



LEKARZ WOJSKOWY

MILITARY PHYSICIAN



2023
NR 3 VOL. 101
ISSN 0024-0745



- Odrębności w pracy ratowników w środowisku zamachu terrorystycznego
- Potencjał terapii genowej w chorobach neurodegeneracyjnych
- Ocena związku nadwrażliwości na poszczególne alergenzy z występowaniem zaburzeń mikcji u dzieci
- Non-cardiac sequelae of kawasaki disease. The survery of 90 cases and literature review



**WOJSKOWY
INSTYTUT MEDYCZNY
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY**

Informacje dla autorów

Informacje ogólne

„Lekarz Wojskowy” jest czasopismem ukującym 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 badanie, 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 wycienieniami. 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 Czele, 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 autoplaciom 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 Czele, 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 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 Czytelnicy,

po okresie wakacyjnym oddajemy w Państwa ręce kolejny numer „Lekarza Wojskowego”. Ten, podobnie jak poprzedni, jest dość obszerny i wielotematyczny. Mam nadzieję, że znajdziecie w nim Państwo prace, które Was zainteresują. Kilka z nich pragnę szczególnie zarekomendować.

Bardzo ciekawe są publikacje dotyczące możliwości terapii genowych w chorobach neurodegeneracyjnych oraz odrębności działań ratowników w środowisku zamachu terrorystycznego. Równie interesujący jest artykuł, w dziale prac oryginalnych, badający związek nadwrażliwości na poszczególne alergenów z występowaniem zaburzeń mikcji u dzieci. W części poświęconej opisom przypadków do praktycznego i dydaktycznego wykorzystania są prace dotyczące: amyloidozy nerek w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz wewnątrzczaszkowej implantacji stentu po nieskutecznej trombektomii mechanicznej u chorego z podejrzeniem miażdżycowego zwężenia tętnicy mózgowej.

Zachęcam do lektury bieżącego numeru oraz serdecznie zapraszam kolegów do nadsyłania kolejnych prac. Jakość publikowanych opracowań - również dzięki skrupulatnej pracy zespołu redakcyjnego - pozwoliły „Lekarzowi Wojskowemu”, pismu naukowemu z ponad 100-letnią tradycją, uzyskać wyższą punktację na liście czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych. Obecnie autorzy za opublikowane artykuły otrzymują 100 punktów. Za tę ciężką pracę składam wszystkim Państwu wyrazy podziękowania i zapewniam, że wraz z zespołem dołożymy wszelkich starań, aby utrzymać wysoki standard czasopisma i nadal podnosić jego rozpoznawalność w świecie nauki.

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 prof. 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 Tłustołowicz
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	179
B. Kalicki	

PRACE POGLĄDOWE

POTENCJAŁ TERAPII GENOWEJ W CHOROBYCH NEURODEGENERACYJNYCH	183
---	------------

Potential of gene therapy in neurodegenerative diseases

K. Aleksandrowicz, K. Porębska, M. Leśniak, R. Zdanowski, K. Brodaczewska

ODRĘBNOŚCI W PRACY RATOWNIKÓW W ŚRODOWISKU ZAMACHU TERRORYSTYCZNEGO	188
--	------------

Differences in the work of rescuers in the environment of a terrorist attack

J. Zachaj, J. Stachurski

LASEROTERAPIA W LECZENIU URAZÓW I ZAPALENIA ŚLIZÓWKI JAMY USTNEJ – CZĘŚĆ I	197
---	------------

Laser therapy in the treatment of iatrogenic lesions of oral mucus membrane - literature review and case study

M. Chochowska, K. Grabowska, K.M. Ruja

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE U CHORYCH LECZONYCH INIEKCJAMI DOSZKLISTKOWYMI – CODZIENNA PRAKTYKA CZY DORAŻNE DZIAŁANIA?	203
---	------------

Non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients treated with intravitreal injections - daily practice or ad hoc action?

M. Figurska

WYTYCZNE DOTYCZĄCE ZAPOBIEGANIA COVID-19 W ŚRODOWISKU SZKOLNYM	209
---	------------

Guidelines for preventing COVID-19 in the school environment

M. Rozwadowski, T. Jackowska

PRACE ORYGINALNE

PENICYLINA DLA POWSTANIA WARSZAWSKIEGO	215
---	------------

Penicillin for the Warsaw Uprising

A. Rutkiewicz

OCENA ZWIĄZKU NADWRAŻLIWOŚCI NA POSZCZEGÓLNE ALERGENY Z WYSTĘPOWANIEM ZABURZEŃ MIKCJI U DZIECI.	226
--	------------

Assessment of the relationship between sensitization to specific allergens and the presence of micturition disorders in children

M.P. Rakowska-Silska, K. Jobs, A. Lipińska-Opałka, K. Zieniuk, A. Rustecka, B. Kalicki

NON-CARDIAC SEQUELAE OF KAWASAKI DISEASE. THE SURVEY OF 90 CASES AND LITERATURE REVIEW.	235
--	------------

M. Okarska- Napierała, A. Zacharzewska, K. Smyk, E. Linkowska, E. Kuchar

OPIS PRZYPADKU

ROBOTIC RADICAL GASTRECTOMY – OUR OWN EXPERIENCE AND REVIEW OF LITERATURE.240

R. Roszkowski, M. Baryła, A.P. Kwiatkowski

46 XY, KOBIETA. ZESPÓŁ CAŁKOWITEJ NIEWRAŻLIWOŚCI NA ANDROGENY. . . .247

46 XY, female. Complete androgen insensitivity syndrome

B. Kruczyk, M. Grymowicz, R. Smolarczyk

A CASE OF PATIENT WITH SUSPICIOUS, RAPIDLY GROWING THYROID TUMOR, WITH A SHORT REVIEW OF THE THYROID NODULAR DISEASE GUIDELINES.251

A.D. Durma, M. Saracyn, R. Bąk, G.W. Kamiński

AMYLOIDOZA NEREK W PRZEBIEGU ZESZTYWNIĄJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA – NIETYPOWY POWÓD LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO256

Renal amyloidosis in ankylosing spondylitis - an unusual indication for a renal replacement therapy

A. Rogalewicz, A. Rupińska, A. Grech, S. Niemczyk

WEWNĄTRZCZASZKOWA IMPLANTACJA STENTU JAKO METODA RATUNKOWA PO NIESKUTECZNEJ TROMBEKTOMII MECHANICZNEJ U PACJENTA Z PODEJRZENIEM MIAŻDŻYCOWEGO ZWĘŻENIA TĘTNICY MÓZGOWEJ260

Intracranial stenting as a rescue therapy after unsuccessful mechanical thrombectomy for an intracranial atherosclerosis-related acute ischemic stroke

A. Piasecki, J. Narloch, M. Wierzbicki, A. Dębiec

SPRAWOZDANIE

SPRAWOZDANIE Z KONFERENCJI PN. „OGÓLNOPOLSKIE FORUM WYMIANY DOŚWIADCZEŃ I DOBRYCH PRAKTYK MIĘDZY WOJSKOWYM INSTYTUTEM MEDYCZNYM A WSPÓŁPRACUJĄCYMI Z NIM PODMIOTAMI W ZWALCZANIU SKUTKÓW COVID-19”265

Report from the conference entitled “National Forum for the exchange of experience and good practices between the Military Medical Institute and entities cooperating with it in combating the effects of COVID-19”

B. Betiuk, M. Marciniak

SPRAWOZDANIE Z KONFERENCJI NAUKOWO-SZKOLENIOWEJ NEFROKARDIOLOGIA 2023269

Report of the scientific and training conference Nephrocardiology 2023

K. Romejko



POTENCJAŁ TERAPII GENOWEJ W CHOROBYCH NEURODEGENERACYJNYCH

Potential of gene therapy in neurodegenerative diseases



Karolina Aleksandrowicz^{1,2}, Klaudia Porębska¹, Monika Leśniak¹, Robert Zdanowski¹, Klaudia Brodaczewska¹

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Laboratorium Onkologii Molekularnej i Terapii Innowacyjnych, Polska
2. Szkoła Doktorska BioMedChem, Uniwersytet Łódzki, Polska

Karolina Aleksandrowicz – 0000-0002-5388-5784

Monika Leśniak – 0000-0003-0340-4054

Robert Zdanowski – 0000-0003-0455-1072

Klaudia Brodaczewska – 0000-0003-2374-3600

Klaudia Porębska – 0009-0004-6949-275X

Streszczenie: W ostatnich latach obserwujemy coraz większe rozpowszechnienie występowania chorób neurodegeneracyjnych na całym świecie. Jest to związane ze wzrostem wieku populacji światowej. Pomimo intensywnych badań naukowych oraz prób klinicznych, w większości przypadków nie opracowano do tej pory skutecznej terapii. Tradycyjne postępowanie w przypadku zaburzeń neurologicznych łagodzi jedynie nasilenie objawów bez likwidowania przyczyny choroby. Poszukiwanie nowych metod leczenia chorób neurodegeneracyjnych jest utrudnione przez przepuszczalność BBB, ponieważ istnieją ograniczenia związane z wnikaniem leków do ośrodkowego układu nerwowego. Z powyższych względów kluczowe jest opracowanie takiej strategii terapeutycznej, która umożliwiłaby zastosowanie terapii bezpośrednio w miejscu patologicznie zmienionym. Ponadto dużym wyzwaniem jest opracowanie leczenia, które hamowałoby rozwój choroby. Prowadzone są liczne badania w celu znalezienia alternatywnych sposobów leczenia, takich jak stosowanie nanoskalowych nośników, mezenchymalnych komórek macierzystych oraz terapii genowej. W przypadku terapii genowej w trakcie badań jest wiele leków celowanych w geny m. in. AADC, GDNF i HTT. Innowacyjne sposoby leczenia potencjalnie mogą przynieść korzyści terapeutyczne milionom osób z chorobami neurodegeneracyjnymi.

Abstract: In recent years, there has been an increasing prevalence of neurodegenerative diseases worldwide. This is linked to the increasing age of the world population. Despite intensive research and clinical trials, in most cases no effective therapy has been developed to date. Typically, management of neurological disorders only alleviates the severity of symptoms without eliminating the cause of the disease. The development of new treatments for neurodegenerative diseases is hampered due to the limited permeability of the BBB; as the penetration of drugs into the central nervous system is restricted. For these reasons, it is crucial to develop therapeutic strategies that can be applied directly at the pathologically altered site. In addition, a major challenge is to develop a treatment that inhibits disease progression. Numerous studies are being conducted to find alternative treatment methods, such as the use of nano-scale carriers, mesenchymal stem cells and gene therapy. In the case of gene therapy, a number of gene-targeted drugs are under investigation, including AADC, GDNF and HTT. Innovative treatments have the potential to bring therapeutic benefits to millions of people with neurodegenerative diseases.

Słowa kluczowe: choroby neurodegeneracyjne, bariera krew-mózg, terapia genowa, wektory AAV.

Keywords: neurodegenerative diseases, blood-brain barrier, gene therapy, AAV vectors.

DOI 10.53301/lw/152017

Praca wpłynęła do Redakcji: 04.07.2022

Zaakceptowano do druku: 11.07.2022

Autor do korespondencji:

Karolina Aleksandrowicz

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Laboratorium Onkologii Molekularnej i Terapii Innowacyjnych, Warszawa,

e-mail: kaleksandrowicz@wim.mil.pl

Choroby neurodegeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego (OUN) dotyczą milionów ludzi na całym świecie. Związane są z postępującym, nieodwracalnym uszkodzeniem neuronów. Mogą mieć charakter wrodzony, jak np. płasawica Huntingtona lub nabyty, jak np. stwardnienie rozsiane. Czynniki predysponującymi do rozwoju

nabytych chorób neurodegeneracyjnych jest podeszły wiek. Natomiast występowanie wrodzonych chorób neurodegeneracyjnych jest przede wszystkim uwarunkowane genetycznie. Do najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych możemy zaliczyć: chorobę Alzheimera, chorobę Parkinsona (PD), płasawicę Huntingtona

(HD), stwardnienie rozsiane oraz stwardnienie zanikowe boczne [1].

Przyczyny uszkodzenia neuronów w chorobach neurodegeneracyjnych są zależne od rodzaju występującego schorzenia. Często są związane z akumulacją dysfunkcyjnych białek w komórkach, zaburzeniem syntezy neuroprzekaźników lub zmianami zwyrodnieniowymi i zanikowymi w OUN. Konsekwencją tych zmian jest śmierć komórek mózgu [2].

Występowanie objawów u osób z chorobą neurodegeneracyjną jest zależne od miejsca uszkodzenia OUN. Najczęstsze objawy to zaburzenia motoryczne (ataksja), zaburzenia pamięci i ośpienie (demencja). Mogą również wystąpić: problemy z koncentracją, zaburzenia orientacji i mowy, napady drgawkowe oraz wahania nastroju [2].

Obecnie terapia zaburzeń neurodegeneracyjnych opiera się na łagodzeniu objawów przy użyciu środków farmakologicznych. Najczęściej stosowana farmakoterapia zakłada podawanie leków zwiększających przekąźnictwo dopaminergiczne oraz hamujących przekąźnictwo cholinergiczne w przypadku choroby Parkinsona, inhibitorów cholinesterazy w chorobie Alzheimera oraz interferonu β lub glatirameru w stwardnieniu rozsianym [3]. Wraz z postępem choroby neurodegeneracyjnej zmniejsza się skuteczność leczenia farmakologicznego. Skutki uboczne farmakoterapii nasilają się wraz ze wzrostem dawki leku. Bariera krew-mózg (BBB) ogranicza przedostawanie się znacznej ilości leków podawanych ogólnoustrojowo, które powinny działać w miejscu docelowym. Jest to związane z brakiem wykorzystania mechanizmów transportu miejscowego oraz wysoką masą cząsteczkową i polarnością leków [4]. Szacuje się, że 98% leków stosowanych obecnie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych (białek rekombinowanych, przeciwciał monoklonalnych, genów), nie jest w stanie skutecznie przekroczyć bariery krew-mózg [5].

Bariera krew-mózg (BBB)

Bariera krew-mózg (BBB) stanowi fizyczną i metaboliczną granicę regulującą transport substancji pomiędzy naczyniami krwionośnymi a tkanką nerwową. Odgrywa ważną funkcję w zachowaniu optymalnego środowiska tkanek mózgowych, zapobiega przed wnikaniem szkodliwych substancji i niektórych mikroorganizmów znajdujących się we krwi do mózgu, co ma na celu ochronę podstawowych funkcji ośrodkowego układu nerwowego [6].

BBB poprzez swoją złożoną strukturę jest jedną z najszczelniejszych barier w ludzkim organizmie oraz stanowi główny mechanizm ochrony OUN. Naczynia włosowate (*microcapillaries*) otaczające OUN, podobnie jak w innych tkankach, zbudowane są ze ściśle przylegających do siebie komórek śródbłónki (*endothelial cells*) tworzących ścianę, wyściełających naczynia oraz komórek mięśniowych i perycytów otaczających śródbłonek z zewnątrz [7]. Właściwości BBB wynikają w dużym stopniu z wyjątkowych cech komórek śródbłónki budujących unaczynienie mózgu: komórki te są połączone za pomocą ścisłych połączeń (TJ - *tight junctions*, *zonula occludens*), które w dużym stopniu ograniczają transport substancji.

Kluczowymi białkami transbłonowymi budującymi TJs są *claudins*, *occludins* i JAMs (*Junctional Adhesion Molecules*). Tworzą one kompleksy uszczelniające połączenia między komórkami. Ponad to wyściółka śródbłónki nie posiada otworów szczelinowych oraz obserwuje się zmniejszoną liczbę pęcherzyków pinocytarnych w komórkach, co dodatkowo ogranicza transport przez BBB [6].

Komórki śródbłónki otoczone są przez sieć astrocytów, które stanowią granicę gleju oraz strukturalne i funkcjonalne wsparcie dla neuronów. W zależności od mikrośrodowiska immunologicznego komórki te mogą ulegać zmianom strukturalnym i funkcjonalnym, co w konsekwencji skutkuje zmianą pomiędzy fenotypem aktywnym, a spoczynkowym. Zjawisko to nazywane jest polaryzacją astrocytów. Perycyty, czyli komórki znajdujące się na powierzchni naczyń włosowatych mózgu, kontrolują transport wody. Komórki te wraz z endothelium otoczone są blaszką podstawną. Ich główną rolą jest regulacja transportu, stanowią strukturalną podporę dla BBB oraz przyczyniają się do polaryzacji astrocytów [7].

Przepuszczalność bariery krew-mózg dla substancji zależy od wielu czynników fizykochemicznych oraz czynników fizjologicznych. Do czynników fizykochemicznych należą: masa cząsteczkowa, ładunek, rozpuszczalność w lipidach, aktywność powierzchniowa i względna wielkość cząsteczki. Natomiast na czynniki fizjologiczne składają się: transportery wypływowe (np. glikoproteina P (P-gp)), aktywność enzymatyczna, wiązanie białek osocza i mózgowy przepływ krwi [8].

Transport przez BBB może zachodzić dwiema drogami: parakomórkową (między sąsiednimi komórkami) lub transkomórkową (przez komórkę). Szlak parakomórkowy warunkuje przechodzenie cząsteczek, wykorzystując gradient stężeń za pomocą mechanizmu dyfuzji biernej. Natomiast szlak transkomórkowy, oprócz dyfuzji biernej obejmuje również transport za pośrednictwem receptorów i transcytozę. Ze względu na obniżoną przepuszczalność naczyń OUN transport większości substancji jest kontrolowany i następuje poprzez transportery obecne w komórkach śródbłónki, głównie transportery wypływowe (*efflux transporters*) i transportery składników odżywczych. Transportery wypływowe, np. białko Mdr-1, wykorzystują energię do przenoszenia cząsteczek oraz rozpoznają wiele substratów. Cząsteczki te warunkują transport podstawowych substancji, jak elektrolity, nukleozydy, aminokwasy i glukoza oraz chronią OUN przed czynnikami szkodliwymi, stanowiąc ważną barierę dla farmakoterapii [8].

Nowoczesne terapie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych

Alternatywą dla tradycyjnej farmakoterapii jest bezpośrednie, domózgowe dostarczenie leków. Kluczowym zadaniem dla współczesnej nauki jest opracowanie takiej strategii leczenia, która umożliwiłaby przekroczenie BBB i zastosowanie miejscowo-specyficznej farmakoterapii. Obiecującym rozwiązaniem wydaje się zastosowanie nanoskalowych nośników w celu zwiększenia przechodzenia leków przez BBB. Na uwagę zasługują nośniki lipidowe, które mają zdolność do naśladowania naturalnego środowiska stanowiącego biomembrany, chronią

lek przed degradacją podczas transportu, zmniejszając toksyczność i zwiększając biokompatybilność leków w porównaniu do ogólnoustrojowego podawania [5]. Mają jednak pewne ograniczenia związane z ich trwałością i skutecznością ładowania lekiem.

Kolejną alternatywą dla tradycyjnego leczenia chorób neurodegeneracyjnych jest terapia z zastosowaniem Mezenchymalnych Komórek Macierzystych (MSCs). Przez wiele lat uważano, że komórki OUN nie mogą się zregenerować. Podejście to zostało zakwestionowane dzięki badaniom wykazującym nowe, migrujące komórki macierzyste w modelu urazów mózgu gryzoni oraz dzięki odkryciu nowych neuronów w hipokampie mózgu człowieka. Terapia z zastosowaniem MSCs zakładałaby podanie komórek na drodze iniekcji śródmózgowej, dooponowej lub infuzję drogą donosową [10]. Przeszczepione MSCs do mózgu zmniejszają apoptozę, regulują stan zapalny z pomocą wydzielanych czynników oraz mogą wpływać na endogenny wzrost, regenerację i ochronę neuronów [11]. W zabiegach tego typu można będzie wykorzystywać MSCs pochodzenia autologicznego (od pacjenta) lub allogenicznego (od osoby spokrewnionej lub niespokrewnionej z pacjentem). Zastosowanie allogenicznych MSCs w terapii niesie ze sobą ryzyko nieprawidłowego rozwoju cytoogenetycznego w hodowlach komórek oraz ektopowego różnicowania komórek do innych tkanek [11]. Ponadto wiele kontrowersji budzi potencjalny wpływ MSCs na progresję nowotworów oraz przerzuty [12]. W związku z powyższym bardzo ważnym kryterium kwalifikacyjnym do terapii z wykorzystaniem MSCs jest brak wcześniejszych guzów mózgu lub innych nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat.

Terapia genowa w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych

Przekraczanie BBB nie jest jedynym problemem w terapii chorób neurodegeneracyjnych. Chociaż rozwój genetyki, mikrobiologii i wirusologii umożliwił poznanie genezy tych chorób to niestety w dalszym ciągu brakuje terapii, które trwale likwidowałyby przyczynę dolegliwości. Z tego powodu alternatywą dla obecnego leczenia wydaje się być terapia genowa. Jest to innowacyjny sposób leczenia, który polega na wprowadzeniu prawidłowego wariantu genu, włączeniu lub wyłączeniu funkcji danego genu albo wprowadzeniu dodatkowego genu terapeutycznego. Terapia genowa może być stosowana zarówno do leczenia chorób dziedzicznych, jak i nabytych [13].

Pierwszym lekiem do terapii genowej zatwierdzonym przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) jest preparat Glybera, przeznaczony do leczenia niedoboru lipazy lipoproteinowej (LPL) u pacjentów z ciężkimi lub mnogimi napadami zapalenia trzustki mimo ograniczeń w diecie [14]. Innym przykładem sukcesu terapii genowej jest warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej (UE) preparatu Carvykti. Leczenie z zastosowaniem Carvykti polega na genetycznej modyfikacji limfocytów T pacjenta, aby wytwarzały białko o nazwie chimeryczny receptor antygenowy (CAR). Zmodyfikowane limfocyty T za pomocą CAR przyłączają się

do białka zwanego antygenem dojrzewania komórek B, co skutkuje śmiercią komórek szpiczaka. W wieloośrodkowym badaniu klinicznym wykazano skuteczność tego leku u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim [15]. Ponadto terapia genowa wydaje się mieć potencjał w leczeniu takich chorób jak np. hemofilia, nowotwory złośliwe, cukrzyca oraz choroby neurologiczne.

Głównym wyzwaniem stojącym na przeszkodzie w projektowaniu leków służących do terapii genowej jest znalezienie wydajnych i bezpiecznych nośników materiału genetycznego (wektorów). Naturalną cząstką, która infekuje komórki, a następnie wprowadza do nich swój materiał genetyczny jest wirus. Chociaż jest to niepożądane zjawisko u zdrowych osobników, to dzięki tej niezwyklej zdolności stworzono szereg narzędzi terapii genowej opartych właśnie na wirusach, m.in. adenowirusach, retrowirusach oraz wirusach AAV. Wektory wirusowe skutecznie przenoszą swój genom do komórek gospodarza, ale stosowanie ich ma pewne ograniczenia. Ludzki organizm nie rozróżnia leku od patogenu, więc tego rodzaju wektory mogą powodować reakcję immunologiczną i przez to wraz z komórkami transdukowanymi mogą być szybko usuwane z organizmu [16].

W przypadku chorób neurodegeneracyjnych najczęściej stosowane w terapii genowej są wektory oparte na wirusach AAV. Ostatnim sukcesem medycyny z użyciem tych wektorów jest dopuszczenie do sprzedaży leku o nazwie Upstaza. Jest to pierwszy lek stosowany w leczeniu rzadkiego genetycznego zaburzenia układu nerwowego – deficytu dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC). Składa się on z wektora wirusowego AAV-2, który zawiera funkcjonalną wersję genu AADC. Jego działanie polega na wprowadzeniu tego genu do komórek nerwowych, umożliwiając im wytwarzanie brakującego enzymu [17]. Podobna strategia jest stosowana w przypadku choroby Parkinsona i znajduje się w drugiej fazie badań klinicznych [18]. Obecnie leczenie tej choroby polega na podawaniu L-Dopy, która w wyniku działania dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów jest przekształcana w dopaminę. Powoduje to zmniejszenie objawów, ale nie likwiduje przyczyny. Neurony w dalszym ciągu ulegają degradacji, a wraz z nimi spada aktywność enzymu AADC i dopaminy [19]. Wyniki pierwszej fazy badań klinicznych AAV2-hAADC wskazują na poprawę jakości życia, funkcji motorycznych oraz mniejsze zapotrzebowanie na leki przeciw PD [20].

Gen AADC nie jest jedynym, nad którym prowadzone są badania w kontekście terapii Parkinsona. Równie interesujący wydaje się wektor z rekombinowanym genem czynnika neurotroficznego pochodzącego z linii komórek gładkich (GDNF). GDNF odgrywa rolę w utrzymaniu połączeń nerwowo-mięśniowych (NMJ). Ponadto pełni funkcję neuroprotekcijną oraz pomaga w tworzeniu nowych synaps między neuronami ruchowymi, a tkankami docelowymi. Przy niewystarczającej ilości GDNF następuje śmierć komórek nerwowych, co z kolei prowadzi do upośledzenia struktury i funkcji NMJ. W badaniu na szczurach wykazano zwiększoną ekspresję GDNF po iniekcji AAV-GDNF do prądkowia, co skutkowało ochroną komórek neuronalnych przed śmiercią [21]. Z kolei z badań na myszach wynika, że zwiększona ekspresja GDNF

znacząco chroniła przed utratą dopaminy i zapobiegała blokadzie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) [22]. Terapia genowa z wykorzystaniem AAV-GDNF może w przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona i obecnie jest prowadzona pierwsza faza badań klinicznych [23].

Kolejnym przykładem choroby, na którą poszukiwane są alternatywne sposoby leczenia, jest płasawica Huntingtona. Jest to śmiertelne zaburzenie neurodegeneracyjne spowodowane ekspansją powtórzeń trinukleotydowych CAG w genie huntingtyny (HTT). Prowadzone są badania nad wektorem serotypu 5 wirusa AAV z transgenem kodującym zmodyfikowane miRNA przeciwko mRNA HTT. Podczas jednorazowego doczaszkowego podania AAV5-miHTT w modelu transgenicznej świnki HD zarówno mRNA, jak i białko ludzkiej zmutowanej huntingtyny były znacznie zmniejszone we wszystkich obszarach mózgu [24]. Równie obiecujące wyniki uzyskano w badaniach tego wektora na myszach [25] oraz szczurach i *Macaca fascicularis* [26]. AAV5-miHTT został dopuszczony do pierwszej fazy badań klinicznych [27].

Wirusy nie są jedynym sposobem dostarczania genów do komórek. Istnieje wiele fizycznych oraz chemicznych metod transfekcji. Do fizycznych metod należą: elektroporacja, pistolet genowy, wtrysk hydrodynamiczny, sonoporacja oraz magnetofekcja. Natomiast do chemicznych nośników można zaliczyć: lipidy kationowe, polimery kationowe, dendrymery, nanocząstki nieorganiczne oraz wektory oparte na peptydach [28]. W dalszym ciągu są projektowane nowe narzędzia terapii genowej, aby poprawić ich biodostępność oraz ograniczyć rozpoznawanie ich przez układ immunologiczny.

Podsumowanie

Projektowanie leków działających na ośrodkowy układ nerwowy wymaga znacznie więcej czasu niż w przypadku leków wpływających na pozostałe układy. Jest to związane ze złożoną budową mózgu, brakiem wydajnych technologii dostarczania leków, częstym występowaniem skutków ubocznych oraz selektywnością bariery krew-mózg. Jako skuteczne środki terapeutyczne do leczenia chorób mózgu bada się głównie mikro- i makromolekuły. Jednak tylko małe i lipofilowe cząsteczki mogą przechodzić skutecznie przez barierę krew-mózg.

Poszukiwanie nowych terapii w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych stanowi wyzwanie dla współczesnej nauki. Do tej pory nie opracowano odpowiedniej terapii, która likwidowałaby przyczynę dolegliwości. Terapie z zastosowaniem nanoskalowych nośników oraz mezenchymalnych komórek macierzystych wydają się obiecującą alternatywą dla tradycyjnych terapii. Jednak największe nadzieje pokładane są w terapii genowej, ponieważ zmieniając lub indukując ekspresję określonych białek będzie można skorygować podstawowy mechanizm patogeny choroby. Ostatnie sukcesy w postaci dopuszczenia do obrotu leków pokazują, jak wartościowa jest to dziedzina medycyny. Obecnie prowadzonych jest wiele badań zarówno pod kątem potencjalnego leczenia, jak i udoskonalania narzędzi dostarczania genów. Dynamiczny rozwój terapii genowej w przyszłości może nie tylko wyeliminować objawy

chorób neurodegeneracyjnych, ale daje nadzieję na ich skuteczne leczenie.

