7,8	10,2	9,5	10,4	9,1	5,1	4,9	3,4	2,7	1,6	1,4	1,1
Mocznik (mg/dl)	97	115	139	111	125	180	122	156	116	92	76	52	33
CRP (mg/dl)	6,5	8,3	11,5	13,9	9,9	3	-	0,8	0,9	-	0,8	-	-

częściej w postaci sterydoterapii, aczkolwiek jak dotąd nie zostały ustalone ściśle wytyczne co do schematu leczenia tej choroby [8, 9].

Opisany przypadek pacjentki z ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek potwierdza, iż obraz kliniczny tej choroby może być niespecyficzny. W przytoczonym opisie nie znajdujemy objawów uznawanych za najbardziej charakterystyczne, takich jak: gorączka, osutka i eozynofilia, natomiast zwraca uwagę rozwój ciężkiej niewydolności nerek z towarzyszącą anurią i obrzękami obwodowymi oraz nieprawidłowości w obrazie morfologicznym krwi obwodowej, przypominające procesy rozrostowe w obrębie układu krwiotwórczego [6]. Pacjentka, mimo stosunkowo młodego wieku i nielicznych współistniejących obciążeń, rozwinęła ciężką postać ostrego uszkodzenia nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego i sterydoterapii. Mimo konieczności długotrwałej hospitalizacji, efekty zastosowanego leczenia były zadowalające, co obrazuje istotny spadek parametrów nerkowych i wykładników stanu zapalnego (Tabela 1). Efekty leczenia były trwałe, co potwierdzają badania wykonane w czasie kontrolnej hospitalizacji.

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek pacjentki z ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek pokazuje, że ta choroba może wystąpić u osoby stosunkowo młodej, bez bogatego wywiadu chorób współistniejących. A nawet niewielkie dawki tak łatwo dostępnych i często stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych mogą w krótkim czasie doprowadzić do ciężkiej niewydolności nerek, wymagającej nawet wdrożenia leczenia nerkozastępczego, co pokazuje, jak ciężki przebieg kliniczny może przyjmować OCŚZN. Z praktycznego punktu widzenia obserwacje te prowadzą do wniosków, że rozwój OCŚZN jest możliwy u pacjentów w każdej grupie wiekowej, a objawy mogą być różnorodne. Dlatego niezwykle ważna jest wzmożona czujność diagnostyczna, pozwalająca uniknąć poważnych konsekwencji zdrowotnych OCŚZN, wynikających z braku rozpoznania lub jego znaczącego opóźnienia.

W opisywanym przypadku pacjentka została w pełni wyleczona. Należy jednak pamiętać o regularnej obserwacji chorych po przebytych OCŚZN ze względu na zwiększone ryzyko ponownego rozwoju tej jednostki chorobowej.

Piśmiennictwo

1. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*, 2010; 6 (8): 461-470
2. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int*, 2015; 87 (2): 458-464
3. Zhang P, Cornell LD. IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2017; 24 (2): 94-100
4. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int*, 1989; 35 (5): 1257-1270
5. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *JASN*, 1998; 9 (3): 506-515
6. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*,

2010; 77 (11): 956-961

7. Ulinski T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, Bensman A, Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol*, 2012; 27 (7): 1051-1057
8. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32(4): 577-587
9. Mose FH, Birn H, Hoffmann-Petersen N, Bech JN. Prednisolone treatment in acute interstitial nephritis (PRAISE) – protocol for the randomized controlled trial. *BMC Nephrol*, 2021; 22 (1): 161



ACUTE AND DELAYED CONSEQUENCES OF VITAMIN D INTOXICATION: TWO CASE REPORTS



Adam Rytel, Kacper Żelek, Magdalena Mosakowska, Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

Abstract:

Background

Vitamin D intoxication (VDI) is a rare cause of kidney injury, but it can have fatal consequences. We would like to present two cases of patients in whom high doses of vitamin D intake led to significant health problems

Case Presentation

The first case is a 68-year-old woman taking approximately 20,000 IU of vitamin D daily. On admission, laboratory tests showed elevated renal function parameters, hypercalcemia, and elevated serum vitamin D concentration. The second case was a 71-year-old man intoxicated with vitamin D two and a half years earlier, as a consequence the patient was included in the chronic hemodialysis program. Because of a potentially reversible cause of kidney disease – signs of tubulointerstitial nephritis and persistent high serum vitamin D concentration, attempt of hemodialysis withdrawal was made, steroid therapy was administered, without expected effect.

Discussion

A persistent problem is supplementing with high doses of vitamin D without medical supervision. It is estimated that a significant number of people in the U.S. population takes more than 4,000 IU of vitamin D per day. These are the doses that have been linked to numerous health benefits by unverified sources, even though in recent years scientific studies have been able to refute some of these claims. Based on the two cases we have presented, we want to emphasize how serious the consequences of vitamin D intoxication can be.

Conclusions

Vitamin D intoxication may cause acute kidney injury, and in some cases may lead to end-stage renal failure and require renal replacement therapy.

Keywords: hemodialysis, hypercalcemia, renal failure, vitamin d intoxication.

DOI 10.53301/lw/154796

Received: 2022-06-23

Accepted: 2022-09-20

Corresponding author:

Adam Rytel
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii
i Dializoterapii, Warszawa
e-mail: arytel2@wim.mil.pl

Background

Vitamin D intoxication (VDI) is a rare cause of kidney injury even though taking higher-than-recommended doses of vitamin D supplementation is common in the general community. This is due to easy accessibility of supplements and high prevalence of unverified data on health benefits of taking these products. It is worth to ask patients carefully about the dietary supplements they are taking, especially when kidney injury is combined with hypercalcemia, because of the potentially fatal consequences of VDI [1].

We describe cases of two patients who suffered from VDI caused by excessive long-term intake of over-the-counter vitamin D supplements. Patient A presents acute consequences of VDI, while patient B presents effects of VDI years after the last oral intake of vitamin D.

Case presentation

Patient A

A 68-year-old female patient previously treated only for hypertension presented to the emergency room with

a history of progressive weakness and anemia on laboratory tests performed by a primary care physician. Laboratory tests showed elevated ionized calcium concentration of 1.75 mmol/l (normal range 1.15-1.35 mmol/l) and elevated total serum calcium concentration 13.5 mg/dl (8.6-10.2 mg/dl), significantly elevated creatinine concentration 5.4 mg/dl (0.5-0.9 mg/dl), urea concentration 98 mg/dl (15-43 mg/dl) and anemia with hemoglobin of 9.3 g/dl (11-18 g/dl). Parathyroid hormone concentration was normal. The patient was admitted to the nephrology department for further diagnostics and treatment.

On admission, the patient's main complaints were: pruritus of the whole body (persistent for six months), unintended weight loss of 4 kg in the last 8 months, abdominal pain and constipation. On physical examination: blood pressure and pulse rate were within normal limits. Lung auscultation revealed normal symmetric vesicular sound. The patient's skin presented numerous excoriations on the back. The abdomen was soft, non-tender, without peritoneal signs or pathological masses, with numerous pale striae and a small umbilical hernia. Peripheral edema was absent.

During hospitalization the patient admitted to long-term intake of high doses of vitamin D (approximately 20,000 IU per day) and calcium supplements. 25-hydroxyvitamin D serum concentration was 279.5 ng/ml (20-80 ng/ml). Hypercalcemia was treated with intensive fluid therapy, diuretics, and glucocorticosteroids. Antihistamines were used in the treatment of severe pruritus. Intravenous iron was given because of decreased serum iron concentration and anemia.

Because of suspicion of multiple myeloma, x-rays of the skull and pelvis were performed, as well as serum protein electrophoresis, urine and blood immunofixation tests and concentration of light chains of immunoglobulins, showing a kappa/lambda serum ratio of 2.171 and finding no osteolytic lesions in radiological studies. Bone marrow biopsy was not performed as indicated by a consultant hematologist.

During hospitalization abdominal ultrasound was performed with findings as follows: a few benign lesions and calcium deposits, as well as reduced parenchymal layer with a loss of corticomedullary differentiation in the right kidney. Gastroscopy was performed finding several elevated erosions in the antrum. The urease test was negative. No abnormalities were found in a colonoscopy apart from melanosis in the colon.

After 12 days of hospitalization there was an improvement in renal function, blood creatinine concentration decreased to 3.2 mg/dl, and urea concentration decreased to 82 mg/dl. We observed a consistent decrease in total serum calcium concentration to 10.9 mg/dl and ionized calcium with a final day result of 1.47 mmol/l. Despite a further drop in hemoglobin concentration, blood was not transfused due to a lack of patient consent.

We observed a significant reduction in pruritus. The patient was released home with a recommendation of withdrawal of vitamin D and calcium supplementation.

Patient B

A 71-year-old male patient with a history of end-stage chronic kidney disease secondary to VDI was admitted to the hospital for a re-assessment of the purposefulness of further hemodialyses. The patient had become intoxicated with vitamin D two and a half years earlier, at which time intermittent hemodialysis was initiated. With stable renal function parameter results and normal diuresis, it was possible to discontinue hemodialysis for six months. About a year and a half earlier, the patient was put back on a chronic hemodialysis program because of increasing symptoms of chronic kidney disease.

The patient also presented a history of hypertension, permanent atrial fibrillation, dilated cardiomyopathy, hypertensive retinopathy, spondylosis, obesity, restless legs syndrome, benign prostatic hyperplasia and hemodialysis-catheter-related sepsis five months earlier. The patient denied kidney disease before the VDI episode.

On the initial examination the patient presented with irregular heartbeat, hypertension, and pain in the shoulders, lumbar and cervical spine but denied any abdominal tenderness, muscle weakness or signs of infection.

The patient was admitted to the hospital to start treatment - findings of tubulointerstitial nephritis with nephrocalcinosis on kidney biopsy indicated a potentially reversible cause of the disease. Persistently high blood concentration of vitamin D were noted, even though the patient had not taken vitamin D supplementation for more than two and a half years.

Initially hemodialyses were discontinued and the patient received intravenous diuretic therapy. He had a serum total calcium concentration in the normal range of 9.1 mg/dl (8.6-10.2 mg/dl), with a parathyroid hormone concentration of 78.7 pg/ml (15-65 pg/ml) and elevated 25OHD serum concentration of 91.3 ng/ml (20-80 ng/ml). A test for active vitamin D (1,25 (OH)₂) was also taken, and its concentration was low: 19.2 pg/ml (20-63 pg/ml).

The patient received 125 mg of methylprednisolone on days 6-8. Steroid therapy was continued orally with prednisone. Due to low diuresis despite high dose intravenous diuretic therapy and increasing peripheral edema, hyperkalemia and increasing creatinine and urea concentration, the patient underwent hemodialysis on day 7 of hospitalization. Tests were performed for other possible causes of tubulointerstitial nephritis: tuberculosis, syphilis and multiple myeloma, all turned out to be negative.

After 11 days of hospitalization, the patient was released from the hospital with recommendations for further renal replacement therapy and steroid therapy. A date has been set for another hospitalization to assess the effects of implemented treatment, at which the patient did not appear.

Discussion

Various non-medical sources attribute remarkable health benefits as an effect of taking high doses of vitamin D. In recent years, many randomized controlled clinical

trials and meta-analyses have been published that do not support some of these claims. Increasing serum 25 OHD concentration does not significantly affect the risk of cancer, cardiovascular incidents, type 2 diabetes, falls or fractures. While taking doses above 4,000 IU daily is associated with a risk of hypercalcemia and hypercalciuria [2]. Due to widespread access to unverified medical knowledge on the internet and easy access to vitamin D supplements, many people take supplements on their own without medical supervision. It is estimated that in 2013-2014, more than 3% of the U.S. adult population took supplements containing 4,000 IU (100 µg) or more vitamin D [3]. There are over-the-counter preparations on the market that contain very high unit doses of cholecalciferol up to as much as 50,000 IU (1,250 µg) per capsule. A significant problem is also the content of vitamin D in unlicensed supplements, in many reports exceeding many times the dose declared on the package [4].

Symptoms of VDI depend on vitamin D metabolism and function. Vitamin D is lipophilic, in the body it is stored in adipose tissue with an elimination half-life of approximately 2 months. Both 25OHD and 1,25 (OH)₂D circulate bound to vitamin D binding protein (DBP), while the free form of 1,25 (OH)₂D is considered the metabolically active form. Although it is 1,25OH₂D that is the active form of vitamin D, toxicity may also result from the high concentration of circulating 25OHD through direct activation of vitamin D receptors and dissociation of 1,25OH₂D from DBP associated with excess circulating 25OHD [5, 6].

Vitamin D is involved in the regulation of more than 1000 genes [7]. The clinical manifestations of VDI can be varied but are closely related to hypercalcemia and include weakness, nausea, vomiting, polyuria, dehydration, abdominal pain and anorexia [8]. Hypercalcemia is the leading cause of AKI in VDI. There are three potential causes of AKI in hypercalcemia: spasm of the afferent arteries resulting in decreased glomerular filtration rate, decreased antidiuretic hormone reactivity resulting in dehydration and tubular damage, and fibrosis due to long-term calcium deposition in the kidney [9].

Further complications of VDI can be serious. Patients with chronic kidney disease are much more prone to complications [10]. Elevated vitamin D concentrations may persist long after supplementation is discontinued due to its long half-life [11]. This may be partly related to the accumulation of fat-soluble vitamin D in adipose tissue, as well as to the effect of parathormone itself, prolonging the half-life of vitamin D, as has both been reported in the past [12, 13].

Patient A, although she originally arrived at the hospital due to anemia, presented with symptoms of hypercalcemia, such as abdominal pain, constipation, fatigue, as well as worsening renal function and nephrolithiasis in ultrasonography. Due to taking high doses of vitamin D supplements, her serum 25OHD concentration was as high as 279.5 ng/ml (698.75 nmol/l) while concentrations above 150 ng/ml (375 nmol/l) are already a sign of VDI [14]. However, it is worth mentioning that high vitamin D concentrations correlate neither with serum calcium concentration nor with clinical symptoms [15]. The

applied treatment of hypercalcemia had the expected effect, the symptoms reported by the patient significantly decreased. The blood calcium concentration decreased, and a reduction in creatinine and urea concentration was achieved.

Patient B presents with renal failure associated with hyperparathyroidism as well as VDI years ago. Despite ending supplementation of vitamin D two and a half years earlier, the patient presented with high serum 25OHD concentration at the time. Also despite a long time since the cessation of vitamin D supplementation, steroid treatment was attempted. Immediately in the hospital, the expected effect was not obtained, and it was necessary to continue intermittent hemodialysis. There are no data on the patient's further course of the disease because he did not appear for a scheduled visit.