Piśmiennictwo

1. Kiejna A, Frydecka D, Bieчек P, et al. Epidemiologia zaburzeń otępiennych w Polsce – przegląd badań. *Post Nauk Med*, 2011; 8: 676–681
2. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*, 2004; 10: 10–17
3. Mutschler E. *Farmakologia i toksykologia*. Wrocław, Elsevier Urban & Partner, 2013
4. Pardridge WM, Boado R J. Reengineering biopharmaceuticals for targeted delivery across the blood-brain barrier. *Meth Enzymol*, 2012; 503: 269–292
5. Cascione M, De Matteis V, Leporatti S, Rinaldi R. The New Frontiers in Neurodegenerative Diseases Treatment: Liposomal-Based Strategies. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020; 8: 566767
6. Belykh, E, Shaffer KV, Lin C, et al. Blood-brain barrier, blood-brain tumor barrier, and fluorescence-guided neurosurgical oncology: delivering optical labels to brain tumors. *Front in Oncol*, 2020; 10: 739
7. Tsou YH, Zhang XQ, Zhu H, et al. Drug Delivery to the Brain across the Blood-Brain Barrier Using Nanomaterials. *Small*, 2017; 13 (43): 1701921
8. Dong X. Current Strategies for Brain Drug Delivery. *Theranostics*, 2018; 8 (6): 1481–1493
9. Nunes, S, Madureira AR, Campos D, et al. Solid lipid nanoparticles as oral delivery systems of phenolic compounds: overcoming pharmacokinetic limitations for nutraceutical applications. *Crit Re. Food Sci Nutr*, 2017; 57: 1863–1873
10. Danielyan L, Schafer R, von Ameln Mayerhofer A, et al. Intranasal delivery of cells to the brain. *Eu. J Cell Biol*, 2009; 88: 315–324
11. Yao P, Zhou L, Zhu L, et al. Mesenchymal Stem Cells: A Potential Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Diseases. *Eur Neurol*, 2020; 83: 235–241
12. Wang W, Zhong W, Yuan J, et al. Involvement of Wnt/beta-catenin signaling in the mesenchymal stem cells promote metastatic growth and chemoresistance of cholangiocarcinoma. *Oncotarget*, 2015; 6 (39): 42276–42289
13. Szala S. *Terapia genowa*, Warszawa, PWN, 2003
14. European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency recommends first gene therapy for approval, <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/07/news_detail_001574.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1> (20.07.2012)
15. European Medicines Agency. Press release: New gene therapy to treat adult patients with multiple myeloma, <<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-adult-patients-multiple-myeloma>> (25.03.2022)
16. Sharma D, Arora S, Singh J, Layek B. A review of the tortuous path of nonviral gene delivery and recent progress. *Int J Biol Macromol*, 2021; 183: 2055–2073
17. Pearson TS, Gupta N, San Sebastian W, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat commun*, 2021; 12 (1): 1–12
18. Nagatsu T, Sawada M. Biochemistry of postmortem brains in Parkinson's disease: historical overview and future prospects. *J Neural Transm Suppl*, 2007; 113–120
19. Christine CW, Richardson RM, Van Laar AD, et al. Safety of AADC Gene Therapy for Moderately Advanced Parkinson

- Disease: Three-Year Outcomes From the PD-1101 Trial. *Neurology*, 2022; 98(1): 40-50
20. Cintrón-Colón AF, Almeida-Alves G, Boynton AM, Spitsbergen JM. GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons. *Cell Tissue Res*, 2020; 382(1): 47-56
 21. Kells AP, Fong DM, Dragunow M, et al. AAV-mediated gene delivery of BDNF or GDNF is neuroprotective in a model of Huntington disease. *Mol Ther*, 2004; 9 (5): 682-688
 22. Chen YH, Harvey BK, Hoffman A F, et al. MPTP-induced deficits in striatal synaptic plasticity are prevented by glial cell line-derived neurotrophic factor expressed via an adeno-associated viral vector. *FASEB J*, 2008; 22 (1): 261-275
 23. National Library of Medicine: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04167540?term=gene+therapy&cond=Parkinson+Disease&draw=2&rank=2> (19.10.2019)
 24. Evers MM, Miniarikova J, Juhas S, et al. AAV5-miHTT gene therapy demonstrates broad distribution and strong human mutant huntingtin lowering in a Huntington's disease mini-pig model. *Mol Ther*, 2018; 26 (9): 2163-2177
 25. Spronck EA, Brouwers CC, Vallès A, et al. AAV5-miHTT gene therapy demonstrates sustained huntingtin lowering and functional improvement in Huntington disease mouse models. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019; 13: 334-343
 26. Spronck EA, Vallès A, Lampen MH, et al. Intrastriatal Administration of AAV5-miHTT in non-human primates and rats is well tolerated and results in miHTT transgene expression in key areas of Huntington disease pathology. *Brain Sci*, 2021; 11 (2): 129
 27. National Library of Medicine: <<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04120493?term=NCT04120493&draw=2&rank=1>>
 28. Sharma D, Aror S, Singh J, Layek B. A review of the tortuous path of nonviral gene delivery and recent progress. *Int J Biol Macromol*, 2021; 183: 2055-2073



ODRĘBNOŚCI W PRACY RATOWNIKÓW W ŚRODOWISKU ZAMACHU TERRORYSTYCZNEGO

Differences in the work of rescuers in the environment
of a terrorist attack



Jakub Zachaj, Jan Stachurski

Zakład Ratownictwa Medycznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Jakub Zachaj – 0000-0001-7793-1653

Jan Stachurski – 0000-0001-7097-4466

Streszczenie: Terroryzm jest problemem, który w ostatniej dekadzie dotknął wiele krajów i obszarów ludzkiej działalności. Akty terroru przybierały różne postaci: atak zorganizowanych grup bądź jednostek. Różne były też środki, które zostały wykorzystane do zadania obrażeń ofiarom ataków. Ratownicy skierowani do udzielania pomocy w miejscu zamachu terrorystycznego muszą się w takich przypadkach przygotować na pracę daleką od standardów ogólnie przyjętych, znaczną liczbę ofiar, mechanizmy urazów odmienne od tych, z którymi mają do czynienia w codziennej praktyce. Kluczowym elementem udzielania pomocy w tego typu zdarzeniach będzie przede wszystkim odpowiednie nastawienie psychiczne oraz znajomość procedur i sposobów zaopatrywania urazów powstałych w wyniku oddziaływania broni palnej i następstw wybuchu. Celem niniejszego artykułu jest wskazanie najważniejszych czynników, które należy brać pod uwagę, gdy planujemy bądź rozpoczynamy działania ratownicze w środowisku zamachu terrorystycznego.

Abstract: Terrorism is a problem that has affected many countries and areas of human activity in the last decade. Acts of terror took various forms (attack by organized groups or individuals). The means that were used to inflict damage on the victims of the attacks also varied. Rescuers sent to provide assistance at the site of a terrorist attack must in such a case prepare for work far from generally accepted standards, a large number of victims, mechanisms of injuries different from those with which they deal in everyday practice. The key element of providing assistance in this type of incidents will be, above all, the appropriate mental attitude and knowledge of procedures and methods of treating injuries resulting from the impact of firearms and the consequences of an explosion. The purpose of this article is to indicate the most important factors that should be taken into account when planning or starting rescue operations in the environment of a terrorist attack.

Słowa kluczowe: policja, terroryzm, obrażenia spowodowane wybuchem, rany postrzałowe, Zespoły Ratownictwa Medycznego.

Keywords: police, terrorism, blast injuries, gun shoot wounds, Emergency Medical Services.

DOI 10.53301/lw/161154

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.02.2023

Zaakceptowano do druku: 12.02.2023

Autor do korespondencji:

Jakub Zachaj

Zakład Ratownictwa Medycznego, Warszawski

Uniwersytet Medyczny, ul. Litewska 14/16,

00-575 Warszawa

e-mail: jakub.zachaj@wum.edu.pl

Wstęp

Postępowanie z poszkodowanymi w kontekście zdarzeń masowych (ang. *Mass Casualty Incidents* – MCI) stanowi zawsze duże wyzwanie zarówno dla ratowników na miejscu zdarzenia, jak również szpitali, do których trafiają poszkodowani. Ze względu na znaczny wzrost zagrożenia terroryzmem konieczne jest zwrócenie szczególnej uwagi na to zjawisko nie tylko organów odpowiedzialnych za bezpieczeństwo, lecz także służb ratunkowych. Możemy wskazać różnicę pomiędzy zdarzeniem masowym, a zdarzeniem masowym spowodowanym atakiem terrorystycznym ze względu na mechanizm urazu (urazy tępe w przeciwieństwie do urazów penetrujących), typy

zdarzenia (sytuacja statyczna w przeciwieństwie do dynamicznego, zmiennego charakteru zdarzeń masowych o podłożu terrorystycznym). Celem niniejszego artykułu jest przybliżenie samego zjawiska terroryzmu, jego rodzajów, potencjalnych mechanizmów urazów i priorytetów w postępowaniu z nimi, zjawisk psychologicznych towarzyszących takiemu zdarzeniu oraz konieczności wypracowania odpowiedniej taktyki działania ratowników opartej o analizę wszystkich powyższych czynników. Warunkiem sine qua non właściwego zadziałania w sytuacji tego typu zdarzeń mnogich jest zmiana sposobu myślenia uczestniczących w akcji ratunkowej ratowników. Podstawową zmianą w sposobie myślenia powinna być

szeroko rozumiana umiejętność dostosowywania się do zaistniałej sytuacji.

Incydenty o podwyższonej skali zagrożenia

Oba typy zdarzeń, tj. atak terrorystyczny i atak aktywnego strzelca (ang. *active shooter*), można objąć jednym wspólnym pojęciem - incydentów o podwyższonej skali zagrożenia (ang. *High Threat Incidents*), czyli takich, w których istnieje podwyższone ryzyko utraty życia i zdrowia ratowników. Ta groźba istnieje ze względu na charakter tychże incydentów, tj.: atak pojedynczego napastnika bądź też ich grupy mający na celu zadanie jak największych strat zarówno wśród przypadkowych uczestników zdarzenia, jak i reagujących na nie służb, które mogą być celem drugorzędnych zamachowców. W zdarzeniach tego typu można wyróżnić następujące elementy:

- wielu zamachowców, często dobrze przygotowanych i wyćwiczonych do przeprowadzenia konkretnej akcji, pogodzonych z ryzykiem własnej śmierci,
- pojedynczego napastnika mającego na celu zadanie jak największych strat przy użyciu całego spektrum środków od broni palnej po różnego typu pojazdy,
- staranne przygotowanie planu zamachu przy użyciu taktyki wojskowej, efektywnej komunikacji i koordynacji,
- użycie toksycznych lub radioaktywnych materiałów w trakcie zamachu,
- pożar, zawalenia strukturalne utrudniające bądź uniemożliwiające dotarcie do ofiar,
- intencjonalnie opóźnione ataki na służby ratunkowe,
- trudności operacyjne służb ratunkowych wywoływane celowo przez zamachowców, dodatkowo skomplikowane przez liczbę i ograniczone możliwości służb ratunkowych [1].

Oprócz definicji obejmujących zamach terrorystyczny oraz atak aktywnego strzelca literatura wyróżnia ponadto: aktywnego, uzbrojonego napastnika (ang. *Active Armed Offender* - AAO) oraz ataki hybrydowe przeciwko wybranym osobom/grupie osób (ang. *Hybrid Targeted Violence Incident*). AAO - w odróżnieniu od aktywnego strzelca - może podczas ataku nie korzystać z broni palnej. AAO częściej sięga po bardziej konwencjonalne narzędzia w postaci np. noża kuchennego, czy też przygotowanej domowym sposobem broni białej, jak również materiałów wybuchowych. W tej taktyce ataków często wykorzystywane są pojazdy. *Hybrid Targeted Violence Incident* obejmuje swym zakresem działania prowadzone przy użyciu konwencjonalnej taktyki ataków skierowane przeciwko określonej osobie bądź grupie. Działania te mogą mieć zarówno podłoże kryminalne, jak i terrorystyczne [1].

Ponadto należy zwrócić uwagę na sytuację, w której dochodzi do przeprowadzenia kilku zamachów jednocześnie, która daje terrorystom przewagę w postaci spotęgowania skutków ataków z racji rozproszenia sił i środków bezpieczeństwa oraz niedostatecznej liczby służb ratunkowych [2].

W sytuacji zagrożenia życia sposób myślenia uczestników zdarzenia ulega zakłóceniu. Zachowanie osób eksponowanych na bezpośrednie skutki oddziaływa-

nia terrorystów oraz osób, które przybywają w celu udzielania pomocy, determinuje skuteczność akcji ratunkowej i liczbę poszkodowanych, których uda się uratować. Ci, którzy dotychczas nie odnieśli poważniejszych obrażeń, nie są jeszcze całkowicie bezpieczni. Ich stan może się pogorszyć zarówno ze względu na istniejące nadal zagrożenie, jak i z uwagi na brak właściwie udzielonej pomocy. Należy zaznaczyć, że rzeczywiste zagrożenie istnieje w rejonie prowadzenia akcji ratunkowej przez cały czas jej prowadzenia, a uczestniczący w niej ludzie powinni być świadomi istniejącego niebezpieczeństwa. Zachowanie poszkodowanych w dużej mierze będzie zdeterminowane stresem. Należy pamiętać także o tzw. zagrożeniu potencjalnym, które może zostać wywołane w każdej chwili. Brak rzetelnej informacji i umiejętności realnej oceny sytuacji może zafałszować odbiór zagrożenia, wywołując często nieprawidłowe i groźne reakcje. Kolejnym rodzajem sytuacji trudnych, występujących w przypadku aktu terroru, są przeciążenia, które potęgują napięcia psychofizyczne, stany emocjonalne i świadomość groźącego niebezpieczeństwa. Przeciążenia dotyczą też samych ratowników – sytuacja zmusza ich do działania na granicy fizjologicznej i psychicznej wydolności [3].

Istotne utrudnienia w zakresie podjętych działań ratowniczych zarówno tych zmierzających do autoratownictwa, jak i niesienia pomocy innym, stanowią elementy takie jak: zawały gruzów, strefy pożarów, ogrodzenia, niedobór sił i środków ratowniczych, brak informacji i utrudnienia w ich przekazywaniu oraz błędy we współdziałaniu [4].

Ratownictwo podczas trwania incydentów o podwyższonej skali zagrożenia

Zaskoczenie atakiem terrorystycznym czy widok pokrwawionych ofiar może zakłócić poprawny tok myślenia. Utrata niewielkiej ilości krwi u poszkodowanego, która nie będzie stanowić stanu zagrożenia życia, może wystarczająco zniekształcić wstępną ocenę stanu jego zdrowia. Pokonanie bariery strachu oraz właściwa ocena skali urazu zależy w większości od stopnia wyszkolenia ratownika. W sytuacji, w której nie jesteśmy w stanie logicznie myśleć, zadziałać mogą wyuczone nawyki – gdy zaczniemy reagować, udzielać pomocy, odzyskamy sprawność umysłu. Obraz miejsca wypadku lub katastrofy to także tłum gapiów otaczających ofiary i ratowników. Aby skutecznie go wykorzystać, należy z niego wybrać osobę w mundurze lub osobę najbardziej aktywną i nakazać jej odsunięcie gapiów. Jeśli to konieczne, należy wyznaczyć kolejną osobę do pomocy. Ratownik powinien głośno i pewnie wydawać komendy, zaangażować dodatkowe osoby do pomocy i alarmowania zawodowych służb ratowniczych, a osobom przeszkadzającym w ratownictwie kazać przytrzymać jakiś przedmiot (np. bandaż) lub nieuszkodzoną kończynę poszkodowanego. Aktywność przeszkadzającego zostanie wówczas znacznie zmniejszona lub skierowana we właściwym kierunku. Przykład ratownika powinien odblokować działania innych osób, angażując je w proces ratowania ofiar. Ważne jest także zapobieganie atakom paniki. Jeśli dojdzie do jej wybuchu, liczba ofiar zdarzenia może wielokrotnie wzrosnąć. Nadmiernie pobudzonym oso-

bom z tłumy należy przydzielić opiekuna lub nakazać wykonanie czynności, do której są zdolne. Może się okazać konieczne zastosowanie wobec nich przymusu bezpośredniego [4].

Aby przetrwać sytuację zagrożenia życia, należy posiadać:

- zdolność do koncentracji umysłowej,
- zdolność do improwizowania,
- wiarę we własne siły,
- umiejętność przystosowania do sytuacji,
- zdolność do zachowania spokoju,
- zdolność do trwania w optymizmie [4].

Ratownicy przywykli do pracy w zespołach bądź parach. W incydentach o podwyższonej skali ryzyka często spotykamy się z sytuacją, w której liczba poszkodowanych w sposób znaczny przewyższa liczbę ratowników. Ratownicy będą musieli wówczas pracować w pojedynkę.

W każdej sytuacji u podstaw działania ratownika powinno leżeć jego bezpieczeństwo. W sytuacji zagrożenia najbardziej pożądanym zachowaniem powinna być ucieczka. W trakcie ucieczki należy porzucić wszelkie przedmioty mogące utrudnić wydostanie się z obszaru zagrożenia. Należy pomagać w ucieczce innym, zachęcając ich do znalezienia bezpiecznego schronienia, ale w przypadku, gdy utrudniają one możliwość ucieczki, należy te osoby pozostawić w miejscu zagrożenia. Należy także ostrzegać innych przed wejściem do strefy niebezpiecznej. Służby ratunkowe należy wezwać, gdy znajdziemy się w ukryciu, możliwie jak najdokładniej opisując napastnika/napastników. W przypadku, gdy ucieczka nie jest możliwa, należy znaleźć ukrycie, schodząc z pola widzenia napastników i zachować ciszę. Ukrycie powinno dać maksymalną osłonę przed oddziaływaniem napastników. Będąc w ukryciu należy wyłączyć wibrację telefonu komórkowego, zamknąć i zablokować drzwi oraz zgasić światła. Nie powinno się ukrywać w grupach, tylko w rozproszeniu. Najlepszą formą komunikacji są media społecznościowe lub umieszczenie widocznego znaku w oknie pomieszczenia, w którym się ukrywamy. W ukryciu pozostawać powinniśmy aż do momentu wydania przez siły bezpieczeństwa wyraźnej komendy do opuszczenia ukrycia/budynku. W ostateczności należy podjąć walkę z napastnikiem/napastnikami. W tym konkretnym przypadku podjęte działania muszą być agresywne (próba przygotowania zasadzki na napastnika, atak przy użyciu książek, gaśnicy, nożyc etc., rzucanie przedmiotami w napastnika w celu obezwładnienia go lub odwrócenia jego uwagi). W przypadku podjęcia walki należy być przygotowanym do zadania śmiertelnych lub poważnych obrażeń napastnikowi jako środka ostatecznego. W momencie pojawienia się sił bezpieczeństwa należy odrzucić wszelkie przedmioty i podnieść ręce do góry tak, aby dłonie były widoczne. Zadaniem sił bezpieczeństwa jest rozwiązanie sytuacji kryzysowej i mogą one pozostawić za sobą potrzebujących pomocy. Funkcjonariusze będą wydawać głośno komendy wobec osób zastanych na miejscu ataku, w tym kazać im położyć się na ziemi w celu zapewnienia maksymalnego bezpieczeństwa siłom własnym. Należy wypełniać wszelkie polecenia i podążać w kierunku wskazanym przez funkcjonariuszy/żołnierzy. W pierwszej kolejności należy zadbać o siebie, a o innych rannych dopiero w momencie wkroczenia sił bezpieczeństwa [5-8].

Charakterystyka obrażeń poszkodowanych w trakcie zamachu terrorystycznego

Brak odpowiedniego zbioru danych oraz wytycznych na temat właściwego reagowania w przypadku sytuacji zagrożenia terrorystycznego w Polsce każe poszukiwać schematu postępowania w gotowych rozwiązaniach, które zostały przyjęte przez poszczególne państwa dotknięte aktami terroru w ostatnim czasie lub też w narodowych rejestrach krajów, w których duży odsetek stanowią zranienia bądź zgony spowodowane użyciem broni palnej [9]. Praca z pacjentem urazowym, zwłaszcza gdy chodzi o zdarzenia masowe, to przede wszystkim sposób organizacji i zbiór procedur mających na celu jak najszybsze zaopatrzenie poszkodowanego i jego transport do właściwego szpitala, w którym rozpocznie się proces leczenia. Jak najszybsze przekazanie pacjenta z miejsca zdarzenia pełni kluczową rolę w całym systemie zarządzania zdarzeniem masowym. Zdarzenie masowe (ang. *Mass Casualty Incident* [MCI]) definiowane jest jako zdarzenie, w którym liczba ofiar w danym momencie przerasta możliwości lokalnego systemu ratownictwa do zaopatrzenia tych poszkodowanych przy użyciu standardowych procedur. Zdarzenie tego typu wymaga przede wszystkim niestandardowego działania oraz pomocy z zewnątrz w celu wsparcia lokalnego systemu ratownictwa. Mianem MCI można także określić zdarzenie, w którym liczba poszkodowanych doprowadza do chwilowego zaburzenia pracy lokalnego systemu ratownictwa [10].

Ze względu na możliwości lokalnego systemu ratownictwa zdarzenia masowe można podzielić na cztery poziomy:

- MCI wymagające zaangażowania lokalnego systemu ratownictwa oraz instytucji z nim współpracujących w celu skutecznego minimalizowania skutków zdarzenia masowego,
- MCI wymagające zaangażowania regionalnego systemu ratownictwa oraz podstawowej pomocy ze strony otaczających regionalnych systemów udzielania pomocy do skutecznego minimalizowania skutków zdarzenia masowego,
- Skala MCI wymagająca uruchomienia narodowego systemu zarządzania sytuacjami kryzysowymi do skutecznego minimalizowania skutków zdarzenia masowego,
- Skala MCI jest na tyle duża, że potrzebna jest międzynarodowa pomoc do skutecznego minimalizowania skutków zdarzenia masowego [11].

Nieprzewidywalność miejsca i czasu oraz typu zdarzenia czynią z każdego zdarzenia masowego zjawisko unikalne, zwłaszcza pod względem liczby ofiar. Sprawia to, że możliwe scenariusze stają się niemożliwe do zaplanowania i przećwiczenia przez służby ratunkowe. Kluczem do skutecznego zadziałania w sytuacji wystąpienia MCI jest utrzymanie stałego poziomu gotowości wszystkich elementów systemu ratownictwa. U podstaw utrzymania odpowiedniego poziomu gotowości leży przede wszystkim świadomość zaistnienia zdarzenia masowego o podłożu terrorystycznym. Niestety, pomimo doświadczeń wielu państw, utrzymanie stanu gotowości na wypadek zaistnienia zdarzeń masowych nie jest usystematyzowane i zinstytucjonalizowane poprzez plany działania, procedury oraz poziom treningu personelu służb ratun-

kowych. Plan działania oraz procedury wykorzystywane w trakcie zdarzenia masowego powinny obejmować:

- możliwości złagodzenia skutków zdarzenia masowego – niektóre efekty zdarzeń masowych mogą zostać zredukowane jeszcze przed samym zdarzeniem, np. przygotowanie planu ewakuacji na wypadek powodzi.
- właściwe planowanie oparte na możliwie najwerniej przeprowadzonych ćwiczeniach i praktyce oraz zrewidowane (jeśli jakieś elementy planów okazałyby się niewystarczające lub błędne) po zakończeniu pracy służb ratowniczych w miejscu zdarzenia masowego. W przypadku incydentów o podwyższonej skali ryzyka założyć trzeba, że akcję ratunkową rozpoczyna ocaleni oraz świadkowie zdarzenia, co będzie skutkowało napływem poszkodowanych do lokalnych szpitali bez udziału służb ratunkowych, wcześniejszej segregacji czy ewentualnej dekontaminacji. Co więcej, nie da się przygotować planów na wypadek wystąpienia wszystkich typów zdarzeń masowych oraz jednakowego planu dla wszystkich służb ratunkowych. Niemniej taki plan powinien być oparty na pewnych elementach wspólnych i powinien dać się w jakimś zakresie zaadaptować do różnorodnych sytuacji. Poziom podstawowy udzielania pomocy poszkodowanym powinien być jednakowy we wszystkich planach zarządzania zdarzeniami masowymi wszystkich służb ratunkowych odpowiedzialnych za minimalizację skutków takiego zdarzenia.

Faza odpowiedzi na zdarzenie masowe – jest to bodajże najważniejsza faza reagowania służb ratunkowych na wypadek wystąpienia zdarzenia masowego. Skuteczność odpowiedzi na zdarzenie masowe zależy od:

- aktywacji, ogłoszenia sytuacji zdarzenia masowego i odpowiedzi służb ratunkowych na zdarzenie masowe według opracowanych planów odpowiedzi,
- organizacji dowodzenia działaniami ratunkowymi w miejscu zdarzenia masowego – jest to jeden z najważniejszych etapów pracy służb ratunkowych w miejscu wystąpienia zdarzenia masowego. Dowodzący akcją w miejscu zdarzenia musi być wyłoniony jak najwcześniej, jak również ustanowione muszą być konieczne kanały łączności, co jest konieczne dla właściwego zagospodarowania sił i środków zmierzających na miejsce zdarzenia,
- *search and rescue* – w zależności od typu zdarzenia bądź przyjętych przez dane państwo rozwiązań systemowych akcja poszukiwawczo-ratownicza prowadzona będzie przez jednostki systemu ratownictwa, straż pożarną, policję i/lub wojsko. W niektórych typach zdarzeń masowych konieczna będzie jednocześnie praca wymienionych powyżej elementów, co wymaga właściwej koordynacji ich działań oraz jasnego dla wszystkich planu działania,
- wydobywania, triage'u, stabilizacji i ewakuacji poszkodowanych – wydobywanie poszkodowanych odbywa się w większości systemów ratownictwa siłami straży pożarnej. Triage ma na celu udzielenie możliwie jak najlepszej jakości pomocy, jak największej liczbie poszkodowanych w wyniku zdarzenia, wskazanie priorytetu transportu do placówek leczniczych oraz wskazanie interwencji, które należy podjąć w celu poprawy stanu poszkodowanego na miejscu zdarzenia. W wyniku triage'u powinniśmy ustalić typ zdarzenia i liczbę poszkodowanych, określić ilość posiadanych

środków i ewentualne potrzeby w tym zakresie, możliwości przyjęcia poszkodowanych przez okoliczne szpitale oraz skalę zdarzenia. Transport powinien być zorganizowany i zaplanowany w taki sposób, aby w pełni wykorzystać możliwości okolicznych szpitali. Trzeba mieć na uwadze, że pierwsi pacjenci będą dowożeni do szpitali po tym, gdy zacznie już do nich docierać pierwsza fala mniej poszkodowanych, którzy samodzielnie się ewakuują z miejsca zdarzenia. Kolejną rzeczą, o której nie możemy zapomnieć jest fakt, że przed transportem do szpitala poszkodowani mogą wymagać dekontaminacji,

- powrót do normy – faza ta obejmuje przede wszystkim przywrócenie miejsca zdarzenia do stanu sprzed MCI. Faza ta obejmuje także debriefing służb ratunkowych reagujących na to zdarzenie oraz pracę z psychologiem mającą na celu minimalizację negatywnych skutków zdarzenia mających wpływ na poszczególnych ratowników [12].

W przypadku, gdy rana (postrzałowa, spowodowana odłamkiem, ostrym narzędziem, w wyniku użycia samochodu jako broni, etc.) dotyczy jednego poszkodowanego, czynności ratunkowe mogą być przeprowadzone w komfortowych warunkach oraz według aktualnych wytycznych. Gdy poszkodowanych jest więcej, organizacja i udzielanie pomocy poszkodowanym, w przypadku postrzału i obrażeń powstałych na skutek wybuchu, pochłania znaczne zasoby materiałowe i ludzkie oraz wiąże się z wieloma komplikacjami, a sama pomoc na miejscu zdarzenia powinna się ograniczyć do interwencji przerywających, najszybciej jak jest to możliwe, stan zagrożenia życia [13].

W sytuacji, gdy poszkodowanych jest więcej, musimy dokonać segregacji poszkodowanych. Triage można zdefiniować jako kategoryzowanie pacjentów w trakcie zdarzenia masowego w zależności od ich medycznych potrzeb i posiadanych sił oraz środków [14]. Triage jest podstawowym działaniem ratowników podczas zdarzenia masowego. W trakcie trwania całości zdarzenia masowego istnieje kilka poziomów segregacji. Pierwszej segregacji dokonują ratownicy na miejscu zdarzenia (ratownicy medyczni lub ratownicy straży pożarnej). Pierwszy ratownik, który dokonuje kategoryzacji pacjentów powinien szybko podjąć decyzje odnośnie dalszego, adekwatnego do stanu poszkodowanych postępowania ratowników. W podjęciu tych decyzji pomagają algorytmy postępowania wobec poszkodowanych w sytuacji zdarzenia masowego. Najpowszechniej stosowanym algorytmem segregacji poszkodowanych jest START (ang. *Simple Triage and Rapid Treatment*). Stosując START ratownik powinien szybko ocenić: zdolność poszkodowanych do przemieszczania się, stan świadomości, wydolność układu krążenia oraz wysiłek oddechowy poszkodowanego. Ocena opisanych parametrów powinna trwać nie dłużej niż minutę i zakończyć się przyznaniem jednej z czterech kategorii poszkodowanych oznaczonych kolorami: czerwonym (pomoc natychmiastowa), żółty (pomoc pilna), zielony (pomoc odroczone) oraz czarnym (pacjent, u którego pomimo udrożnienia dróg oddechowych nie doszło do powrotu spontanicznego oddechu) [11]. Czas trwania pracy ratowników w miejscu zdarzenia determinują dostępne siły i środki. Zakres podejmowanych czynności medycznych wobec poszkodowanych na miej-

Tabela. Klasyfikacja urazów wywołanych wybuchem.

	Mechanizm	Potencjalne obrażenia ciała
Obrażenia pierwszorzędne	Uraz ciśnieniowy spowodowany gwałtownym wzrostem ciśnienia bądź falą uderzeniową	Amputacje urazowe, uszkodzenie narządów wypełnionych powietrzem przez nagły wzrost ciśnienia, uraz ucha, zatorowość wywołana przez zator powietrzny
Obrażenia drugorzędne	Fragmentacja odłamków	Obrażenia skutkujące zwiększeniem liczby poszkodowanych oraz największą śmiertelnością – rany odłamkowe różnej wielkości i przebiegu
Obrażenia trzeciorzędowe	Przysypanie elementami budynku, zderzenia ciała w wyniku rzucenia ciała falą uderzeniową, upadki	Urazy tępe wielu okolic ciała, zespół zmiążdżenia, złamania, amputacje uszkodzenia organów wewnętrznych
Obrażenia czwartorzędowe	Ekspozycja na wysoką temperaturę/płomień powstałe w wyniku eksplozji	Oparzenia termiczne różnych stopni
Obrażenia pięciorzędowe	Dodatkowe elementy mające na celu spotęgowanie następstw urazów/eksplozji tj.: fekalia martwe zwierzęta/zwłoki elementy powodujące skażenie biologiczne, chemiczne lub radiacyjne	Zakażenia oraz skażenia tkanek

Źródło: opracowanie własne na podstawie źródeł [17-18].

scu zdarzenia, a także czas ewakuacji będą uwarunkowywać: liczba dostępnych karettek pogotowia, dostępność ewakuacji powietrznej poszkodowanych oraz odległość od najbliższego szpitala. Minimalny poziom świadczeń medycznych udzielanych poszkodowanym na miejscu zdarzenia powinien obejmować: tamowanie masywnych krwotoków, zabezpieczenie dróg oddechowych, odbarczenie odmy prężnej oraz podanie swoistych odtrutek. Te ratujące życie interwencje (ang. *Life Saving Interventions* – LSI) są wymienione i nazwane w systemie segregacji poszkodowanych SALT (ang. *Sort, Assess, Lifesaving Interventions, Treatment/Transport*). Ponadto SALT wprowadza dodatkową kategorię poszkodowanych oznaczonych kolorem pomarańczowym. Osoby te zostały poszkodowane w wyniku oddziaływania materiałów niebezpiecznych (HAZMAT) lub porażone w wyniku oddziaływania bojowych środków trujących (CBRN) [15].

Rany postrzałowe i te, które poszkodowani odnieśli w wyniku eksplozji, różnią się w zależności od części ciała w jakiej się znajdują, koniecznością zastosowania zaawansowanych procedur leczniczych koniecznych do ich zaopatrzenia, skalą ciężkości urazu oraz dalszym rokowaniem poszkodowanego. Ma to ogromny wpływ na przyjęty sposób zaopatrzenia poszkodowanych i sposób przygotowania placówek leczniczych na przyjęcie pacjenta poszkodowanego w wyniku użycia broni palnej bądź materiałów wybuchowych. Przyjęty algorytm działania powinien być różny dla postrzału oraz wybuchu, co wynika z odmiennego mechanizmu urazu (aby zrozumieć, jak należy postępować z poszkodowanym w wyniku ataku terrorystycznego, należy znać mechanizm urazu obrażeń powstałych zarówno w wyniku zadziaływania materiałów wybuchowych, jak i broni palnej).

W dużym uproszczeniu możemy podzielić różne materiały wybuchowe w zależności od tego, jaką energię z poszczególnych ich rodzajów jesteśmy w stanie wyzwoić oraz prędkości reakcji, jaka w nich zachodzi. Zjawisko wybuchu będzie jednak takie samo dla poszczególnych typów. Różnice w obrażeniach poszkodowanych oraz ich skutkach

będą wynikać z ilości użytego materiału, zastosowania mieszanin, gotowego produktu, dodatkowych elementów z jakich urządzenie wybuchowe będzie się składać, użycia materiału wybuchowego w pomieszczeniach, przestrzeniach otwartych etc. Sam wybuch, powodując spalanie użytego materiału w całej objętości, spowoduje gwałtowny skok temperatury oraz ciśnienia, doprowadzając do powstania fali uderzeniowej, która będzie razić osoby znajdujące się w określonym zasięgu [Tabela].