Conclusion

Vitamin D intoxication can cause both acute and delayed health problems so, due to the prevalence of patient use of dietary supplements, it is worth to remember VDI as a possible cause of hypercalcemia and renal failure.

References

1. Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015; 83 (3): 327-331
2. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C et. al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*, 2022; 18 (2): 96-110
3. Rooney MR, Harnack L, Michos ED et al. Trends in Use of High-Dose Vitamin D Supplements Exceeding 1000 or 4000 International Units Daily, 1999-20JAMA, 2017; 317 (23): 2448-2450
4. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*, 2018; 84 (6): 1121-1127
5. Bell DA, Crooke MJ, Hay N, Glendenning P. Prolonged vitamin D intoxication: presentation, pathogenesis and progress. *Intern Med J*, 2013; 43 (10): 1148-1150
6. Deluca HF, Prahl JM, Plum LA. 1,25-Dihydroxyvitamin D is not responsible for toxicity caused by vitamin D or 25-hydroxyvitamin D. *Arch Biochem Biophys*, 2011; 505 (2): 226-230
7. Carlberg C. Vitamin D: A Micronutrient Regulating Genes. *Curr Pharm Des*, 2019; 25 (15): 1740-1746
8. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr*, 2012; 54 (2): 93-98
9. Aihara S, Yamada S, Oka H, et al. Hypercalcemia and acute kidney injury induced by eldecacitol in patients with osteoporosis: a case series of 32 patients at a single facility. *Ren Fail*, 2019; 41 (1): 88-97
10. Hsu RK, Hsu CY. The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*, 2016; 36 (4): 283-292
11. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96 (12): 3603-3608
12. Ziaie H, Razmjou S, Jomhouri R et al. Vitamin D Toxicity; Stored and Released from Adipose Tissue?. *Arch Iran Med*, 2016; 19 (8): 597-600
13. Taskapan H, Vieth R, Oreopoulos DG. Unusually prolonged

- vitamin D intoxication after discontinuation of vitamin D: possible role of primary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol*, 2008; 40(3): 801-805
14. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszewicz J et al. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018; 9: 550
15. Lee JP, Tansey M, Jetton JG et al. Vitamin D Toxicity: A 16-Year Retrospective Study at an Academic Medical Center. *Lab Med*, 2018; 49 (2): 123-129



INFECTIVE ENDOCARDITIS WITH NEGATIVE BLOOD CULTURES IN PATIENT WITH END-STAGE RENAL DISEASE TREATED WITH PERITONEAL DIALYSIS



Katarzyna Romejko, Magdalena Markowska, Agnieszka Ślepowrońska, Katarzyna Śliwakowska, Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

Abstract: Infective endocarditis (IE) is an inflammatory disease involving a proliferative-destructive processes, usually of streptococcal or staphylococcal etiology. It may also be caused by the physiological flora of the oral cavity, mainly gram-negative bacteria from the HACEK group. IE typically develops in damaged areas of the endocardium. Bacterial vegetations are found in majority on valves but they may be as well visualised in blood vessels, ventricles, on mechanical valves, electrodes and intracardiac catheters. Risk factors for endocarditis concern the growing population of adults with congenital heart disease and patients with frequent healthcare contact for other comorbidities, also patients who are immunocompromised, treated with hemodialysis or use intravenous drugs. The diagnosis of IE is made by the use of transthoracic or transesophageal echocardiography, also other imaging techniques are used. Blood cultures also should be taken. However, it was estimated that approximately 10% of patients have cultures and serologic tests negative for IE. In our study we present a case of a 51-year-old man with end-stage renal disease treated with peritoneal dialysis for 3 weeks prior to hospital admission with an acute infection of unknown origin. Infective endocarditis was suspected based on echocardiography examination. In this case PET-CT (positron emission tomography/computed tomography) was performed for verification. Its result as well as sterile blood cultures did not fully confirm the diagnosis of IE. Despite the access to highly specialized diagnostic methods and broad spectrum antibiotics the diagnosis and treatment were not easy. This story of patient's disease can be the confirmation that IE is heterogeneous in etiology, clinical manifestations, and course.

Keywords: peritoneal dialysis, echocardiography, infective endocarditis, blood cultures.

DOI 10.53301/lw/156136

Received: 2022-07-18

Accepted: 2022-10-28

Corresponding author:

Katarzyna Romejko

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Warszawa

e-mail: kromejko@wim.mil.pl

Introduction

Infective endocarditis develops as a result of an endocardial infection, most often of bacterial - staphylococcal etiology [1]. Risk factors include heart defects, previous endocarditis, medical procedures that disturb the continuity of heart tissue and frequent contact with health care [2, 3]. Despite the use of antibiotic prophylaxis in the highest-risk patients, preventive procedures and improvement of diagnostic methods it is still a disease that not only is a diagnostic challenge but is also associated with mortality up to 30% and serious complications [4, 5]. It can have a different course, from a mild infection to septic shock and multiorgan failure [6]. Early clinical suspicion and a rapid diagnosis are essential to enable the correct treatment pathways to be accessed and to reduce complication and mortality rates [7]. The clinical indications of IE relies on the Duke criteria which are presented in Table 1.

Case report

A 51-year-old man with a history of type 2 diabetes complicated by end-stage renal disease, diabetic retinopathy, bilateral diabetic foot syndrome, peripheral polyneuropathy, hypertension, atherosclerosis, after implantation of stents into the left femoral superficial artery, secondary hyperparathyroidism, hyperuricaemia, history of nicotine addiction, qualified to renal replacement therapy that started 3 weeks earlier with peritoneal dialysis, after implantation of the Tenckhoff catheter 1.5 months earlier, was applied to the Hospital Emergency Department because of worsening of his general condition and intensification of pain of the lumbosacral and thoracic spine. These symptoms were accompanied by a low-grade fever and a decrease of blood pressure. Symptoms began four days prior to hospitalization. Patient was admitted to the Department of Nephrology.

On admission to the Department of Nephrology detailed medical history was taken. Patient denied typical

Table 1. Modified Duke Clinical Diagnostic Criteria for Infective Endocarditis [13]

Major criteria	Positive blood cultures for infective endocarditis Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures: • Viridans streptococci, Streptococcus bovis, HACEK group (Haemophilus spp, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella spp, and Kingella kingae), S. aureus; or community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or • Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood culture results, defined as follows: • At least 2 positive culture results of blood samples drawn 12 h apart; or • All of 3 or most of ≥ 4 separate culture samples of blood (with first and last samples drawn at least 1 h apart) • Single positive blood culture result for Coxiella burnetii or antiphase I IgG antibody titer $> 1:800$
	Evidence of endocardial involvement • positive echocardiogram for infective endocarditis: oscillating intracardiac mass on valve or supporting structures or in the path of regurgitant jets or on implanted material in the absence of an alternative anatomical explanation or abscess or new partial dehiscence of prosthetic valve • new valvular regurgitation
Minor criteria	Predisposition , predisposing heart disorder, or IV illicit drug use
	Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
	Vascular phenomena : arterial embolism, septic pulmonary embolism, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival petechiae, Janeway lesions
	Immunologic phenomena : glomerulonephritis, Osler nodes, Roth spots, Rheumatoid factor
	Microbiologic evidence of infection consistent with but not meeting major criteria
	Serologic evidence of infection with organisms consistent with endocarditis

symptoms of respiratory or urinary tract infections. Physical examination revealed regular heart rate, clear and correctly accentuated heart tones, correct blood pressure values. Lung fields were normal on auscultation. There was a skin lesion on the surface of the right heel. In biochemical tests normocytic anaemia (haemoglobin 11,1g/dL, mean corpuscular volume of red cells 93 fl), leukocytosis ($10,54 \times 10^9/\text{L}$) with neutrophilia (75,7%), increased inflammatory parameters – C-reactive protein (CRP) (2,7mg/dL) and procalcitonin (PCT) (0,9ng/L) were found. Slight leukocyturia was researched in the analysis of urine, but there were no bacteria in the sample. What is more no evidence of peritonitis was detected during assessment of dialysis fluid morphology. Blood and urine cultures also were tested. Considering the health state of patient (*weakness, fever*) empiric antibiotics were initiated (*ciprofloxacin and ceftriaxone*). Despite wide range of examinations trigger of infection was not revealed. As part of the search a surgical consultation was made to assess the skin change on patient's right heel. A second-degree thermal burn was diagnosed. It was unlikely to be the source of suspected bacteremia. In connection with persistent pain of the lumbosacral and thoracic spine computed tomography and magnetic resonance were performed. Imaging showed degenerative changes of the spine and excluded the presence of abscesses in the thoracic and lumbosacral spine. The ultrasound examination of the abdomen apart from the increased echogenicity of both kidneys was correct. Blood and urine cultures were

sterile. Due to the persistently high values of inflammatory parameters and the lack of clinical improvement, antibiotic therapy was modified. Meropenem and vancomycin were started. In the course of further diagnostics the echocardiography examination was performed, which visualized the 6mm x 9 mm lesion connected to the edge of the non-coronary aortic valve cusp (Figure 1). Infective endocarditis was suspected. Firstly transesophageal echocardiography was made for verification. It revealed small degenerative changes in the coronary aortic valve cusp and also small, thin, airy threadlike echo, connected with coronary aortic valve cusp, 7 mm long, which was diagnosed as a Lambla thread for possible differentiation with bacteria vegetation in the course of IE. The patient was qualified for PET/CT examination and increased accumulation of 18-fluorodeoxyglucose in a delayed phase in left ventricle was shown. However, no definite diagnosis of IE was made after all this examinations. On completion the treatment the patient's condition improved significantly. Inflammatory markers were finally decreased (CRP 0,4mg/dL, PCT 0,21ng/mL). Peritoneal dialysis was correct, without peritonitis in clinical examination and in peritoneal effluent examination. Although the diagnosis was not clear, patient was discharged with the intention of another echocardiographic examination in two weeks during the planned visit at the Dialysis Center.

As recommended, the patient applied for a follow-up. In transthoracic echocardiography examination a hy-

poechogenic lesion associated with the margin of the non-coronal aortic valve cusp, measuring 12 mm x 4 mm, was visualised (Figure 2). Unfortunately second time the progressive weakening and a dynamic rise of inflammatory parameters (CRP 28mg/dL, PCT 0,9ng/dL) were noticed. Decision was made to use another empiric antibiotic therapy (*biseptol* and *fluconazole*) and to admit the patient to the hospital for further diagnostics.

On admission patient reported weakness, fatigue, dizziness and pain of the lumbar spine making it difficult to move. As previously, the physical examination found no significant pathologies. The heel area of the right foot showed no signs of inflammation, the burn was in the process of healing. Blood cultures were negative. During hospitalization an echocardiographic examination was performed. The reduction of the lesion associated with the edge of the non-coronary aortic valve cusp to 5 mm x 2 mm was noticed. More of the same diagnostics were performed to identify different sources of infection. Even skin and rectum swabs remain negative. Patient was consulted by otolaryngologist and dentist - no potential foci of infection were detected. As well as no inflammatory changes were visualized on the chest X-ray. Based on the overall clinical picture, echocardiography examination, PET-CT examination and by exclusion of other active foci of infection, the diagnosis of infectious endocarditis of the aortic valve was made. Empirical antibiotic therapy was started - ampicillin, cloxacillin and gentamicin. During further treatment, considering a slight decrease of inflammatory markers after 7 days of full antibiotherapy (CRP 28 -> 23,8mg/dL, PCT 0,9 -> 0,86ng/mL), a decision was made to replace cloxacillin with vancomycin. After this modification, the patient's condition improved quickly. Control laboratory tests showed the significant decrease of inflammatory markers (CRP 0.7 mg/dL and PCT 0,2ng/mL). The patient, in fairly good general condition, was discharged with instructions to continue antibiotic therapy during outpatient treatment.

Figure 1. Transthoracic echocardiography visualising lesion connected with aortic valve. Modified parasternal long-axis view.



Figure 2. Transthoracic echocardiography visualising the dimensions of the lesion connected with aortic valve. Modified parasternal long-axis view.



Discussion

Infective endocarditis is a diagnostic challenge due to the numerous possibilities of clinical manifestation and the serious consequences of late diagnosis. The course may differ depending on the etiology and the presence of risk factors [9]. It is also quite rare disease so definitive studies of IE have been limited [10]. Because of a non-specific character of inflammatory parameters such as CRP and PCT they cannot be used as a basis for the diagnosis of infective endocarditis. It is recommended to use the algorithm according to the modified Duke criteria in which the result of transthoracic and transesophageal echocardiography, positive blood culture results, and the presence of clinical symptoms are crucial for the diagnosis [11]. In the discussed case numerous comorbidities including type 2 diabetes and end-stage renal disease treated with peritoneal dialysis program made the diagnosis of IE difficult and challenging. It was very important to find the solution quickly because infection is a significant cause of morbidity in patients with end-stage renal disease undergoing maintenance dialysis [12]. One of the most common localization of infection in this group of patients is peritonitis. New onset of abdominal pain, fever, or the appearance of cloudy peritoneal effluent need immediate response [13]. However also the incidence of IE is higher in dialysis patients compared to the general population [14]. The frequency of IE in patients treated with hemodialysis compared with those receiving peritoneal dialysis differ widely, but in both groups it is raised [15]. The difficulty in the case of described patient was that he did not present typical symptoms as well as examinations were incoherent. Fever, weakness, osteomuscular pains occur in almost every cold and lots of different infections. Thereupon sometimes they do not seem to be serious. Doctor's problem is to distinguish when fast diagnostic is needed. Based on this case we can also draw a conclusion that staying broadminded and searching for new, non-obvious solutions is very important.

References

1. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin Proc.*, 2020; 95: 982-997
2. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*, 2013; 8: e82665
3. Benito N, Miro JM, de Lazzari E, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 586-594
4. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69: 325-344
5. Nori US, Manoharan A, Thornby JI, et al. Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*, 2006 Aug; 21: 2184-219
6. Hendriks MMC, van den Heuvel MCE, van Straten AHM. How to diagnose infective endocarditis? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2022; 166: D5889
7. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*, 2020; 20: 31-35
8. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2021; 77: e25-e197
9. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1890-1897
10. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 463-73
11. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation*, 1998; 98: 2936-2948
12. Bieber S, Mehrotra R. Peritoneal Dialysis Access Associated Infections. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 2019; 26: 23-29
13. Salzer WL. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis.*, 2018; 11: 173-186
14. Jeon HD, Lo KB, Quintero EE, et al. Dialysis access as a source of infective endocarditis in dialysis patients. *Monaldi Arch Chest Dis.*, 2020; 90
15. Chaudry MS, Carlson N, Gislason GH, et al. Risk of Infective Endocarditis in Patients with End Stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017; 12: 1814-1822



HIPERKALCEMIA W PRZEBIEGU DŁUGOTRWAŁEGO LECZENIA LITEM

Hypercalcemia in the course of long-term lithium
therapy



Anna Bieda, Gabriela Witas, Ksymena Leśniak, Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

Streszczenie: Sole litu są powszechnie stosowanym stabilizatorem nastroju o wąskim zakresie terapeutycznym. Jego przekroczenie oraz długotrwała terapia obarczone są ryzykiem wystąpienia ostrych i przewlekłych powikłań ze strony układów: sercowo-naczyniowego, pokarmowego, moczowego oraz dokrewnego. Do najczęstszych zaliczana jest hiperkalcemia mogąca stanowić niezależną przyczynę objawów układowych. Omówiono przypadek 66-letniej chorej długotrwale stosującej lit z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej, u której wystąpiły objawy neuropsychiatryczne z towarzyszącymi wykładnikami ostrego uszkodzenia nerek. W toku diagnostyki stwierdzono hiperkalcemię oraz przedawkowanie litu. Dodatkowo pacjentka prezentowała liczne zaburzenia mogące wynikać z ostrego zatrucia litem, ale także toksyczności przewlekłej w tym: niedoczynność tarczycy, bradykardię, zespół parkinsonowski. Po odstawieniu litu i zastosowaniu leczenia zachowawczego hiperkalcemii oraz ostrego uszkodzenia nerek uzyskano znaczną poprawę kliniczną. Natomiast parametry nerkowe oraz stężenie wapnia w surowicy krwi powróciły do normy dopiero po upływie sześciu miesięcy od wypisu ze szpitala. Celem pracy było nakreślenie profilu możliwych działań niepożądanych leczenia litem, które składają się na złożony obraz kliniczny. Przedstawiono postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w hiperkalcemii i zatruciu litem oraz sposoby zapobiegania ich wystąpieniu.

Abstract: Lithium salts are a commonly used mood stabiliser with a narrow therapeutic index. Changes in dosage and long-term treatment bring the risk of acute and chronic complications from the cardiovascular, gastrointestinal, urinary and endocrine systems. One of the most frequently occurring complication is hypercalcaemia, which can be an independent cause of systemic signs.

The article analyses the case of a 66-year-old long-term lithium user with bipolar affective disorder, who presented with neuropsychiatric symptoms and accompanying markers of acute kidney injury. In the course of diagnosis, hypercalcaemia and lithium overdose were identified. In addition, the patient presented with multiple disorders that might have resulted from acute lithium intoxication as well as chronic toxicity, including: hypothyroidism, bradycardia, and parkinsonian syndrome. After lithium withdrawal and conservative treatment of hypercalcaemia and acute kidney injury, significant clinical improvement was achieved, while renal parameters and serum calcium levels did not return to normal until six months after hospital discharge.

The paper aims at outlining the profile of possible adverse effects of lithium treatment, which create a complex clinical picture. It presents diagnostic and therapeutic management in hypercalcaemia and lithium intoxication, as well as methods of preventing their occurrence.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, ostre uszkodzenie nerek, hiperkalcemia, zatrucie litem, węglan litu.

Keywords: bipolar disease, acute kidney injury, hypercalcemia, lithium intoxication, lithium carbonate.

DOI 10.53301/lw/159959

Praca wpłynęła do Redakcji: 01.12.2022

Zaakceptowano do druku: 27.01.2023

Autor do korespondencji:

Anna Bieda
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii
i Dializoterapii, Warszawa
e-mail: anbieda@poczta.onet.pl
tel: 511 139 607

Wstęp

Sole litu są jednym z najdłużej stosowanych stabilizatorów nastroju, bowiem ich skuteczność w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) wykazano

już w latach 60. XX wieku [1, 2]. Mimo wprowadzenia nowych leków normotymicznych, sole litu stanowią podstawową i najskuteczniejszą długotrwałą profilaktykę ChAD [3].

Lit jest lekiem o wąskim zakresie terapeutycznym. Leczenie wymaga kontroli stężenia leku w surowicy krwi oraz uwzględnienia takich czynników jak: wiek, przyjmowane leki czy zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej [3, 4]. Zarówno przekroczenie dozwolonego stężenia litu w surowicy krwi, jak też długotrwała terapia litem mogą prowadzić do ostrych i przewlekłych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego, moczowego, wewnątrzwydzielniczego i nerwowego [5-7]. Jednym z najczęstszych powikłań jest hiperkalcemia (3-30%), która może powodować ostre uszkodzenie nerek [5, 8].

Celem pracy było przedstawienie przypadku zatrucia litem jako rzadkiej przyczyny hiperkalcemii.

Opis przypadku

Chora w wieku 66 lat leczona lewotyrosyną z powodu niedoczynności tarczycy, dodatkowo preparatem litu i mianseryną z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej, w trakcie suplementacji witaminy D w dawce 4000 j.m./dobę - zgłosiła się na początku maja 2022 r. do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) z powodu występujących od około dwóch tygodni zaburzeń świadomości oraz nieprawidłowych wartości parametrów nerkowych. Na podstawie wywiadu klinicznego ustalono, że chora z powodu wystąpienia zaburzeń mowy oraz chodu zgłosiła się do neurologa, który wysunął podejrzenie choroby Parkinsona i zalecił następujące leki: biperyden, propranolol. Leczenie to nie przyniosło efektu, co więcej, tuż przed zgłoszeniem się do szpitala nasiliły się zaburzenia równowagi. Chora upadła, doznając urazu głowy. W badaniach laboratoryjnych wykonanych ambulatoryjnie z odchyłen stwierdzono podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi, które wynosiło 4,5 mg/dl.

W SOR wykonano badania laboratoryjne (wyniki w Tabeli 1). Szczególną uwagę zwracały podwyższone stężenia kreatyniny 5,1 mg/dl, mocznika 145 mg/dl, wapnia zjonizowanego 1,85 mmol/l oraz obniżony, oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej 9 ml/min/1,73 m². Oznaczone stężenie litu 2,0 mmol/l przekraczało zakres terapeutyczny. Celem wykluczenia zmian pourazowych w układzie nerwowym wykonano badanie tomografii komputerowej głowy, które nie uwidocznilo świeżych zmian niedokrwiennych, cech krwawienia wewnątrzczaszkowego lub widocznych szczelin złamania kości czaszki. Ze względu na nieprawidłowe wyniki wskaźników czynności nerek wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, w którym z odchyłen opisano jedynie złóg wielkości 21 x 25 mm w pęcherzyku żółciowym.

W związku z objawami zgłaszanymi przez chorą poproszono o konsultację neurologa, który stwierdził u pacjentki cechy zespołu pozapiramidowego wymagające dalszej diagnostyki w trybie ambulatoryjnym.

Wobec stwierdzenia w badaniach laboratoryjnych cech ostrego uszkodzenia nerek i hiperkalcemii, chorą przyjęto w trybie pilnym do Kliniki Nefrologii. Przy przyjęciu chora zgłaszała: osłabienie, senność, trudności w artykulacji i chodzie, bóle oraz kurcze mięśni, biegunkę, niechęć do przyjmowania płynów i pokarmu.

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu do szpitala.

Parametr	Wynik	Norma
Kreatynina	5,1 mg/dl	0,45 - 1,10 mg/dl
Mocznik	145 mg/dl	15 - 43 mg/dl
eGFR *	9 ml/min/1,73 m ²	>90ml/min/1,73 m ²
Hemoglobina	10,8 g/dl	12,0 - 15,1 g/dl
Leukocyty	16,08 tys/ul	4,4 - 9,64 tys/ul
Limfocyty	11,0 %	18,9 - 47,1 %
Neutrofile	79,1 %	39,2 - 71,5 %
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)	21,5 sek	23,0 - 35,0 sek
Wapń zjonizowany	1,85 mmol/l	1,19 - 1,33 mmol/l
Lit	2,0 mmol/l	0,6 - 1,2 mmol/l
Sód	136 mmol/l	136 - 145 mmol/l
Potas	4,7 mmol/l	3,5 - 5,1 mmol/l
pH krwi żyłnej	7,383	7,350 - 7,450

* oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate)

W badaniu przedmiotowym z odchyłen stwierdzono drżenie całego ciała, niewyraźną mowę oraz spowolniony chód. Na podstawie całości obrazu klinicznego wysunęto podejrzenie zatrucia litem. W badaniach wykonanych podczas hospitalizacji potwierdzono hiperkalcemię ze stężeniem wapnia całkowitego w surowicy krwi 12,6 mg/dl. Dodatkowo wykryto podwyższone stężenie fosforanów nieorganicznych 4,6 mg/dl oraz obniżone stężenie wolnej trójiodotyroniny 2,58 pmol/l. Stężenia parathormonu, tyreotropiny oraz wolnej tyroksyny były prawidłowe. Szczegółowe wyniki badań wykonanych podczas hospitalizacji przedstawiono w Tabeli 2. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono z odchyłen: niski ciężar właściwy 1,009 g/l (N: 1,016 - 1,035 g/l) oraz leukocyturię, bez cech zakażenia układu moczowego.

Tabela 2. Stężenie wybranych hormonów oraz elektrolitów w surowicy krwi.

Parametr	Wynik	Norma
Wapń całkowity	12,6 mg/dl	8,6-10,2 mg/dl
Fosforany nieorganiczne	4,6 mg/dl	2,6-4,5 mg/dl
Parathormon (PTH)	22,5 pg/ml	15-65 pg/ml
Tyreotropina (TSH)	0,624 uIU/ml	0,27-4,2 uIU/ml
Wolna tyroksyna (FT4)	16,98 pmol/l	12-22 pmol/l
Wolna trójiodotyronina (FT3)	2,58 pmol/l	3,2-6,9 pmol/l

W celu przeprowadzenia diagnostyki różnicowej hiperkalcemii wykonano proteinogram, który nie wykazał nieprawidłowości. W radiogramie klatki piersiowej opisano cień drobnoguzkowy długości około 3 milimetrów położony obwodowo w polu górnym płuca prawego w rzucie tylnego odcinka żebra piątego. Poza tym nie stwierdzono nieprawidłowości.

Pacjentka wykazywała tendencję do bradykardii, szczególnie w nocy, z tego powodu rozszerzono diagnostykę o badanie holter ekg, w którym opisano bradykardię zatokową bez pauz. Wykonano także echokardiografię serca, która nie wykazała istotnych nieprawidłowości. Z powodu biegunki pobrano wymaz z odbytu. Nie wyhodowano jednak patogenów, które mogłyby wpływać na stan kliniczny chorej.

Po przeanalizowaniu wyników wszystkich badań diagnostycznych rozpoznano ostre uszkodzenie nerek w przebiegu hiperkalcemii u chorej zatrutej litem. Odstawiono preparaty litu i witaminę D oraz zastosowano leczenie zachowawcze ostrego uszkodzenia nerek z kontrolą bilansu płynowego ustroju. W wyniku tego leczenia uzyskano poprawę stanu ogólnego chorej, stopniowe ustępowanie objawów ze strony układu nerwowego oraz poprawę funkcji nerek. W dniu wypisu stężenie kreatyniny w surowicy krwi wynosiło 1,6 mg/dl, wapnia całkowitego 10,7 mg/dl. Celem stabilizacji nastroju włączono po konsultacji psychiatrycznej walproinian sodu z kwasem walproinowym oraz mianserynę. Hospitalizacja przebiegła bez powikłań. Pacjentkę wypisano do dalszej opieki psychiatrycznej i neurologicznej w trybie ambulatoryjnym. Po około 6 miesiącach od wypisu ze szpitala stężenie wapnia oraz kreatyniny w surowicy krwi wróciły do normy. Chora czuje się dobrze i jest w wyrównanym nastroju.

Omówienie

W prezentowanym przypadku pierwsze objawy neurologiczne u pacjentki najprawdopodobniej były powikłaniem przewlekłej neurotoksyczności litu. Następnie dołączyły kolejne czynniki sprzyjające kumulacji litu, takie jak: włączenie propranololu zmniejszającego klirens litu oraz postępujące odwodnienie, co łącznie doprowadziło do osiągnięcia toksycznego stężenia litu w surowicy i wywołanej nim hiperkalcemii. Rozpoznane u chorej ostre uszkodzenie nerek w przebiegu hiperkalcemii indukowało dalszą kumulację litu, prowadząc do narastania objawów zatrucia litem. Trudność diagnostyczną stanowiły objawy neurologiczne oraz uszkodzenie nerek, mogące wynikać zarówno z przewlekłego leczenia litem, ostrego zatrucia litem oraz hiperkalcemii.

Objawami neurologicznymi typowymi dla umiarkowanego lub ciężkiego zatrucia litem są: zaburzenia świadomości, zaburzenia chodu, faskykulacje mięśni oraz zaburzenia pozapiramidowe. Objawy te występują, gdy stężenie leku w surowicy krwi przekracza 1,6 mmol/l [9]. Z kolei w przebiegu przewlekłej terapii litem występuje zespół nieodwracalnej neurotoksyczności spowodowanej litem (SILENT, *Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity*). U pacjentów leczonych przewlekłe litem zespół SILENT może występować już przy stężeniach terapeutycznych litu w surowicy krwi [5, 10]. Typowe dla tego zespołu są: przetrwałe zaburzenia mózdkowe, objawy pozapiramidowe, dysfunkcja pnia mózgu oraz otępienie z towarzyszącymi zaburzeniami psychoorganicznymi o różnym nasileniu. Kryterium różnicującym ostre zatrucie litem i SILENT jest długotrwałość utrzymywania się objawów neurologicznych mimo zakończenia terapii litem i normalizacji stężenia litu w surowicy krwi [10, 11].

Aczkolwiek wszystkie objawy neurologiczne stwierdzone u pacjentki mogłyby odpowiadać obrazowi zespołu SILENT, to jedynie objawy zespołu parkinsonowskiego nieustępujące w wyniku zastosowanego leczenia wskazują na ich potencjalny związek z tym zespołem. Natomiast pozostałe objawy neurologiczne wynikały najprawdopodobniej z ostrego zatrucia litem i towarzyszącej hiperkalcemii.

W przebiegu leczenia litem może dojść do hiperkalcemii w wyniku ostrego zatrucia litem bądź trwałych zmian w przytarczycach. Zaburzenia ostre są potencjalnie odwracalne i wynikają z aktywacji przez lit receptora wrażliwego na wapń w przytarczycach i nerkach, prowadzące do zaburzeń przypominających rodzinną hipokalcurię z hiperkalcemią. Natomiast u pacjentów przewlekłe leczonych litem najczęstszą przyczyną hiperkalcemii jest pierwotna nadczynność przytarczyc, która może wynikać z indukowanego przez lit rozrostu gruczołu lub ujawnienia istniejących wcześniej zaburzeń przytarczyc, takich jak subkliniczny gruczolak [12, 13]. W piśmiennictwie opisano przypadek pacjenta długotrwałe przyjmującego lit, u którego nawracała hiperkalcemia mimo utrzymywania się stężeń PTH w surowicy krwi w granicach normy [14].