Z perspektywy ratownika ważne będzie bezpośrednie oddziaływanie materiału wybuchowego na człowieka (np. konieczność zaopatrzenia amputacji kończyny) oraz fragmentacja korpusu urządzenia i zawartych w nim elementów dodatkowych (śrub, gwoździ, metalowych kul etc.) lub też części infrastruktury porwanych siłą wybuchu, która powoduje obrażenia bardzo podobne do powstałych w przypadku użycia broni palnej [16]. Ekspozycja na wysoką temperaturę powstałą w wyniku wybuchu, może spowodować oparzenia termiczne ciała lub dróg oddechowych. Zawalenie się struktury może skutkować zespołem zmiążdżenia z wtórnymi komplikacjami, np. zespołem ciasnoty [19].

Zwyczajowo ranę postrzałową traktuje się jako ranę powstałą w wyniku oddziaływania pocisku wystrzelonego z broni strzeleckiej. W przebiegu rany postrzałowej wyróżnić można wlot i wylot pocisku, kanał rany oraz kanał chwilowy, który powstaje w trakcie penetracji poszczególnych tkanek. Pojęcie rany postrzałowej należy jednak rozszerzyć na rany zadane innymi rodzajami pocisków, np. strzałami lub odłamkami. Rany spowodowane odłamkami są zwykle zadane przez wielokształtne odłamki, które powstały w wyniku rozerwania się środków walki przeznaczonych do zadawania tego typów ran (np. granat) lub elementy infrastruktury zabrane przez falę uderzeniową. Odłamki o dostatecznej masie, wielkości oraz prędkości mogą mieć wystarczającą energię do obalenia człowieka [17].

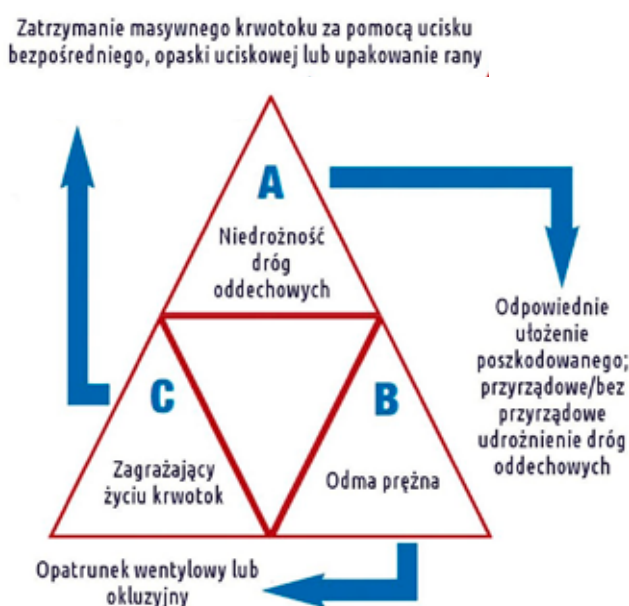
Wśród czynników mających wpływ na skalę obrażeń wymienić należy:

- rodzaj użytej broni palnej (np. karabinowej, pistoletów maszynowych, broni krótkiej) determinujący takie parametry jak: energia początkowa pocisku, masa, donośność, szybkostrzelność,
- rodzaj pocisku – jego kaliber, masę, konstrukcję (profil, rodzaj płaszcza), od których zależy głębokość penetracji, tor przemieszczania się w obrębie tkanek i jam ciała oraz zakres uszkodzenia tkanek i wielkości kanału chwilowego,
- charakter postrzału – trafienie bezpośrednie bądź rykoszet,
- miejsce trafienia oraz kierunek determinujący charakter obrażeń wewnętrznych,
- ewentualne wykorzystanie elementów ochrony osobistej w postaci kamizelek, hełmów, etc. [17].

Wszystkie wspomniane elementy mają wpływ na dokładną charakterystykę obrażeń. Możliwe są postrzały statyczne, urazy penetrujące z pozostawieniem pocisku w obrębie ciała lub o charakterze przetrzału. Należy zaznaczyć, że możliwa jest także zmiana toru przemieszczania pocisku po jego zetknięciu z odłami kostnymi, zwłaszcza o znacznej masie i grubości, skutkiem czego może nastąpić zjawisko przemieszczenia odłamów wtórnych, powodując dodatkowe urazy [17]. Należy podkreślić, że broń o identycznym kalibrze i typie może spowodować różne obrażenia ciała ze względu na ilość przenoszanej energii kinetycznej oraz to, w jaki sposób energia ta zostanie przejęta i przeniesiona przez tkanki.

Zranienia bądź obrażenia u poszkodowanego mogą dotyczyć każdej okolicy ciała. W pierwszych 10 minutach od zadziałania czynnika powodującego obrażenia („platinum 10 minut”) powodem zgonów poszkodowanych są typowe, możliwe do uniknięcia przyczyny: urazy klatki piersiowej i brzucha oraz krwawienia z kończyn [19].

Rycina. Triada następstw zagrażających życiu użycia broni palnej/wybuchu.



Źródło: opracowanie własne na podstawie źródeł [20].

Badania pokazują, że większość przyczyn zgonów możliwych do uniknięcia można skutecznie leczyć, dzięki znajomości algorytmów postępowania z pacjentem urazowym, prawidłowemu dokonaniu oceny poszkodowanego według schematu proponowanego chociażby przez PH-TLS, ITLS lub ATLS [18].

W trakcie udzielania pomocy poszkodowanym w sytuacjach podwyższonego ryzyka należy zwrócić uwagę na następujące elementy:

1. Obrażenia ciała poszkodowanych są inne od tych, z którymi personel medyczny spotyka się na co dzień. W codziennej pracy ratowników medycznych podział urazów ze względu na mechanizm jaki doprowadził do ich powstania wygląda następująco: 70% urazy tępe, 20% penetrujące i 10% oparzenia. W sytuacji, gdy dochodzi do incydentu z wykorzystaniem broni palnej lub materiałów wybuchowych w większości przypadków będziemy mieli do czynienia z urazami penetrującymi, amputacjami urazowymi, często połączonymi z oparzeniami.
2. Stałe zagrożenie występujące w miejscu udzielania pomocy poszkodowanym zagraża bezpieczeństwu ratowników. Pamiętać należy, że bezpieczeństwo ratowników jest priorytetem podczas prowadzenia akcji ratunkowej.
3. W sytuacji, gdy pracujemy na co dzień z pacjentem urazowym ocenę wstępną poszkodowanego rozpoczynamy od badania czynności życiowych wg schematu ABC (*Airway, Breathing, Circulation*). W sytuacjach, o których mowa powyżej, większość możliwych do uniknięcia zgonów powodowana jest przez masywny krwotok, stąd też schemat ten ulega zmianie na CAB (*Circulation – zatamuj masywny krwotok, Airway, Breathing, Circulation*).
4. Należy pamiętać, że w sytuacji, gdy udzielamy pomocy więcej niż jednemu poszkodowanemu ogranicza nas sprzęt, który mamy ze sobą, a przede wszystkim jego ograniczona liczba. Pod uwagę trzeba wziąć fakt, iż znaczna większość niezbędnego sprzętu jest załadowana na pojazdach ratowniczych.

Ostatnim elementem, na jaki musimy zwrócić uwagę, jest zróżnicowany czas ewakuacji poszkodowanych i środków, którymi będą oni ewakuowani, co oznacza, że praca z poszkodowanym w miejscu zdarzenia będzie znacząco wydłużona [20].

Mając na uwadze powyższe odrębności, ratownicy, którzy jako pierwsi przybyli na miejsce zdarzenia niosącego znamiona podwyższonego ryzyka powinni:

- wycofać się do bezpiecznego miejsca i nawiązać z niego łączność z koordynatorem, aby określić rodzaj incydentu oraz siły/środki potrzebne na miejscu w celu udzielenia pomocy jak największej liczbie poszkodowanych,
- wezwać konieczne siły policyjne i czekać do ich przybycia,
- w miarę możliwości uniemożliwić dostęp do miejsca zdarzenia osobom postronnym,
- udzielać pomocy zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi uznanych światowych organizacji [21].

Podstawą pracy z poszkodowanym w każdych warunkach jest ocena jego stanu. Stan i konieczność udzielania

pomocy można ocenić zdalnie przy wykorzystaniu metodologii RAM (*Rapid and Remote Assessment Methodology*). Celem tego algorytmu jest maksymalizacja oceny możliwości ratowania i leczenia ofiar dających się uratować. W procedurze RAM brany jest pod uwagę ogół okoliczności. Pierwszym krokiem jest określenie, czy teren jest bezpieczny. Standardowa opieka nad poszkodowanym jest możliwa dopiero po upewnieniu się, że poszkodowany nie jest w stanie skrzywdzić ratownika. W innym przypadku powinno się odstąpić od udzielania pomocy aż do momentu upewnienia się, że jest bezpiecznie. Ocena stanu poszkodowanego na odległość polega na próbie rozpoznania charakteru urazu i stabilności danej osoby. Jeśli pacjent wydaje się stabilny, należy mu udzielić wskazówek na temat sposobu ratowania się, a wszelkie procedury medyczne należy odłożyć do czasu rozwiązania sytuacji taktycznej przez odpowiednie służby. RAM do oceny stanu poszkodowanych zakłada wykorzystanie różnorodnych środków obserwacji (np. lornetka) lub dronów [22].

Komitet *Tactical Emergency Casualty Care* (TECC) w takiej sytuacji proponuje przede wszystkim minimalizację wszystkich możliwych zagrożeń. Zaleca ocenę niebezpieczeństwa w sposób ciągły. Poszkodowanemu w sytuacji zagrożenia należy wskazać miejsce bezpieczne, w którym może się ukryć. W przypadku, gdy pacjent jest nieprzytomny, musimy rozważyć bilans potencjalnych zysków i strat potencjalnej akcji ratunkowej. Podobnie jak w strategii RAM, także w TECC ratownicy powinni rozpoznać wstępnie osoby, które mają nikłe szanse na przeżycie. Wówczas powinni rozważyć tamowanie krwotoków potencjalnie zagrażających życiu poszkodowanych w zależności od ich intensywności, wykorzystując odpowiednią technikę i ustalając priorytet ewakuacji [23].

W przypadku postępowania ratowniczego wg algorytmów określonych przez ATLS, ITLS czy PHTLS wszelkie interwencje przy poszkodowanym powinny wynikać z priorytetów ustalonych podczas badania wstępnego. Powinny one przebiegać według kolejności badania, tj.: A – drogi oddechowe, B – oddychanie, C – krążenie. W przypadku masywnego, niezatamowanego krwotoku zewnętrznego schemat ten zmienia kolejność na CABC [18]. Poszkodowani z masywnym krwotokiem z kończyn, szyi, pachwiny czy okolic dołu pachowego powinni być ratowani w pierwszej kolejności. W pierwszym etapie ratowania poszkodowanych środkiem z wyboru zaopatrzenia krwotoków z kończyn powinna być opaska zaciskowa (CABC). Krwawienia z okolic szyi, pachwiny czy dołu pachowego powinny być zaopatrywane przez upakowanie lub tamponadę (przy użyciu środka improwizowanego lub hemostatycznego) oraz ucisk w miejscu krwawienia. Aktywne krwawienia do jam ciała nie są możliwe do opanowania na miejscu zdarzenia i są wskazaniem do jak najszybszego transportu i zaopatrzenia chirurgicznego [9]. Podobne stanowisko znajdujemy w zaleceniach PHTLS, który zaleca modyfikację badania wstępnego z ABC-DE na X-ABCDE. „X” oznacza zagrażające życiu krwotoki zewnętrzne (ang. *exsanguination*). Tym samym PHTLS podkreślił znaczenie tamowania krwotoków zewnętrznych [24]. Odrębność w schemacie ABC badania poszkodowanego proponują także instruktorzy

Magen David Adom. Ich modyfikacja jest rozwinięciem akronimu ABC1/2C, co odnosi się do udrożnienia dróg oddechowych, sprawdzenia oddechu oraz założenia opaski uciskowej w przypadku krwotoku z kończyny.

W przypadku ran klatki piersiowej w pierwszej kolejności należy zapewnić drożność dróg oddechowych. Ranę okolicy klatki piersiowej początkowo należy uszczelnić własną dłoń w gumowej rękawiczce, następnie za pomocą opatrunku wentylowego, który należy wykonać z nieprzepuszczającego powietrze materiału i okleić z trzech stron, aby działał jako zastawka jednokierunkowa lub za pomocą dedykowanego opatrunku do uszczelniania ran klatki piersiowej [18, 20].

W przypadku ran brzucha należy odstąpić zranioną okolicę. Następnie, w miarę możliwości, umyć wytrzewione pętle jelitowe oceniając je jednocześnie pod kątem krwawień oraz przerywania ich ciągłości. Kolejnym etapem zabezpieczenia wytrzewienia jest osłonięcie pętli jelitowych jałową gazą (od dołu i od góry) zwilżoną solą fizjologiczną. Tak przygotowane pętle jelitowe należy zabezpieczyć folią lub opatrunkiem okluzyjnym a następnie ustabilizować opatrunkiem osłaniającym [18, 20].

Uraz w okolicy miednicy można stabilizować za pomocą prześcieradła lub koca. Należy je rozłożyć na noszach, za pomocą których będziemy ewakuować poszkodowanego lub pod poszkodowanym, jeśli pozostawiamy go w miejscu zdarzenia. Końce prześcieradła leżące po przekątnej powinno się związać tak, aby węzeł znajdował się w okolicy biodra. Czynność powtarzamy z przeciwległymi końcami materiału. Następnie należy delikatnie zwiększać napięcie usztywnienia, aby uzyskać pełną stabilizację złamanej miednicy. W przypadku unieruchamiania miednicy najlepiej korzystać z komercyjnego pasa do jej stabilizacji [18, 20].

Uraz głowy należy zabezpieczyć przy pomocy opatrunku, tzw. „obwarzanka”. Powoduje to zamknięcie światła naczyń krwionośnych w okolicy krwawienia bez ucisku bezpośredniego w miejscu urazu. Obwarzanek należy ściśle przybandażować do głowy poszkodowanego.

Badanie i opatrywanie poszkodowanego z oparzeniem jest często utrudnione przez dramatyczny obraz urazu. Należy pamiętać, że u poszkodowanego z rozległymi oparzeniami rzadko dochodzi do zgonu z powodu oparzenia bezpośrednio po wypadku. Przyczyną wczesnego zgonu są najczęściej towarzyszące urazy, obrażenia dróg oddechowych czy też inhalacja dymu lub par. Dokładne badanie i identyfikacja obrażeń oraz ich prawidłowe zaopatrzenie poprawiają rokowanie poszkodowanego. Bezpośrednio po odsunięciu poszkodowanego od źródła ciepła skóra jest nadal gorąca, a obrażenia się powiększają. Uszkodzenia te można ograniczyć dzięki właściwemu schładzaniu rany. Dłuższe schładzanie rany oparzeniowej może skutkować hipotermią. Do schłodzenia rany zaleca się stosowanie letniej wody. Nie zaleca się stosowania wody zimnej ani lodu. Po schłodzeniu oparzonego miejsca należy je okryć jałowym opatrunkiem lub folią. Poszkodowanego podczas przygotowania do transportu trzeba okryć, nawet jeśli temperatura powietrza nie jest niska, ponieważ oparzona skóra traci właściwości termoregulacji [18].

W celu przeciwdziałania hipotermii termoizolacja pacjenta powinna być realizowana w oparciu o następujące elementy:

- materiały stosowane do termoizolacji powinny być suche i szczelnie ułożone,
- pomiędzy warstwami należy pozostawić lekki luz,
- najlepiej, gdy przynajmniej jedną warstwę tworzy gruby, lekki, pneumatyczny materiał, np. polar,
- użyte materiały powinny być hydrofobne,
- szczególnie ważna w środowisku otwartym jest warstwa zewnętrzna, chroniąca przed wiatrem i wilgocią,
- najlepiej sprawdzają się rozwiązania systemowe, np. śpiwory. Są zaprojektowane z uwzględnieniem pozycji leżącej, wykonane z odpowiednich materiałów i umożliwiają szybki dostęp do poszkodowanego [26].

W warunkach zamachu terrorystycznego lub scenariusza AAO resuscytacja krążeniowo-oddechowa odgrywa niewielką rolę, głównie ze względu na bezpieczeństwo ratownika. W takim wypadku wysiłek ratowników powinien być skierowany ku jak najszybszej ewakuacji poszkodowanego z niebezpiecznej strefy, dopiero potem należy podjąć resuscytację wedle obowiązujących procedur [25].

Podsumowanie

Środowisko zamachu terrorystycznego, w jakim przychodzi pracować ratownikom jest zgoła odmienne od środowiska, w którym wykonują oni swoje codzienne obowiązki. Różnice wynikają z dynamiki takiego zdarzenia, liczby poszkodowanych, mechanizmów urazów, dostępnych sił i środków etc. Podstawą podjęcia działań ratowniczych w takim środowisku jest przede wszystkim bezpieczeństwo, które musi być oceniane w sposób ciągły. Zdobycie informacji na temat materiału wykorzystanego do zamachu pozwoli przewidzieć rodzaj obrażeń i nakierunkować ratowników na właściwe działania, które pozwolą udzielić właściwej pomocy jak największej liczbie poszkodowanych. W tym celu potrzebna jest znajomość planów na wypadek zdarzeń masowych o charakterze terrorystycznym oraz procedur (w tym procedury segregacji medycznej). Pomimo znacznych odrębności w mechanizmach urazów, mogących wystąpić w środowisku zamachu terrorystycznego, większość ratowników jest zaznajomiona z medycznymi czynnościami, które należy wykonać w takich przypadkach. Trzeba też wziąć pod uwagę, że w przypadku niewystarczającej ilości środków koniecznych do zabezpieczania tychże urazów konieczne może być ich zabezpieczanie przy pomocy środków improwizowanych, które muszą być wcześniej przećwiczone.

Piśmiennictwo

1. Active Armed Offender Guidelines for Crowded Places, Australia-New Zealand Counter-Terrorism Committee, Commonwealth of Australia; 2017
2. Trendak W. Psychologiczne i psychopatologiczne następstwa katastrof i nadzwyczajnych zagrożeń środowiska, [w:] Nowakowski R, Klonowski R J. Organizacja zabezpieczenia medycznego katastrof i stanów nagłych. Łódź; 1997, tom CCXXVII, 106–113
3. Konieczny J, Panufnik K. Pomoc doraźna i ratownictwo. Poradnik dla żołnierzy Sił Zbrojnych Rzeczypospolitej

- Polskiej, Oddział Edukacji Obywatelskiej, Warszawa-Poznań 1997
4. <https://www.ready.gov/active-shooter>, dostęp: 24.01.2023 r.
5. <https://4u.tpcoc.gov.pl/>, dostęp: 24.01.2023 r.
6. <https://www.fbi.gov/how-we-can-help-you/safety-resources/active-shooter-safety-resources>, dostęp: 24.01.2023 r.
7. <https://www.npcc.police.uk/StaySafeAssets/FINAL%20MPS168715%20Run%20Tell%20Hide%20A5%20Lft%20Blk%20Eng%20v3.pdf>, dostęp: 24.01.2023 r.
8. Bieler D, Franke AF, Hentsch S. Gunshot and stab wounds in Germany – epidemiology and outcome: analysis from Trauma Register DGU (R), Unfallchirurg; 2014, 117: 995–1004
9. Guła P. Postępowanie ratownicze w wypadkach masowych i katastrofach, Medycyna Praktyczna, Kraków 2009
10. Kluger Y, Coccolini F, Catena F, Ansaloni L. WSES Handbook of Mass Casualties Incidents Management, Springer Nature Switzerland 2020
11. Furin M. A. Disaster planning, Medscape 2020
12. Franke A, Bieler D, Friemert B, Schwab R et al. The first aid and hospital treatment of gunshot and blast injuries, Dtsch Arztebl Int.; 2017, 114 (14): 237–243
13. Robertson-Steell I. Evolution of triage systems, EMJ; 2006, 23 (2): 154 – 155, <https://doi.org/10.1136/emj.2005.030270>
14. SALT mass casualty triage: concept endorsed by the American College of Emergency Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma, American Trauma Society, National Association of EMS Physicians, National Disaster Life Support Education Consortium, and State and Territorial Injury Prevention Directors Association, Disaster medicine and public health preparedness; 2008, 2 (4): 245–246, <https://doi.org/10.1097/DMP.0b013e31818d191e>
15. Zieliński KW, Brocki M. Uraz falą uderzeniową i falą podmuchu [w:] Zieliński KW, Brocki M, Janiak MK, Wiśniewski A. Patologia obrażeń schorzeń wywołanych współczesną bronią w działaniach wojennych i terrorystycznych, Ministerstwo Obrony Narodowej, Warszawa; 2010, 39–71
16. Champion HR, Holcomb JB, Young LA. Injuries from explosions physics, biophysics, pathology and required research focus, J Trauma; 2009, 66: 1468–1477
17. Campbell JE, Alson RL. International Trauma Life Support. Ratownictwo przedszpitalne w urazach, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
18. Briggs SM, Brinsfield KH. Wczesne postępowanie medyczne w katastrofach. Podręcznik dla ratowników medycznych, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007
19. Daban JL, Falzone E, Boutonnet M, Peigne V, Lenoir B. Wounded in action: the platinum ten minutes and the golden hour, Soins 2014
20. Joyce S, Grow R, Brennenman JL, et al. EMS Tactical Remote Assessment and Surrogate Care [Updated 2022 Sep 26], Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022
21. Australian Fire and Emergency Service Authorities Council 20Emergency Services Support Role to Deliberate High Threat Incidents (AFAC Publication No. 3084), AFAC, Melbourne, Australia
22. National Association of Emergency Medical Technicians. Tactical Emergency Casualty Care: course material. Second Edition, Burlington 2020
23. Salomone JP, Pons PT. PHTLS. Prehospital Trauma Life Support, Elsevier Urban&Partner, 2018
24. Kosiński S, Darocha T, Sadowski J, Drwiła R. Hipotermia. Kliniczne aspekty wychłodzenia organizmu. Mechanizmy

zagrożeń i kierunki nowoczesnego leczenia, Wydawnictwo
Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2016



LASEROTERAPIA W LECZENIU JATROGENNYCH URAZÓW BŁONY ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ – PRZEGŁĄD PIŚMIENNICTWA I OPIS PRZYPADKU

Laser therapy in the treatment of iatrogenic lesions of
oral mucus membrane - literature review and case study



Małgorzata Chochowska^{1,2}, Katarzyna Grabowska^{1,2}

1. Zakład Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu, ZWKF Filia AWF w Gorzowie Wielkopolskim, Polska
2. KORE Fizjoterapia Specjalistyczna, Centrum Fizjoterapii i Terapii Manualnej w Swarzędzu, Polska

Streszczenie: Szczególną przyczyną zapalenia błony śluzowej jamy ustnej (*oral mucositis*, OM) są uszkodzenia jatrogenne (chemiczne lub mechaniczne). W leczeniu OM wykorzystuje się laseroterapię biostymulacyjną/niskoenergetyczną (*low level laser therapy*, LLLT) ze względu na działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i biostymulacyjne. W pracy przedstawiono przegląd literatury dotyczący wykorzystania LLLT w fizjoterapii stomatologicznej (także u pacjentów onkologicznych) oraz opis przypadku pacjentki (l. 42) z rozległym jatrogennym OM powstałym podczas leczenia endodontycznego. Zastosowano LLLT (830 nm, 400 mW, III B, 20 J/cm², emisja ciągła, 200 J; 8:20 min; 5 zabiegów). Przed każdym LLLT oraz po tygodniu od 1. zabiegu (w sumie 6 razy) dokonano oceny z wykorzystaniem autorskiej Skali Bólu Jamy Ustnej, Skali Laitinena oraz dokumentacji fotograficznej. Już po 1., a szczególnie wyraźnie po 2. LLLT, odnotowano spadek bólu zarówno w Skali Bólu Jamy Ustnej (odpowiednio o 20 pkt/% i 68 pkt/%), jak i Skali Laitinena (odpowiednio o 5 pkt. i 10 pkt.) w stosunku do stanu początkowego. Po 7 dniach od 1. LLLT pacjentka odczuwała jedynie lekki dyskomfort podczas jedzenia (1 pkt/% w Skali Bólu Jamy Ustnej). Wyniki przedstawionego leczenia oraz dane literaturowe zachęcają do wykorzystania LLLT w OM.

Abstract: Iatrogenic lesions (chemical or mechanical) constitute a specific cause of oral mucositis (OM). In the treatment of oral mucositis (OM) low-level laser therapy (LLLT), is used because of its analgesic, anti-inflammatory and biostimulating effect. The article presents a literature review concerning LLLT application in dental physiotherapy (including oncological patients) and a case study of a female patient (42-years-old) suffering from an extensive iatrogenic oral mucositis being the consequence of endodontic treatment. The following parameters of low-level laser therapy were used: wavelength 830 nm, power output 400 mW, IIIB, dosage 20 J/cm², continuous fluency, 200 J; 8:20 min; 5 applications. Prior to each LLLT and one week after the first application (6 times in total) an evaluation was carried out using an original Oral Cavity Pain Scale and Laitinen Scale, as well as photographic record. Already after the first, yet particularly visibly, after the second LLLT application a decrease in pain level both using Oral Cavity Pain Scale (respectively by 20 pts/% and 68 pts/%) as well as Laitinen Scale (respectively by 5 pts and 10 pts) was demonstrated in comparison with the primary condition. After 7 days from the first LLLT application the patient felt only slight discomfort during eating (1 pt/% in Oral Cavity Pain Scale). The results of presented treatment and the data obtained from literature encourage the usage of LLLT in OM.

Słowa kluczowe: błona śluzowa, urazy mechaniczne, fizjoterapia stomatologiczna, laseroterapia niskoenergetyczna, LLLT, opis przypadku, przegląd literatury.

Keywords: mucous membrane, mechanic injury, physiotherapy, lasertherapy, LLLT, case study, literature review.

DOI 10.53301/lw/166609

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.05.2023

Zaakceptowano do druku: 30.05.2023

Autor do korespondencji:

Małgorzata Chochowska
Zakład Fizjoterapii, Akademia Wychowania
Fizycznego w Poznaniu, ZWKF Filia AWF w Gorzowie
Wielkopolskim, ul. Estkowskiego 13, 66-400 Gorzów
Wielkopolski
e-mail: chochowska.malgorzata@gmail.com

Wstęp

Urazy w obrębie błony śluzowej (ang. *mucous membrane*, MM) jamy ustnej są spotykanym powikłaniem po odbytym leczeniu stomatologicznym czy ortodontycznym. Należy również podkreślić fakt ich występowania w przebiegu chorób nowotworowych oraz głębokich zaburzeń układu immunologicznego. W przebiegu leczenia uszkodzeń MM jamy ustnej wykorzystuje się z powodzeniem laseroterapię biostymulacyjną/niskoenergetyczną (ang.

low level laser therapy, LLLT). W niniejszym opracowaniu przedstawiamy przegląd literatury oraz opis leczenia przypadku jatrogennego uszkodzenia MM jamy ustnej z wykorzystaniem LLLT.

Błona śluzowa jamy ustnej – budowa i funkcja

MM jamy ustnej zbudowana jest z czterech warstw:
■ nabłonka nierogowaciejącego lub rogowaciejącego,

- błony podstawnej zbudowanej z jednowarstwowego dzielącego się nabłonka walcowatego,
- blaszki właściwej zbudowanej z włókien kolagenowych i komórek tkanki łącznej, błony podśluzowej (graniczącej z warstwą mięśni lub okostnej) zbudowanej z tkanki łącznej wiotkiej i zawierającej gruczoły: surowicze, śluzowe lub surowiczo-śluzowe [1-3].

Do podstawowych zadań MM należy:

- funkcja osłaniająca – zależna od ciągłości i szczelności nabłonka oddzielającego niejałowe wnętrze jamy ustnej od środowiska wewnątrzustrojowego [4],
- funkcja odnawiająca – dzięki namnażaniu się komórek nabłonka oraz ich rogowaceniu [2],
- funkcja obronna – dzięki składnikom śliny oraz roli układu siateczkowatego i siateczkowo-chłonnego [4, 5],
- funkcja wchłaniania – dzięki obecności cienkiego nabłonka i gęstej sieci naczyń włosowatych [6],
- funkcja zmysłowa – dzięki obecnym w niej receptorom smaku, termoreceptorom, receptorom czuciowym (ciałka Ruffiniego i Pacciniego) [7].

Zmiany i choroby zapalne błony śluzowej jamy ustnej

Zapalenie jamy ustnej (ang. *oral mucositis*, OM) objawia się: nieprzyjemnym zapachem z ust, zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem o charakterze ostrym i pieczeniem MM, które w znacznym stopniu utrudniają przyjmowanie pokarmów i przeprowadzanie zabiegów higienizacyjnych [8, 9].

Przyczyną OM mogą być czynniki: infekcyjne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe), alergiczne, odczynowe oraz choroby ogólnoustrojowe [9, 10].

Szczególną przyczyną OM są urazy jamy ustnej, w tym uszkodzenia jatrogenne, powstałe w wyniku leczenia stomatologicznego: endodontycznego, chirurgicznego, implantologicznego, ortodontycznego czy protetycznego. Mogą mieć one charakter chemiczny, związany np. z przypadkowym przedostaniem się poza tkanki twarde zęba podchlorynu sodu (NaClO_2) wykorzystywanego do wyjaławiania kanałów zębowych. W tym przypadku stopień uszkodzenia MM jamy ustnej będzie zależał m.in.: od stężenia NaClO_2 , czasu działania preparatu oraz jego temperatury i może się objawiać silnym bólem (pomimo zastosowanego znieczulenia), obrzękiem a następnie krwakiem w miejscu niekiedy odległym od podania, poparzeniem MM jamy ustnej i zatok szczękowych, martwicą błony śluzowej, skóry i tkanki podskórnej oraz innymi [11].

Jatrogenne uszkodzenia stomatologiczne MM jamy ustnej mogą mieć też charakter mechaniczny. Dochodzi do nich np. podczas ekstrakcji zęba, opracowania zębodołu, leczenia endodontycznego (np. niewłaściwej techniki posługiwania się ssakiem dentystycznym) czy użytkowania aparatu ortodontycznego [12]. Niekiedy dochodzi do połączenia czynników mechanicznych i chemicznych.

Fizjoterapia stomatologiczna – zastosowanie LLLT

Fizjoterapia znajduje swoje miejsce w leczeniu stomatologicznym, ortognatycznym czy chirurgii twarzowo-szczękowej [13, 14]. Fizjoterapia stomatologiczna jest

wykorzystywana w leczeniu zaburzeń w obrębie stawu skroniowo-żuchwowego, parafunkcjach zwarciovych o typie bruksizmu, bólach pochodzenia mięśniowo-powięziowego w obrębie twarzy, atypowych bólach twarzy, bólach głowy, nieukładowych zawrotach głowy, przy ograniczonym zakresie otwierania ust czy zablokowaniu ich otwarcia lub zamknięcia [15].

Na uwagę zasługują zabiegi fizykoterapeutyczne wykorzystywane w fizjoterapii stomatologicznej, a zwłaszcza LLLT – rozumiana jako wspólna nazwa dla laserów małej mocy lub tzw. „miękkich”/„soft” (1-6 mW) oraz średniej mocy/„mid” (7-500 mW).