W opisanym przypadku wartości stężeń PTH i fosforanów w surowicy krwi, brak choroby nerek w wywiadzie oraz ostre wystąpienie objawów przemawiają przeciwko długotrwałej terapii litem jako przyczynie hiperkalcemii. Wywiad kliniczny oraz stężenie litu w surowicy krwi wskazują na ostre zatrucie litem jako najbardziej prawdopodobną przyczynę hiperkalcemii u pacjentki.

W przypadku wystąpienia hiperkalcemii u pacjenta leczonego litem należy wykluczyć choroby nowotworowe i ziarniniakowe, jak również działania niepożądane innych leków m.in.: diuretyków tiazydowych, aminofiliny, tamoksifenu, witamin A i D [15].

Uszkodzenie nerek w przebiegu leczenia litem może mieć charakter ostry lub być powikłaniem przewlekłego leczenia. Ostre uszkodzenie nerek w przebiegu leczenia litem może wynikać nie tylko z toksycznego działania samego litu przy przekroczeniu zakresu terapeutycznego, ale także z hiperkalcemii [16]. Nefrotoksyczne działanie litu podczas długotrwałej terapii prowadzi do przewlekłej choroby nerek w przebiegu przewlekłej nefropatii cewkowo-śródmiąższowej, przy czym progresja choroby oraz stopień zwłóknienia miąższu nerek mają wynikać z wielkości dawki leku oraz całkowitego okresu leczenia litem [17-19].

Monitorowanie stężenia litu oraz wapnia w surowicy krwi pacjenta są kluczowe dla zachowania bezpieczeństwa długotrwałej terapii litem. Drugim ważnym elementem jest kontrola wskaźników wydolności nerek w surowicy krwi, które według doniesień są niedostatecznie monitorowane podczas stosowania soli litu [16, 20]. W piśmiennictwie sugeruje się częste, co najmniej coroczne kontrole stężenia litu [21-23].

Leczenie w przypadku zatrucia litem powinno przebiegać dwutorowo i dotyczyć zarówno wyrównania zaburzeń elektrolitowych, jak i obniżenia stężenia litu w surowicy

krwi. Leczenie łagodnej hiperkalcemii może ograniczać się do odstawienia preparatów witaminy D i litu oraz nawodnienia z wyrównaniem zaburzeń elektrolitowych. W przypadku hiperkalcemii spowodowanej pierwotną nadczynnością przytarczyc, można osiągnąć adekwatną kontrolę poziomu wapnia, stosując cinacalcet lub zakwalifikować pacjenta do paratyroidektomii [24]. W przypadku znacznego przekroczenia zakresu terapeutycznego litu w surowicy krwi lub wystąpienia ciężkich objawów zatrucia litem, zwłaszcza u pacjentów ze znacznie upośledzoną funkcją nerek, należy rozważyć leczenie nerkozastępcze zabiegami hemodializ [4]. W przypadku wystąpienia powikłań przewlekłego leczenia litem należy rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z jego odstawienia i włączenia innego leku normotymicznego [5].

Punktem wyjścia prezentowanych przez pacjentkę objawów oraz wielochorobowości była choroba afektywna dwubiegunowa i lit zastosowany w jej leczeniu. Niedoczynność tarczycy, bradykardia, zespół parkinsonowski, a także hiperleukocytoza i zaburzenia zagęszczania moczu to charakterystyczne powikłania długotrwałej terapii litem [5, 21]. Na uwagę zasługuje także ograniczanie przyjmowania przez pacjentkę pokarmów i płynów. Choć objawy te mogły wynikać z hiperkalcemii, to niechęć do pokarmów i płynów może być także wiązana z przewlekłym leczeniem litem.

Podsumowanie

W pracy zwrócono uwagę na problemy diagnostyki i leczenia hiperkalcemii spowodowanej niedostatecznym kontrolowaniem leczenia preparatami litu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Piśmiennictwo

- Hartigan GP. The Use of Lithium Salts in Affective Disorders. *Br J Psychiatry*, 1963; 109: 810–4
- Baastrop PC. The use of lithium in manic-depressive psychosis. *Compr Psychiatry*, 1964; 5 (6): 396–408
- Rybakowski J, Drogowska J, Abramowicz M, et al. [The effect of long-term lithium treatment on kidney function]. *Psychiatr Pol*, 2012; 46 (4): 627–36
- Oruch R, Elderbi MA, Khatib HA, et al. Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol*, 2014; 740: 464–73
- Haissaguerre M, Vantighem MC. What an endocrinologist should know for patients receiving lithium therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022
- Demirtas L, Akbas EM, Degirmenci H, et al. Multisystemic Side Effects of an Indispensable Old Drug: A Case Report of Chronic Lithium Use (A Patient with Multiple Side Effects of Lithium). *Case Rep Med*, 2015
- Shen HC, Li JY, Lo YK. Lithium intoxication-induced acute parkinsonism complicated with hyperparathyroidism and nephrogenic diabetes insipidus: report of a case. *Acta Neurol Taiwan*, 2007; 16 (4): 231–3
- Meehan AD, Udumyan R, Kardell M, et al. Lithium-Associated Hypercalcemia: Pathophysiology, Prevalence, Management. *World J Surg*, 2018; 42 (2): 415–24
- Prince LH, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med*, 1994; 295: 1117–20
- Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible Lithium-Effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol*, 2005; 28 (1): 38–49
- Sodhi S, Lee S, Spevetz A. "But the lithium level is normal!" SILENT Syndrome: A rare diagnosis of irreversible lithium toxicity to consider in cases of irreversible neurotoxicity. *Trauma Emerg Care*, 2016; 1 (3): 1000111
- Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol*, 2009; 160 (2): 317–23
- Mifsud S, Cilia K, Mifsud EL, Gruppeta M. Lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Hosp Med (London, Engl)* 2005; 2020; 81 (11): 1–9
- Dorflinger C, Fuller M. Lithium-induced hypercalcemia with normal parathyroid hormone: A case report. Vol. 9, *The mental health clinician*, 2019; p. 318–21
- Tonon CR, Silva TAAL, Pereira FWL, et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Med Sci Monit [Internet]*. 2022; 28. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016818575&from=export>
- Twigt BA, Houweling BM, Vriens MR, et al. Hypercalcemia in patients with bipolar disorder treated with lithium: a cross-sectional study. *Int J Bipolar Disord*, 2013; 1: 18
- Rej S, Segal M, Low NCP, et al. The McGill Geriatric Lithium-Induced Diabetes Insipidus Clinical Study (McGLIDICS). *Can J Psychiatry*, 2014; 59 (6): 327–34
- Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, et al. Lithium nephrotoxicity: A progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11 (8): 1439–48
- Presne C, Fakhouri F, Noel LH, et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int*, 2003; 64 (2): 585–92
- Bassilios N, Martel P, Godard V, et al. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients--an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*, 2008; 23 (2): 562–5
- Rybakowski J. Leczenie litem – stan wiedzy na rok 2020. *Psychiatr Pol*, 2020; 54 (6): 1047–66
- Lehmann SW, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know? *J Affect Disord*, 2013; 146 (2): 151–7
- Meehan AD, Humble MB, Yazarloo P, et al. The prevalence of lithium-associated hyperparathyroidism in a large Swedish population attending psychiatric outpatient units. *J Clin Psychopharmacol*, 2015; 35 (3): 279–85
- Broome JT, Solorzano CC. Lithium use and primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*, 2011; 17 Suppl 1: 31–5



CHOROBA DENTA JAKO RZADKA PRZYCZYNA BIAŁKOMOCZU

Dent's disease as a rare cause of proteinuria



Wojciech Krzysztof Wasiak¹, Agnieszka Such-Gruchot², Adrian Filip², Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska²

1. *Studenckie Koło Naukowe Pediatrii i Nefrologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska*
2. *Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska*

Streszczenie: Choroba Denta należy do rzadkich, genetycznie uwarunkowanych tubulopatii związanych z mutacją na chromosomie X, która charakteryzuje się występowaniem białkomoczu drobnocząsteczkowego (low molecular weight proteinuria, LMWP), hiperkalciurii oraz przynajmniej jednego z poniższych objawów: nefrokalcynoz, kamicy, hematurii, hipofosfatemii lub niewydolności nerek. W początkowym okresie choroby jedynym objawem może być białkomocz. Przedstawiamy przypadek 5-letniego chłopca, przyjętego do kliniki z powodu białkomoczu stwierdzonego w badaniu kontrolnym po przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych. Dalsza diagnostyka uwidoczniła również hiperkalciurię. Wywiad rodzinny obciążony zgonem krewnego matki w wieku 32 lat, prawdopodobnie z powodu niewydolności nerek oraz chorobami nerek u krewnych ze strony ojca. Z powodu utrzymującego się białkomoczu nerczycowego wykonano biopsję nerki, na podstawie której rozpoznano ogniskowe, segmentalne szkliwienie kłębuszków (FSGS). Ze względu na zwiększoną zawartość w moczu białek o niskiej masie cząsteczkowej oraz hiperkalciurię - wykonano badanie genetyczne. Rozpoznano mutację de novo w genie CLCN5, potwierdzającą chorobę Denta. W leczeniu zastosowano inhibitor konwertazy angiotensyny i diuretyk tiazydowy. Powyższy przypadek potwierdza, że rzadkie występowanie choroby Denta rodzi trudności diagnostyczne u pacjentów z białkomoczem, jednak prawidłowa diagnostyka zawierająca ocenę białek o niskiej masie cząsteczkowej, ocenę kalciurii oraz badanie genetyczne pozwala uniknąć leczenia immunosupresyjnego, które jest w tej chorobie nieskuteczne i wiąże się z wystąpieniem obciążających działań niepożądanych.

Abstract: Dent's disease is a rare, genetically determined tubulopathy associated with a mutation on the X chromosome, characterized by the occurrence of low molecular weight proteinuria (LMWP), hypercalciuria, and at least one of the following symptoms: nephrocalcinosis, nephrolithiasis, hematuria, hypophosphatemia or renal failure. In the early stages of the disease, the only symptom may be proteinuria. We present a case of a 5-year-old boy admitted to the clinic due to proteinuria, which was detected during a follow-up examination after an upper-airways infection. Further diagnostics also showed signs of hypercalciuria. The family history revealed the death of the mother's relative at the age of 32, probably due to renal failure, and kidney diseases in relatives on the father's side. Due to persistent nephrotic-range proteinuria, a kidney biopsy was performed, which revealed focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Genetic testing was performed due to the increased presence of low-molecular-weight proteins and hypercalciuria in the urine, which confirmed a de novo mutation in the CLCN5 gene, indicating Dent's disease. Treatment included the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a thiazide diuretic. The above case confirms that the rare occurrence of Dent's disease presents diagnostic difficulties in patients with proteinuria. However, proper diagnosis, including the evaluation of low-molecular-weight proteins, calcium levels in urine, and genetic testing, can avoid immunosuppressive treatment, which is ineffective and associated with adverse side effects.

Słowa kluczowe: choroba Denta, białkomocz, hiperkalciuria, niskocząsteczkowy białkomocz (LMWP).

Keywords: Dent's disease, proteinuria, hypercalciuria, low molecular weight proteinuria (LMWP).

DOI 10.53301/lw/162996

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.03.2023

Zaakceptowano do druku: 04.04.2023

Autor do korespondencji:

Wojciech Krzysztof Wasiak

Studenckie Koło Naukowe Pediatrii i Nefrologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Katedra
i Klinika Pediatrii i Nefrologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego, Żwirki i Wigury 63A,
02-091 Warszawa
e-mail: wojtek.wasiak@gmail.com

Wstęp

Choroba Denta należy do rzadkich, genetycznie uwarunkowanych tubulopatii. U podłoża tego zaburzenia leży mutacja związana z chromosomem X prowadząca do wystąpienia objawów zespołu Fanconiego z nasiloną utratą białek o niskiej masie cząsteczkowej (LMW, *low molecular weight*) [1]. Choroba rozwija się zazwyczaj u chłopców i może rozpocząć się we wczesnym dzieciństwie. U kobiet niekiedy występuje łagodny fenotyp choroby [2]. Rozpoznanie choroby Denta oparte jest na stwierdzeniu trzech objawów: LMVP (*low molecular weight proteinuria*), hiperkalciurii oraz jednego z następujących objawów: nefrokalcynozy, kamicy nerkowej, hematurii, hipofosfatemii lub niewydolności nerek [3, 4]. Choroba Denta dotychczas została opisana u około 250 rodzin na świecie [3].

Patomechanizm zaburzenia polega na dysfunkcji kanału chlorkowego CIC-5 zlokalizowanego w błonach komórkowych cewek proksymalnych, części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego oraz w cewce zbiorczej [5]. Kanał ten współdziała z wakuolarną H^+ -ATP-azą (V -ATP) [6], która odpowiada za reabsorpcję albumin i białek LMW przez endosomy komórek cewek. Aktywacja V -ATP-azy w endosomach umożliwiającą transport białek, powoduje uwolnienie jonów wodorowych do wnętrza endosomu. Działanie kanału chlorkowego CIC-5 poprzez wymianę H^+/Cl^- umożliwia usuwanie nadmiaru dodatknych ładunków z wnętrza endosomu i utrzymywanie produkcji V -ATP-azy. Mutacja genu *CLCN5* blokuje działanie kanału CIC-5, co powoduje dysfunkcję komórek cewek proksymalnych i objawy zespołu Fanconiego. Choroba ma genetycznie zróżnicowany charakter. 50-60% pacjentów prezentuje mutację *CLCN5* (*Dent Disease 1*), ok. 15% ma mutację *OCRL1* (*Dent Disease 2*, *Lowe syndrome*), a pozostałe 25-35% nie ma żadnej z powyższych mutacji, ale ma prawdopodobnie defekt w innych genach [7-10]. Choroba Denta jako wrodzona choroba genetyczna nadal jest nieuleczalna. Jedynym możliwym działaniem jest leczenie objawowe, które skoncentrowane jest na terapii hiperkalciurii i zapobieganiu powstawania kamicy. Wykazano, że stosowanie tiazydów w dawkach podobnych do tych, używanych przy leczeniu hiperkalciurii idiopatycznej może częściowo obniżyć wydalanie wapnia w moczu [11-12]. Rokowanie jest dobre u większości pacjentów, choć przewlekła choroba nerek rozwija się między 30. a 50. rokiem życia u 30-80% mężczyzn [3].

Opis przypadku

Przedstawiamy przypadek 5-letniego, dotychczas zdrowego chłopca, skierowanego do kliniki nefrologii z powodu białkomoczu stwierdzonego po raz pierwszy w badaniu po infekcji górnych dróg oddechowych. Chłopiec urodzony z C II, siłami natury, oceniony na 10 punktów w skali Apgar. Wywiad rodzinny obciążony zgonem krewnego matki w wieku 32 lat, prawdopodobnie z powodu niewydolności nerek, a także choroby nerek u krewnych ze strony ojca. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono obniżoną w stosunku do wzrostu masę ciała (10c) przy wzroście utrzymującym się na poziomie 25c, próchnicę zębów. Nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego, czy obrzęków. Badania dodatkowe wykazały białkomocz nerczycowy 60-80 mg/kg/dobę, bez krwinkomoczu, obecność hiperkalciurii 7 mg/kg/dobę z pra-

widłowymi stężeniami: białka całkowitego w surowicy, albumin, cholesterolu, wapnia, a także fosforanów. Obserwowano natomiast obniżenie składowej C4 dopełniacza 11mg/dl [norma 16-47 mg/dl]. Obraz morfologii krwi obwodowej, wykładniki układu krzepnięcia, gazometrii, jonogramu, immunoglobulin, składowej C3 dopełniacza oraz stężenie witaminy D w surowicy krwi były prawidłowe. Badania przeciwciał w kierunku chorób układowych: ANA, ANCA, dsDNA były ujemne. W dalszej diagnostyce na podstawie testu Paka stwierdzono hiperkalciurię pochodzenia nerkowego, pozostałe wykładniki parametrów nerkowych utrzymywały się w granicach normy. Wykluczono również białkomocz ortostatyczny. W USG układu moczowego nie stwierdzono odchyłań.

Po około rocznej obserwacji białkomoczu, wahającego się w zakresach 40-60 mg/kg/dobę, wykonano biopsję nerki, w której stwierdzono obecność 6 zeszkliwiałych kłębuszków na 20 ocenianych, a także włóknienie zrębu, zanik cewek i nieobecność złogów w badaniu immunofluorescencyjnym. Biopsja nerki umożliwiła postawienie rozpoznania FSGS (ogniskowe, segmentalne szkliwienie kłębuszków). Z uwagi na obciążony wywiad rodzinny, zmienny charakter białkomoczu oraz zmiany w biopsji nerki, a także podejrzewając genetyczne podłożę schorzenia, do leczenia włączono inhibitor konwertazy angiotensyny.

Po około 2-letnim leczeniu objawowym białkomocz stopniowo nasilał się do wartości około 70 mg/kg/dobę. Jednocześnie utrzymywała się hiperkalciuria na poziomie 6,7 mg/kg/dobę bez innych odchyłań w badaniach dodatkowych. Ponadto od 7. roku życia u pacjenta stwierdzono obniżenie tempa wzrastania (3-10c), a w późniejszym okresie nawet < 3c, a także masy ciała (3-10c). Poszukując przyczyny choroby, wykonano badanie składu białek moczu, w którym stwierdzono znacznie podwyższony poziom alfa-1-mikroglobuliny, równy 123 mg/dl (norma < 20 mg/l). Obecność LMWP oraz hiperkalciurii pozwoliła na podejrzenie choroby Denta. Rozpoczęto leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 0,4 mg/kg/dobę. Rozpoznanie potwierdzono badaniem genetycznym, na podstawie którego stwierdzono mutację w genie *CLCN5*. Nieobecność mutacji u matki i siostr pozwoliła zidentyfikować mutację *de novo*.

Po 6 latach leczenia u chłopca rozpoznano somatotropinową niedoczynność przysadki mózgowej i rozpoczęto leczenie rhGH. Po 7 latach choroby w badaniu ultrasonograficznym nerek stwierdzono wczesne cechy nefrokalcynozy. Obecnie u 18-letniego pacjenta obserwujemy: białkomocz 95 mg/kg/dobę, bez krwinkomoczu, hiperkalciurię 13 mg/kg/dobę, prawidłowe wykładniki funkcji nerek: kreatynina 0,8 mg/dl (GFR 92 ml/min wg Schwartz), mocznik 23 mg/dl, prawidłowe stężenie Ca w surowicy. Masa ciała utrzymuje się na 3c, zwraca uwagę wysokość ciała, utrzymujący się pomiędzy 25-50 c. W badaniu densytometrii kręgosłupa lędźwiowego i całego kośćca wyniki poniżej zakresu szerokiej normy wiekowej. Rozwój intelektualny chłopca jest prawidłowy.

Dyskusja

Pierwszy opis dwóch chłopców z chorobą Denta pochodzi z 1964 r. [13] Od tego czasu, choć opisy

przypadków wraz z badaniami genetycznymi są dość liczne, nadal nie spotyka się biopsji nerki u pacjentów z mutacją CLCN5. Jedno z nielicznych badań pokazujące korelację między zmianami kłębuszkowymi a chorobą Denta wykazało, że wśród pacjentów z postawioną diagnozą choroby Denta, u których wykonano biopsję nerki (30), w 83,3% przypadków wykazano obecność zmian o typie FGGS (ogniskowe, globalne szklownie kłębuszków), natomiast FSGS u zaledwie 6,6% pacjentów [14]. Istotne jest również, że istnieją doniesienia o pacjentach zgłaszających się z izolowaną proteinurią, u których biopsja nerki wykazała zmiany o typie FSGS bądź FGGS (*focal global glomerulosclerosis*) [15]. Według doniesień Solanki i wsp. mutacja w genie CLCN5 może być bezpośrednio powiązana z wystąpieniem szklwienia kłębuszków u pacjentów z chorobą Denta, niezależnie od występowania hiperkalciurii czy kamicy nerkowej [16]. Dzieje się tak za sprawą uszkodzenia cewek oraz podocytów, w efekcie czego powstaje obraz histologiczny FSGS. U pacjentów z chorobą Denta oraz ze zmianami o typie FSGS nie obserwowano szybkiej progresji do niewydolności nerek [4, 17], jednak taką możliwość trzeba brać pod uwagę [18]. Zmiany o typie szklwienia kłębuszków są typowe w chorobie Denta, jednak do postawienia ostatecznej diagnozy wymagana jest korelacja zmian histologicznych z obrazem klinicznym, a zwłaszcza wystąpienie LMWP [19]. Wstępna diagnostyka w kierunku choroby Denta powinna być rozważana przede wszystkim u pacjentów obciążonych nefrologicznym wywiadem rodzinnym [15, 19]. Choroba Denta powinna być podejrzewana u młodych chłopców zgłaszających się z objawami albuminurii oraz LMWP [20], nawet jeżeli u pacjenta nie występuje hiperkalciuria [21].

Leczenie w chorobie Denta powinno być wdrożone dopiero po postawieniu ostatecznej diagnozy. Prawidłowa diagnoza chroni pacjentów przed włączeniem terapii immunosupresyjnej, która jest zalecana w leczeniu FSGS, a jednocześnie nieskuteczna u pacjentów z chorobą Denta. Przypadek Kanneko i wsp. pokazał, że zastosowanie glikokortykosteroidów i cyklospiryryny A przez okres 12 miesięcy nie daje pozytywnych efektów terapeutycznych i doprowadza do nasilenia wydalania białek o niskiej masie cząsteczkowej [19]. Prezentowany przez nas pacjent nie otrzymał terapii immunosupresyjnej, a jedynie leczenie renoprotekcyjne ACEI. Według doniesień, taka terapia również nie przynosi oczekiwanej skuteczności, dając efekt obniżenia wskaźnika albuminy do kreatyniny tylko u 54% pacjentów z chorobą Denta [22]. Zwiększone wydalanie wapnia w moczu przyspiesza wystąpienie niewydolności nerek [23]. Podstawowym leczeniem hiperkalciurii w chorobie Denta powinny być diuretyki tiazydowe, które w krótkiej obserwacji wykazały obniżenie wydalania wapnia nawet o 40% [11]. Powyższy przypadek potwierdza, że rzadkie występowanie choroby Denta rodzi trudności diagnostyczne u pacjentów z białkomoczem, jednak prawidłowa diagnostyka zawierająca ocenę białek o niskiej masie cząsteczkowej, ocenę kalciurii oraz badanie genetyczne, pozwala uniknąć leczenia immunosupresyjnego, które jest w tej chorobie nieskuteczne i wiąże się z wystąpieniem obciążających działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Wrong OM, Norden AG, Feest TG. Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *QJM*, 1994; 87 (8): 473-493
2. Reinhart SC, Norden AG, Lapsley M, et al. Characterization of carrier females and affected males with X-linked recessive nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*, 1995; 5: 1451-1461.8
3. Devuyt O, Thakker RV (2010) Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis*, 5:28
4. Frishberg Y, Dinour D, Belostotsky R, et al. Dent's disease manifesting as focal glomerulosclerosis: Is it the tip of the iceberg? *Pediatr Nephrol*, 2009; 24 (12): 2369-2373. doi:10.1007/s00467-009-1299-2
5. Anglani F, Giancesello L, Beara-Lasic L, Lieske J. Dent disease: A window into calcium and phosphate transport. *J Cell Mol Med*, 2019; 23 (11): 7132-7142
6. Chang MH, Brown MR, Liu Y, et al. Cl⁻ and H⁺ coupling properties and subcellular localizations of wildtype and disease-associated variants of the voltage-gated Cl⁻/H⁺ exchanger ClC-5. *J Biol Chem*, 2020; 295 (6): 1464-1473
7. Böckenbauer D, Bökenkamp A, Nuutinen M, et al. Novel OCRL mutations in patients with Dent-2 disease. *J Pediatr Genet*, 2012; 1 (1): 15-23
8. Mansour-Hendili L, Blanchard A, Pottier NL, et al. Mutation update of the Clcn 5 gene responsible for dent disease 1. *Hum Mutat*, 2015; 36: 743-752.11
9. Hoopes RR Jr., Shrimpton AE, Knohl SJ, et al. Dent Disease with mutations in OCRL1. *Am J Hum*, 2005; 76: 260-267.13
10. Hichri H, Rendu J, Monnier N, et al. From Lowe syndrome to Dent disease: correlations between mutations of the OCRL1 gene and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Mutat*, 2011; 32: 379-388.12
11. Raja KA, Schurman S, D'mello RG, et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13 (12): 2938-2944
12. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int*, 1998; 53 (1): 3-17
13. Dent CE, Friedman M (1964) Hypercalciuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child*, 39: 240-249
14. Wang X, Anglani F, Beara-Lasic L, et al. Glomerular Pathology in Dent Disease and Its Association with Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016; 11 (12): 2168-2176
15. Copelovitch L, Nash MA, Kaplan BS (2007) Hypothesis: Dent disease is an underrecognized cause of focal glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2: 914-918
16. Solanki AK, Arif E, Morinelli T, et al. A Novel CLCN5 Mutation Associated With Focal Segmental Glomerulosclerosis and Podocyte Injury. *Kidney Int Rep*, 2018; 3 (6): 1443-1453
17. Kanneko K, Hasui M, Hata A, Hata D, Nozu K. Focal segmental glomerulosclerosis in a boy with Dent-2 disease. *Pediatr Nephrol*, 2010; 25 (4): 781-782
18. Cramer MT, Charlton JR, Fogo AB, et al. Expanding the phenotype of proteinuria in Dent disease. A case series. *Pediatr Nephrol*, 2014; 29 (10): 2051-2054
19. Fervenza FC. A patient with nephrotic-range proteinuria and focal global glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013; 8: 1979-87
20. Kubo K, Aizawa T, Watanabe S, et al. Does Dent disease remain an underrecognized cause for young boys with focal glomerulosclerosis? *Pediatr Int*, 2016; 58 (8): 747-749

21. De Mutiis C, Pasini A, La Scola C, et al. Nephrotic-range albuminuria as the presenting symptom of Dent-2 disease. *Ital. J. Pediatr.* 2015
22. Deng H, Zhang Y, Xiao H, et al. Phenotypic spectrum and antialbuminuric response to angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy in pediatric Dent disease. *Mol Genet Genomic Med*, 2020; 8 (8): e1306
23. Yanagida H, Ikeoka M, Kuwajima H, et al. A boy with Japanese Dent's disease exhibiting abnormal calcium metabolism and osseous disorder of the spine: defective megalin expression at the brushborder of renal proximal tubules. *Clin Nephrol*, 2004; 62 (4): 306-312



23. DZIEŃ ANDROLOGICZNY – SPRAWOZDANIE Z KONFERENCJI POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO 2022

23th Day of Andrology –
Report from the Conference of Polish Society of
Andrology 2022



Adam Daniel Durma, Marek Saracyn, Grzegorz Wiktor Kamiński

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Polska

Adam Daniel Durma - 0000-0001-7103-2577

Marek Saracyn - 0000-0002-5800-0500

Grzegorz Wiktor Kamiński - 0000-0002-2357-0634

Streszczenie: Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego w 2022 r. odbywała się w centrum Poznania i obfitowała zarówno w oryginalne prace własne, jak i gorące dyskusje na sporne tematy związane z praktycznym aspektem diagnostyki i leczenia hipogonadyzmu. W poniższych akapitach przedstawiono najbardziej interesujące doniesienia i konkluzje z poszczególnych sesji.

Abstract: The 2022 conference of the Polish Society of Andrology was held in the center of Poznań, Poland. It abounded with both original independent papers and heated discussions on contentious issues related to the practical aspect of the diagnosis and treatment of hypogonadism. The following paragraphs outline the most interesting reports and conclusions from each session.

Słowa kluczowe: PTA, testosteron, hipogonadyzm.

Keywords: PTA, testosterone, hypogonadism.

DOI 10.53301/lw/158857

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.12.2022

Zaakceptowano do druku: 02.01.2023

Autor do korespondencji:

Adam Daniel Durma

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej,
Warszawa

e-mail: adurma@wim.mil.pl

Sesja 1. prowadzona była z udziałem zagranicznych gości ze Szwecji i Danii. Wykład otwierający omawiał pozagonadalne działanie hormonu folikulotropowego (FSH) na tkanki u mężczyzn. Konkluzją wykładu było to, iż taki wpływ nadal pozostaje niejednoznaczny a samo leczenie rekombinowanymi gonadotropinami prowadzone powinno być jedynie przy bezwzględnych wskazaniach. Kolejny wykład dotyczył wpływu wskaźnika fragmentacji DNA plemników (DNA Fragmentation Indeks – DFI) na ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego u ciężarnych i na zdrowie urodzonych dzieci. Autor wskazywał na wysoce predykcyjne zastosowanie ww. parametru w diagnostyce niepowodzeń koncepcyjnych u par, szczególnie przy względnie prawidłowym wyniku seminogramu [1]. Wskazywał również, iż ryzyko powikłań nie dotyczy tylko I trymestru ciąży i zwiększonego wskaźnika poronień. W badaniach wykazano, iż jednym z podstawowych parametrów zwiększających DFI jest otyłość. Kolejno omawiano postępy w diagnostyce i leczeniu raka jądra. Zwrócono uwagę na rozważenie przy kwalifikowaniu do operacji oszczędzających i wagę prawidłowego kwalifikowania do biopsji (i interpretacji wyników badań) jądra przeciwnielego. Sesję zakończył wykład dotyczący badania nasienia jako najważniejszego narzędzia określającego funkcję reprodukcyjną u mężczyzn. W wykładzie

zwrócono uwagę na fakt, iż nawet posiadanie prawidłowego wyniku spermogramu wg norm WHO nie gwarantuje płodności, jak również posiadanie nieprawidłowych wyników badania nie świadczy definitywnie o całkowitym upośledzeniu zdolności płodzenia.