LLLT stosuje się jako leczenie uzupełniające (w stosunku do farmakologii, chirurgii, terapii manualnej i osteopatii), a czasami jako główną formę leczenia [13, 14, 16]. LLLT jest z sukcesem wykorzystywana w regeneracji zmian w obrębie tkanek miękkich (w tym w OM i urazach MM), twardych oraz stawu skroniowo-żuchwowego ze względu na działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i biostymulacyjne [17, 18]. W zależności od potrzeb LLLT może być aplikowane zarówno od wewnątrz, jak i na zewnątrz jamy ustnej.

W fizjoterapii stomatologicznej wykorzystuje się głównie:

- lasery gazowe (np. helowo-neodymowy, HeNe), które są stosowane zwykle w celu przyspieszenia gojenia się ran i owrzodzeń (także MM) ze względu na właściwości emitowanego światła czerwonego,
- półprzewodnikowe (np. galowo-aluminiowo-arsenowy, GaAlAs) do zwalczania bólu i leczenia stanów zapalnych, ponieważ emitowane przez nie promieniowanie podczerwone (IR) wnika głębiej w tkanki, niż lasera HeNe.

LLLT w leczeniu uszkodzeń mechanicznych błony śluzowej – opis przypadku

Kobieta, lat 42, prawidłowej budowy ciała ($\text{BMI} = 23,2 \text{ kg/m}^2$), niepaląca, zgłosiła się na konsultację fizjoterapeutyczną (26.06.2022 r.) z rozległym mechanicznym i chemicznym jatrogennym uszkodzeniem błony śluzowej części brzusznej języka, dna jamy ustnej i dziąseł, powstałym 9 dni wcześniej (18.06.2022 r.) podczas pierwotnego leczenia endodontycznego zęba 46. Należy podkreślić, że podczas leczenia endodontycznego nie zastosowano rutynowo wykorzystywanego kofardamu (lateksowej, bądź winylowej błony osłaniającej jamę ustną). Podczas leczenia stosowano na stałe ślinociąg oraz dodatkowo przez większość zabiegu ssak dentystyczny, który został nieprawidłowo przyłożony wprost do brzusznej części języka, a potem do dna jamy ustnej (uszkodzenie mechaniczne MM). Pomimo zastosowanego znieczulenia pacjentka zgłaszała na bieżąco pojawiający się podczas uruchamiania ssaka ból języka i dziąseł, który był momentami tak silny (7-8/10 VAS), że pacjentka poruszała się na fotelu. Spowodowało to przedostanie się NaClO_2 zastosowanego do dezynfekcji kanałów zębowych poza tkanki twarde zęba, do wnętrza jamy ustnej (uszkodzenie chemiczne MM).

Ponieważ po przyjeździe do domu i następnego dnia utrzymywał się silny ból jamy ustnej, pacjentka skontaktowała się z lekarzem stomatologiem. Zalecił środki osłaniające błonę śluzową oraz płukanki przeciwbakteryjne. Pomimo zastosowania się do powyższych zaleceń i unikania drażnienia MM (delikatne jedzenie, ostrożna higiena, unikanie mówienia) nie doszło do zagojenia rany, a pacjentka odczuwała bardzo silny ból zarówno w spoczynku, jak i podczas mówienia, natomiast jedzenie było niemal zupełnie niemożliwe (por. Tab. 1 i 2).

Zastosowano LLLT metodą punktową i kontaktowo we wnętrzu jamy ustnej (światło podczerwone; długość fali: 830 nm; moc: 400 mW; klasa lasera: IIIB; gęstość energii: 20 J/cm²; emisja: ciągła, współczynnik wypełnienia 100%; łączna dawka energii podczas całego zabiegu: 200 J; czas zabiegu: 8:20 min.) – raz dziennie przez kolejnych 5 dni w godzinach wieczornych. Wieczorem odczuwanie bólu było zdaniem pacjentki najsilniejsze, prawdopodobnie w związku z drażnieniem śluzówki przez cały dzień w trakcie normalnej aktywności (mówienie, jedzenie, przełykanie śliny). Do LLLT zastosowano zwykłą końcówkę sondy punktowej, którą za każdym razem dezynfekowano. Przy naświetlaniu jamy ustnej wykorzystujemy rutynowo jednorazową końcówkę światłowodową, tym razem odstąpiliśmy od tego schematu – końcówki światłowodowe posiadają nieco ostrzejsze krawędzie,

co wywoływało u pacjentki ból. Podczas LLLT nie odnotowano żadnych działań niepożądanych poza pieczeniem języka podczas 4. zabiegu, związanego prawdopodobnie z kumulacją energii laserowej, co rozwiązano natychmiast poprzez nieznaczne oddalenie końcówki lasera od naświetlanej powierzchni.

Przed każdym zabiegiem LLLT oraz po tygodniu od 1. zabiegu LLLT (w sumie 6 razy) subiektywnie oceniano pacjentkę z wykorzystaniem:

- stworzonej do tego celu autorskiej Skali Bólu Jamy Ustnej zawierającej 10 obszarów, z których każdy oceniany jest od 0-10 pkt. (gdzie: 0 to brak bólu/dyskomfortu, a 10 to największy wyobrażalny ból/dyskomfort; łączna suma wynosi 0-100 pkt., a liczba zdobytych punktów pozwala bezpośrednio w procentach oszacować dyskomfort pacjenta – 100% maksymalny możliwy ból i dyskomfort, 0% – brak bólu i dyskomfortu) (Tab.1),
- skali Laitinena (ocenianej od 0-4, gdzie: 0 to brak bólu/dyskomfortu/ograniczenia, a 4 to największy wyobrażalny ból/dyskomfort/ograniczenie) (Tab. 2),
- z wykorzystaniem dokumentacji fotograficznej (ze względu na rozległe uszkodzenia błony śluzowej i związany z tym ból przy próbie ich odślonienia, wykonaliśmy jedynie dokumentację fotograficzną zmian po prawej brzusznej stronie języka).

Tabela 1. Skala Bólu Jamy Ustnej (skala autorska).

Skala Bólu Jamy Ustnej (0-10 pkt.)	Data badania					
	Przed 1. LLLT 26.05.2022	Przed 2. LLLT 27.05.2022	Przed 3. LLLT 28.05.2022	Przed 4. LLLT 29.05.2022	Przed 5. LLLT 30.05.2022	Po 7 dniach od 1. LLLT 02.06.2022
Dyskomfort/ból podczas mówienia	10	7	2	1	1	0
Dyskomfort/ból podczas jedzenia	10	8	4	2	1	1
Dyskomfort/ból podczas picia	10	8	4	0	0	0
Unikanie pewnych potraw (np. owoce, pokarmy twarde, o ostrych krawędziach, pikantne)	10	10	6	1	0	0
Unikanie pewnych napojów (np. soki owocowe, napoje gazowane)	10	8	3	0	0	0
Unikanie mówienia	10	7	2	1	1	0
Dyskomfort/ból w spoczynku	9	6	1	0	1	0
Konieczność ograniczenia pracy zawodowej ze względu na dyskomfort/ból jamy ustnej	8	7	2	1	0	0
Konieczność ograniczenia kontaktów społecznych ze względu na dyskomfort/ból jamy ustnej	8	8	2	0	0	0
Uczucie rozdrażnienia z powodu dyskomfortu/bólu jamy ustnej	10	4	1	0	0	0
SUMA (pkt./% nasilenia zmian)	95 (pkt./%)	75 (pkt./%)	27 (pkt./%)	6 (pkt./%)	4 (pkt./%)	1 (pkt./%)

Tabela 2. Skala Laitinena.

Skala bólu Laitinena (0-4pkt.)	Data badania					
	Przed 1. LLLT 26.05.2022	Przed 2. LLLT 27.05.2022	Przed 3. LLLT 28.05.2022	Przed 4. LLLT 29.05.2022	Przed 5. LLLT 30.05.2022	Po 7 dniach od 1. LLLT 02.06.2022
Nasilenie bólu	4	3	2	1	1	1
Częstość pojawiania się bólu	4	3	2	1	1	1
Ograniczenie funkcjonowania przez ból	4	2	1	0	0	0
Przyjmowanie środków przeciwbólowych	4	3	1	0	0	0
SUMA (pkt.)	16 pkt.	11 pkt.	6 pkt.	2 pkt.	2 pkt.	2 pkt.

Zastosowane leczenie w ciągu 7 dni niemal zupełnie zredukowało ból i inne nieprzyjemne odczucia w obrębie MM jamy ustnej (por. Tab. 1 i 2) i zapoczątkowało jej szybkie gojenie. Było to zauważalne już po 1., a szczególnie mocno po 2. LLLT, zarówno w Skali Bólu Jamy Ustnej (odpowiednio: spadek bólu o 20 pkt./% i 68 pkt./% w stosunku do stanu początkowego – por. Tab.1.), jak i Skali Laitinena (odpowiednio: spadek bólu o 5 pkt. i 10 pkt. w stosunku do stanu początkowego – por. Tab.2), co pozytywnie nas zaskoczyło. Po 7 dniach od 1. zabiegu LLLT pacjentka odczuwała jedynie lekki dyskomfort podczas jedzenia (1 pkt./% w Skali Bólu Jamy Ustnej). Po miesiącu od urazu nie zanotowano już żadnego dyskomfortu, a po urazie pozostała jedynie głębsza blizna po brzusznej stronie języka.

Dyskusja

Współczesna medycyna wymaga holistycznego podejścia do leczenia pacjentów, a co za tym idzie – współpracy w zespołach interdyscyplinarnych. Coraz częściej podejmuje się próby wsparcia lub zastąpienia metod farmakologicznych, wykorzystując w tym celu np. fizykoterapię. Jako przykład może posłużyć LLLT, która swoje zastosowanie odnalazła w fizjoterapii, dermatologii, chirurgii czy stomatologii [19, 20].

Wpływ LLLT na spadek bólu

Jednym z najważniejszych celów i efektów zastosowania LLLT w stomatologii jest łagodzenie bólu. Badania przeprowadzone przez Sharifi i wsp. [18] dotyczące oceny poziomu bólu podczas znieczulania nasiękowego w obrębie kości szczękowej wykazały, że zastosowanie LLLT może być z powodzeniem stosowane w celu zmniejszenia bólu podczas iniekcji. W potrójnie zaślepionym badaniu klinicznym grupa 84 pacjentów (43 mężczyzn i 41 kobiet) otrzymała łącznie 168 zastrzyków znieczulających zawierających 1,8 ml 2-proc. roztworu lidokainy i 1:100,000 epinefryny. Każda z badanych osób otrzymała dwa zastrzyki do błony śluzowej prawego policzka oraz w okolicę górnych siekaczy w odstępie 14 dni. Pierwsza iniekcja była zaaplikowana po uprzednim zastosowaniu LLLT (12 W, sygnał ciągły, długość fali 810-980 nm, 4 J/cm²), druga iniekcja nie była poprzedzona LLLT. Poziom bólu mierzono od razu po wykonaniu wstrzyknięcia za pomocą skali analogowej (VAS). W grupie kobiet stwierdzono istotną różnicę w poziomie bólu odczuwanego podczas

i bez zastosowania LLLT ($p < 0,05$), natomiast u mężczyzn ta różnica nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$).

Kolejnym istotnym aspektem jest wykazanie działania przeciwbólowego LLLT w leczeniu endododycznym, co miało potwierdzenie w badaniach przeprowadzonych przez Assnahaari i wsp. [21]. Badacze potwierdzili zmniejszenie dolegliwości bólowych u pacjentów po leczeniu endodontycznym zębów trzonowych po zastosowaniu LLLT. Grupę stanowiło 80 pacjentów, którzy losowo zostali przydzieleni do grupy badanej ($n = 40$; LLLT) lub kontrolnej ($n = 40$; placebo). W badanej grupie wykonano 5 zabiegów LLLT, w 4, 8, 12, 24 i 48 godzinie po przeprowadzeniu leczenia stomatologicznego (70 J/cm², czas: 80 s., aplikacja bezpośrednio na ząb). Intensywność bólu po leczeniu badano 5-krotnie przy wykorzystaniu Kwestionariusza Bólu McGilla (ang. *McGill Pain Questionnaire*) i numerycznej skali oceny VAS (w 4, 8, 12, 24 i 48 godzinie po leczeniu stomatologicznym). W grupie badanej wykazano istotne ($p < 0,05$) zmniejszenie dolegliwości bólowych w pierwszych godzinach w stosunku do grupy kontrolnej.

Badacze z Wydziału Medycyny Jamy Ustnej i Radiologii ze Szpitala Uniwersyteckiego Pacific Dental College and Hospital Radżastan w Indiach [16] dokonali oceny klinicznej skuteczności LLLT w zmniejszeniu stanów bólowych spowodowanych aftami MM. Badaniami objęto 30 pacjentów (18 mężczyzn oraz 12 kobiet), u których wystąpiły dwa oddzielne owrzodzenia MM. Każda zmiana została losowo przydzielona do grupy leczonej LLLT (0,5 W, fala ciągła, dł. fali 810 nm, całkowity czas trwania 3 min., z przerwami 30-60 s. pomiędzy aplikacjami, 4 zabiegi) lub kontrolnej (leczenie pozorowane, bez aktywacji urządzenia). Każdy pacjent był oceniany 4-krotnie pod kątem bólu, wielkości zmiany i całkowitego wygojenia w następujących odstępach czasu: natychmiast po LLLT, a następnie kolejno w 1, 2 i 3 dniu obserwacji. Badacze dowiedli, iż całkowite ustąpienie owrzodzeń w grupie LLLT trwało $3,05 \pm 1,10$ dnia w porównaniu do $8,90 \pm 2,45$ dnia w pozorowanej grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Co więcej, zastosowanie LLLT prowadziło do natychmiastowego złagodzenia bólu u 28 z 30 pacjentów z badanej grupy. Również w przedstawionym przez nas przypadku klinicznym zauważono szybki, niemal natychmiastowy spadek bólu po zastosowaniu LLLT (już po 1. a szczególnie po 2. zabiegu), który to efekt był dla nas pozytywnym zaskoczeniem.

Wpływ LLLT na gojenie ran i owrzodzeń jamy ustnej

Zastosowanie LLLT w leczeniu urazów mechanicznych oraz przyspieszeniu procesu gojenia się ran jest jednym z najlepiej poznanych przez badaczy właściwości tej metody fizykoterapeutycznej.

Obiecujące są wyniki przedstawione przez Lalabanovą [22], która zbadała działanie LLLT w leczeniu owrzodzeń MM (w badaniu napromieniowywano obszar zmieniony chorobowo wraz z otaczającą śluzówką). Grupę 30 pacjentów podzielono na 3 grupy: grupa I (LLL: światło czerwone, dł. fali 658 nm, 30 mW, 2 J, 1,22 min.); grupa II (LLL: światło podczerwone, dł. fali 904 nm, 2 J, 20 mW, 1 min.), grupa III (kontrolna, leczenie farmakologiczne: granofuryna i solkoseryl). Procedury leczenia powtarzano raz dziennie, do ustąpienia objawów. W grupach I i II pacjenci już po pierwszej aplikacji zgłaszali zmniejszenie dolegliwości bólowych w stosunku do grupy III. Dodatkowo zauważono szybsze zmniejszenia się owrzodzeń poprzez zastosowanie LLLT w stosunku do farmakologii, co pozwala myśleć o próbie całkowitej eliminacji niektórych farmaceutyków w leczeniu owrzodzeń MM.

Również w przedstawionym tutaj przypadku klinicznym odnotowaliśmy, że wprowadzenie LLLT doprowadziło do szybkiej regeneracji MM, czego nie udało się uzyskać za pomocą wcześniej stosowanej przez pacjentkę farmakoterapii, a całkowite wygojenie nastąpiło po 7 dniach od pierwszego zabiegu.

LLL w leczeniu urazów i owrzodzeń jamy ustnej u pacjentów onkologicznych

Regenerujące działanie LLLT znalazło również swoje zastosowanie u pacjentów onkologicznych, gdzie wykorzystuje się je w profilaktyce oraz leczeniu owrzodzeń i zapaleń MM, jako powikłania po chemioterapii, czy upośledzenia układu immunologicznego. LLLT, jako bezbolesna forma nieinwazyjnego leczenia, skutecznie może poprawiać komfort życia pacjentów z chorobą nowotworową.

Obiecujące badania z wykorzystaniem LLLT obserwujemy u pacjentów onkologicznych z nowotworami jamy ustnej oraz nabytymi zmianami w obrębie śluzówki jamy ustnej, będącej skutkiem chemioterapii czy upośledzenia układu immunologicznego. W opracowaniu stworzonym przez Jadaud i Bensadoun [23] w wybranych 11 randomizowanych badaniach z udziałem łącznie 415 pacjentów z nowotworem w obrębie głowy i/lub szyi, leczonych chemioterapią i/lub radioterapią, względne ryzyko rozwoju OM było znacznie zmniejszone po LLLT (dla dawki 1-6 J/pkt). Zanotowano również istotne zmniejszenie bólu oraz stopnia nasilenia i czasu trwania poważnych OM (> 2. stopnia), co ważniejsze – bez wystąpienia efektów niepożądanych (w porównaniu z placebo).

Warto zwrócić uwagę na potrójnie zaślepione, randomizowane badania przeprowadzone przez Gautan i wsp. [24]. U 221 pacjentów onkologicznych leczonych konwencjonalną radioterapią (66 Gy, 33 frakcje, 5 frakcji/tydzień, 45 dni) i cisplatyną (co 3 tygodnie), których podzielono losowo na dwie grupy: badaną (n = 111; LLLT) i kontrolną (n = 110; placebo). W wyniku wykonanego

LLL (He-Ne, dł. fali: 632,8 nm, 24 mW, 3 J/pkt, 36-40 J/zabieg, rozmiar plamki: 1 cm², 5 zabiegów/tydzień) wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania OM (p < 0,0001), towarzyszącego bólu (p < 0,0001), dysfagii (p < 0,0001) i konieczności stosowania opioidów (p < 0,0001) przez chorych, w porównaniu z grupą kontrolną.

W badaniu z 2012 r. obejmującym 15 dzieci będących pacjentami oddziału onkologicznego w Glasgow zastosowano LLLT na zmiany zapalne w obrębie MM [25]. Wykorzystano zalecenia Bensadoun i wsp. [26] odnoszące się do sposobu leczenia OM (dł. fali: 633-685 nm, 780-830 nm, 10-150 mW). Rezultaty badania były na tyle zadowalające w zakresie działania przeciwbólowego oraz zmniejszenia stanu zapalnego, że postanowiono przeprowadzić kolejne badanie na większej grupie 39 pacjentów (śr. wieku 4-17 lat). Przeprowadzono łącznie 319 zabiegów LLLT, dawki były zależne od zaawansowania OM wg skali WHO (skala 0-4, gdzie 0 – brak zmian; 1 – umiarkowany ból, zaczerwienienie, brak owrzodzenia; 2 – zaczerwienienie, owrzodzenie, możliwość przełykania stałych pokarmów; 3 – mocne owrzodzenia, zaczerwienienie, niemożność przełykania stałych pokarmów; 4 – niemożność pobierania żadnych pokarmów). Odnotowano statystycznie istotną zmianę w punktacji zaawansowania OM w klasyfikacji WHO (p < 0,0005). Natomiast nie wykazano zależności między stwierdzoną liczbą neutrofilii i odpowiedzią na zmniejszenie bólu po LLLT (p = 0,263), a nawet poziomem bólu a rodzajem guza (p = 0,121) [25].

Podobnie w pilotażowym badaniu Cauwelsa i Martensa [27] dowiedziono, iż zastosowanie LLLT wpływa na łagodzenie bólu oraz zdolność gojenia się aft, owrzodzeń i stanów zapalnych MM wywołanych chemioterapią. Badanie objęło 16 dzieci z OM wywołaną chemioterapią (średnia wieku 9,4 lat) ze Szpitala Uniwersyteckiego w Gandawie (Belgia) – Oddział Onkologii Dziecięcej/Hematologii. Podczas badań klinicznych oceniano stopień OM przy użyciu klasyfikacji WHO. Wszystkie dzieci leczono laserem diodowym GaAlAs o długości fali 830 nm i mocy 150 mW. Uwolniona energia została dostosowana do ciężkości zmian OM (im były gorsze, tym więcej energii LLLT stosowano). Ten sam protokół powtarzano co 48 godzin, aż do momentu wygojenia każdej zmiany. Natychmiastowo po zabiegu LLLT zauważono zniesienie dolegliwości bólowych, natomiast do pełnego wyleczenia OM potrzeba było średnio 7 dni. Dodatkowo badacze doszli do wniosku, że istnieje potrzeba opracowania nowej klasyfikacji dla OM przez WHO. Jesteśmy podobnego zdania z uwagi na to, że sam fakt występowania owrzodzenia MM (lub jego brak) oraz możliwość (bądź jej brak) spożywania pokarmów (z podziałem na stałe i płynne) nie opisuje w pełni pogorszenia się jakości życia pacjentów z OM. Z tego powodu proponujemy wykorzystanie skal bardziej złożonych, np. takich jak stworzona przez nas autorska Skala Bólu Jamy Ustnej, która pozwala ocenić ból w 10 obszarach, m.in.: w spoczynku i podczas mówienia, unikanie pewnych pokarmów, konieczność ograniczenia aktywności zawodowej i społecznej oraz rozdrażnienie z powodu bólu (por. Tab.1).

Podsumowanie

LLL jawi się jako jedna z powszechniejszych form fizykoterapii odnajdująca swoje zastosowanie w wielu dzie-

dzinach medycyny. Dostępność, nieinwazyjność, niskie koszty eksploatacji oraz wysoka skuteczność leczenia skłaniają badaczy do poszukiwania nowych zastosowań LLLT we współczesnej medycynie. Dodatkowo, zastosowanie tej formy leczenia u pacjentów cierpiących z powodu OM może z powodzeniem zastąpić leczenia farmakologiczne. Istotny jest fakt, że LLLT wpływa na MM jamy ustnej na poziomie komórkowym, działając regenerująco i odżywczo. Jak donoszą liczne źródła stosowanie LLLT przynosi wymierny wpływ na zmniejszenie stanu zapalnego i obrzęku oraz złagodzenie/zniesienie towarzyszącego temu bólu i dyskomfortu. Wyniki przedstawionego leczenia, choć kazuistyczne, wydają się nam obiecujące i zachęcają do dalszego zgłębiania możliwości wykorzystania LLLT w uszkodzeniach MM jamy ustnej.

Piśmiennictwo

1. Wang SS, Tang YL, Pang X, Zheng M, Tang YJ, Liang XH. The maintenance of an oral epithelial barrier. *Life Sci*, 2019 Jun 15; 227: 129-136. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.029. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31002922
2. Nikoloudaki G, Creber K, Hamilton DW. Wound healing and fibrosis: a contrasting role for periostin in skin and the oral mucosa. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020 Jun 1; 318 (6): C1065-C1077. doi: 10.1152/ajpcell.00035.2020. Epub 2020 Apr 8
3. Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. *Int J Mol Sci*, 2021 Jul 22; 22 (15): 7821. doi: 10.3390/ijms22157821. PMID: 34360589
4. Asikainen P, Ruotsalainen TJ, Mikkonen JJ, Koistinen A, Ten Bruggenkate C, Kullaa AM. The defence architecture of the superficial cells of the oral mucosa. *Med Hypotheses*, 2012 Jun; 78 (6): 790-2. doi: 10.1016/j.mehy.2012.03.009. Epub 2012 Mar 31. PMID: 22465465
5. Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GM, Schütte A, van der Post S, Svensson F, Rodríguez-Piñero AM, Nyström EE, Wising C, Johansson ME, Hansson GC. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev*, 2014 Jul; 260 (1): 8-20. doi: 10.1111/imr.12182
6. Zhang GH, Castro R. Role of Oral Mucosal Fluid and Electrolyte Absorption and Secretion in Dry Mouth. *Chin J Dent Res*, 2015 Sep; 18 (3): 135-54. PMID: 26485506
7. Kido MA, Yoshimoto RU, Aijima R, Cao AL, Gao WQ. The oral mucosal membrane and transient receptor potential channels. *J Oral Sci*, 2017; 59 (2): 189-193. doi: 10.2334/josnusd.16-0862. PMID: 28637977
8. Georgakopoulou EA, Kostakis G. Topical agents for the prevention and treatment of oral mucositis. *Wiad Lek*, 2022; 75 (9 pt 1): 2121-2125. doi: 10.36740/WLek202209113
9. Marciszyn L. Analiza częstości występowania chorób błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów leczonych w Poradni Chorób Przyzębia i Błony Śluzowej Jamy Ustnej Uniwersyteckiego Centrum Stomatologicznego. Rozprawa doktorska pod kierunkiem Prof. dr hab. A. Kusiak. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk 2015
10. Szymczak-Paluch M., Kłosek S.: Najczęstsze stany zapalne błony śluzowej jamy ustnej. *Medycyna po Dyplomie*, 2020; 5
11. Drabarczyk-Nasińska M. Podchloryn sodu i pułapki endodontyczne. *Forum Stomatologii Praktycznej*, 2018; 33
12. Dudek D. [i inn.]. Powikłania jatrogenne w chirurgii jamy ustnej – przegląd piśmiennictwa i opis dwóch przypadków. *Magazyn Stomatologiczny*, 2017; 7-8
13. Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Australian Dental Journal*, 1997; 42 (4), 247-254
14. Herrero A, i in. Interprofessional Collaboration in Dentistry: Role of physiotherapists to improve care and outcomes for chronic pain conditions and sleep disorders. *Journal of Oral and Pathology Medicine*, 2020; dostęp: 30.06.2022
15. Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am*, 2013 Jul; 57 (3): 465-79. doi: 10.1016/j.cden.2013.04.006
16. Hersheal Aggarwal i in. Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Treatment of Recurrent Aphthous Ulcers – A Sham Controlled, Split Mouth Follow Up Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2014; 8 (2): 218-221
17. Anshul A, Vaishali K. Physiotherapy as an adjuvant therapy for treatment of TMJ disorders. *General Dentistry*, 2012; 60 (2): e119-22
18. Sharifi R. i in. A Randomized Triple-Blind Clinical Trial of the Effect of Low-Level Laser Therapy on Infiltration Injection Pain in the Anterior Maxilla Pesquisa. *Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 2022; Vol 22
19. Avci P. i in. Low laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing restoring. *Semin Cutan Med. Surg*, 2013; 32 (1): 41-52
20. Yildirim S. i in. Tooth regeneration: a revolution in stomatology and evolution in regenerative medicine. *Int J Oral Sci* 3, 2011; 107-116
21. Asnaashari M, Safavi N. Application of Low level Lasers in Dentistry (Endodontic). *J Lasers Med Sci*, 2013; 4 (2): 57-66
22. Lalabanova H. Low Energy lasers in the management of traumatic ulcers in oral mucosa- methods of application. *Journal of IMAB*, 2014; 20 (1)
23. Jadaud E, Bensadoun RJ. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? *Laser Therapy*, 2012; 21 (4): 297-303
24. Gautam AP i in. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients. A triple blinded randomized controlled trial. *Radiotherapy in Oncology*, 2012; 104 (3): 349-54
25. McDowall F, O'Murchu N, Welbury R. Low level light therapy in the management of paediatric oral and oropharyngeal mucositis. *Dental Update*, 2017; 44 (6)
26. Bensadoun R, Nair R. Low-Level Laser Therapy in the Management of Mucositis and Dermatitis Induced by Cancer Therapy. *Photomedicine and Laser Surgery*, 2015; Vol. 33, Nr 10
27. Cauwels R, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 2011; 12 (2): 118-123



NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE U CHORYCH LECZONYCH INIEKCJAMI DOSZKLISTKOWYMI – CODZIENNA PRAKTYKA CZY DORAŻNE DZIAŁANIE?

Non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients
treated with intravitreal injections - daily practice or ad
hoc action?



Małgorzata Figurska

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Okulistyki, Polska

Streszczenie:

Iniekcje leków do ciała szklistego są jednymi z najczęstszych zabiegowych procedur okulistycznych w codziennej praktyce klinicznej. Do ciała szklistego podaje się przede wszystkim leki blokujące czynniki wzrostu śródbłónki naczyń. Iniekcje doszkliskowe wykonuje się w znieczuleniu miejscowym kroplowym, ale nie wszystkim chorym zapewnia ono wystarczającą analgezję. Dlatego okuliści sięgają po inne leki o działaniu przeciwbólowym, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne. Dodatkowo zapalenie stanowi wspólny element patogenetyczny szeregu chorób plamki leczonych iniekcjami doszkliskowymi, np. wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem.

W artykule przedstawiono mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz wskazania okulistyczne do ich zastosowania. Opisano wpływ tej grupy leków na zmniejszenie dolegliwości bólowych, które towarzyszą iniekcjom doszkliskowym. Przedstawiono korzystny wpływ terapii złożonej z miejscowymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi na częstotliwość podań leków blokujących czynniki wzrostu śródbłónki naczyń i morfologię siatkówki u chorych na wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem.

Wnioski. Należy rozważyć niesteroidowe leki przeciwzapalne jako terapię uzupełniającą do doszkliskowych iniekcji preparatów o działaniu blokującym czynniki wzrostu. Ponadto działanie przeciwbólowe niesteroidowych leków przeciwzapalnych uzasadnia ich użycie w codziennej praktyce klinicznej w okresie okołoiniekcyjnym, zwłaszcza u osób odczuwających nasilone dolegliwości bólowe w związku z powtarzalnymi zabiegami.

Abstract:

Intravitreal drug injections are one of the most common ophthalmic surgical procedures in everyday clinical practice. Drugs that block vascular endothelial growth factors are administered intravitreal. Intravitreal injections are performed under local drip anesthesia, but not all patients are provided with sufficient analgesia. Therefore, ophthalmologists reach for other analgesic drugs, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs. In addition, inflammation is a common component in the pathogenesis of several macular diseases treated with intravitreal injections, such as exudative age-related macular degeneration.

The article presents the mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs and ophthalmological indications for their use. The effect of this group of drugs on the reduction of pain associated with intravitreal injections has been described. The beneficial effect of combination therapy with topical non-steroidal anti-inflammatory drugs on the frequency of administration of drugs blocking vascular endothelial growth factors and retinal morphology in patients with exudative age-related macular degeneration is presented.

Conclusions. Non-steroidal anti-inflammatory drugs should be considered as an adjunct therapy to intravitreal injections of growth factor blocking agents. In addition, the analgesic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs justifies their use in everyday clinical practice in the peri-injection period, especially in patients experiencing increased pain in connection with repetitive procedures.

Słowa kluczowe: iniekcje doszkliskowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, leki anti-VEGF.

Keywords: intravitreal injections, non-steroidal anti-inflammatory drugs, wet age-related macular degeneration, anti-VEGF drugs.

Wprowadzenie

Iniekcje leków do ciała szklanego są obecnie jednymi z najczęstszych zabiegowych procedur okulistycznych w codziennej ambulatoryjnej praktyce klinicznej. Do ciała szklanego podaje się przede wszystkim leki blokujące czynniki wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF). Preparaty anty-VEGF stosuje się w przewlekłej terapii chorób siatkówki, takich jak wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. *wet age-related macular degeneration* – wAMD), cukrzycowy obrzęk plamki (ang. *diabetic macular edema* – DME), obrzęk plamki wiktający zakrzep żyły środkowej siatkówki [1].