Sesja 2. była jedną z najciekawszych w trakcie całego zjazdu i prowadzona była pod hasłem „endokrynologia”. Pierwszy wykład poruszał kwestie zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-gonady, z wyszczególnieniem zaburzeń związanych z genetycznymi aspektami hipogonadyzmu (głównie hipogonadotropowego). Kolejny wykład podkreślał rolę masy ciała w zaburzeniach płodności i zaznaczał, iż otyłość negatywnie wpływa na parametry nasienia. W dyskusji przedstawiona została uwaga dotycząca potencjalnie negatywnego wpływu stosowania przez mężczyzn w okresie prekonceptyjnym - metforminy. Badanie duńskie wykazało, że u potomków takich mężczyzn większe jest prawdopodobieństwo wystąpienia wad układu moczowo-płciowego [2]. Wykład kolejny, o kontrowersyjnej nazwie i tematyce, dotyczył rozważań nad możliwością istnienia męskiego ekwiwalentu PCOS. Sugerowano, iż pewne podobieństwa metaboliczne (niskie stężenie SHBG, insulinooporność), kliniczne (tęśnienie androgenowe, otyłość) i genetyczne (podobieństwo mutacji

i wariantów genetycznych stwierdzanych w PCOS i „męskim PCOS”) może stanowić podstawę do wyróżnienia takiego zespołu. Wydaje się jednak, iż jest to daleko idące uproszczenie semantyczne i może zasłaniać realne potrzeby kliniczne pacjentów z zaburzeniami przedstawionymi powyżej. Ostatni wykład w sesji dotyczył rozważań o stężeniu testosteronu u mężczyzn i kobiet. Z racji dużych rozbieżności specjalistów w zakresie treści wykładu pominę jego omówienie. Odeślę jedynie do wytycznych leczenia testosteronem [3] i artykułu własnego dotyczącego takiego leczenia [4].

Sesja 3. zatytułowana „Andrologia a nauki pokrewne” rozpoczęła się wykładem dotyczącym współpracy specjalistów z różnych dziedzin w procesie diagnostycznym niepłodności par. Kluczowa informacja dotyczyła tego, iż większość mutacji upośledzających płodność nie ma określonego fenotypu i symptomatologii, co powoduje duże trudności diagnostyczne takich przypadków. Kolejny wykład (lekarza sądowego) zebrał najwięcej pytań i najdłuższy czas dyskusji. Omawiane były kwestie związane z odpowiedzialnością lekarza za prowadzone działania lecznicze (konieczność uzyskiwania zgody pacjenta na interwencje), kwestie odpowiedzialności prawnej związanej z informowaniem służb o zdarzeniach niedozwolonych (rozpoznanie ciąży przed 15. rokiem życia, czy stosunek nieletniej – istnieje konieczność zgłoszenia; gwałt – brak takiej konieczności ze względu na ściganie jedynie na wniosek poszkodowanej/ego). Poruszony został również temat wazektomii i powodowania tym zabiegiem potencjalnego trwałego uszczerbku na zdrowiu (art. 156 Kodeksu Karnego). Zdania ekspertów ponownie były rozbieżne. W teorii wykonanie zabiegu upośledzającego płodność wyczerpuje ten artykuł, jednak nie należy zapominać o możliwości rekonstrukcji operacyjnej [5] lub wykonania zabiegu ekstrakcji plemników z jąder (*testicular sperm extraction* – TESE) [6], które pozwalają na uzyskanie plemników, a więc i praktyczne utrzymanie płodności. Ze względu na brak precedensu w sądownictwie polskim wskazana jest duża uwaga i świadomość w wykonywaniu takich procedur. Następny wykład skupiał się na *gender dysphoria*, czyli problemie z pogranicza psychologii i medycyny klinicznej. Obecnie używana Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów zdrowotnych (ICD 10) jednoznacznie określa takie zaburzenia (grupa F64), włącznie z wskazaniami refundacyjnymi (wiążącymi się ze zniżkami na leki). Czekające na wprowadzenie ICD 11 całkowicie zburzy obecne rozpoznania, wprowadzając rozpoznania skupiające się bardziej na „indywidualizowanym poczuciu pacjenta”. Jakkolwiek ze względu na rozwój badań psychologicznych dotyczących przynależności płciowej obserwowanych w ostatnich latach, które może cieszyć pewne grupy społeczne, wprowadzenie nowej klasyfikacji może stanowić problem medyczny. Dla pacjentów z zaburzeniem przynależności płciowej, ze względu na konieczność zmiany wskazań refundacyjnych leków, może nastąpić okres „chaosu” i utraty możliwości korzystania z przywilejów refundacyjnych. Jak zostanie to rozwiązane na poziomie politycznym pozostaje jak zwykle tajemnicą. Ostatni wykład sesji dotyczył postępowania w zaburzeniach mięśniowo-powięziowych dna miednicy u mężczyzn. Wskazane zostało, iż częste bóle okolicy pośladkowej i jąder mogą wiązać się z zaburzeniami struktur mięśniowo-powięziowych. Masaż i terapia manualna (włącznie z użyciem masażerów

doodbytniczych i terapii manualnej *per rectum* punktów spustowych mięśni dna miednicy) mogą być znakomitymi sposobami leczenia bólów tej okolicy.

Sesja 4. dotyczyła wpływu wirusa SARS-CoV2. Wskazane zostało, iż wirus może prowadzić zarówno do hipogonadyzmu hipogonadotropowego (zapalenie podwzgórza i przysadki), jak i hipergonadotropowego (uszkodzenie komórek Sertolego, Leydiga i Spermatogonii). Wykazano również częstsze występowanie COVID-19 u mężczyzn, szczególnie z niskim stężeniem testosteronu. Omówiono również parametry nasienia u chorych po przebyciu COVID-19, wskazując, iż stres oksydacyjny i gorączka prowadzić mogą do obniżenia objętości nasienia i ruchliwości plemników. Sugerowano również, iż burza cytokinowa po szczepieniu na SARS-CoV2 może wpływać na zaburzenia płodności zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Autor wykładu informował, iż mimo braku podawanego przez producentów szczepionek wpływu na płodność, nie zaleca szczepienia w I trymestrze ciąży.

Kolejny dzień i sesja 5. dotyczyły diagnostyki i terapii niepłodności męskiej. Pierwszy z wykładowców omawiał wskazania do stymulacji spermatogenezy przy pomocy gonadotropin. Zaznaczył, że takie wskazania istnieją w hipogonadyzmie hipogonadotropowym, nie ma ich w przypadku nieobturacyjnej azoospermii, a terapia egzogennym testosteronem jest przeciwwskazana u planujących ciążę i jeśli jest stosowana, powinna być natychmiast zakończona. Następnie omawiany był wpływ czynników środowiskowych na parametry nasienia. Na grupie ponad 500 mężczyzn wykazano istotny wpływ palenia papierosów i spożywania słodzonych napojów gazowanych na wzrost ryzyka teratozoospermii (obydwa parametry zwiększały ryzyko 1,6-krotnie). Rzucenie nałogu powodowało istotnie statystyczny spadek ryzyka, czym dowiedziono zasadność rezygnacji z tego nałogu. Nie wskazano istotności w pogorszeniu parametrów nasienia przy spożywaniu niewielkich ilości alkoholu tygodniowo. Badanie nie wykazało także wpływu BMI na parametry nasienia, choć zaznaczono, iż wynikać to może z niskiego odsetka otyłych pacjentów (BMI > 30), którzy brali udział w badaniu. Nie obserwowano też zmian parametrów nasienia przy deklarowaniu noszenia telefonu w przedniej kieszeni, stosowania odżywek zawierających białko serwatkowe czy pracy na laptopie trzymanym na kolanach. Wysoką jakość nasienia obserwowano u pacjentów uprawiających sport (3 razy większą objętość i 1,5 raza lepszy ruch postępowy) względem pacjentów nieaktywnych fizycznie. Następnie omówiono rekomendacje WHO 2021 w zakresie badania nasienia zwracając uwagę na standaryzację i ujednolicenie dotychczasowych procedur [7]. W wyżej wymienionych wytycznych przywrócono także opis charakteru ruchomości plemników (ruch postępowy szybki, postępowy wolny, ruch w miejscu, brak ruchu). Kolejny prelegent omówił użyteczność badania ultrasonograficznego w diagnostyce niepłodności męskiej, zwracając uwagę na konieczność badania całej moszny i opisu nie tylko „prawidłowości jąder”, ale również ich objętości, zmian najądrzy, nasieniowodu, powrózka naczyniowego (w tym badanie w różnych pozycjach i wykonywanie próby Valsalvy).

Kolejny wykład omawiał wpływ czynnika męskiego na poronienia i zwracał uwagę na to, iż nie zawsze poronie-

nie wiąże się z zaburzeniami partnerki. Ponownie zwrócono uwagę na użyteczność DFI jako rzetelnej metody diagnostycznej. Następnie omówiono wskazania do zabiegu inseminacji macicznej i przygotowanie do takiego zabiegu.

Kolejne zaskoczenie wzbudził wykład dotyczący leczenia gonadotropinami pacjentów z niepłodnością i hipogonadyzmem hipergonadotropowym. Zwrócono uwagę na określenie prawidłowej górnej granicy normy FSH (< 8 IU/l) i potencjalne korzyści u wybranej grupy pacjentów przy zastosowaniu gonadotropin i klomifenu przy oligoastenozoospermii (OAT). W następnym wykładzie omówiono badanie własne dotyczące korelacji skrzywienia jądra i interwencji chirurgicznej na autoimmunizację (nie stwierdzono pojawiania się przeciwciał przeciwplemnikowych i przeciw komórkom Leydiga) i osi przysadkowo-jądrową (potwierdzono zdolność powrotu prawidłowego jej działania). Końcowa dyskusja zwróciła uwagę na konieczność pilnego rozpoznawania stanu skrzywienia jądra i fakt, iż nawet 5-godzinne opóźnienie w interwencji może powodować nieodwracalną utratę narządu.

Kończąca konferencję sesja 6. przedstawiała nowe doniesienia dotyczące andrologii, m.in.: zaburzenia genetyczne, kwestie sekwencjonowania genomu i poszukiwania potencjalnych biomarkerów niepłodności. Zwrócono uwagę na niekorzystny wpływ leków immunosupresyjnych (m.in.: cyklosporyna A, mykofenolan, inhibitory mTOR), których stosowanie może prowadzić do zaburzeń płodności i mutacji u potomstwa.

Podsumowanie

Konferencja pokazała, jak dynamicznie rozwijającą się dziedziną staje się andrologia, uwidoczniła też jej potencjał w odniesieniu do narastającego w populacji problemu hipogonadyzmu i niepłodności par.

Piśmiennictwo

1. Ferrigno A, Ruvolo G, Capra G, Serra N, Bosco L. Correlation between the DNA fragmentation index (DFI) and sperm morphology of infertile patients. *J Assist Reprod Genet*, 2021 Apr; 38 (4): 979-986. doi: 10.1007/s10815-021-02080-w. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33532883; PMCID: PMC8079535
2. Wensink MJ, Lu Y, Tian L, Shaw GM, Rizzi S, Jensen TK, Mathiesen ER, Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Eisenberg ML. Preconception Antidiabetic Drugs in Men and Birth Defects in Offspring: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med*, 2022 May; 175 (5): 665-673. doi: 10.7326/M21-4389. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35344380
3. Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, Barth JH, MacKenzie F, Wilkes S, Smith N, Sooriakumaran P, Minhas S, Wu FCW, Tomlinson J, Quinton R. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022 Feb; 96 (2): 200-219. doi: 10.1111/cen.14633. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34811785
4. Durma AD, Saracyn M, Durma AC, Kołodziej M, Kamiński GW. Male hypogonadism – practical guidelines Military Physician. doi: 10.53301/lw/157445
5. Hayden RP, Li PS, Goldstein M. Microsurgical vasectomy reversal: contemporary techniques, intraoperative decision making, and surgical training for the next generation. *Fertil Steril*, 2019 Mar; 111 (3): 444-453. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.004. PMID: 30827518
6. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelmann Smit M, Dohle G, Fusco F, Kadioglou A, Kliesch S, Kopa Z, Krausz C, Pelliccione F, Pizzocaro A, Rassweiler J, Verze P, Vignozzi L, Weidner W, Maggi M, Sofikitis N. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2019 Nov 5; 25 (6): 733-757. doi: 10.1093/humupd/dmz028. PMID: 31665451
7. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO



KONFERENCJA MIĘDZYNARODOWA VIMIMED 2023 – VISEGRAD MILITARY MEDICINE CONFERENCE

International conference VIMIMED 2023 – VISEGRAD
MILITARY MEDICINE CONFERENCE



Paweł Krześciński

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Polska

Paweł Krześciński -  0000-0003-1909-0993

Streszczenie: Płk prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Paweł Krześciński, pełnomocnik Dyrektora WIM-PIB ds. kontaktów międzynarodowych, uczestniczył w konferencji międzynarodowej VIMIMED 2023, gdzie omawiano problemy wojskowej służby zdrowia i wyzwania związane z działaniami zbrojnymi w Europie. Uczestniczyli w niej przedstawiciele służby zdrowia z Polski, Węgier, Słowacji, Czech oraz instytucji NATO i UE. Płk prof. Krześciński wygłosił dwa wykłady na konferencji. Pierwszy dotyczył autonomicznego układu nerwowego u żołnierzy i jego znaczenia dla interpretacji incydentów kardiologicznych. Drugi wykład poświęcony był rozwiązaniom telemedycznym, które mogą być wykorzystane w opiece nad żołnierzami zarówno w czasach pokoju, jak i na polu walki. Podczas dyskusji płk prof. Krześciński propagował podejmowanie działań profilaktycznych w siłach zbrojnych Grupy Wyszehradzkiej i NATO skierowanych na zapobieganie, wykrywanie i leczenie schorzeń cywilizacyjnych oraz zwalczanie czynników ryzyka. Zwrócono uwagę na znaczenie ochrony zdrowia sił zbrojnych zarówno dla indywidualnych żołnierzy, jak i dla efektywności działań wojskowych.