Iniekcje doszkliskowe (ang. *intravitreal injection* – IVI) mają charakter inwazyjny i w różnym stopniu wiążą się z odczuciem dyskomfortu lub bólu [2, 3]. IVI wykonuje się typowo w znieczuleniu miejscowym kroplami zawierającymi proksymetakinę, proparakainę lub tetrakainę, ale nie wszystkim chorym zapewnia to wystarczającą analgezję [4, 5]. Rzadziej przed IVI stosuje się też inne formy znieczulenia, jak podspojówkowe czy okołogałkowe iniekcje ksylokainy, przymoczek nasączony lekiem znieczulającym lub żele. Redukują one ból, chociaż każda z metod w innym stopniu [6, 7]. Znieczulenie inne niż kroplowe może wiązać się z działaniami niepożądanymi, jak np. obrzęk spojówki, wylew po podaniu leku pod spojówkę lub zmiany w nabłonku rogówki po żelu z lidokainą. Dlatego okuliści sięgają po inne leki o działaniu przeciwbólowym, jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Zapalenie stanowi wspólny element patogenezę szeregu chorób plamki, jak wspomniane już wAMD. Stąd można się spodziewać dodatkowych, potencjalnych korzyści ze stosowania NLPZ u chorych leczonych iniekcjami doszkliskowymi.

W pracy dokonano przeglądu dostępnego i aktualnego piśmiennictwa poruszającego tematykę wielokierunkowego działania miejscowych NLPZ u chorych poddanych przewlekłej terapii IVI, przede wszystkim z powodu wAMD. Przy doborze analizowanego piśmiennictwa uwzględniono przede wszystkim pozycje dostarczające danych o wpływie NLPZ na przebieg leczenia IVI oraz towarzyszące mu odczucia bólowe.

Mechanizm działania NLPZ a wskazania okulistyczne

Mechanizm działania NLPZ związany jest z hamowaniem enzymu – cyklooksygenazy (COX), odpowiedzialnego za wytwarzanie m.in. prostaglandyn i tromboksanu. Wyodróżniamy dwa rodzaje cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2. COX-1 jest stale obecna w tkankach, a białka przez nią wytwarzane odpowiadają m.in. za ochronę śluzówki przewodu pokarmowego, regulację funkcji płytek krwi. COX-2 występuje z kolei w tkankach objętych stanem zapalnym. Odpowiada tam za powstawanie prostaglandyn,

będących mediatorami stanu zapalnego. Prostaglandyny przyczyniają się do miejscowej bolesności i obrzęku tkanki oraz do wzrostu przepuszczalności naczyń. Uwalniają one zakończenia nerwowe i nasilają działanie bradykininy, co wywołuje odczucie bólu w doświadczalnych modelach zwierzęcych [8-12]. NLPZ mogą hamować oba rodzaje cyklooksygenazy lub wybiórczo tylko jedną z nich. NLPZ stabilizują błony komórkowe i hamują przemianę kwasu arachidonowego do prostaglandyn, stymulowaną przez cyklooksygenazy.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach jednoznacznie wykazano, że NLPZ hamują powstanie neowaskularyzacji naczyńiówkowej (ang. *choroidal neovascularization* – CNV) lub ograniczają jej wielkość i aktywność. Kim i wsp. udowodnili w oparciu o doświadczalny model zwierzęcy, że roztwór ketorolaku podawany miejscowo lub doszkliskowo zmniejsza przeciek z CNV widoczny w angiografii oraz stężenia prostaglandyn i VEGF w siatkówce [13, 14]. U myszy pozbawionych COX-2 aktywność CNV powstałej w następstwie działania lasera była wyraźnie mniejsza, co można tłumaczyć mniejszym stężeniem VEGF w siatkówce [15]. Inni autorzy niezależnie przedstawiali podobne wyniki obserwacji po miejscowym lub doustnym zastosowaniu NLPZ [16, 17].

Jednym z najlepiej poznanych NLPZ, podawanych do worka spojówkowego w kroplach okulistycznych, jest diklofenak sodu będący silnym inhibitorem syntezy prostaglandyn [18]. Stanowi on pochodną kwasu aminofenylooctowego. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu aktywności enzymów COX-1 i COX-2 oraz aktywności fosfolipazy A2, lipooksygenazy, agregacyjnego działania tromboksanu, prozapalnego działania prostaglandyny E2 (PGE2), interleukiny-6 (IL-6). Wykazuje silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Według charakterystyki produktu leczniczego diklofenak sodu w formie kropli (1 mg/ml) zalecany jest do hamowania zwężenia źrenicy w trakcie operacji zaćmy, zapobiegania zapaleniu w operacjach zaćmy i przedniego odcinka oka, do zwalczania bólu gałki ocznej po zabiegach chirurgii refrakcyjnej [19, 20]. Inne miejscowe NLPZ mogą też być, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zalecane w leczeniu podostrych, przewlekłych, niezakaźnych zapaleń powiek, spojówek [21]. NLPZ w postaci doustnej (najczęściej tabletki powoli uwalniające lek) również mogą być wykorzystane w okulistycznych stanach chorobowych, którym towarzyszą bóle czy odczyn zapalny [22]. Badania kliniczne wskazują, że krople z diklofenakiem efektywnie redukują ból po zabiegach chirurgii refrakcyjnej [23, 24] czy po fotokoagulacji siatkówki [25], podobnie jak łagodzą ból po zabiegach operacyjnych w tylnym odcinku gałki ocznej [26]. Dodatkowo podanie jednej doustnej dawki diklofenaku przed zabiegiem panretinalnej fotokoagulacji siatkówki jest skuteczne w łagodzeniu towarzyszących zabiegowi dolegliwości bólowych [27].

Biodostępność NLPZ podawanych miejscowo do worka spojówkowego

W kilku badaniach mierzono wewnątrzgałkowe stężenia NLPZ po ich miejscowym zastosowaniu u ludzi. Po jednorazowym podaniu do worka spojówkowego oznaczono największe stężenie w cieczy wodnistej następujących leków: 0,1% roztworu diklofenaku (82 ng/ml, największe stężenie po 2,4 godz.), 0,03% roztworu flurbiprofenu (60 ng/ml, największe stężenie po 2 godz.), 0,1% roztworu nepafenaku (205,3 ng/ml, największe stężenie po 30 min.), amfenaku (70,1 ng/ml), 0,09% roztworu bromfenaku (25,9 ng/ml), 0,4% roztworu ketorolaku (57,5 ng/ml, największe stężenie po 60 min.) [28, 29]. Ketorolak hamował przede wszystkim COX-1, podczas gdy amfenak – COX-2. Badacze wykazali istotnie większą biodostępność napafenaku.

Częstsze i stałe podawanie leku jeszcze bardziej zwiększa jego stężenie w cieczy wodnistej. Zbadano, że stosowanie przez dwie doby 12 dawek 0,4% roztworu ketorolaku i 0,1% roztworu nepafenaku pozwala na osiągnięcie stężenia 1079 ng/ml w cieczy wodnistej dla 0,4% ketorolaku i 353,4 ng/ml dla amfenaku, który jest metabolitem 0,1% nepafenaku [30]. Znacząco przekracza to opisywane wartości stężenia hamującego 50 (IC50) izoenzymów COX-1 i COX-2 dla obu NLPZ: ketorolaku (COX-1 5,3-7,5 ng/ml, COX-2 33,9-45,2 ng/ml) i amfenaku (COX-1 35,6-63,6 ng/ml, COX-2 0,51-38,1 ng/ml).

W odróżnieniu od informacji o stężeniu leków w cieczy wodnistej niewiele jest doniesień o stężeniach NLPZ w cieczy szklistej po miejscowym ich podaniu u ludzi. Opublikowano badanie, w którym mierzono stężenia w cieczy szklistej następujących leków stosowanych przez 3 doby poprzedzające witrektomię: 0,4% ketorolaku (podawanego 4 x na dobę), 0,09% bromfenaku (podawanego 2 x na dobę) lub 0,1% nepafenaku (podawanego 3 x na dobę) [31]. Stężenia tych leków w cieczy szklistej wyniosły odpowiednio 2,8, 0,96 i 2,0 ng/ml, ale znamienne zmniejszenie stężenia PGE2 w cieczy szklistej obserwowano jedynie po podaniu ketorolaku. Wydaje się, że stężenia NLPZ osiągane w cieczy wodnistej i cieczy szklistej bezpośrednio wpływają na wytwarzanie prostaglandyn w przednim odcinku oka (ciele rzęskowym i tęczęwce) oraz tylnym odcinku oka (siatkówce i naczyńwce).

Działanie przeciwbólowe NLPZ a iniekcje doszklistkowe

Krople okulistyczne zawierające różne NLPZ są stosowane do wspomagania znieczulenia miejscowego podczas IVI. 0,1% ketorolak, 0,9% bromfenak podawane w kroplach przed IVI, podobnie jak 0,1% napafenak podawany po IVI, przynoszą efekty w postaci zmniejszenia towarzyszących zabiegowi odczuć bólowych [32-34].

Popovic i wsp. dokonali analizy wpływu różnych miejscowych NLPZ na odczucie bólu po iniekcjach doszklistkowych [35]. W tym celu przeprowadzili metaanalizę badań randomizowanych (ang. *randomized controlled trials* – RCTs). W analizie literatury z medycznych baz MEDLINE, EMBASE i Cochrane uwzględniono tylko RCTs, w których chorym podawano miejscowo NLPZ i oceniano ból po IVI. Piśmiennictwo podzielono w zależności od czasu

oceny odczucia bólu: godzina bądź krócej od IVI, 6 godzin po IVI, 24 godziny po IVI lub więcej. Ból ewaluowano w skali 10-stopniowej. W analizie uwzględniono też czas podania NLPZ – przed iniekcją lub po iniekcji doszklistkowej. Ostatecznie spośród 241 obserwacji wyłoniono 9 badań RCTs o łącznej grupie 598 oczu. Po miejscowym podaniu NLPZ stwierdzono istotnie mniejsze średnie odczucie bólu w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich okresach czasowych. Większy efekt przeciwbólowy występował u chorych, którym do worka spojówkowego podano miejscowy NLPZ przed iniekcją w porównaniu do podania po IVI. Ograniczeniami badania były między innymi różnice w odczuciu bólu zależne od wieku, płci, liczby wcześniejszych iniekcji doszklistkowych, metodologii wykonywania samej procedury iniekcji. Dodatkowo metaanaliza wykazała, że napafenak podany miejscowo przed IVI istotnie bardziej redukuje odczucie bólu w porównaniu z ketorolakiem i diklofenakiem. Badania w zakresie wpływu miejscowych NLPZ na odczucia bólu związane z IVI wymagają na pewno kontynuowania i rozszerzenia, ze zwróceniem uwagi na ujednolicenie grup badawczych i metodologii.

Z kolei Makri i wsp. dokonali oceny działania przeciwbólowego diklofenaku u chorych leczonych IVI [36]. Było to jednoosódkowe, prospektywne, randomizowane badanie przeprowadzone w Szpitalu w Patras. Objęło 74 chorych. Podzielono ich na grupy:

- grupa 1: 25 chorych – 45 minut przed iniekcją podawano miejscowo 0,1% diklofenak sodu,
- grupa 2: 25 chorych – 4 h przed IVI podawano doustnie tabletkę 75 mg diklofenaku + 45 minut przed IVI zakraplano do worka spojówkowego 0,1% diklofenak sodu,
- grupa 3: 24 chorych – placebo, nie otrzymujących NLPZ przed IVI.

Do oceny nasilenia bólu posłużono się kwestionariuszem McGilla (SF-MPQ). Dolegliwości bólowe ewaluowano bezpośrednio po iniekcji i 6 godzin później. Bezpośrednio po iniekcji, pacjenci grupy 2 raportowali istotnie mniejsze odczucia bólu w porównaniu z grupą placebo. Nie było istotnych różnic w odczuciu bólu między grupą, która otrzymała diklofenak miejscowo, a placebo. Sześć godzin po IVI pacjenci obu grup leczonych diklofenakiem raportowali istotnie mniejszy ból w porównaniu z grupą placebo. Badacze dowiedli, że połączenie podania miejscowego diklofenaku z doustnym daje lepszy efekt przeciwbólowy niż tylko miejscowe działanie kropli zarówno bezpośrednio po IVI, jak i kilka godzin później.

Farmakokinetyka kropli z diklofenakiem sodu nie była szczegółowo badana w oczach ludzkich. W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego kropli zawierających diklofenak sodu maksymalne stężenie leku w obrębie rogówki i spojówki królików występowało około 30 minut od podania leku. Eliminacja leku jest szybka i niemal całkowita po 6 godzinach, przy wspomnianym już maksymalnym stężeniu w komorze przedniej po około 2 godzinach [29]. W cytowanym badaniu kroplę roztworu diklofenaku sodu podawano do worka spojówkowego 45 minut przed IVI, natomiast tabletkę powolnie uwalniającą substancję czynną diklofenak 75 mg podawano doustnie na 4 godziny przed IVI. Szczyt stężenia diklofenaku w surowicy przypada na 4 godziny od przyjęcia leku w takiej postaci

doustnej, a istotne stężenie leku utrzymuje się około 16 godzin. Dzięki takiemu złożonemu postępowaniu można uzyskać działanie analgetyczne diklofenaku sodu w bezpośrednim okresie czasowym IVI, co stanowi uzupełnienie dla działania przeciwbólowego miejscowego tego NLPZ.

Działanie przeciwzapalne NLPZ a terapia anty-VEGF

Istotne elementy patogenezы wAMD – zapalenie i związana z wiekiem aktywacja układu dopełniacza – uzasadniają stosowanie miejscowych NLPZ [37]. Li i wsp. dokonali systemowego przeglądu badań klinicznych, w którym porównywano efektywność terapii złożonej względem monoterapii anty-VEGF wAMD [38]. Dane z wyselekcjonowanych badań zostały poddane metaanalizie. Łącznie materiał badawczy stanowiło 278 chorych, z czego: 62% było leczonych ranibizumabem, 19% afliberceptem, 19% bewacyzumabem; 63% chorych otrzymywało miejscowo bromfenak, pozostali ketorolak. Przyjęto różne schematy terapii anty-VEGF z lub bez fazy nasycenia. Okres obserwacji wynosił 6-12 miesięcy. Badacze wykazali, że terapia złożona z NLPZ daje możliwość ograniczenia liczby potrzebnych iniekcji anty-VEGF i istotnie zmniejsza grubość centralnej siatkówki, co wynika z redukcji przestrzeni płynowych. Badacze nie wykazali istotnych różnic czynnościowych, w zależności od zastosowania NLPZ. Chorzy otrzymujący bromfenak wymagali istotnie mniej iniekcji anty-VEGF. Mechanizmy działania bromfenaku i ketorolaku różnią się między sobą. Bromfenak działa bardziej selektywnie na COX-2, podczas gdy ketorolak na COX-1 i właśnie z tych różnic mogą wynikać implikacje terapeutyczne [39]. Z pewnością potrzebne są kolejne badania potwierdzające wpływ bromfenaku na ograniczenie liczby iniekcji anty-VEGF oraz parametry czynnościowe. Wyględowska-Promieńska i wsp. stwierdzili istotnie lepsze efekty czynnościowe dla terapii łączonej wAMD – iniekcje afliberceptu i miejscowo podawany bromfenak – w porównaniu z monoterapią afliberceptem [40].

Z kolei Someraro i wsp. sprawdzili wpływ miejscowych kropli z ketorolakiem na efekty terapii wAMD [41]. Badacze przeprowadzili prospektywne randomizowane badanie pilotażowe w grupie 75 nowych chorych na wAMD. Dokonano randomizacji 1:1:1 – monoterapia iniekcjami doszklistkowymi ranibizumabu, iniekcje ranibizumabu + ketorolak, iniekcje ranibizumabu + terapia fotodynamiczna z werteporfiną. W podgrupach, gdzie zastosowano terapie łączone, w okresie 12 miesięcy wykonano istotnie mniej iniekcji, niż w podgrupie poddanej monoterapii ranibizumabem. W podgrupie leczonej ranibizumabem i 0,45% ketorolakiem (3 x dz.) stwierdzono lepsze efekty czynnościowe i morfologiczne (istotna redukcja grubości centralnej siatkówki). Ostrość wzroku zmieniła się odpowiednio w 12. miesiącu: $-0,14 \pm 0,52$ logMAR (20/73 $\pm$ 20/29) dla ranibizumabu, $-0,25 \pm 0,60$ logMAR (20/46 $\pm$ 20/27) dla ranibizumabu i ketorolaku, $-0,10 \pm 0,30$ (20/97 $\pm$ 20/40) logMAR dla ranibizumabu i terapii fotodynamicznej. Średnia grubość centralnej siatkówki uległa odpowiedni redukcji o: 125 ± 15 μ m dla ranibizumabu, 141 ± 21 μ m dla ranibizumabu i ketorolaku oraz o 130 ± 15 μ m dla ranibizumabu i terapii fotodynamicznej. Badacze wnioskują, że terapia złożona wAMD, w tym z użyciem NLPZ, daje lepsze wyniki u chorych z aktywną neowaskularyzacją plamkową.

Potencjalne problemy powierzchni oka u chorych leczonych iniekcjami doszklistkowymi

Li i wsp. opisali niepożądane efekty u chorych leczonych IVI [38]. Najczęstszymi były: uczucie ciała obcego, kłucie, swędzenie, ból oka, ból głowy, zapalenie spojówek, suchość oka, męty w polu widzenia, nadwrażliwość na światło. Spośród nich tylko uczucie ciała obcego było istotnie częstsze u chorych otrzymujących miejscowo NLPZ. Verrecchia i wsp. zbadali wpływ powtarzalnych IVI na stan powierzchni oka. Było to prospektywne badanie, w którym wzięły udział trzy ośrodki [42]. Pacjenci otrzymywali IVI do jednego oka. Do odkażania worka spojówkowego i aparatu ochronnego oczu przy każdej IVI używano roztworu jodowanego powidonu o odpowiednim stężeniu. Pierwotnym punktem końcowym badania było wykazanie różnic między stanem powierzchni oka (przy użyciu *Ocular Surface Disease Index*) przed iniekcją i jeden dzień po IVI. Wtórny punkt końcowy stanowiła ewaluacja czynników predykcyjnych do wystąpienia zaburzeń powierzchni oka i odczucia bólu dzień po IVI, a także ocena porównawcza filmu łzowego oka poddanego IVI z okiem towarzyszącym. W badaniu wzięło udział 219 chorych, średnio w wieku $75,9 \pm 10$ lat. W oku poddanym iniekcji wystąpił istotnie krótszy czas nieinwazyjnego przerwania filmu łzowego w porównaniu z okiem towarzyszącym, co korelowało z dolegliwościami bólowymi i liczbą stosowanych kropli p/jaskrowych (u chorych leczonych z powodu jaskry). Badacze wnioskują, że u chorych leczonych IVI należy poprawić wyjściowy film łzowy, maksymalnie skracać czas ekspozycji na powidon, ewentualnie modyfikować leczenie miejscowe innych chorób. Należy też pamiętać o wpływie środków konserwujących takich jak chlorek benzalkonium na destabilizację filmu łzowego, żywotność komórek nabłonka rogówki, utratę komórek kubkowych [43-44]. Zważywszy na problemy powierzchni oka w grupie chorych leczonych IVI należy rozważyć NLPZ w postaci kropli bez środków konserwujących, aby uniknąć nasilenia objawów i pogorszenia stanu miejscowego.

Podsumowanie

Aktualnie nie ma rekomendacji towarzystw okulistycznych dla okołoiniekcyjnej miejscowej antybiotykoterapii, podawania steroidów czy NLPZ. Podobnie nie ma jednoznacznego stanowiska okulistów praktyków co do stosowania NLPZ w tej grupie chorych. Jednak patogenezа wAMD tłumaczy leczenie miejscowymi NLPZ. Dodatkowo działanie przeciwbólowe NLPZ uzasadnia ich użycie w codziennej praktyce klinicznej w okresie okołoiniekcyjnym, zwłaszcza u osób odczuwających nasilone dolegliwości bólowe w związku z powtarzalnymi zabiegami.

Piśmiennictwo

1. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina*, 2014; 34: 1-18
2. Segal O, Segal-Trivitz Y, Nemet AY, et al. Anxiety levels and perceived pain intensity during intravitreal injections. *Acta Ophthalmol*, 2016; 94 (2): 203-204
3. Massamba N, Elluard M, Agoune W, et al. Assessment of ocular pain following ranibizumab intravitreal injection. *Acta Ophthalmol*, 2015; 93 (3): e231-2

4. Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina*, 2009; 29: 875–912
5. Blaha GR, Tilton EP, Barouch FC, Marx JL. Randomized trial of anesthetic methods for intravitreal injections. *Retina*, 201; 31: 535–539
6. Cintra LP, Lucena LR, Da Silva JA, et al. Comparative study of analgesic effectiveness using three different anesthetic techniques for intravitreal injection of bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2009; 40: 13–18
7. de Andrade GC, de Carvalho AC. Comparison of 3 different anesthetic approaches for intravitreal injections: a prospective randomized trial. *Arq Bras Oftalmol*, 2015; 78: 27–31
8. Schoenberger SD, Kim SJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for retinal disease. *Int J Inflam*, 2013. doi: 10.1155/2013/281981. Epub 2013 Jan 14
9. Kim SJ, Schoenberger SD, Thorne JE, et al. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cataract Surgery: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2015; 122 (11): 2159–2168
10. Schoenberger SD, Kim SJ, Shah R, et al. Reduction of interleukin 8 and platelet-derived growth factor levels by topical ketorolac, 0.45%, in patients with diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2014; 132 (1): 32–37
11. Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, et al. Increased prostaglandin E2 (PGE2) levels in proliferative diabetic retinopathy, and correlation with VEGF and inflammatory cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53 (9): 5906–5911
12. Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, Calcutt MW. Reduction of vitreous prostaglandin E2 levels after topical administration of ketorolac 0.45%. *JAMA Ophthalmol*, 2014; 132 (2): 150–154
13. Kim SJ, Toma HS, Barnett JM, Penn JS. Ketorolac inhibits choroidal neovascularization by suppression of retinal VEGF. *Exp Eye Res*, 2010; 91(4): 537–43
14. Kim SJ, Toma HS. Inhibition of choroidal neovascularization by intravitreal ketorolac. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128 (5): 596–600
15. Rezaei KA, Toma HS, Cai J, et al. Reduced choroidal neovascular membrane formation in cyclooxygenase-2 null mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52 (2): 701–707
16. Hu W, Criswell MH, Ottlecz A, et al. Oral administration of lumiracoxib reduces choroidal neovascular membrane development in the rat laser-trauma model. *Retina*, 2005; 25 (8): 1054–1064
17. Takahashi H, Yanagi Y, Tamaki Y, et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 325 (2): 461–466
18. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*, 2010; 26 (7): 1715–1731
19. Chiambaretta F, Creuzot-Garcher C, Pilon F, et al. Ocular tolerance of a new formulation of nonpreserved diclofenac. *J Fr Ophthalmol*, 2004; 27 (7): 739–744
20. Giannaccare G, Finzi A, Sebastiani S, et al. The Comparative Efficacy and Tolerability of Diclofenac 0.1% and Bromfenac 0.09% Ophthalmic Solutions after Cataract Surgery. *Curr Eye Res*, 2018; 43 (12): 1445–1453
21. Zhang Y, Du Y, Jiang Y, et al. Effects of Pranoprofen on Aqueous Humor Monocyte Chemoattractant Protein-1 Level and Pain Relief During Second-Eye Cataract Surgery. *Front Pharmacol*, 2018; 17 (9): 783
22. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; (7): CD004768
23. McDonald MB, Brint SF, Caplan DI, et al. Comparison of ketorolac tromethamine, diclofenac sodium, and moist drops for ocular pain after radial keratotomy. *J Cataract Refract Surg*, 1999; 25: 1097–108
24. Mohammadpour M, Jabbarvand M, Nikdel M, et al. Effect of preemptive topical diclofenac on postoperative pain relief after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 2011; 37: 633–672
25. Weinberger D, Ron Y, Lichter H, et al. Analgesic effect of topical sodium diclofenac 0.1% drops during retinal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol*, 2000; 84: 135–137
26. Lesnori G, Coppe AM, Manni G, et al. Analgesic effect of topical diclofenac versus betamethasone after posterior segment surgery. *Retina*, 1995; 15: 34–36
27. Zakrzewski PA, O'Donnell HL, Lam WC. Oral versus topical diclofenac for pain prevention during panretinal photocoagulation. *Ophthalmology*, 2009; 116: 1168–1174.
28. Walters T, Raizman M, Ernest P, et al. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Refract Surg*, 2007; 33 (9): 1539–1545
29. Ellis PP, Pfoff DS, Bloedow DC, Riegel M. Intraocular diclofenac and flurbiprofen concentrations in human aqueous humor following topical application. *J Ocul Pharmacol*, 1994; 10 (4): 677–682
30. Bucci FA Jr, Waterbury LD. Prostaglandin E2 inhibition of ketorolac 0.45%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1% in patients undergoing phacoemulsification. *Adv Ther*, 2011; 28 (12): 1089–1095
31. Heier JS, Awh CC, Busbee BG, et al. Vitreous nonsteroidal antiinflammatory drug concentrations and prostaglandin E2 levels in vitrectomy patients treated with ketorolac 0.4%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1%. *Retina*, 2009; 29 (9): 1310–1313
32. Georgakopoulos CD, Tsapardoni F, Makri OE. Effect of bromfenac on pain related to intravitreal injections: A Randomized Crossover Study. *Retina*, 2017; 37: 388–395.
33. Georgakopoulos CD, Vasilakis PT, Makri OE, et al. Effect of ketorolac 0.5% drops on patients' pain perception during intravitreal injection procedure. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012; 28: 455–458
34. Ulrich JN. Topical nepafenac after intravitreal injection: a prospective double-masked randomized controlled trial. *Retina*, 2014; 34: 509–511
35. Popovic MM, Muni RH, Nichani P, Kertes PJ. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Pain Resulting from Intravitreal Injections: A Meta-Analysis. *Ophthalmol Retina*, 2020; 4 (5): 461–470
36. Makri OE, Tsapardoni FN, Pagoulatos DD, et al. Diclofenac for pain associated with intravitreal injections: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017; 45 (9): 867–874
37. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*, 2006; 58 (3): 353–363
38. Li S, Hu A, Wang W, Ding X, Lu L. Combinatorial treatment with topical NSAIDs and anti-VEGF for age-related macular degeneration, a meta-analysis. *PLoS One*, 2017; 12 (10): e0184998
39. Waterbury LD, Silliman D, Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr Med Res Opin*, 2006; 22 (6): 1133–1140
40. Wyględowska-Promieńska D, Piotrowska-Gwóźdz A, Piotrowska-Seweryn A, Mazur-Piotrowska G. Combination of Aflibercept and Bromfenac Therapy in Age-Related Macular Degeneration: A Pilot Study Aflibercept and Bromfenac in AMD. *Med Sci Monit*, 2015; 21: 3906–3912

41. Semeraro F, Russo A, Delcassi L, et al. Treatment of exudative age-related macular degeneration with ketorolac eyedrops or photodynamic therapy. *Retina*, 2015; 35 (8): 1547-1554
42. Verrecchia S, Chiambaretta F, Kodjikian L, et al. A prospective multicentre study of intravitreal injections and ocular surface in 219 patients: IVIS study. *Acta Ophthalmol*, 2021; 99 (8): 877-884
43. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, et al. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)*, 2022; 36 (2): 361-368
44. Zhang R, Park M, Richardson A, et al. Dose-dependent benzalkonium chloride toxicity imparts ocular surface epithelial changes with features of dry eye disease *Ocul Surf*, 2020; 18 (1): 158-169



WYTYCZNE DOTYCZĄCE ZAPOBIEGANIA COVID-19 W ŚRODOWISKU SZKOLNYM

Guidelines for preventing COVID-19 in the school
environment



Marcin Rozwadowski, Teresa Jackowska

Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Polska

Streszczenie: Pandemia COVID-19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*) na wiele sposobów dotknęła populację pediatryczną. Poprzez utrudnienie lub uniemożliwienie nauki w placówkach edukacyjnych w trybie stacjonarnym uczniowie często byli pozbawieni wspierającego środowiska szkoły. Nauka zdalna w wielu przypadkach może skutkować spadkiem jakości edukacji, a ograniczenie kontaktów rówieśniczych niekorzystnie wpływa na rozwój psychologiczno-emocjonalny najmłodszych. Celem skutecznego ograniczenia transmisji wirusa SARS-CoV-2 w środowisku szkolnym należy wdrożyć odpowiednie strategie zabezpieczające. Zachowanie zasad dystansu fizycznego, noszenie maseczek, wietrzenie pomieszczeń oraz higiena rąk są prostymi, ale skutecznymi narzędziami w walce z pandemią, a także innymi infekcjami występującymi w okresie jesienno-zimowym. Zgodnie z ostatnimi decyzjami Europejskiej Agencji Medycznej (ang. *European Medicines Agency*, EMA) dzieci powyżej 6. miesiąca życia otrzymały możliwość uzyskania najskuteczniejszej dostępnej ochrony przed COVID-19 pod postacią szczepienia szczepionkami Comirnaty (Pfizer-BioNTech) i Spikevax (Moderna) opartymi na nowoczesnej technologii mRNA. Obecne wytyczne powstały w oparciu o zweryfikowane artykuły naukowe dotyczące COVID-19 w populacji pediatrycznej oraz zalecenia Amerykańskiego Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC). Przedstawione zalecenia powinny być szeroko wdrożone w placówkach edukacyjnych celem minimalizacji ryzyka powstawania ognisk COVID-19 w szkołach i tym samym bezpiecznego utrzymania edukacji w formie stacjonarnej, która jest najbardziej wartościowa i korzystna dla dzieci w wieku szkolnym.

Abstract: The ongoing COVID-19 pandemic has hit the pediatric population in many ways. By disturbing or preventing in-person education in schools, students are often deprived of a supportive learning environment. In many cases, remote learning leads to decreased education quality. The reduction of peer contacts negatively impacts the psychological and emotional development of young people, which is confirmed by many researchers. In order to effectively limit the transmission of SARS-CoV-2 virus as well as other common viral infections in the school environment, appropriate preventive measures should be implemented. Maintaining the principles of physical distance, correct wearing of masks, adequate ventilation of closed spaces and hand hygiene are simple but effective tools in our fight against the COVID-19 pandemic. Moreover, thanks to the recent decision of the European Medicines Agency (EMA), children over 6 months of age are given the opportunity to receive the most effective protection against COVID-19 in the form of vaccination using Comirnaty (Pfizer-BioNTech) or Spikevax (Moderna), both based on revolutionary mRNA technology. These recommendations are based on peer-reviewed scientific articles concerning COVID-19 in the pediatric population and the guidance from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The presented guidelines should be widely implemented in schools so as to minimize the risk of COVID-19 outbreaks in the school environment and thus safely maintain in-person education, which is the most appropriate and beneficial for school-age children.

Słowa kluczowe: COVID-19, dzieci, szkoła, Comirnaty, Spikevax.

Keywords: COVID-19, children, school, Comirnaty, Spikevax.

DOI 10.53301/lw/166201

Praca wpłynęła do Redakcji: 01.05.2023

Zaakceptowano do druku: 16.05.2023

Autor do korespondencji:

Teresa Jackowska
Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego, ul. Marymoncka 99/103, 01-813
Warszawa,
e-mail: tjackowska@cmkp.edu.pl

Wstęp

Wśród dzieci poniżej 18. roku życia odnotowuje się około 8-18% wszystkich przypadków zakażeń koronawirusem ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) [1, 2]. Pomimo stosunkowo łagodnego przebiegu COVID-19 w tej grupie wiekowej zdarzają się przypadki ciężkie

i wymagające hospitalizacji. Dzieci mogą także stanowić źródło zakażenia dla grup o zwiększonym ryzyku ciężkiego przebiegu choroby, tj. osób starszych i kobiet ciężarnych. Dlatego należy położyć nacisk na wdrożenie środków zapobiegawczych, które mogą uchronić populację pediatryczną przed zakażeniem i rozprzestrzenianiem SARS-CoV-2.

Profilaktyka COVID-19 u dzieci to przede wszystkim profilaktyka zakażenia w ich codziennym środowisku. Szkoły stanowią jeden z podstawowych elementów zapewniających prawidłowe funkcjonowanie tej grupy społeczeństwa. Poza stwarzaniem dzieciom bezpiecznego i wspierającego środowiska do nauki, pełnią wiele innych, równie ważnych funkcji, takich jak umożliwienie dostępu do podstawowej opieki psychologiczno-pedagogicznej czy ułatwienie kontaktów w grupie rówieśniczej. Jest to kluczowe dla optymalnego rozwoju emocjonalnego populacji wieku rozwojowego [3-5]. Placówki edukacyjne stanowią także miejsce zatrudnienia, a poprzez zapewnienie opieki dzieciom - umożliwiają podjęcie pracy rodzicom [6]. Mimo, iż w szkołach dochodziło do powstawania ognisk zakażeń wirusem SARS-CoV-2, to wiele badań wskazuje, że poziom transmisji w środowisku szkolnym, przy zachowaniu odpowiednich środków zabezpieczających, jest niższy lub taki sam jak w populacji ogólnej [7-9]. W obliczu zmienności wariantów koronawirusa i ich ciągłej wysokiej zakaźności wdrożenie adekwatnych strategii zabezpieczających jest kluczowe dla zachowania ciągłości pracy placówek edukacyjnych w wymiarze stacjonarnym. Szkoły powinny współpracować z lokalnymi placówkami do spraw epidemiologicznych, Powiatowymi Stacjami Sanitarно-Epidemiologicznymi (PSSE), w celu określenia należytnego stopnia implementacji środków zapobiegawczych w rozprzestrzenieniu się wirusa SARS-CoV-2 w zależności od czynników takich jak poziom lokalnej transmisji czy wyszczepialność przeciwko COVID-19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*) nie tylko wśród uczniów, ale także pracowników placówek edukacyjnych. Amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) oraz Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*) zalecają użycie szczepionek przeciw COVID-19 w populacji pediatrycznej i uważają, że szczególny nacisk należy położyć na promocję szczepień wśród uczniów, rodzeństwa oraz ich rodziców [10].

Metody

Artykuł został opracowany na podstawie przeglądu piśmiennictwa, zawartego w bazie PubMed, dotyczącego zakażeń wirusem SARS-CoV-2 u dzieci, ze szczególnym

uwzględnieniem uaktualnionych wytycznych CDC o zapobieganiu COVID-19 w środowisku szkolnym [11]. Dodatkowo przeanalizowano Charakterystykę Produktu Leczniczego szczepionek Comirnaty i Spikevax przeznaczonych dla dzieci powyżej 6. miesiąca życia oraz szczepionki Nuvaxovid dla dzieci powyżej 12. roku życia [12-14]. Na ich podstawie przedstawiono wytyczne dla szkół podstawowych i ponadpodstawowych obrazujące rozwiązania, których celem jest redukcja ryzyka zakażenia się wirusem SARS-CoV-2 wśród uczniów, nauczycieli oraz pozostałych pracowników placówek edukacyjnych.

Zalecenia

Nie ma jednej, skutecznej metody gwarantującej pełną ochronę przed zakażeniem SARS-CoV-2. Najlepsze efekty można uzyskać jedynie dzięki wdrożeniu wielu strategii zapobiegawczych [11]. Przedstawione rozwiązania powinny być dostosowane do możliwości intelektualnych dzieci oraz rzeczywistych warunków panujących w placówce edukacyjnej. Rekomendujemy, aby przedstawione wytyczne były wdrażane w jak najszerszym zakresie.

Promowanie szczepienia przeciwko COVID-19

Kluczową strategią w zapobieganiu rozprzestrzeniania się wirusa SARS-CoV-2 zarówno w populacji szkolnej, jak i ogólnej, jest zastosowanie szczepionek przeciwko COVID-19. Zaleca się pełne szczepienie uczniów, nauczycieli, innych pracowników szkół oraz członków ich rodzin. Do szczepień powinny być wykorzystane preparaty dopuszczone do użytku na terenie Unii Europejskiej (UE), a ich administracja w określonych grupach wiekowych powinna być zgodna z zapisami w poszczególnych charakterystykach produktu leczniczego (Tabela 1). Obecnie na rynku polskim dla dzieci szkolnych dostępne są trzy szczepionki, w tym dwie wykorzystujące technologię mRNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami w nanocząsteczkach lipidowych: Comirnaty firmy Pfizer-BioNTech oraz Spikevax firmy Moderna oraz jedna szczepionka oparta o technologię białkową, Nuvaxovid firmy Novavax. Europejska Agencja Leków (EMA) po analizie badań uznała, że korzyści ze stosowania szczepionek wyraźnie przewyższają ryzyko, szczególnie w przypadku chorób zwiększających ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 [10].

Tabela 1. Szczepionki przeciw COVID-19 przeznaczone dla populacji pediatrycznej, dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej.

Nazwa własna	Producent	Rodzaj szczepionki	Dawka (moc)	Data warunkowego dopuszczenia do obrotu w UE
Dzieci w wieku 6 miesięcy – 4 lat				
Comirnaty	Pfizer/BioNTech	mRNA	0.2ml (3µg)	19 października 2022
Spikevax	Moderna	mRNA	0.25ml (25µg)	19 października 2022
Dzieci w wieku 5 – 11 lat				
Comirnaty	Pfizer/BioNTech	mRNA	0.2ml (10µg)	30 listopada 2021
Spikevax	Moderna	mRNA	0.5ml (50µg)	24 lutego 2022
Dzieci w wieku 12 – 18 lat				
Comirnaty	Pfizer/BioNTech	mRNA	0.3ml (30µg)	21 grudnia 2020
Spikevax	Moderna	mRNA	0.5ml (100µg)	06 stycznia 2021
Nuvaxovid	Novavax	białkowa	0.5ml (5mcg)	20 grudnia 2021

Z przedstawionej przez producenta analizy szczepionki Comirnaty wynika, że szczepionka była w 90,7% (95% CI: 67,7%-98,3%) skuteczna w zapobieganiu objawowemu COVID-19 u dzieci w wieku 5-11 lat, gdzie dawka (10 µg) jest niższa niż stosowana u osób w wieku 12 lat i starszych (30 µg). Bardzo podobne dane zostały zaprezentowane przez Modernę. Zgodnie z nimi Spikevax chroni przed objawowym COVID-19 w 88,0% (95% CI: 70,0%-95,8%) przypadków, biorąc pod uwagę dzieci między 6. a 11. rokiem życia. [15] Skuteczność szczepionki Nuvaxovid wynosi 79,5% (95% CI: 46,8%- 92,1%) w populacji między 12. a 17. rokiem życia [14].

Szczepionki oparte na technologii mRNA polegają na wykorzystaniu zmodyfikowanego materiału genetycznego wirusa do wytworzenia białka kolca (białka S) przez komórki mięśniowe człowieka, co pobudza układ immunologiczny do wytworzenia przeciwciał (odpowiedź humoralna) skierowanych przeciwko białku S obecnemu na powierzchni wirusa SARS-CoV-2, które jest kluczowe do wiązania się i wnikania do komórek organizmu ludzkiego. Dodatkowo reakcja ta stymuluje powstawanie komórek immunologicznych zaangażowanych w odpowiedź komórkową (limfocyty T). Te dwa wymienione wyżej mechanizmy sprawiają, że szczepionki przeciwko COVID-19 zapewniają ochronę przed rozwojem zakażenia wirusem SARS-CoV-2 [16-19]. W przypadku szczepionki Nuvaxovid do organizmu dostarcza się oczyszczone, rekombinowane białko S wirusa SARS-CoV-2. Celem zwiększenia immunogenności w skład szczepionki wchodzi dodatkowo oparty na saponinie adiuwant Matrix-M, który ułatwia aktywację komórek układu odpornościowego, co zwiększa wielkość odpowiedzi immunologicznej swoistej dla białka S. Składniki szczepionki pobudzają mechanizmy immunologiczne zależne od limfocytów B i T na białko S, w tym wytwarzanie przeciwciał neutralizujących, co przyczynia się do ochrony przed COVID-19 [19].

Szczepionki nie zawierają w swoim składzie cząstek koronawirusa, dlatego nie mogą wywołać choroby COVID-19, a tym samym nie mogą dać dodatnich wyników testów antygenowych lub molekularnych, opartych o reakcję łańcuchową polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) u osób zaszczepionych. Dodatni test w kierunku SARS-CoV-2 po szczepieniu świadczy o aktualnym zakażeniu [16-19].

Szczepionki mRNA są dobrze tolerowane, a najczęstsze objawy niepożądane są łagodne, np.: objawy grypopodobne, ból w miejscu wstrzyknięcia czy nudności i wymioty. Niezwykle rzadko po szczepieniach preparatami mRNA obserwuje się zapalenie mięśnia sercowego [20]. Opisy zapalenia mięśnia sercowego dotyczą głównie nastoletnich chłopców oraz młodych mężczyzn w wieku od 12. do 30. roku życia. Dlatego przy szczepieniu należy poinformować szczepionego pacjenta i/lub jego rodziców o możliwych objawach związanych z zapaleniem mięśnia sercowego. Ryzyko wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego w przebiegu COVID-19 jest do 6 razy wyższe niż po podaniu szczepionki opartej o technologię mRNA [21, 22]. Jedynym stałym przeciwskazaniem do stosowania szczepionek jest uczulenie na substancję czynną lub inny składnik preparatu (głównie glikol polietylenowy) oraz aktualnie przebiegająca ostra infekcja z gorączką [16, 17]. Szczepienie przeciwko COVID-19 dzieci w wieku

od 5 do 11 lat, podobnie jak w starszych grupach wiekowych, ma dwudawkowy schemat. Podanie drugiej dawki powinno nastąpić po upływie minimum 3 (Comirnaty) lub 4 (Spikevax) tygodni od pierwszej. W przypadku osób z upośledzoną odpornością należy podać trzecią dawkę (uzupełniającą) po upływie minimum 28 dni od dawki drugiej. Odporność poszczepienna rozwija się od 1 do 2 tygodni po podaniu szczepionki. Najczęstsze działania niepożądane stwierdzone u dzieci w wieku 5-11 lat były podobne do tych obserwowanych u osób starszych i obejmują: zmęczenie, ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wkłucia. Dolegliwości te mają charakter przemijający [16]. Należy pamiętać, że osoby nawet w pełni zaszczepione przeciwko COVID-19 mogą ulec zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 (infekcje przełomowe), jednak w ogromnym odsetku przypadków mają one bez- lub skąpoobjawowy przebieg.

Szkoły bezwzględnie powinny promować szczepienia wśród pracowników i uczniów poprzez dostarczanie rzetelnej wiedzy naukowej dotyczącej szczepień przeciwko COVID-19. Promowanie szczepień powinno odbywać się w zrozumiały sposób, dostosowany do możliwości intelektualnych odbiorców i powinno obejmować także rodziców uczniów, gdyż to do nich należy decydujący głos [11]. Najlepszą implementacją szczepień w szkołach byłoby szczepienie przez pielęgniarkę/lekarza. Zaleca się przygotowanie ankiet skierowanych do rodziców informujących o zachorowaniu na COVID-19 u dzieci, możliwych powikłaniach, dostępnych obecnie szczepionkach i korzyściach ze szczepienia dzieci. Każdy rodzic powinien otrzymać informację o prowadzonych szczepieniach w szkole przez lekarza/pielęgniarkę. O odmowie szczepienia czy przeciwskazaniach do niego rodzic powinien poinformować pisemnie. Po zebraniu informacji o liczbie szczepionych dzieci należy zamówić odpowiednią liczbę szczepionek, a rodziców poinformować (np. wiadomością sms) o dacie szczepienia. Podanie szczepionki przeciwko COVID-19 może być łączone z innymi szczepionkami, co jest szczególnie ważne w okresie jesienno-zimowym, kiedy można jednocześnie podać szczepionkę przeciwko grypie.

Używanie maseczek ochronnych

Prawidłowe i ciągłe używanie maseczek ochronnych zmniejsza ryzyko zakażenia wirusem SARS-CoV-2 [23]. Jest to szczególnie ważne w pomieszczeniach zamkniętych, gdzie nie jest możliwe zachowanie odpowiedniego dystansu fizycznego. Zaleca się, aby maseczki były noszone przez dzieci powyżej 2. roku życia (w Polsce powyżej 4. roku życia) i osoby dorosłe na terenie szkoły, z wyłączeniem obszarów otwartych, niezależnie od statusu zaszczepienia [11, 24]. Z noszenia maseczek zwolnione są osoby z niepełnosprawnościami, uniemożliwiającymi ich prawidłowe użycie. Wskazane jest użycie maseczek chirurgicznych lub masek filtrujących FFP 2/3. Nie zaleca się użycia maseczek bawełnianych, przyłbic, szalików lub innych elementów ubioru zakrywających nos i usta. W przypadkach, gdy uczeń zapomniał maseczki ochronnej lub gdy ze względów finansowych nie może pozwolić sobie na jej zakup, dostęp do maseczek powinna zapewnić szkoła. Bardzo ważna jest również prawidłowa technika noszenia maseczki – powinna ona ściśle przylegać do twarzy oraz obejmować nos i usta (Ryc. 1) [26]. Istot-

ny jest także właściwy sposób zakładania i zdejmowania maseczek, a nauczyciele i uczniowie powinni przejść odpowiedni instruktaż pod okiem osób doświadczonych w prawidłowym użytkowaniu środków ochrony indywidualnej [25].

Rycina 1. Używanie maseczek ochronnych.



Zachowanie dystansu fizycznego

Nauka w trybie stacjonarnym przynosi zdecydowanie więcej korzyści w porównaniu do trybu zdalnego, dlatego należy robić wszystko, aby odbywała się ona w trybie stacjonarnym a nie zdalnym. Zgodnie z zaleceniami CDC rekomenduje się zachowanie minimum 1,8-metrowego dystansu między niezaszczepionymi uczniami i/lub nauczycielami w klasie. W przypadku, gdy uczniowie i nauczyciele stosują dodatkowo inne strategie zapobiegawcze, np. noszenie maseczki, dystans ten można ograniczyć do około 1 metra. Zapewne jest to bardzo trudne albo wręcz niewykonalne, dlatego warto pamiętać, że zachowanie dystansu między zaszczepionymi uczniami i/lub nauczycielami nie jest konieczne. Dodatkowo zaleca się kohortowanie uczniów poprzez ograniczenie kontaktów pomiędzy uczniami z różnych klas (np. przerwy w różnych godzinach). Ma to na celu zmniejszenie liczby kontaktów społecznych i tym samym ograniczenie ewentualnej transmisji zakażenia SARS-CoV-2. Strategia ta jest szczególnie ważna w populacji dzieci młodszych, gdzie implementacja noszenia maseczek może być trudna lub praktycznie niewykonalna [11, 27, 28]. Dyskusyjne jest stygmatyzowanie dzieci, personelu w szkole poprzez noszenie plaketek z napisem „jestem szczepiony p-COVID-19”.

Wietrzenie pomieszczeń

Odpowiednia wentylacja pomieszczeń, w których przebywają uczniowie i/lub nauczyciele, pozwala efektywnie zmniejszyć ilość cząstek wirusa SARS-CoV-2 krążących w powietrzu. W połączeniu z innymi metodami zabezpieczającymi skutkuje to ograniczeniem ryzyka zakażenia uczniów oraz personelu szkoły. Zaleca się uchylanie lub otwieranie drzwi i okien podczas przerw i – jeśli to możliwe – także w trakcie lekcji. Odpowiedni obieg powietrza

można dodatkowo zwiększyć poprzez użycie przenośnych wentylatorów lub systemów klimatyzacji [11].

Higiena oddechowa i higiena rąk

Uczniowie i pracownicy szkoły powinni stosować się do ogólnych zasad higieny rąk oraz higieny oddechowej. Zaleca się częste mycie rąk z użyciem mydła i bieżącej wody, które powinno trwać minimum 20 sekund. Nauczyciele powinni uczyć mniejsze dzieci odpowiedniej techniki mycia rąk oraz nadzorować jego przebieg. W przypadku gdy procedura ta jest niemożliwa, zaleca się użycie środków do dezynfekcji z minimum 60-proc. zawartością alkoholu etylowego. U dzieci poniżej 6. roku życia użycie preparatów na bazie stężonego etanolu powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem opiekuna z uwagi na możliwe ryzyko podrażnienia błon śluzowych i oczu przy nieprawidłowym użytkowaniu tych środków. Równie ważne jest nauczanie dzieci odpowiedniej higieny oddechowej – zakrywania ust przy kichaniu, kaszlu, ziewaniu oraz prawidłowej techniki oczyszczania nosa (Ryc.2) [11, 29].

Rycina 2. Higiena oddechowa.



Pozostanie w domu w przypadku objawów infekcji

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 zwykle nie wywołuje charakterystycznych objawów. Uczniom, nauczycielom i pozostałym pracownikom placówek edukacyjnych zaleca się pozostanie w domu w razie wystąpienia jakichkolwiek, nawet łagodnych objawów przebiegniowych lub innych, które mogą sugerować zakażenie wirusem SARS-CoV-2 (utrata węchu lub smaku, dolegliwości ze strony układu pokarmowego). Zalecenie to odnosi się do wszystkich, bez względu na status zaszczepienia. Pozostanie w domu zapobiega dalszemu, szybkiemu rozprzestrzenianiu się COVID-19, szczególnie wśród populacji o małym współczynniku wyszczepialności (dzieci poniżej 5. roku życia). Osoby z wyżej wymienionymi objawami powinny zgłosić się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) celem oceny stanu zdrowia, leczenia oraz wykonania testu w kierunku SARS-CoV-2. Obecnie w Polsce w POZ nieodpłatnie dostępne są testy kasetkowe pozwalające na potwierdzenie zakażenia wirusem SARS-CoV-2, grypy A i B lub RSV [30]. Należy przeprowadzać programy edukacyjne dla rodziców, podkreślające jak ważne jest pozostawienie dziecka w domu z objawami infekcji. W przypadku stwierdzenia w szkole objawów infekcji u dziecka powinno się je odizolować od reszty

uczniów poprzez zaprowadzenie do przygotowanej wcześniej izolatki. Należy poinformować rodziców o stanie dziecka i poprosić o jak najszybsze odebranie dziecka z placówki edukacyjnej [11].

Dochodzenie epidemiologiczne

Pracownicy szkoły powinni ściśle współpracować z PSSE w prowadzeniu rzetelnego dochodzenia epidemiologicznego mającego na celu ustalenie listy bliskich kontaktów osoby z potwierdzonym COVID-19, aby w prawidłowy sposób określić grupę osób narażonych na zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Rodzice narażonych uczniów powinni zwrócić szczególną uwagę na rozwój ewentualnych objawów zakażenia u swoich dzieci, a w razie ich wystąpienia pozostać w domu. Obecnie izolacja w przypadku wykrycia COVID-19 jest jedynie zaleceniem, ale nie obowiązkiem. Sanepid jest informowany o pozytywnym wyniku testu, ale na chorego nie jest już nakładana obowiązkowa izolacja czy kwarantanna na innych domowników.

Testowanie przesiewowe

Powszechne testowanie przesiewowe umożliwia wykrywanie infekcji wirusem SARS-CoV-2 na wczesnym etapie, a także identyfikuje zakażenia o skąpo- i bezobjawowym przebiegu, co pozwala na szybkie wdrożenie środków zapobiegających dalszej transmisji koronawirusa. Wytyczne CDC zalecają, by nie testować osób bezobjawowych, które są w pełni zaszczepione przeciwko COVID-19. Rekomenduje się testowanie niezaszczepionych uczniów, gdy transmisja wirusa w społeczności lokalnej jest na umiarkowanym lub wysokim poziomie, natomiast niezaszczepieni nauczyciele powinni być testowani niezależnie od poziomu lokalnej transmisji wirusa. Testowanie może być najbardziej przydatne na obszarach ze znacznym lub wysokim poziomem transmisji wirusa w społeczeństwie, przy niskim stanie zaszczepienia oraz w szkołach, w których są trudności z implementacją pozostałych środków bezpieczeństwa. Do badań przesiewowych można wykorzystać testy antygenowe lub oparte o technikę PCR. Wymazy powinny być pobierane przez wykwalifikowanych pracowników medycznych np. pielęgniarkę czy higienistkę szkolną. Szkoły muszą uzyskać zgodę od rodziców i/lub samych uczniów na przeprowadzenie testów. Finansowanie badań przesiewowych w kierunku wirusa SARS-CoV-2 powinno odbywać się ze środków publicznych [11, 31].

Czyszczenie i dezynfekcja

Wirus SARS-CoV-2 bardzo rzadko przenosi się na człowieka poprzez kontakt z zakażoną powierzchnią. Mimo to rekomenduje się regularne czyszczenie powierzchni, z którymi uczniowie mogą mieć kontakt. Minimum raz dziennie powierzchnie biurek, klamki i poręcze powinny być czyszczone lub dezynfekowane z użyciem odpowiednich preparatów zapewniających usuwanie cząstek koronawirusa [11, 32].

Spżywanie posiłków i stołówka szkolna

Pracownicy kuchni szkolnych powinni nosić maseczki przez cały proces przygotowywania i wydawania posiłków. Uczniowie powinni nosić maseczki podczas ocze-

kiwania w kolejce po posiłek. Zdjąć maseczkę można dopiero po zajęciu miejsca przy stole, bezpośrednio przed rozpoczęciem jedzenia. W miarę możliwości rekomenduje się także zachowanie zasad dystansu fizycznego w obrębie stołówki. Należy przypominać uczniom o zasadach higieny rąk i zachęcać do ich umycia przed i po posiłku [11, 29, 33].

Podsumowanie

Utrzymanie funkcjonowania szkół w trybie stacjonarnym powinno być jednym z głównych celów w walce z pandemią. Zaprezentowane strategie, przy odpowiedniej ich implementacji, pozwalają na efektywne zminimalizowanie ryzyka zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w środowisku szkolnym, zarówno dla uczniów jak i nauczycieli. W większości nie wiążą się one z dużymi nakładami finansowymi, a jedynie prawidłowym przeszkoleniem uczniów, personelu, rodziców. Wymagana jest również odpowiedzialna postawa ze strony rodziców, której przejawem powinno być udzielenie zgody na szczepienie dziecka przeciwko COVID-19 oraz pozostawienie dziecka w domu w przypadku objawów infekcji. Tylko poprzez współdziałanie na linii rodzice-szkoła-pracownicy ochrony zdrowia możliwe jest ograniczenie negatywnych skutków pandemii COVID-19, które bezpośrednio lub pośrednio dotyczą populację uczniów.

Powyższe zalecenia również są przydatne w przypadku wzrostu zachorowania na grypę w okresie jesienno-zimowym.

Piśmiennictwo

1. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> (dostęp 20.03.2023)
2. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? Arch Med Res, 2022 Jan; 53 (1): 1-8
3. Ghosh R, Dubey MJ, Chatterjee S, Dubey S. Impact of COVID -19 on children: special focus on the psychosocial aspect. Minerva Pediatr, 2020 Jun; 72 (3): 226-235
4. Figueiredo CS, Sandre PC, Portugal LCL, et al. COVID-19 pandemic impact on children and adolescents' mental health: Biological, environmental, and social factors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021 Mar 2; 106: 110171
5. Hertz MF, Barrios LC. Adolescent mental health, COVID-19, and the value of school-community partnerships. Inj Prev, 2021 Feb; 27 (1): 85-86
6. Yamamura E, Tsutsui Y. The impact of closing schools on working from home during the COVID-19 pandemic: evidence using panel data from Japan. Rev Econ Househ, 2021 Jan; 11: 1-20
7. Larosa E, Djuric O, Cassinadri M, et al. Secondary transmission of COVID-19 in preschool and school settings in northern Italy after their reopening in September 2020: a population-based study. Euro Surveill, 2020 Dec; 25 (49): 2001911
8. Esposito S, Cotugno N, Principi N. Comprehensive and safe school strategy during COVID-19 pandemic. Ital J Pediatr, 2021 Jan; 47 (1): 6
9. Yoon Y, Kim KR, Park H, et al. Stepwise School Opening and an Impact on the Epidemiology of COVID-19 in the Children. J Korean Med Sci, 2020 Nov 30; 35 (46): e414

10. <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11> (dostęp: 05.12.2021)
11. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/schools-childcare/k-12-guidance.html> (dostęp: 05.12.2021)
12. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf (dostęp: 05.12.2021)
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 20.03.2023)
14. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 20.03.2023)
15. Creech CB, Anderson E, Berthaud V, et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*, 2022 May 26; 386 (21): 2011-2023
16. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*, 2021 Nov 9
17. Ali K, Berman G, Zhou H, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*, 2021 Aug
18. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*, 2021 May 20; 384 (20): 1885-1898
19. Livingston EH, Malani PN, Creech CB. The Johnson & Johnson Vaccine for COVID-19. *JAMA*, 2021 Apr 20; 325 (15): 1575
20. Heidecker B, Dagan N, Balicer R, et al. Myocarditis following COVID-19 vaccine: incidence, presentation, diagnosis, pathophysiology, therapy, and outcomes put into perspective. A clinical consensus document supported by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*, 2022 Nov; 24 (11): 2000-2018
21. Chua GT, Kwan MYW, Chui CSL, et al. Epidemiology of Acute Myocarditis/Pericarditis in Hong Kong Adolescents Following Comirnaty Vaccination. *Clin Infect Dis*. 2022 Sep 10; 75 (4): 673-681
22. Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of Myocarditis from COVID-19 Infection in People Under Age 20: A Population-Based Analysis. *medRxiv [Preprint]*, 2022 Mar 21
23. Howard J, Huang A, Li Z, et al. An evidence review of face masks against COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021 Jan 26; 118
24. Marczyńska M, Pokorska-Śpiewak M, Jackowska T. Zalecenia umożliwiające funkcjonowanie placówek oświaty w okresie epidemii COVID-19. *Przegląd Pediatryczny*, 2020; Vol 49, no. 3, 1-9
25. Tabatabaeizadeh SA. Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*, 2021 Jan 2; 26 (1): 1.
26. <https://scy-chicago.org/news/dont-forget-to-wear-a-mask-keep-social-distance-and-wash-your-hands/> (dostęp: 04.08.2023)
27. Choi W, Shim E. Optimal strategies for social distancing and testing to control COVID-19. *J Theor Biol*, 2021 Mar 7; 512: 110568
28. Courtemanche C, Garuccio J, Le A, et al. Strong Social Distancing Measures In The United States Reduced The COVID-19 Growth Rate. *Health Aff (Millwood)*, 2020 Jul; 39 (7): 1237-1246
29. Hillier MD. Using effective hand hygiene practice to prevent and control infection. *Nurs Stand*, 2020 Apr 29; 35 (5): 45-50
30. <https://dziennikustaw.gov.pl/D2023000003801.pdf> (dostęp: 20.03.2023)
31. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, et al. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online*, 2020 Sep; 41 (3): 483-499
32. Gharpure R, Hunter CM, Schnall AH, et al. Knowledge and Practices Regarding Safe Household Cleaning and Disinfection for COVID-19 Prevention - United States, May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020 Jun 12; 69 (23): 705-709
33. Hadi H, Triastanti RK, Anggraeni D, et al. The role of the school food environment in improving the healthiness of school canteens and the readiness to reopen post COVID-19 pandemic: A study conducted in Indonesia. *J Public Health Res*, 2021 Sep 8



PENICYLINA DLA POWSTANIA WARSZAWSKIEGO

Penicillin for the Warsaw Uprising



Aleksander Rutkiewicz

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Śląski w Cieszynie, Polska

Streszczenie:

Wprowadzenie i cel

Penicylina była pierwszym antybiotykiem, który znalazł się w asortymencie medycyny. Prace nad jej wyizolowaniem, otrzymaniem w trwałej postaci, wdrożeniem do produkcji oraz wprowadzeniem do lecznictwa, które prowadzone były w Oksfordzie przez zespół kierowany przez Howarda Floreya, zbiegły się w czasie z wybuchem II wojny światowej. W większej ilości lek ten trafił na front w pierwszej połowie 1944 r. Otrzymał go również walczący we Włoszech II Korpus Polski. W dotychczasowej literaturze istniały przesłanki wskazujące, że po wybuchu powstania warszawskiego penicylina została przerzucona do walczącego miasta. Podstawowym celem pracy była odpowiedź na pytanie, czy antybiotyki rzeczywiście poleciały do stolicy Polski na pokładach alianckich samolotów.

Materiał i metody

Autor przeprowadził kwerendy w londyńskich archiwach: Studium Polski Podziemnej oraz Instytucie Polskim i Muzeum im. gen. Sikorskiego.

Wyniki

Depesza szyfrowana nadana z Włoch do dowódcy Armii Krajowej gen. Tadeusza Komorowskiego zawierała informację, że w paczce znajdującej się na pokładzie jednego z samolotów należących do polskiej 1586. Eskadry Specjalnego Przeznaczenia, lecącego do Warszawy w nocy z 10 na 11 września 1944 r., znajduje się penicylina dla najciężiej rannych. W kolejnym z dokumentów zawierającym listę materiału sanitarnego wysłanego do Warszawy pomiędzy 1 sierpnia a 15 września 1944 r. wymieniono 4,5 mln jednostek oksfordzkich soli sodowej i 191 tys. jednostek oksfordzkich soli wapniowej penicyliny. Dokument zawiera adnotację, że antybiotyk był darem II Korpusu Polskiego, a fakt jego przekazania powstańcom powinien pozostać w tajemnicy przed Brytyjczykami.

Wnioski

Przeprowadzona kwerenda pozwoliła potwierdzić, że w zasobnikach lecących do Warszawy znalazła się penicylina. Niestety wciąż brakuje przekonujących dowodów na użycie antybiotyku podczas powstania. W obliczu tragedii, która spotkała ludność miasta, ilość wysłanego leku była symboliczna i nawet gdyby cały deklarowany zapas doleciał, starczyłby on jedynie dla garstki rannych.

Abstract:

Introduction and aim

Penicillin was the first antibiotic introduced into a medicine. The process on its isolation, obtaining in a stable form, implementation into production and introduction into medicine, which were carried out in Oxford by Howard Florey's team, coincided with the outbreak of World War II. In the first half of 1944, the drug was sent to the front hospitals in larger quantities. It was also received by the 2nd Polish Corps fighting in Italy. In the existing literature, there were indications that after the outbreak of the Warsaw Uprising, penicillin was transferred to the fighting city. The main objective of the article was to answer the question whether antibiotics actually flew to the Polish capital on board Allied planes.