Abstract: Colonel Prof. Paweł Krześciński, the Deputy Director's Plenipotentiary for International Relations at the Military Institute of Medicine - National Research Institute, participated in the VIMIMED 2023 international conference, where issues related to military healthcare and challenges associated with military operations in Europe were discussed. Representatives from the healthcare services of Poland, Hungary, Slovakia, the Czech Republic, as well as NATO and EU institutions, attended the conference. Colonel Prof. Krześciński delivered two lectures at the conference. The first lecture focused on the autonomic nervous system in soldiers and its significance in interpreting cardiac incidents. The second lecture was dedicated to telemedicine solutions that can be utilized in the care of soldiers both during peacetime and on the battlefield. During the discussions, Colonel Prof. Krześciński advocated for preventive actions within the Visegrad Group and NATO armed forces aimed at preventing, detecting, and treating civilization-related diseases, as well as combating risk factors. The importance of healthcare for the armed forces, benefiting both individual soldiers and the effectiveness of military operations, was emphasized.

Słowa kluczowe: medycyna wojskowa, żołnierze, teleopieka, medycyna prewencyjna.

Keywords: military medicine, soldiers, telecare, preventive medicine.

DOI 10.53301/lw/162332

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.03.2023

Zaakceptowano do druku: 17.03.2023

Autor do korespondencji:

Paweł Krześciński,
Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawa
e-mail: pkrzesinski@wim.mil.pl

Płk prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Paweł Krześciński, pełnomocnik Dyrektora WIM-PIB ds. kontaktów międzynarodowych, wziął czynny udział w konferencji międzynarodowej VIMIMED 2023 – Visegrad Military Medicine Conference, która odbyła się w dniach 13-16.02.2023 r. w miejscowości Vysoké Tatry (Republika Słowacji). W konferencji uczestniczyli przedstawiciele służby zdrowia Polski, Węgier, Słowacji, Czech oraz międzynarodowych instytucji NATO oraz Unii Europejskiej.

W pierwszym dniu konferencji słuchacze wzięli udział w sesji plenarnej poświęconej najważniejszym problemom wojskowej służby zdrowia wobec aktualnych

wyzwań, zwłaszcza działań zbrojnych prowadzonych w Europie. Ważnym elementem rozpoczynającym posiedzenie była zdalna relacja nt. wyzwań ukraińskiej służby zdrowia wobec problemów zdrowotnych związanych z wojną na terenie kraju naszego sąsiada. W kolejnych prezentacjach przedstawiono strategię i działania podejmowane przez Multinational Medical Coordination Centre/ European Medical Command (MMCC/EMC) oraz Centre of Excellence for Military Medicine (MILMED COE), ze szczególnym uwzględnieniem organizacji szkoleń personelu sił zbrojnych państw Grupy Wyszehradzkiej. Jedną z prezentacji dotyczyła również możliwości identyfikacji zagrożeń biologicznych zarówno w czasie pokoju, jak

i w czasie działań wojennych. Zaprezentowano też badania na temat wpływu przebytej infekcji koronawirusowej na wydolność fizyczną żołnierzy. Słuchacze mieli również okazję zapoznać się z nowoczesnymi rozwiązaniami informatycznymi wspierającymi nadzór medyczny nad żołnierzami, które są pilotażowo wdrażane w wybranych zgrupowaniach wojskowych. W jednym z wykładów zwrócono również uwagę na konieczność wdrażania procedur ratowania psów na polu walki, które są ważnym zasobem w tych zadaniach, które nie mogą być wykonywane przez ludzi.

W kolejnych dniach obrady były prowadzone w grupach roboczych. Płk prof. Paweł Krzesiński był członkiem delegacji Sił Zbrojnych Rzeczypospolitej Polskiej. W czasie konferencji wygłosił dwa wykłady oraz brał czynny udział w dyskusjach grupy roboczej *Preventive medicine*.

W wystąpieniu *The autonomic balance of cardiovascular system in soldiers - what is "normal" and what is even "better"?* płk prof. Paweł Krzesiński przedstawił specyfikę funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego u żołnierzy oraz znaczenie znajomości tego tematu dla prawidłowej interpretacji incydentów kardiologicznych. Zwrócił uwagę, że decyzje terapeutyczne w takich przypadkach wymagają wiedzy eksperckiej. Przedstawił również możliwości prognozowania wydolności fizycznej na podstawie spoczynkowych wskaźników neurokardiologicznych. Prezentacja zawierała m.in. wyniki i wnioski projektu „Ocena wydolności układu krążenia i układu hormonalnego u kandydatów na żołnierzy narażonych na szczególnie intensywne obciążenia związane ze służbą wojskową” (MON 10/WNiI/2007). Doceniono wartość poznawczą i praktyczną polskich doświadczeń w tym zakresie.

Drugi wykład dotyczył rozwiązań telemedycznych: *Telemedicine - what can we adapt from civil cardiology?* W wystąpieniu płk prof. Paweł Krzesiński zwrócił uwagę, że istnieje szereg rozwiązań, które można wykorzystać w kompleksowej teleopiece nad żołnierzami w czasach pokoju, a wybrane z nich także na polu walki. Zaprezentował polskie doświadczenie, w tym:

- 1/ wykorzystania aplikacji mobilnej MKS-COVID19 (opracowanej w WIM wiosną 2020 r.) w prewencji szerzenia się infekcji wśród personelu szpitala wojskowego,
- 2/ platformy do zdalnej teleopieki ambulatoryjnej (projekt „AMULET” (STRATEGMED3/305274/8/NCBR/20170),
- 3/ założenia projektu MILGEOMED – „Inteligentny, zintegrowany system do lokalizacji, wstępnej oceny i pomocy medycznej poszkodowanym na polu walki wykorzystujący geoinformacje i sensory biomedyczne” (DOB-SZAFIR/09/A/047/01/2021).

W dyskusji doceniono ww. osiągnięcia i ich spójność z pracami nad rozwiązaniami telemedycznymi m.in. w działaniach MILMED COE.

Płk prof. Paweł Krzesiński brał udział w licznych dyskusjach, w szczególności sposób propagując koncepcję podejmowania w siłach zbrojnych krajów Grupy Wyszehradzkiej i NATO działań profilaktycznych ukierunkowanych na zapobieganie, szybkie wykrywanie oraz skuteczne leczenie schorzeń cywilizacyjnych oraz zwalczanie czynni-

ków ryzyka ich wystąpienia. Jako argumenty przedstawił wnioski z realizacji programu MIL-SCORE „Etap II. Wyównanie dostępu do profilaktyki i opieki kardiologicznej dla żołnierzy zawodowych – MIL-SCORE” (decyzja nr 15/MON/2013).

Idea prowadzenia takich działań w ramach *Force Health Protection* (FHP) - uzasadniona nie tylko dobrem indywidualnym żołnierzy, ale również interesem sił zbrojnych (optymalizacja przygotowania do wykonywania zadań służbowych, zmniejszenie ryzyka wyeliminowania ze służby/pola walki z powodów zdrowotnych związanych z ogólnym stanem zdrowia) - została doceniona w dyskusjach jako ważny element FHP wymagający podniesienia jego rangi oraz rozwijania w ramach programów krajowych i współpracy międzynarodowej. Płk prof. Paweł Krzesiński zwrócił również uwagę na potencjał badawczo-rozwojowy w obszarze wykorzystania zaawansowanych narzędzi oceny stanu organizmu w selekcji kandydatów do służby, zwłaszcza w warunkach ponadprzeciętnych obciążeń psychofizycznych.

Uczestnictwo przedstawicieli polskich Sił Zbrojnych w międzynarodowych spotkaniach i konferencjach staje się szczególnie istotne w czasach toczącego się u naszych granic konfliktu zbrojnego. Niezbędne jest również wśród sojuszników NATO budowanie spójnej strategii ochrony zdrowia Sił Zbrojnych opartej zarówno na medycynie naprawczej, jak i profilaktyce ukierunkowanej na budowanie przewagi zdrowotnej i sprawnościowej naszych żołnierzy.



WYDZIAŁ MEDYCZNY UW I WIM TO SPEŁNIENIE MARZEŃ O WYKORZYSTANIU NASZEGO POTENCJAŁU NAUKOWEGO DLA POTRZEB MEDYCZNYCH



The Faculty of Medicine of the University of Warsaw and the Military Institute of Medicine is a dream come true about using our scientific potential for medical purposes

Alojzy Z. Nowak¹, Zuzanna Chodzeńska²

1. Rektor, Uniwersytet Warszawski, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Biuro Zastępcy Dyrektora ds. Naukowych, Redakcja „Lekarza Wojskowego”, Polska

Streszczenie: 14 października 2022 r. rektor Uniwersytetu Warszawskiego prof. dr hab. Alojzy Z. Nowak oraz dyrektor Wojskowego Instytutu Medycznego gen. broni prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gielerak, podpisali porozumienie w sprawie współpracy organizacyjnej oraz dydaktyczno-badawczej przy tworzeniu i prowadzeniu kształcenia lekarzy na nowo formowanym Wydziale Medycznym Uniwersytetu Warszawskiego. WIM jest głównym partnerem UW w realizacji programu. W WIM będzie też prowadzona większość zajęć klinicznych. W wywiadzie prof. Alojzy Z. Nowak opowiada o innowacyjnych założeniach edukacji studentów na kierunku lekarskim nowego Wydziału Medycznego UW, o planowanych projektach naukowo-badawczych oraz tradycji szkolenia cywilnych i wojskowych lekarzy na UW.

Abstract: October 14, 2022 rector of the University of Warsaw prof. Alojzy Z. Nowak and the director of the Military Institute of Medicine, Lieutenant General prof. Grzegorz Gielerak, signed an agreement on organizational, teaching and research cooperation in creating and conducting training for doctors at the newly formed Faculty of Medicine of the University of Warsaw. The Military Institute of Medicine is the main partner of the University of Warsaw in the implementation of the program. The majority of clinical classes will also be conducted at the Military Institute of Medicine. In an interview with Prof. Alojzy Z. Nowak, talks about the innovative assumptions for educating students in the medical field of the new Faculty of Medicine of the University of Warsaw, about the planned research projects and the tradition of training civilian and military doctors at the University of Warsaw.

Słowa kluczowe: Wydział Medyczny Uniwersytetu Warszawskiego, studia medyczne, medycyna wojskowa, współpraca UW i WIM – PIB.

Keywords: Medical Faculty of the University of Warsaw, medical studies, military medicine, cooperation between the University of Warsaw and the Military Institute of Medicine - National Research Institute.

DOI 10.53301/lw/168633

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.06.2023

Zaakceptowano do druku: 21.06.2023

Autor do korespondencji:

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

Rozmowa z prof. dr. hab. Alojzym Z. Nowakiem, rektorem Uniwersytetu Warszawskiego.

W 2023 r. na nowo utworzony Wydział Medyczny Uniwersytetu Warszawskiego zostaną przyjęci pierwsi studenci kierunku lekarskiego. Jakie zaplecze dydaktyczne zapropnuje im UW?

Po ponad 70 latach przerwy Uniwersytet Warszawski znów będzie kształcić przyszłych lekarzy. Choć medycyny nie było w strukturach UW, to badania związane z naukami medycznymi prowadzone są od wielu lat w licznych jednostkach naszej uczelni. Cechą szczególną badań prowadzonych na UW jest ich ogromna interdyscyplinarność związana z tym, że Uniwersytet Warszawski wykorzystuje kompetencje i doświadczenie zgro-

madzone w innych dyscyplinach do eksplorowania zagadnień leżących na pograniczu tych dyscyplin i nauk medycznych. Grupy badawcze prowadzące badania o charakterze medycznym i okotomedycznym są m.in. na wydziałach: Chemii, Biologii, Fizyki czy Matematyki, Informatyki i Mechaniki, a także w jednostkach uczelni, takich jak m.in.: Centrum Nowych Technologii, Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych czy Interdyscyplinarne Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego (w tym ostatnim przypadku badania dotyczą głównie różnych aspektów modelowania matematycznego i komputerowego procesów fizjologicznych oraz analizy danych medycznych, co znajdowało szczególne zastosowanie w prognozowaniu przebiegu pandemii COVID-19).



Rycina. Prof. dr hab. Alojzy Z. Nowak, rektor Uniwersytetu Warszawskiego.

Na naszej uczelni prowadzone są również badania w zakresie bioetyki i kognitywistyki związane z medycyną, w czym specjalizują się badacze z Wydziału Filozofii. Od ponad dwóch lat na Wydziale Pedagogicznym realizowany jest projekt finansowany z grantu Agencji Badań Medycznych dotyczący humanizacji procesu leczenia i komunikacji klinicznej między pacjentem a personelem medycznym przed pandemią COVID-19 i w jej trakcie, który prowadzi zespół badawczy pod kierownictwem prof. Zbigniewa Izdebskiego. Warto też przywołać badania prowadzone przez prof. Jacka Jemielitego, laureata prestiżowej Nagrody Fundacji na rzecz Nauki Polskiej z 2021 roku, w Laboratorium Chemii Biologicznej w Centrum Nowych Technologii UW, który zajmuje się chemicznymi modyfikacjami kwasów nukleinowych, ze szczególnym uwzględnieniem mRNA. Zastosowanie modyfikowanych mRNA ma ogromne perspektywy, czego najlepszym dowodem są szczepionki przeciw COVID-19. Technologia modyfikacji mRNA może mieć także zastosowanie w terapii antyrakowej.

Uruchamiając kierunek lekarski na UW, chcemy z jednej strony, wzmocnić potencjał naukowy i dydaktyczny w obszarze badań medycznych prowadzonych obecnie na uczelni, a z drugiej zależy nam na ich dalszym rozwoju. Taka symbioza prowadzonych dotychczas na UW badań i medycyny przyczyni się też do pełniejszej realizacji społecznej misji Uniwersytetu Warszawskiego. O powrocie medycyny na UW myśleliśmy od kilkunastu, może nawet kilkudziesięciu lat. Doszliśmy do wniosku, że powinien powstać wydział, który da społeczeństwu wartość dodaną, wynikającą z dorobku całego Uniwersytetu.

Dlaczego zdecydowali się Państwo na uformowanie tego kierunku wraz z Wojskowym Instytutem Medycznym – Państwowym Instytutem Badawczym?