Material and methods

The author conducted a query in the London archives: The Polish Underground Movement (1939-1945) Study Trust and The Polish Institute and Sikorski Museum.

Results

An secret message sent from Italy to the a commander of the Home Army – General Tadesz Komorowski, contained an information that Penicillin is in a package onboard Liberator plane of Polish 1586th Special Duty Flight flying to Warsaw at night 10/11 September 1944. In another document containing a list of medical material sent to Warsaw between 1st August and 15th September 1944, 4.5 million units of sodium salt and 191,000 units of calcium salt of

penicillin were listed. The document contains an annotation that the antibiotic was a gift of the 2nd Polish Corps, and the fact of its transfer to the insurgents should remain secret from the British authorities.

Conclusions

The collected archival material allows to confirm that penicillin was among the drugs and medical material transferred to Warsaw. However, it has not been found at this stage of research whether penicillin reached Warsaw and has been used to treat wounded insurgents or civilians. In the face of the tragedy that befell the city's population, the amount of medicine sent was symbolic, and even if the entire declared supply arrived, it would only be enough for a handful of wounded.

Słowa kluczowe: penicylina, antybiotyki, powstanie warszawskie 1944, rzuty, historia medycyny.

Keywords: penicillin, antibiotics, Warsaw Uprising 1944, air drops, history of medicine.

DOI 10.53301/lw/161539

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.01.2023

Zaakceptowano do druku: 22.02.2023

Autor do korespondencji:

Aleksander Rutkiewicz
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital
Śląski w Cieszyń, ul. Bielska 4, 43-400 Cieszyń
e-mail: olorut@o2.pl

Wstęp

Odkrycie, wyizolowanie, wdrożenie do masowej produkcji oraz wprowadzenie do leczenia pierwszego antybiotyku, jakim była penicylina, powszechnie uważane jest za jedno z najbardziej doniosłych osiągnięć XX-wiecznej medycyny.

Penicylina znalazła się w asortymencie medycyny w trakcie II wojny światowej. W pierwszej połowie 1944 r. alianci zachodni toczyli ciężkie walki we Włoszech. To właśnie wtedy w szpitalach wojennych¹ na Półwyspie Apenińskim regularnie zaczęto stosować ten „cudowny” lek. Początkowo ściśle reglamentowana, przeznaczona była jedynie dla najciężej rannych. Bardzo szybko, bo w ciągu kilku miesięcy, produkcja leku stała się na tyle duża, że wskazaniu do jego stosowania znacznie poszerzono, m.in. o choroby niechirurgiczne, w tym zapalenie płuc, a także wybrane choroby weneryczne. W dalszym ciągu penicylina pozostawała jednak lekiem cennym, a jej rozchód podlegał kontroli.

Gdy 1 sierpnia 1944 r. w Warszawie wybuchło powstanie, służba zdrowia nie była przygotowana do długotrwałej pracy w warunkach izolacji. Zgromadzone w okresie poprzedzającym wybuch powstania zapasy szybko topniały, a możliwości pozyskania zaopatrzenia w stołecznych aptekach i składach w żaden sposób nie wyczerpywały gigantycznych potrzeb. Wobec gwałtownie rosnącej liczby rannych, powstańcy sanitariat bardzo liczył na zaopatrzenie powietrzne (Ryc. 1).

Pierwsze alianckie loty zaopatrzeniowe do walczącej Warszawy zostały wykonane w nocy z 4 na 5 sierpnia. Samoloty Polskich Sił Powietrznych, Królewskich Sił Powietrznych (ang. *Royal Air Force* – RAF) oraz Południowoafrykańskich Sił Powietrznych (ang. *South African Air For-*

ce – SAAF) latały do stolicy wielokrotnie. Tą drogą w ręce powstańców trafiła broń, amunicja, żywność, a także pewien zapas leków, środków opatrunkowych oraz instrumentarium chirurgicznego. We wrześniu nad miastem pojawiała się z kolei duża formacja maszyn amerykańskich, które podczas dziennego rzutu usiłowały dostarczyć powstańcom zaopatrzenie.

Kierujący jednym z powstańczych szpitali Stanisław Bayer, w opracowaniu pt. „Służba zdrowia Warszawy w walce z okupantem 1939-1945” zawarł informację, że do walczącej stolicy trafiła również penicylina. „Jako fakt historyczny odnotować trzeba, że lekarze powstania byli pierwszymi w Polsce, którzy otrzymali do rąk penicylinę i suchą plazmę. Były to minimalne zresztą ilości, pochodzące z dziennego amerykańskiego rzutu i nie mogły w żaden sposób wpłynąć na warunki leczenia” – pisał [1]. Relacja Stanisława Bayera, choć lakoniczna i jak się okazuje nieprecyzyjna, przez lata była jedynym powszechnie dostępnym świadectwem wskazującym na przerzut penicyliny do Warszawy. W późniejszych latach powoływali się na nią inni uczestnicy powstania, a także historycy [2-4]. Temat stosowania antybiotyku podczas warszawskiego zrywu pojawił się również we wspomnieniach pojedynczych powstańców, których relacje dostępne są w Archiwum Historii Mówionej, prowadzonym przez Muzeum Powstania Warszawskiego. Krystyna Bernat, która jako cywil pomagała w szpitalu polowym na ul. Chmielnej 34 zorganizowanym w Klinice Położniczej Webera, zapamiętała: „Włączyłam się [do pomocy – aut.] i chodziłam [do szpitala – aut.]. Przychodziłam na noc do domu, bo mamusia przez ten czas zbierała wodę, gotowała z sokami, bo ludzie już mieli w sierpniu soki. Bańki od mleka miałam pełne zupy i to wszystko nosiłam do szpitala. Jak trzeba było, to siostra polowa – tak się nazywała wtedy, teraz chyba nazywa się oddziałowa – kierowała mną. Tęczę trzymałam, chorych obmywałam. Ran oczywiście nie, bo przecież trzeba było mieć jakieś [przeszkolenie]. Ale było ciężko. Póki Weber miał zastrzyki z penicyliny i leki, to jeszcze, a później to już było strasznie ciężko. Operacje robili bez znieczulenia, bo już nie było możliwości. Było bardzo ciężko...” [5]. Z kolei poparzony podczas walk Tadeusz Ejmont tak zapamiętał pomoc

1 Termin „szpital wojenny” został tu użyty w jego popularnym znaczeniu równoważnym z terminem „szpital wojskowy”. Podkreślenia wymaga fakt, że w strukturze brytyjskiej, wojskowej służby zdrowia funkcjonowały General Hospitals, co w polskiej terminologii wojskowej tłumaczono jako szpitale wojenne.

Rycina 1. Ranni na korytarzu improwizowanego szpitala.



Olbrzymia liczba rannych przerastała możliwości powstańczej służby zdrowia. W obliczu kryzysu sanitarnego medycy bardzo liczyli na rzuty powietrzne. Fotografia przedstawia rannych leżących na korytarzu improwizowanego szpitala zorganizowanego w budynku Powszechnego Banku Związkowego przy ul. Zgoda 11. Zdjęcie wykonał Marian Grabski ps. „Wyrwa”. Źródło: Na licencji Muzeum Powstania Warszawskiego, sygn. MPW-IN/1769.

udzieloną mu na punkcie opatrunkowym: „Jeszcze dobiegłem na Poznańską 11. Tam był na parterze w mieszkaniu dentystki punkt opatrunkowy i przynosili tych ze szpitala z Marszałkowskiej, gdzie się paliło... Ja tam dobiegłem i w pokoju dentystycznym sobie usiadłem... i siadły do mnie dwie siostry. Jedna była starsza, siostra Felicja, a druga młodsza. I zaczęły mi obrabiać ręce. To znaczy się, wymywać skórę... paznokcie trochę... zaczęły mi tam obrabiać, ale dały mi zastrzyk morfiny chyba. Chyba dostałem jakiś antybiotyk, a morfinę... Z twarzy mi zdjęli skórę, wszystko było od razu. Upudrowali to jakimś dermatolem czy czymś żółtym” [6]. W powstańczym szpitalu znalazł się również Kazimierz Piechotka, który wspominał po latach: „Miałem wysoką temperaturę, ale miałem całe ręce i nogi, więc nie bardzo byłem pacjentem chirurgicznym, wobec tego położyli mnie w ciemnym kącie, dawali jedną pastylkę Cibazolu, czy jakiegoś antybiotyku dziennie. Właściwie nic się specjalnie nie działo” [7]. Należy zadać pytanie o wiarygodność powyższych relacji. Stanisław Bayer, który spośród przytaczanych wyżej świadków jako jedyny był lekarzem, nie sprecyzował, skąd powziął wiedzę na temat stosowania penicyliny podczas powstania warszawskiego, nie określił również, czy obojście miał możliwość użycia antybiotyku podczas walk. Reszta świadków, nie mając fachowej wiedzy, mogła mylić antybiotyk, którym była penicylina, z innymi środkami przeciwbakteryjnymi tj. sulfonamidami. A to

one były podstawą leczenia farmakologicznego zakażeń bakteryjnych w tamtym okresie. I to właśnie lek z grupy sulfonamidów najpewniej otrzymał Kazimierz Piechotka, który wyraźnie wskazywał, że otrzymał tabletkę (penicylinę podawano w iniekcjach lub stosowano miejscowo, zaś Cibazol, czyli sulfatiazol przeznaczony był do podawania doustnego).

Dowodów na stosowanie penicyliny podczas powstania warszawskiego w postaci bardziej wiarygodnych relacji, raportów lekarskich lub innych dokumentów nie odnalazła Anna Marek – historyczka medycyny zajmująca się powstańczą służbą zdrowia. Swe wątpliwości zawarła w monografii pt. „Leczenie ran wojennych w powstaniu warszawskim 1 sierpnia-2 października 1944” [4]. Kwerendy Anny Marek, choć rozległe, objęły przede wszystkim krajowe archiwa, zaś w bibliografii powyższej książki znalazły się jedynie dwa zespoły archiwalne z londyńskiego Studium Polski Podziemnej. Z kolei Sławomir Łotysz w monografii poświęconej powojennemu programowi produkcji penicyliny w krajach „demoludów” – Polsce, Czechosłowacji i Jugosławii, temat przerzutu penicyliny do powstańczej Warszawy jedynie wzmiankuje, przytaczając jeden z dokumentów pochodzący z zagranicznego archiwum [3]. Obaj wspomniani naukowcy, powołując się na Stanisława Bayera, nie podjęli się weryfikacji jego słów. Dokument wskazujący, że na pokładzie jednego

Fot. 2. Zabieg usunięcia ciała obcego u rannego powstańca.



Zakażenia przyranne, w tym powodowane przez bakterie beztlenowe, stanowią istotny problem kliniczny chirurgii wojennej. W trakcie II wojny światowej podstawą leczenia ran bojowych było ich chirurgiczne opracowanie. Zasada ta nadal jest aktualna. W profilaktyce i terapii zakażeń przyrannych w latach 40. powszechnie stosowano sulfonamidy. W przypadku zgorzeli gazowej, jako leczenie uzupełniające, pacjentom podawano surowicę. Penicylina wprowadziła nową jakość w leczeniu zakażeń ran. Jej stosowanie wiązało się ze znacznie mniejszą ilością powikłań niż w przypadku sulfonamidów, a przede wszystkim była ona bardziej skuteczna w zwalczaniu infekcji. W 1944 r. penicylina była lekiem powszechnie dostępnym jedynie w alianckich szpitalach wojennych. Podczas powstania warszawskiego brakowało wszystkiego: dostępu do pomocy chirurgicznej, sulfonamidów i surowicy. Fotografia przedstawia zabieg usunięcia ciała obcego u rannego powstańca. Zdjęcie wykonano w gmachu Powszechnego Banku Związkowego przy ul. Zgoda 11, do którego ewakuowano Szpital Maltański. Jego autorem jest Marian Grabski ps. „Wyrwa”. Źródło: Na licencji Muzeum Powstania Warszawskiego, sygn. MPW-IN/1537.

z samolotów lecących do Warszawy znalazła się penicylina, cytuje w opracowaniu pt. „Lotnicze wsparcie Armii Krajowej” Kajetan Bieniecki [8]. Autor ten w żaden sposób nie skomentował faktu przerzutu antybiotyków do powstania warszawskiego, najpewniej nie dostrzegając w tym niczego nadzwyczajnego. W literaturze brakuje zatem publikacji, która temat przerzutu penicyliny do po-

wstańczej Warszawy analizowałaby bardziej szczegółowo i przedstawiałaby w szerszym kontekście.

Podstawowym celem pracy była odpowiedź na pytanie, czy i w jakich okolicznościach penicylina poleciała do powstańczej Warszawy. Odpowiedzi na tak zadane pytanie należało szukać w polskich archiwach na terenie Anglii: w Instytucie Polskim i Muzeum im. gen. Sikorskiego oraz Studium Polski Podziemnej. To w nich znajdują się m.in. listy materiałów sanitarnych, które w okresie powstania warszawskiego wysyłano do Polski. Prezentowany artykuł jest efektem badań przeprowadzonych w obu wskazanych instytucjach.

Celem pracy nie była analiza zawiłej sytuacji politycznej oraz szczegółów operacyjnych i technicznych akcji zaopatrzeniowej dla Warszawy. Pełne zrozumienie treści odnalezionych dokumentów wymaga jednak przedstawienia szerszego kontekstu: medycznego, politycznego i operacyjnego. Temu służą dwa pierwsze rozdziały artykułu.

Penicylina w II Korpusie Polskim

Choć w powszechnym przekazie odkrycie penicyliny było dziełem szkockiego badacza Aleksandra Fleminga, pracującego w londyńskim St. Mary's Hospital, penicylinę w postaci leku świat zawdzięcza oksfordzkiej grupie badaczy pod kierownictwem Howarda Floreya². Prace zespołu Floreya zbiegły się z wybuchem II wojny światowej. Naukowcy z Oksfordu opracowali metodę oczyszczania penicyliny oraz uzyskali jej stabilną formę w postaci soli. Początkowo na modelach zwierzęcych, a następnie na ludziach, potwierdzili brak toksyczności leku, a przede wszystkim udowodnili jego skuteczność w badaniach klinicznych i to przy podawaniu systemowym, a nie tylko miejscowym. Wprowadzili również jednostkę miary ilości antybiotyku (jednostka oksfordzka) oraz wstępnie określili jego budowę chemiczną [3, 9-10].

Penicylina okazała się lekiem hamującym rozwój wybranych bakterii, w tym: paciorkowców (bardzo duża skuteczność w stosunku do powodujących m.in. zakażenia tkanek miękkich *Streptococcus pyogenes*), gronkowców, beztlenowych *Clostridium* odpowiadających za rozwój zgorzeli gazowej i tężca, a także niektórych bakterii gram-ujemnych, również tych powodujących zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych bakterii z gatunku *Neisseria meningitidis* oraz powodujących rzeżączkę bakterii *Neisseria gonorrhoeae* [11]. Co istotne wykazywała też aktywność w stosunku do *Treponema pallidum*, czyli krętka błędnego wywołującego kiłę. Lek był znacznie skuteczniejszy od przeciwbakteryjnych chemioterapeutyków z grupy

2 O ile obserwacja Fleminga z 1928 r. nosi znamiona odkrycia, to wprowadzenie penicyliny do leczenia związane było z ustrukturyzowanymi i kompleksowymi badaniami prowadzonymi przez zespół naukowców z Uniwersytetu w Oksfordzie na przełomie lat 30. i 40. XX w. Znajdująca się w Oksfordzie tablica pamiątkowa ufundowana w 1953 r. przez *Albert and Mary Lasker Foundation* wymienia następujących naukowców pracujących nad penicyliną: E. P. Abraham, E. B. Chain, C. M. Fletcher, H. W. Florey, M. E. Florey, A. D. Gardner, N. G. Heathley, M. A. Jennings, J. Orr-Ewing, A. G. Sanders. Z kolei w 1945 r. przyznano Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny A. Flemingowi, H. Floreyowi i B. Chainowi.

sulfonamidów, a jego stosowanie wiązało się ze znacznie mniejszym ryzykiem powikłań.

Trwała II wojna światowa, a wyniki badań pozwalały mieć nadzieję, że penicylina rzeczywiście przyniesie rewolucję w medycynie i pozwoli uratować rzesze ludzi. Zdając sobie z tego sprawę Howard Florey nie zgodził się na opatentowanie penicyliny, co mogłoby ograniczyć możliwość jej produkcji w innych krajach [9]. Pierwsze większe badania kliniczne dotyczące leczenia powikłanych ran wojennych z wykorzystaniem antybiotyku przeprowadzono w 1943 r. w Afryce Północnej, a później podczas walk na Sycylii [3, 10].

Przed planowaną na maj 1944 r. kolejną próbą przełamania linii Gustawa, broniącej od południa dostępu do Rzymu, każdy korpus brytyjskiej 8. Armii miał otrzymać zapas leku. Wchodzący w jej skład II Korpus Polski, który przewidziany był do wykorzystania w maszywie Monte Cassino-San Angelo, dostał wówczas bardzo skromną jego ilość – jedynie 2 mln jednostek oksfordzkich [12]. Cały zapas penicyliny trafił do Polowej Pracowni Bakteriologiczno-Chemicznej, skąd dystrybuowana miała być do poszczególnych jednostek służby zdrowia. Wpiero dostać ją miały jednostki działające na bezpośrednim zapleczu frontu, tj. dwa szpitale ewakuacyjne korpusu oraz połowe czołówki chirurgiczne. Ilość leku, którymi dysponowali wówczas alianci, była wciąż niewielka, stąd i wskazania do jego stosowania musiały być bardzo restrykcyjne. W skrótowym piśmie pochodzącym prawdopodobnie z połowy maja 1944 r. informowano lekarzy polskiego korpusu, że „użycie penicyliny dozwolone jest jedynie w wypadkach ciężkich i więcej niż średnich. O użyciu penicyliny decyduje naczelnny chirurg jednostki” [12]. Ustalono wówczas priorytety terapeutyczne i zawężono wskazania do stosowania antybiotyku do następujących przypadków:

1. zapobiegania i leczenia zgorzeli gazowej,
2. ran głowy,
3. ran klatki piersiowej z uszkodzeniem narządów wewnętrznych,
4. złożonych złamań kości udowej.

Autor pisma – najprawdopodobniej szef służby zdrowia II Korpusu Polskiego płk lek. Marian Dietrich – podkreślał przy tym, że „przydziały penicyliny normalnymi drogami prawie jeszcze nie istnieją, wydawana ona jest obecnie dla celów badawczych [a służba zdrowia korpusu musi – aut.] pilnie w badaniach tych współpracować” [12]. Szerzej z informacjami na temat penicyliny lekarze mogli zapoznać się z dwóch biuletynów informacyjnych Polowej Pracowni Bakteriologiczno-Chemicznej przygotowanych przez jej kierownika ppłk. doc. dr. Władysława Dybowskiego, datowanych na 21 i 25 maja 1944 r. [13-14].

Opracowana przez naukowców z Oksfordu metoda produkcji antybiotyku była czasochłonna i mało efektywna, a początkowo jego ilość dostarczana do wysuniętych jednostek służby zdrowia we Włoszech była ograniczona. Lek był nowością, a przypadki jego wykorzystania podlegały raportowaniu i analizie. Wraz ze wzrostem ilości penicyliny dostarczanej na front, wskazania do jej stosowania stopniowo rozszerzano [10]. Lawinowe zwiększenie produkcji związane było z wprowadzeniem przez Amerykanów technologii głębokiej fermentacji w specjalnie

skonstruowanych do tego celu zbiornikach i podjęcie produkcji przez kilka dużych koncernów farmaceutycznych. Do czasu lądowania we Francji w czerwcu 1944 r. alianci zgromadzili pokażne zapasy penicyliny [3]. Należy podkreślić jednak, że antybiotyk wciąż uchodził za lek cenny [10].

1 sierpnia 1944 r., a więc w dniu wybuchu powstania warszawskiego, zostały wydane oficjalne zalecenia dotyczące stosowania penicyliny w warunkach wojennych [15]. Dyrektywy sygnowane przez konsultanta chirurgii alianckich sił we Włoszech – brygadiera Harolda C. Edwardsa, trafiły do szefostwa służby zdrowia II Korpusu Polskiego siedem dni później [16]. Warto przytoczyć najważniejsze postanowienia tego dokumentu w kontekście możliwości przerzutu antybiotyku do objętej powstaniem Warszawy. Jednostki służby zdrowia otrzymywały penicylinę w postaci rozpuszczalnych w wodzie soli: sodowej, która zasadniczo przeznaczona była do stosowania ogólnoustrojowego, oraz wapniowej, którą wykorzystywano w leczeniu miejscowym. Dostępna na froncie włoskim penicylina sodowa pochodziła zarówno ze źródeł brytyjskich, jak i amerykańskich. Dostawcy brytyjscy konfekcjonowali ją w tabletkach zawierających po 7 500 j. oksfordzkich, zaś producenci amerykańscy wypuszczali lek w ampułkach, z których każda zawierała 100 tys. j. oksfordzkich antybiotyku w postaci proszku. Po rozpuszczeniu w wodzie antybiotyk podawano w iniekcjach domięśniowych lub rzadziej we wlewach dożylnych. Z kolei penicylina wapniowa najczęściej występowała w postaci mieszanek z sulfatiazolem lub sulfanilamidem, jako zasypka do stosowania miejscowego bądź do sporządzania płynu do płukania jam ciała i ran. W dokumencie podkreślano, że fabryczna penicylina powinna być przechowywana w chłodnym miejscu, optymalnie w lodówce. Bezwzględne przechowywanie w lodówce wymagało natomiast lek w postaci gotowej do podania, tzn. już po rozpuszczeniu w wodzie. W przeciwnym razie po kilku godzinach antybiotyk tracił swą aktywność [15]. Instrukcja wyraźnie wskazywała, że w wysuniętych jednostkach służby zdrowia wskazania do antybiotykoterapii były wąskie. Ograniczano je do przypadków zgorzeli gazowej, masywnych ran, penetrujących ran stawów oraz złożonych złamań. W szpitalach, które działały z dala od pierwszej linii frontu, penicylinę można było i należało stosować w znacznie szerszym zakresie przypadków [15]. Dla przejrzystości zalecenia te zaprezentowano w tabeli. W kontekście poniższej pracy ważny jest jeszcze jeden punkt instrukcji. Otóż bryg. Edwards zobowiązywał jednostki służby zdrowia do raportowania przypadków leczonych systemowo penicyliną, a listy pacjentów, którzy otrzymali lek miały być przesyłane każdego miesiąca do „A” *Penicillin Control Team*, który działał przy brytyjskim 2. Szpitalu Wojennym [15].

Nocne loty

Do sierpnia 1944 r. w trakcie trzech okresów operacyjnych wykonano kilkaset lotów specjalnych do Polski³. Początkowo misje tego typu realizowały głównie polskie załogi ze składu 138. Dywizjonu RAF, a starty odbywały

3 Okres próbny – od lutego 1941 r. do kwietnia 1942 r.; sezon operacyjny „Intonacja” – od sierpnia 1942 r. do kwietnia 1943 r.; sezon operacyjny „Riposta” – od sierpnia 1943 r. do lipca 1944 r.

Tabela. Wskazania do stosowania penicyliny w chirurgii – zalecenia brytyjskie z sierpnia 1944 r.

	Leczenie systemowe (sól sodowa)	Leczenie miejscowe (sól wapniowa)	Leczenie miejscowe (sól sodowa)
Jednostki wysunięte	Zgorzel gazowa; Rozległe i mnogie rany w przypadku braku możliwości szybkiej ewakuacji pacjenta na tyły.	Penetrujące rany klatki piersiowej – doopłucnowo; Złamania otwarte, rany penetrujące stawów, rozległe rany mięśni, rany ręki – lek należało podać do rany dopiero po jej opracowaniu i zapewnieniu hemostazy oraz po unieruchomieniu złamania (stawu).	
Szpitala bazowe	Zgorzel gazowa; Rozległe i mnogie rany leczone z przyjęciem strategii odroczonego szycia rany (leczenie „na otwarto”). Dotyczyło to również przypadków amputacji wykonanych w jednostkach wysuniętych; Rozległe rany ręki; Definitywna amputacja kończyn z pozostawieniem drenu; Posocznica (oryg. septicaemia) spowodowana bakteriami ropotwórczymi. Antybiotyk należało podać przy podejrzeniu infekcji nie czekając na wynik posiewu; Postępujące infekcje bakteriami ropotwórczymi, w tym ropnie oraz ciężkie zakażenia tkanek ręki; Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.	Rany leczone z przyjęciem strategii szwu odroczonego za wyjątkiem przypadków zakwalifikowanych do antybiotykoterapii systemowej. Penicylinę należało podać do rany na drugim etapie leczenia tj. przed zamknięciem rany; Penetrujące rany klatki piersiowej – doopłucnowo; Rany stawów (w przypadku krwaka stawu penicylinę należało podać dostawowo po wcześniejszej punkcji i ewakuacji krwaka); Rany głowy – penicylinę należało podać do rany przed jej zamknięciem.	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – podawanie dokanałowe jako uzupełnienie leczenia systemowego; Ropne i gonokokowe infekcje gałki ocznej – podawanie do worka spojówkowego.

Opracowanie własne na podstawie: IPMS, Służba zdrowia, II Korpus Polski, sygn. A.XV.3/10, Allied Force Headquarters directive on the surgical use of penicillin, dokument z 1 sierpnia 1944 r.

się z lotnisk w Anglii. W listopadzie 1943 r. sformowano w pełni polską 1586. Eskadrę Specjalnego Przeznaczenia. Do kraju – oprócz ludzi – przetrucano broń, amunicję, materiały wybuchowe, radiostacje, pieniądze, materiały szkoleniowe, a także sprzęt medyczny, materiały opatrunkowe i leki. Misje obarczone były najwyższym ryzykiem. Już sama długość lotu była wyzwaniem, ponieważ trasa liczyła łącznie 3,5 tys. km i wiodła nad terenami okupowanymi przez Niemców. Załogi musiały zmierzyć się z obroną przeciwlotniczą, trudnościami nawigacyjnymi, wiatrem i oblodzeniem. Pora lotów nie była przypadkowa. Próba przedarcia się za dnia przez wrogie terytorium, podjęta przez pojedynczy, stosunkowo wolny i słabo uzbrojony bombowiec, niechybnie zakończyłaby się jego zestrzeleniem. Osłonę dawała więc noc. Ale noc musiała być odpowiednio długa, stąd operacje przerzutowe planowane były głównie w miesiącach od jesieni do wiosny [17-20].

Trasy lotów wiodące nad Niemcami lub Danią z biegiem czasu stawały się coraz bardziej niebezpieczne. Wraz ze zdobyciem przez aliantów Sycylii oraz południowych Włoch otworzyła się jednak możliwość wykonania lotów z baz położonych na południu Półwyspu Apenińskiego. Wobec zamknięcia tras północnych pod koniec 1943 r. polska eskadra została przebazowana na lotnisko Campo Casale w rejonie włoskiego Brindisi. Nowa trasa do Polski wiodła teraz nad Adriatykiem, Jugosławią, w rejonie Jeziora Balaton i nad Tatrami. Szacowany czas lotu wynosił 11-12 godzin. Z tego samego lotniska operował również brytyjski 148. Dywizjon Specjalnego Przeznaczenia,

który także realizował loty na terytorium przedwojennej Polski [17-20].

Za łączność z krajem, rekrutację i wyszkolenie żołnierzy przetrucanych do Polski oraz przygotowanie zaopatrzenia dla Armii Krajowej odpowiadał Oddział VI (Specjalny) Sztabu Naczelnego Wodza. Komórka ta ściśle współpracowała z jednostkami lotnictwa do zadań specjalnych oraz sekcją polską brytyjskiego Zarządu Operacji Specjalnych (ang. *Special Operations Executive* – SOE)⁴. Po przeniesieniu 1586. Eskadry Specjalnego Przeznaczenia do Włoch, Oddział VI zorganizował w Latiano Główną Bazę Przerzutową o kryptonimie „Jutrzenka”. To właśnie na niej spoczywało przygotowanie sprzętu lecącego do Polski. Za prowadzenie łączności radiowej z krajem odpowiadała z kolei centrala łączności o kryptonimie „Mewa” znajdująca się w Mesagne [18-20].

Wybuch powstania w Warszawie był zaskoczeniem dla załóg polskiej eskadry. Niemal od razu powzięto jednak decyzję o przygotowaniu lotów zaopatrzeniowych do stolicy. W kontrze do tego pomysłu stały władze brytyjskie, które słusznie twierdziły, że loty nie wpłyną na przebieg walk, a będą źródłem olbrzymich strat wśród załóg lotniczych. Należy zauważyć, że już wcześniej Brytyjczycy jasno dawali do zrozumienia, że w przypadku wybuchu zrywu w Warszawie, Polacy nie mogą liczyć na skuteczne

4 Była to brytyjska tajna agencja, odpowiadająca za prowadzenie działań nieregularnych na terenach okupowanych przez Niemców. Zajmowała się m.in. wywiadem, sabotażem oraz organizacją i szkoleniem oddziałów partyzanckich.

Rycina. 3. Załadunek zasobników i paczek na pokład samolotu Handley Page „Halifax” 148. Dywizjonu Specjalnego Przeznaczenia RAF na lotnisku Campo Casale.



Załogi dywizjonu realizowały loty zaopatrzeniowe dla podziemnych armii m.in. Polski, Jugosławii i Włoch, latały również do objętej powstaniem Warszawy. W zasobnikach leciała broń, amunicja, środki łączności, a także instrumentarium chirurgiczne, materiały opatrunkowe oraz leki. Źródło: Na licencji Imperial War Museum, sygn. CNA 3138.

zaopatrzenie z powietrza [18-19]. Wobec kategorycznego zakazu wykonywania lotów do stolicy Polski wydane przez władze brytyjskie, pierwszy lot zaopatrzeniowy odbył się w tajemnicy przed nimi. Wieczorem 4 sierpnia 1944 r. z Campo Cassale wystartowało 14 maszyn z oficjalnym zadaniem dokonania zrzutu poza obszarem Warszawy. Połowę z nich stanowiły maszyny polskiej eskadry, resztę samoloty brytyjskiego 148. Dywizjonu Specjalnego Przeznaczenia. Według wcześniej opracowanego planu i za zgodą załóg, trzy polskie samoloty zmieniły trasę lotu i dokonały zrzutu w rejonie Placu Kercelego, ul. Młynarskiej, Cmentarza Żydowskiego, Powązek oraz ulic Elbląskiej i Tatarskiej. Ogółem podczas misji stracono pięć maszyn, w tym cztery zestrzelone i jedną rozbitą podczas lądowania. Do bazy nie wróciły cztery załogi RAF. I choć, akurat te załogi nie leciały bezpośrednio do Warszawy, tak duże straty dobitnie pokazywały jak bardzo niebezpieczne stały się loty zaopatrzeniowe do Polski. Władze brytyjskie nie chciały dalszych misji zaopatrzeniowych. Tymczasem z Warszawy nadchodziły radiogramy z żądaniem broni, amunicji, leków. Ostatecznie Brytyjczycy ugięli się i zezwolili na oficjalny udział swoich załóg w lotach do Polski [18-20].