Rozwój Wydziału Medycznego Uniwersytetu Warszawskiego od samego początku planowany był na podstawie współpracy z już istniejącymi, najlepszymi instytucjami medycznymi w Polsce, dysponującymi odpowiednią bazą kliniczną. Ze względu na konieczność zapewnienia naszym studentom dostępu do najlepszej kadry oraz infrastruktury medycznej naturalny był

wyбір partnerów z Warszawy, którzy w tym zakresie mogliby z nami współpracować. Warto podkreślić, że Wojskowy Instytut Medyczny od samego początku wspierał nasz pomysł i wyraził zainteresowanie wejściem w porozumienie oraz realizacją wspólnych działań. 14 października 2022 r. zostało podpisane porozumienie między Uniwersytetem Warszawskim a Wojskowym Instytutem Medycznym w sprawie współpracy organizacyjnej oraz badawczo-dydaktycznej przy tworzeniu i prowadzeniu kształcenia na kierunku lekarskim na Uniwersytecie Warszawskim. WIM jest dla nas partnerem wiodącym w zakresie realizacji kształcenia na kierunku lekarskim. W WIM będzie też prowadzona większość zajęć klinicznych. Utworzono wspólny Zespół WIM – UW ds. kształcenia klinicznego, w skład którego wchodzi przedstawiciele obydwu instytucji. Zespół wypracowuje wspólne rozwiązania dotyczące kształcenia oraz współpracy badawczo-dydaktycznej.

Zapowiadają Państwo, że celem jest zorganizowanie innowacyjnego, ukierunkowanego na rozwój naukowo-badawczy oraz humanizację medycyny kierunku lekarskiego w Polsce. Co to oznacza w praktyce?

Kierunek lekarski na UW to 6-letnie, jednolite magisterskie studia o profilu ogólnoakademickim. Przyjęty jednomyślnie przez Senat UW program studiów jest zgodny z aktualnymi standardami kształcenia, przygotowującymi do wykonywania zawodu lekarza, określonymi w rozporządzeniu Ministra Edukacji i Nauki. Zawiera przy tym również cechy specyficzne wynikające z potencjału Uniwersytetu Warszawskiego oraz przyjętej koncepcji kształcenia.

Innowacyjność programu studiów na kierunku lekarskim na UW opiera się w dużej mierze na ukierunkowaniu kształcenia studentów na rozwój naukowo-badawczy oraz na humanizację medycyny. Dlatego ważną część programu studiów stanowi blok metodologiczno-badawczy, reprezentowany przede wszystkim przez cykl zajęć na kolejnych latach studiów pt. „Projekt badawczy Science Based Medicine”, przygotowujący do samodzielnego prowadzenia badań naukowych, jak też świadomego i krytycznego odbioru wyników innych badań naukowych. Uzupełnia go rozbudowane kształcenie językowe, przede wszystkim w zakresie języka angielskiego. Ważnym elementem są też zagadnienia dotyczące humanizacji medycyny. Obejmują one m.in.: wielowymiarowe aspekty bioetyki i jej praktycznych zastosowań, psychologiczne i socjologiczne uwarunkowania praktyki lekarskiej, w tym komunikacji z pacjentem i otoczeniem, jak też zagadnienia organizacyjne związane z funkcjonowaniem systemu ochrony zdrowia. Taki model kształcenia stawia pacjenta i jego potrzeby w centrum zainteresowania przyszłych lekarzy. Kierunek lekarski na Uniwersytecie Warszawskim powstaje zatem przy zrozumieniu, jak ważny dla przyszłych lekarzy jest kontakt z pacjentem, dlatego też pierwsze praktyki zawodowe studentów kierunku lekarskiego w zakresie opieki nad chorym zostały zaplanowane już na I roku studiów. Praktyki będą realizowane w najlepszych warszawskich placówkach medycznych, w tym przede wszystkim w Centralnym Szpitalu Klinicznym Ministerstwa Obrony Narodowej wchodzącym w skład Wojskowego Instytutu Medycznego oraz w Warszawskim Szpitalu Południowym.

Czy studia te będą się różniły od kształcenia lekarzy na stricte medycznych uczelniach?

Kształcenie na Wydziale Medycznym UW będzie wyróżniała realizacja nowego podejścia do edukowania przyszłych lekarzy

– zgodnego z ideą humanizacji medycyny, która koncentruje się na wzmocnieniu aspektów komunikacji z pacjentem, kompleksowym podejściu do pacjenta i jego bezpieczeństwa oraz współpracy zespołowej w ramach różnych grup zawodowych w systemie ochrony zdrowia.

Innowacyjność kierunku lekarskiego na UW polega też na ukierunkowaniu kształcenia na rozwój naukowo-badawczy. Każdy student w trakcie studiów obligatoryjnie będzie zaangażowany w co najmniej jeden projekt badawczy prowadzony na UW lub w WIM.

Uniwersytet Warszawski dąży także do znaczącego umiędzynarodowienia studiów lekarskich. Cel ten zamierzamy osiągnąć dzięki specjalistycznym lektoratom z języków obcych, zapewniającym biegłość językową studentów, udziałowi nauczycieli akademickich i studentów w wymianie międzynarodowej, jak i prowadzeniu zajęć przez nauczycieli akademickich spoza Polski. Szczególne możliwości rozwoju studentów w tym zakresie wynikają z udziału Uniwersytetu Warszawskiego w Sojuszu 4EU+, stanowiącego sojusz europejskich uczelni, do którego należą również Uniwersytet Karola w Pradze, Uniwersytet w Heidelbergu, Uniwersytet Sorboński, Uniwersytet Kopenhaski, Uniwersytet w Mediolanie oraz Uniwersytet Genewski. Kolejny wyróżnik kierunku lekarskiego stanowi nacisk na wykorzystanie w ramach prowadzonego kształcenia nowych technologii. Z tego względu kształcenie będzie oparte na współpracy oraz wykorzystywaniu unikalnej i specjalistycznej bazy laboratoryjnej, dydaktycznej oraz wyposażenia innych wydziałów Uniwersytetu Warszawskiego zarówno w zakresie nauk podstawowych, przedklinicznych, jak i klinicznych.

W procesie kształcenia, poczynsz już od I roku studiów, intensywnie wykorzystywane będą metody symulacji medycznych – studenci będą mieli do dyspozycji specjalistyczny sprzęt, a także pomieszczenia do rozwijania własnych projektów badawczych oraz samokształcenia. Co więcej, wprowadzenie dodatkowych zajęć z wykorzystaniem narzędzi cyfrowych i sztucznej inteligencji umożliwi uatrakcyjnienie procesu dydaktycznego i lepsze przygotowanie studentów w zakresie umiejętności analitycznych oraz wykorzystywania potencjału Big Data, narzędzi cyfrowych i sztucznej inteligencji w procesach leczenia pacjentów.

Na czym będzie polegała współpraca z WIM?

Porozumienie, które podpisaliśmy z Wojskowym Instytutem Medycznym dotyczy współpracy w zakresie utworzenia kierunku lekarskiego na UW, a następnie prowadzenia zajęć dydaktycznych i dalszego rozwoju oferty dydaktycznej oraz współpracy badawczej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Współpraca z WIM polega więc z jednej strony na realizacji kształcenia klinicznego z wykorzystaniem kadry i infrastruktury WIM, a z drugiej – na rozwijaniu współpracy badawczej.

W marcu 2023 r. wspólnie z przedstawicielami WIM zorganizowaliśmy spotkanie „Pod znakiem medycyny”, w którym udział wzięli badacze i władze obu jednostek. Tematem przewodnim spotkania były wspólne działania badawczo-rozwojowe w kontekście kształcenia studentów medycyny i zastosowania technologii w terapii. Wspólnie z gen. broni prof. Grzegorzem Gielerakiem odstoniliśmy tablicę z nazwą siedziby Wydziału Medycznego UW, która znajduje się w budynku Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych UW.

Ważnym elementem kształcenia na kierunku lekarskim jest realizacja praktyk zawodowych w okresie wakacji (z zakresu opieki nad chorym, podstawowej opieki zdrowotnej, pomocy doraźnej, chorób wewnętrznych, intensywnej terapii, pediatrii, chirurgii). Znaczną część z nich będzie mogła być realizowana we współpracy właśnie z WIM, dzięki możliwości korzystania z opieki kadry, specjalistycznego sprzętu i zaplecza medycznego, m.in. ze znajdujących się w jego strukturze Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie oraz szpitala w podwarszawskim Legionowie.

Czy na nowym kierunku lekarskim na UW będą też kształceni lekarze wojskowi? Czy ich kształcenie będzie różniło się od kształcenia cywilnych medyków?

Współpraca z Wojskowym Instytutem Medycznym otwiera nam nowe możliwości. Kształcenie lekarzy wojskowych to perspektywiczny kierunek rozwoju. Już teraz w programie studiów kierunku lekarskiego na UW znajdują się elementy związane z medycyną pola walki. Znaczną część zajęć dydaktycznych będą prowadzić lekarze z WIM, którzy w trakcie zajęć będą mogli dzielić się ze studentami swoim dotychczasowym, bogatym doświadczeniem związanym również z działaniami medycznymi w sytuacjach kryzysowych. Dzięki naszemu partnerowi w ramach treści programowych części przedmiotów na kierunku lekarskim na UW znajdują się wybrane aspekty medycyny wojskowej (m.in. kwestie zabezpieczenia medycznego wojska polskiego, standardy NATO regulujące zabezpieczenie medyczne wojsk itd.). Jednym z elementów programu studiów jest np. przedmiot „Medycyna zagrożeń taktyczno-cywilnych”, w ramach którego studenci poznają zasady działania w warunkach bojowych, priorytety udzielania pomocy medycznej w środowisku taktycznym oraz podstawowe metody i sposoby radzenia sobie z najczęstszymi obrażeniami bojowymi, takimi jak: tamowanie masywnych krwotoków, rany postrzałowe, niedrożność górnych dróg oddechowych.

W okresie międzywojennym na UW szkolono wojskową kadrę medyczną. Czy to powrót do tradycji?

Wydział Lekarski był jednostką Uniwersytetu Warszawskiego w latach 1816–1949. Jego tradycja sięga jednak już 1809 roku, w którym utworzono w Warszawie obok Szkoły Prawa także Szkołę Lekarską. Do dziś tradycję kształcenia medycznego przypomina nam godło Uniwersytetu. Początkowo Uniwersytet składał się bowiem z pięciu wydziałów (Prawa, Lekarskiego, Filozoficznego, Teologicznego oraz Nauk i Sztuk Pięknych), co symbolizuje pięć gwiazd w godle uczelni.

Historia Wydziału Lekarskiego UW wiąże się także z rozwojem polskiej medycyny. Warto podkreślić, że na czele Uniwersytetu stało dziewięciu rektorów medyków, ostatnim z nich był wybitny fizjolog, prof. Franciszek Czubalski, który zresztą był przeciwnikiem odłączenia nauk medycznych od Uniwersytetu. Warto przywołać choć kilka nazwisk wybitnych lekarzy wywodzących się z naszej uczelni. Prof. Mieczysław Michałowicz, rektor UW w latach 30., miał zasługi dla rozwoju pediatrii, prowadząc jako jeden z pierwszych w Polsce badania chorób dziecięcych, a także organizując nowoczesną klinikę pediatriczną przy ul. Litewskiej. Wybitnym pediatrą był też prof. Józef Brudziński, rektor UW w latach 1915–1917, który opisał zespół należący do grupy objawów oponowych obecny u osób z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych – nazwany od jego nazwiska objawem Brudzińskiego. Z Uniwersytetem związany był także ojciec polskiej okulistyki – prof. Wiktor Szokalski. Warto też podkreślić,

że na UW wyładał prof. Karol Kaczkowski, organizator pierwszych na świecie oddziałów sanitarnych działających na polu walki, a jego imię nosi Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii.

W okresie międzywojennym Uniwersytet kształcił wojskową kadrę medyczną. Po odzyskaniu przez Polskę niepodległości funkcjonowały jedynie trzy uniwersyteckie wydziały lekarskie: krakowski, lwowski i warszawski. Braki kadrowe, a także trudności finansowe uniemożliwiły zakładanie kolejnych wydziałów medycznych. Te problemy dotyczyły także wojska. Rozwiązaniem tej sytuacji było m.in. zawiązanie współpracy władz wojskowych z Uniwersytetem Warszawskim. 1 listopada 1922 roku rozkazem Ministra Spraw Wojskowych została utworzona w Warszawie Wojskowa Szkoła Sanitarna, której zadaniem było kształcenie oficerów służby zdrowia. Takie wykształcenie studenci otrzymywali na Wydziale Lekarskim UW lub w Państwowym Instytucie Dentystycznym oraz w ramach szkoły podchorążych. Podchorążowie uczęszczali na zajęcia wraz z innymi studentami Uniwersytetu Warszawskiego, z tą różnicą, że zakładali mundur. Współpraca układała się bardzo dobrze.

Z jednej strony rozpoczęcie kształcenia przyszłych lekarzy jest więc powrotem do tradycji, gdyż Wydział Lekarski był jednym z pierwszych wydziałów naszej uczelni, ale z drugiej to spełnienie marzeń wielu z nas, dotyczących możliwości wykorzystania potencjału naukowego UW dla potrzeb medycznych.

Duży nacisk kładą Państwo na przygotowanie przyszłych lekarzy do pracy naukowo-badawczej. Dlaczego to takie ważne?

Naszym celem jest to, aby wśród naszych studentów odsetek osób, które poza ścieżką praktyczną wybiorą również ścieżkę badawczą był jak najwyższy. Dlatego włączyliśmy do programu studiów blok metodologiczno-badawczy, dzięki któremu chcemy przygotować przyszłych lekarzy do samodzielnego prowadzenia badań naukowych, a także umiejętności krytycznej oceny badań czy raportów, z którymi będą mieli styczność na dalszych etapach kariery zawodowej. Chcemy rozwijać u naszych studentów nie tylko kompetencje kluczowe dla wykonywania zawodu lekarza, lecz także rozwijać kompetencje uniwersalne – niezbędne do prowadzenia badań naukowych i upowszechniania ich wyników. Wierzymy, że dzięki temu nasi absolwenci będą mogli być nie tylko znakomitymi badaczami, ale również bardzo dobrymi lekarzami, ciągle doskonalącymi się i rozwijającymi swoją wiedzę na podstawie najnowszych wyników badań naukowych.



Centrum Kształcenia Poddyplomowego WIM-PIB



CKP organizuje szkolenia dla cywilnej i wojskowej kadry medycznej:

- kursy z zakresu medycyny stanów nagłych (m.in. MASCAL, IEM, PHTC, HTC, USG stanów nagłych),
- kursy z zakresu medycyny pola walki,
- kursy i specjalizacje dla pielęgniarek i położnych,
- szkolenia na zamówienie.



Sprawdź ofertę na: **ckp.wim.mil.pl**