Alianckie samoloty pojawiały się nad Warszawą wielokrotnie. Były to nie tylko maszyny obu wymienionych już wcześniej jednostek specjalnego przeznaczenia, choć polska eskadra podjęta tutaj zrozumiała i największy wy-

silek. Nad stolicę Polski wyruszyły również samoloty 31. i 34. Dywizjonu Południowoafrykańskich Sił Powietrznych oraz 178. Dywizjonu Bombowego RAF. Wyprawy były ekstremalnie trudne. Choć wysyłano po kilka-kilka maszyn na raz, załogi nie leciały w formacji, a każda z nich samodzielnie musiała odnaleźć cel. Polegano na astronawigacji oraz technikach nawigacji zliczeniowej. Zagrożeniem były usterki techniczne, które zdarzały się nie tak rzadko, pogoda, w tym oblodzenie oraz gwałtowne sierpniowe burze rozwijające się w rejonie Karpat. Po drodze na samoloty czekały baterie artylerii przeciwlotniczej oraz nocne myśliwce. Załogi raportowały, że już po przekroczeniu Tatr na horyzoncie widać było funę rozciągającą się nad płonącym miastem. Nad samą Warszawą samoloty witał ogień działek przeciwlotniczych i broni ręcznej. Zdarzały się również ataki ze strony radzieckiej. Zrzutów dokonywano z różnych pułapów, niejednokrotnie niskiego lub bardzo niskiego [18-20].

Odstępstwem od tej metodyki zrzutów była amerykańska dzienna wyprawa o kryptonimie „Frantic VII”, która odbyła się 18 września 1944 r. Z baz w południowo-wschodniej Anglii wystartowało wówczas przeszło 100 ciężkich bombowców strategicznych Boeing B-17 „Flying Fortress” z 8. Armii Powietrznej, które lecąc w zwartych formacjach tzw. *combat boxach*, obrało kurs na stolicę Polski. Eskortę stanowiło silne ugrupowanie samolotów myśliwskich [18-19]. Zrzutu blisko 1300 zasobników do-

konano z wysokości 5 tys. metrów. Mimo euforycznego wręcz odbioru akcji przez powstańców, efektywność zrzutu była niewielka, a w ich ręce trafiło tylko około 20% zasobników [21]. Formacja amerykańskich bombowców nie wróciła do swoich baz i zgodnie z planem lądowała na radzieckich lotniskach na zachodniej Ukrainie.

Straty wśród załóg były olbrzymie i nawet w 1586. Eskadrze Specjalnego Przeznaczenia początkowy entuzjazm wyraźnie osłabł, zamieniając się w poczucie bezradności i zniechęcenia. W przygotowanym już po wojnie opracowaniu, poświęconym polskiemu lotnictwu do zadań specjalnych, pisano: „Loty nad Warszawę nie wzbudzały entuzjazmu w załogach, bo powodowały dużo strat, a nie dawały widoków udzielenia realnej pomocy. Po kilku próbach, wobec negatywnego ustosunkowania się Rosji, każdy zdawał sobie sprawę, że z punktu widzenia lotniczego sytuacja jest beznadziejna. Mówiono na ogół bardzo mało na ten temat. Nikt nie chciał być źle zrozumianym. Loty traktowano jako rozkaz – obowiązek. Pisanie testamentu po wyznaczeniu do lotu było powszechnym zjawiskiem” [22]. Mimo takich nastrojów alianckie załogi w tej bezprecedensowej akcji wykazały się olbrzymią odwagą i profesjonalizmem. Personel latający doskonale zdawał sobie sprawę z ryzyka, mimo to sumiennie realizował postawione przed nim zadania. Podczas misji zaopatrzeniowych nad Warszawę i jej okolice zginęło łącznie 147 lotników, w tym 59 służących w Polskich Siłach Powietrznych, 39 w RAF, 37 w SAAF i 12 w Siłach Powietrznych Armii Stanów Zjednoczonych [19].

„W białej paczce penicylina”

Zachowało się wiele oryginalnych depesz szyfrowanych, które podczas powstania wysłano pomiędzy Warszawą a Mesagne. Dokumenty zgromadzone w obu londyńskich archiwach dają dziś specyficzny, bo zamknięty w kilkudziesięciu telegramach, obraz tragedii polskiej stolicy. Z depesz z dnia 29 sierpnia 1944 r. nadanej przez dowódcę Armii Krajowej możemy na przykład dowiedzieć się, jakie były największe potrzeby w zakresie lekarstw i materiałów sanitarnych. Na liście znalazły się m.in.: surowica przeciwężcowa, morfina, pantopon, sulfonamidy, heksobarbital, witamina C, zestawy do transfuzji, nici katgutowe, opatrunki osobiste oraz mleko skondensowane dla niemowląt [23].

I to właśnie pomiędzy depeszami szyfrowanymi natrafiamy na pierwszy ślad penicyliny. 10 września 1944 r. radiostacja „Mewa” nadała następujący komunikat: „Roch do Lawiny. Dziś na miasto 20 samolotów z dużej wysokości i 1 z normalnej. Cele Śródmieście i Mokotów, zapas Żoliborz. W dwóch naszych Lila kierow na Śródmieście w białych zasobnikach rmk z paskami fosforowymi po dwieście pięćdziesiąt tys. rmk. Jeden z niskiego, drugi z wysokiego pułapu. W Lila z niskiego pułapu w białej paczce penicilina do natychmiastowego użycia dla ciężko rannych. Zawartość zrzutu zgodnie z waszym życzeniem. Kampinos wykluczylem” [24]. Rzeczywiście, 10 września 1944 r. z baz znajdujących się na południu Włoch wyruszyło do Polski 20 maszyn. Z Campo Casale wystartowało pięć samolotów 1586. Eskadry Specjalnego Przeznaczenia, w tym trzy „Halifaxy” i dwa Consolidated B-24 „Liberatory”, a także cztery „Halifaxy” z brytyjskiego 148. Dywizjonu Specjalnego Przeznaczenia. Z bazy w Amen-

doli poleciały cztery „Liberatory” z brytyjskiego 178. Dywizjonu RAF, zaś z Celone siedem „Liberatorów” z 31. i 34. Dywizjonu SAAF [18, 20].

A więc penicylina poleciała do Warszawy na pokładzie jednego z polskich „Liberatorów”, bo tak powyższą depeszę należy odczytywać. Niestety, z misji tej nie wróciło pięć maszyn, w tym trzy polskie. Wśród zestrzelonych samolotów był „Liberator” o numerze EW278 i literze kodowej „U”. W drodze do Warszawy padł on ofiarą niemieckiego nocnego myśliwca nad Jugosławią. Drugi z polskich „Liberatorów” także nie doleciał do stolicy. Jego załoga nie rozpoznawszy sygnałów na ziemi dokonała zrzutu na Puszczą Kampinoską [8, 25].

Wieczorem 11 września z Włoch wysłano depeszę: „Roch do Lawiny. Wczoraj startowało 20. Wykonał jeden na Śródmieście na sygnał Henryk i dwa na Mokotów. Dwa zrzuciły na Śródmieście nie widząc sygnałów, dwa zrzuciły na miasto przez chmury. Wszystkie angielskie. Zawartość – na Mokotów po 6 zasobników, inne po 12. Wszystkie meldują duże zachmurzenie, względnie dobrą widoczność sygnałów Mokotów, bardzo słabą w Śródmieściu. Dwa nie znalazły sygnałów w mieście, zrzuciły na Kampinos – jeden angielski i jeden polski – z dużej wysokości. Lila z małej wysokości zaginął. Zawartość obydwu jak 548. Poza tym nie wróciły jeszcze dwa polskie i dwa angielskie. Na dziś loty odwołane – zły met. Podajcie co odebraliście i co wiecie o zaginionych” [26].

Wśród szyfrogramów kwitujących odbiór zrzuconego zaopatrzenia nie ma nic na temat antybiotyków. Jeśli penicylina rzeczywiście była tylko na pokładzie jednego z polskich „Liberatorów”, to do Warszawy tej nocy nie doleciała.

Zrzut wykonany nocą z 10 na 11 września 1944 r. był jednym z ostatnich, które wykonały samoloty startujące z Włoch. Ostatnim był pojedynczy „Liberator” z 1586. Eskadry Specjalnego Przeznaczenia, który pojawił się nad Warszawą w nocy z 13 na 14 września. Później był już tylko masowy dzienny zrzut wykonany przez Amerykanów 18 września [20].

W tajemnicy

Udało się odnaleźć jeszcze jeden dokument świadczący o tym, że penicylinę rzeczywiście przetrzucano do Warszawy. To spis materiału sanitarnego, który został wysłany do stolicy pomiędzy 1 sierpnia a 15 września 1944 r. Lista jest długa. Samolotami poleciało m.in.: siedem dużych wiklinowych koszy ze standaryzowanymi zestawami medycznymi (po jednym *Field Surgical Pannier No 1* i *Field Surgical Pannier No 2* oraz pięć *Regimental Medical Pannier*), 11 zestawów chirurgicznych, 14 tys. opatrunków osobistych, 11458 bandaży, zapas gazy, waty, plastrów i gipsu, 9196 ampułek morfiny, 7784 ampułek omnoponu, 2650 ampułek tiopentalu, kilkadziesiąt tysięcy tabletek sulfonamidów, 608 butelek surowicy przeciwężcowej, 2004 butelki surowicy przeciwzgorzelinowej, ponad 100 tys. tabletek witamin, 109 pudełek ze środkiem odkażającym wodę oraz dziewięć amerykańskich zestawów osocza suszonego. Ostatnim punktem tego spisu jest penicylina. Według dokumentu do Warszawy wysłano 4,5 mln jed-

Rycina 4. Lotnicy polskiej 1586. Eskadry Specjalnego Przeznaczenia sfotografowani w bazie Campo Casale na tle samolotu Consolidated B-24 Liberator.



Na pokładzie jednego z polskich Liberatorów w nocy z 10 na 11 września 1944 r. do Warszawy poleciała penicylina. Źródło: zbiory prywatne dzięki uprzejmości Tomasza Hodyry.

nostek oksfordzkich penicyliny sodowej oraz mieszanke soli wapniowej penicyliny z sulfatiazolem zawierającą łącznie 191 tys. jednostek oksfordzkich. Na końcu widnieje adnotacja: „Ta ostatnia pozycja stanowi dar II Korpusu i nie powinna być ujawniona władzom brytyjskim” [27].

Biorąc pod uwagę opisane wcześniej realia, w tym ograniczoną dostępność penicyliny na froncie, a także konieczność raportowania jej użycia do *Penicillin Control Team*, decyzja o utrzymaniu w tajemnicy przed Brytyjczykami faktu przekazania antybiotyku z wojskowych zapasów staje się jak najbardziej zrozumiała. Przecież jeszcze niedawno, bo na początku sierpnia 1944 r., ppłk. doc. Władysław Dybowski ganił lekarzy II Korpusu Polskiego: „Rozrzutność w stosowaniu leków dotyczy nawet tak cennej penicyliny, której ilość jeszcze ciągle jest bardzo ograniczona. Już po moim apelu o oszczędności zużyła jedna z jednostek służby zdrowia od 3/7 do 10/7 [lipca – aut.] po 3,900,000 lub 3,300,000 jednostek. Podawano śródmięśniowo w pojedynczych dawkach nawet 50,000 jednostek [...] stosowano penicylinę w wypadkach nieprzewidzianych rozkazami, nie wzywając zupełnie porady kierownika pracowni dla zbadania, czy w danym wypadku chodzi w ogóle o zakażenie przez drobnoustroje wrażliwe na penicylinę. (...) polecam tempo zużywania penicyliny, zwłaszcza sodowej, zniżyć co najmniej o połowę. Posiadana i otrzymywana penicylina przez jednostki polskie przeznaczona jest wyłącznie dla Polaków, w razie konieczności użycia Pn dla innych rannych chwilowo

przebywających na leczeniu w polskich jednostkach, musi to być zaznaczone w zażądaniu Pn od jednostki wydającej Pn. (...) Obecnie wydawana penicylina sodowa (a także wapniowa, choć ta jest trochę mniej wrażliwa na ciepło) w ampułkach musi być przechowywana w temperaturze nie wyższej niż +5 st. Cel. (...) Sprawozdawczość mocno szwankuje (...) Zaznaczam, że sprawozdanie jest równocześnie wyliczeniem się z otrzymanej penicyliny i winno zawierać całą ilość zużytej penicyliny, a nie tylko jej część. Dokładne sprawozdania będą miały duże znaczenie; dalsze zaopatrzenie będzie zależało od stwierdzenia, że lek ten jest właściwie używany i nie jest marnowany” [28]. Potrzeba wsparcia walczących rodaków, wyjątkowość warszawskiego zrywu i atmosfera panująca wśród oddziałów Polskich Sił Zbrojnych na Zachodzie pozwala zrozumieć motywację, dla której złamano obowiązujące zasady. Nie udało się jednak ustalić, czy przekazanie antybiotyku do Głównej Bazy Przerzutowej nastąpiło za zgodą szefostwa służby zdrowia II Korpusu Polskiego. Wokół lotów zaopatrzeniowych do Warszawy narodziło tyle kontrowersji i sporów, że kolejny, tym razem dotyczący penicyliny, z pewnością był niewskazany. Wysłanie jej daleko poza rejon operowania 8. Armii Brytyjskiej, a II Korpus Polski wchodził w jej skład i podlegał jej bezpośredniemu dowództwu operacyjnemu, mogło być przecież interpretowane jako roztrwonienie cennego leku.

W kontekście wysłania penicyliny do Polski pojawiają się dwa pytania. Pierwsze z nich ma charakter fundamentalny: czy lek dotarł do powstańców? Na obecnym etapie

badań nie dysponujemy ani dokumentami, ani wiarygodnymi relacjami, które mogłyby to potwierdzić – pytanie to pozostaje zatem otwarte. Drugie z pytań dotyczy tego, ile penicyliny realnie wysłano, przy czym chodzi o ilość, której miarą nie są jednostki oksfordzkie, lecz liczba pacjentów, których można było przy jej pomocy leczyć. Aby odpowiedzieć na tak sformułowane pytanie znów należy sięgnąć po oficjalne zalecenia z 1944 r. Instrukcja pt. *The Use of Penicillin in Treating War Wounds* opracowana przez Komitet Badań Klinicznych nad Penicyliną (ang. *Penicillin Clinical Trials Committee*) i wydana w serii „*Medical Research Council War Memorandum*” wskazywała, że w leczeniu systemowym penicylinę sodową należało podawać domięśniowo w dawce 15 tys. jednostek oksfordzkich co trzy godziny [11]. Dobowa dawka wynosiła więc 120 tys. jednostek oksfordzkich. Minimalny czas terapii wynosił z kolei od trzech do pięciu dni. Jeden pacjent wymagał zatem od 360 tys. do 600 tys. jednostek antybiotyku na kurs terapii. Zakładając nawet, że całość z 4,5 mln jednostek oksfordzkich penicyliny, którą wysłano do Warszawy, trafiła w ręce powstańców, ilość ta starczyłaby raptem dla kilku-kilkunastu rannych.

„Frantic VII”

Wspomniany we wstępie Stanisław Bayer kieruje naszą uwagę w stronę Amerykanów i operacji „Frantic VII”. „Łatające Fortece” zgodnie z planem miały wziąć na pokład łącznie 1320 zasobników, z czego jedynie 12 zawierało materiał sanitarny. Nie udało się ustalić, co dokładnie się w nich znalazło – z dokumentów wynika, że listy przesłanych środków medycznych umieszczono wewnątrz każdego z zasobników [29-30]. Wiemy jednak, że amerykańska wyprawa nie dostarczyła powstańczej służbie zdrowia antybiotyków.

Jeszcze zanim wystartowała operacja „Frantic VII”, przystąpiono do organizacji drugiej dziennej wyprawy. 16 września Oddział VI Sztabu Naczelnego Wodza zorganizował konferencję ustaleniom poświęconą tej sprawie. Zdecydowano wówczas, że środki lecznicze i żywność, które miałyby lecieć w kolejnej transzy, będą przeznaczone dla ludności cywilnej [31]. 23 września Szef Oddziału Specjalnego Sztabu Naczelnego Wodza ppłk Marian Utnik skierował pismo do Szefa Służby Zdrowia Ministerstwa Obrony Narodowej, w którym poruszał kwestię materiałów sanitarnych i leków. To właśnie z tego dokumentu dowiadujemy się, że 18 września penicylina nie poleciała do Warszawy. Ppłk Utnik pisał: „*Dla uniknięcia większych błędów zażądałem dostarczenia ściśle takich samych ilości i rodzaju sprzętu jaki został wysłany w pierwszych 60 zasobnikach, z dodaniem penicyliny i szczepionki przeciw cholerycznej i przeciw czerwonkowej, które nie mogły być wówczas dostarczone*” [32]. A więc penicylina oficjalnie dopiero miała polecieć do Warszawy. Do drugiej wyprawy nigdy jednak nie doszło.

Podsumowanie

Operacja lotniczego zapatrywania powstańczej Warszawy nosiła znamiona improwizacji, zaś loty miały ekstremalnie poziom trudności i wiązały się z nieakceptowalnie dużymi stratami w stosunku do efektów, które przynosiły.

Maszyny startujące z południowych Włoch i Anglii w okresie od 5 sierpnia do 18 września 1944 r. przetrwały do polskiej stolicy broń, amunicję, mundury, leki i środki opatrunkowe. Przeprowadzona kwerenda pozwoliła potwierdzić, że w zasobnikach lecących do Warszawy znalazła się również penicylina. Niestety wciąż brakuje przekonujących dowodów na użycie antybiotyku podczas powstania. W obliczu tragedii, która spotkała ludność miasta, ilość wysłanego leku była co najwyżej symboliczna i nawet gdyby cały deklarowany zapas doleciał, starczyłby on jedynie dla garstki rannych.

Podziękowania

Dziękuję prof. Annie Marek za uwagi oraz wymianę ciekawej korespondencji. Za życzliwość, cenne uwagi i pomoc w dotarciu do archiwalnego materiału fotograficznego dziękuję Piotrowi Hodyrze oraz Janowi Ambroziakowi.

Piśmiennictwo

1. S. Bayer. Służba zdrowia Warszawy w walce z okupantem 1939-19Warszawa, Wydawnictwo Ministerstwa Obrony Narodowej, 1985
2. A. Danysz. Służba sanitarna w Powstaniu Warszawskim. Roczn TNW, 2004; 67: 53-60
3. S. Łotysz. Fabryka z Darów. Penicylina za żelazną kurtyną 1945-19Warszawa, Oficyna Wydawnicza ASPRA-JR, 2020
4. A. Marek. Leczenie ran wojennych w powstaniu warszawskim 1 sierpnia-2 października 19Warszawa, Wydawnictwo Bellona, 2014
5. Relacja K. Bernata. Archiwum Historii Mówionej Muzeum Powstania Warszawskiego (dalej: AHM MPW): www.1944.pl/archiwum-historii-mowionej/krystyna-bernat,1335.html; (dostęp z 27.12.2022)
6. Relacja T. Ejmonta. AHM MPW: www.1944.pl/archiwum-historii-mowionej/tadeusz-ejmont,340.html, (dostęp z 27.12.2022)
7. Relacja K. Piechotki. AHM MPW: www.1944.pl/archiwum-historii-mowionej/kazimierz-maciej-piechotka,558.html dostęp: 27.12.2022
8. K. Bieniecki. Lotnicze wsparcie Armii Krajowej. Krajków, Wydawnictwo Arcana, 1994
9. E. Sidebottom. Odkrycie penicyliny. In: G. Thompson. Nagrody Nobla, które zmieniły oblicze medycyny. Poznań, Wydawnictwo Termedia, 2012
10. A. Rutkiewicz. Wprowadzenie penicyliny do lecznictwa w Polskich Siłach Zbrojnych na Zachodzie. Lek Wojsk, 2011; 89: 161-168
11. Medical Research Council War Memorandum No. The use of penicillin in treating war wounds. Londyn 1944
12. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego w Londynie (dalej: IPMS), Służba zdrowia, II Korpus Polski, sygn. A.XV.3/10, Stosowanie penicyliny, dokument bez daty
13. IPMS, Służba zdrowia, II Korpus Polski, sygn. A.XV.3/10, Biuletyn informacyjny Polowej Pracowni Bakteriologiczno-Chemicznej Nr. 1, dokument z 21.05.1944
14. IPMS, Służba zdrowia, II Korpus Polski, sygn. A.XV.3/10, Biuletyn informacyjny Polowej Pracowni Bakteriologiczno-Chemicznej Nr. 2, dokument z 25.05.1944
15. IPMS, Służba zdrowia, II Korpus Polski, sygn. A.XV.3/10, Allied Force Headquarters directive on the surgical use of penicillin, dokument z 01.08.1944
16. IPMS, Służba zdrowia, II Korpus Polski, sygn. A.XV.3/10,

- Rozdzielnik do instrukcji Allied Force Headquarters directive on the surgical use of penicillin, dokument 4.8.1944 r., pieczęć wpływu do kancelarii Szefa Służby Zdrowia Dowództwa II Korpusu Polskiego z datą 07.08.1944
17. K. Tochaman. Cichociemni 1941-19 Biuletyn IPN, 2021; 184: 127-143
 18. K. Mroczkowski. Powroty znad domu. 15 Eskadra Specjalnego Przeznaczenia. Kraków, Muzeum Lotnictwa Polskiego, 2013
 19. PS. Śliwowski. Lotnicze Wsparcie Powstania Warszawskiego. Biuletyn IPN, 2009; 8-9: 126-142
 20. Cichociemni – elita dywersji: elitadywersji.org, (dostęp: 28.12.2022)
 21. Studium Polski Podziemnej (dalej: SPP), Wyprawa amerykańska 18.10.19Przygotowania do 2-jej dziennej wyprawy lotniczej, sygn. A.135, Uzupełnione wyniki lotu amerykańskiego ze sprzętem dla Warszawy dn. 18.9.1944 r., dokument z 22.09.1944
 22. SPP, Lotnictwo do zadań specjalnych, sygn. A.133, Lotnictwo do zadań specjalnych, dokument opracowany przez Wydział Studiów Dowództwa Sił Powietrznych, odpis – bez daty
 23. SPP, Okręg Warszawa, sygn. A.399b, Depesza szyfrowana dowódcy Armii Krajowej gen. Tadeusza Komorowskiego ps. „Lawina” do ppłk. Mariana Dorotycz-Malewicza ps. „Hańcza”, otrzymana 29.8.1944 o godz. 19:54
 24. SPP, Okręg Warszawa, sygn. A.400a, Depesza szyfrowana ppłk. Mariana Dorotycz-Malewicza ps. „Roch” do dowódcy Armii Krajowej gen. Tadeusza Komorowskiego ps. „Lawina”, nadana 10.9.1944 r. o godz. 14:40
 25. IPMS, Polskie Siły Powietrzne, sygn. LOT.A.V.35/10, Dziennik bojowy 1586 Flight, wpis z 10.9.1944
 26. SPP, Przerzut powietrzny. Zrzuty na Warszawę, sygn. A.426, Depesza szyfrowana ppłk. Mariana Dorotycz-Malewicza ps. „Roch” do dowódcy Armii Krajowej gen. Tadeusza Komorowskiego ps. „Lawina”, nadana 11.9.1944 o godz. 19:05
 27. SPP, Przerzut powietrzny. Zrzuty na Warszawę, sygn. A.426, Wykaz materiału sanitarnego wysłanego dla Warszawy między 1.8-15.9.44 oraz posiadanego w magazynie w dn. 15.9., dokument bez daty
 28. IPMS, Służba zdrowia, II Korpus Polski, sygn. A.XV.3/10, Do Instrukcji technicznej Szefa Służby Zdrowia Penicillina – stosowanie, dokument z ręcznym podpisem ppłk. doc. Władysława Dybowskiego, dokument bez daty
 29. SPP, Wyprawa amerykańska 18.10.19Przygotowania do 2-jej dziennej wyprawy lotniczej, sygn. A.135, Zawartość zasobników załadowanych na samoloty amerykańskie 3. Dyw. na lotniskach Horham, Thorpe-Abbots i Framilgham, dokument bez daty
 30. SPP, Wyprawa amerykańska 18.10.19Przygotowania do 2-jej dziennej wyprawy lotniczej, sygn. A.135, Depesza szyfrowana wysłana przez gen. Stanisława Tatara ps. „Turski” do gen. Tadeusza Komorowskiego ps. „Lawina” nadana 12.09.1944
 31. SPP, Sprawy materiałowe, sygn. 138, Pismo zastępcy Szefa Służby Zdrowia Ministerstwa Obrony Narodowej ppłk. dr. Władysława Gergovicha do Szefa Oddziału Specjalnego Sztabu Naczelnego Wodza z 26.09.1944
 32. SPP, Sprawy materiałowe, sygn. 138, Pismo Szefa Oddziału Specjalnego Sztabu Naczelnego Wodza ppłk. Mariana Utnika do Szefa Służby Zdrowia Ministerstwa Obrony Narodowej z 23.09.1944



OCENA ZWIĄZKU NADWRAŻLIWOŚCI NA POSZCZEGÓLNE ALERGENY Z WYSTĘPOWANIEM ZABURZEŃ MIKCCJI U DZIECI

Assessment of the relationship between sensitization
to specific allergens and the presence of micturition
disorders in children



Magda Paula Rakowska-Silska¹, Katarzyna Jobs¹, Agnieszka Lipińska-Opałka¹, Krystyna Zieniuk²,
Agnieszka Rustecka¹, Bolesław Kalicki¹

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Patomorfologii, Polska

Bolesław Kalicki – 0000-0003-1606-5100

Streszczenie:

Niejednokrotnie w populacji pediatrycznej obserwowano związek ekspozycji na alergeny z nasileniem zaburzeń w oddawaniu moczu. Pierwsze takie obserwacje udokumentowano w latach 30. XX wieku. Stwierdzono, że wyeliminowanie alergenu ze środowiska pacjenta, ogranicza nie tylko objawy alergiczne ze strony górnych dróg oddechowych, ale także ze strony układu moczowego.

Do badania włączono 40 dzieci z potwierdzoną reakcją nadwrażliwości w mechanizmie IgE zależnym. Następnie dokonano przydziału pacjentów do dwóch grup z zaburzeniami w oddawaniu moczu oraz bez zaburzeń w oddawaniu moczu.

U wszystkich pacjentów oznaczano stężenie IgE całkowitych, IgE swoistych w panelu wziewnym i pokarmowym oraz wykonano punktowe testy skórne.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stężeniu IgE całkowitych pomiędzy grupami pacjentów z atopią i zaburzeniami mikcji oraz bez zaburzeń mikcji. Nie stwierdzono także różnicy w liczbie alergenów, w kierunku których uzyskano podwyższone stężenie IgE swoistych pomiędzy badanymi grupami pacjentów, zarówno w panelu wziewnym ($p = 0,5$), jak i w pokarmowym ($p = 0,45$), a także w punktowych testach skórnych. Nie zaobserwowano różnicy, porównując liczbę pacjentów, u których uzyskano wynik dodatni IgE swoistych w kierunku poszczególnych alergenów w obu grupach. Nie zaobserwowano także istotnych różnic, porównując wyniki IgE w klasie ≥ 3 oraz w klasie ≥ 5 swoistych dla poszczególnych alergenów. Nie stwierdzono, aby nasilona reakcja nadwrażliwości na dowolny alergen w klasie ≥ 3 i w klasie ≥ 5 predysponowała do wystąpienia zaburzeń mikcji u dzieci.

Podsumowując wyniki, nie wykazano związku zaburzeń mikcji z alergią na poszczególne alergeny. Na podstawie powyższych danych stwierdzono, iż stopień nasilenia polisensytyzacji nie wpływa na występowanie zaburzeń mikcji u dzieci.

Abstract:

The relationship between exposure to allergens and presense of voiding disorders in the pediatric population has been observed for many years. The first such observation was documented in the 1930s. It was found that elimination of allergen from the patient's environment reduces not only allergic symptoms in the upper respiratory tract, but also reduces lower urinary tract symptoms.

The study included 40 children with confirmed sensitization in the IgE-mediated mechanism. Subsequently, patients were divided into 2 groups: with and without voiding disorders. Total IgE, specific IgE in inhalation and food panels were measured in all patients. Skin prick tests were performed.

There was no statistically significant correlation between the total IgE concentration in groups of patients with allergy and micturition disorders and with allergy without micturition disorders. There were no differences in the number of allergens for which the increased concentration of specific IgE was obtained between the groups, both in the inhalant panel ($p = 0.5$) and the food panel ($p = 0.45$), the same result was obtained in skin prick tests. No significant differences were noted in the number of patients with the positive result of specific IgE for particular allergens between the groups. A severe sensitization (in class ≥ 3 or class ≥ 5) to any allergen has not been found to predispose children to micturition disorders.

Summarizing the results, there was no relationship between micturition disorders and allergy to individual allergens. Based on the above data, it was found that the degree of polysensitization does not affect the occurrence of micturition disorders in children.

Słowa kluczowe: zaburzenia mikcji, alergia, IgE swoiste, monosymptomatyczne moczenie nocne.

Keywords: micturition disorders, allergy, specific IgE, monosymptomatic nocturnal enuresis.

DOI 10.53301/lw/168578

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.03.2023

Zaakceptowano do druku: 20.06.2023

Autor do korespondencji:

Magda Paula Rakowska-Silska

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii
Dziecięcej, Warszawa,

e-mail: magrak1@gmail.com

Wstęp

Choroby alergiczne są jedną z częstszych przyczyn, z którymi pacjent zgłasza się do lekarza pediatrii. Ich obraz kliniczny jest różnorodny, podobnie jak nasilenie objawów: od lekkich, wręcz kosmetycznych zmian skórnych do ciężkich duszności znacznie utrudniających funkcjonowanie pacjenta i jego rodziny. Choroby alergiczne dotyczą wielu układów. Od wielu lat dość dobrze udokumentowane są mechanizmy reakcji alergicznych zachodzących w dolnych i górnych drogach oddechowych, w skórze, w spojówkach, w przewodzie pokarmowym.

Kolejnym częstym powodem konsultacji pediatrycznych są zaburzenia w oddawaniu moczu, które dotyczą dzieci na całym świecie. Przez wiele lat problem ten był często bagatelizowany zarówno przez rodziców, ale czasem także przez lekarzy – sugerowano psychologiczne podłoże dolegliwości. Obecnie wiadomo, że to właśnie same zaburzenia w oddawaniu moczu mogą prowadzić do rozwoju zaburzeń emocjonalnych – rzadko odwrotnie. Dzieci i młodzież zmagające się z tym problemem mają niskie poczucie własnej wartości, ograniczają kontakty społeczne [1]. Przyczyny zaburzeń w oddawaniu moczu u dzieci są wielorakie. Najczęściej mamy do czynienia z czynnościowym charakterem dolegliwości. Jednak należy pamiętać, iż jest to rozpoznanie z wykluczenia. Czynnościowe zaburzenia w oddawaniu moczu można rozpoznać tylko wtedy, kiedy nie występują objawy alarmowe oraz zgodnie z indywidualnymi wskazaniami poszerzono diagnostykę, wykluczając organiczne podłoże objawów takie jak np. wady układu moczowego czy choroby przewlekłe [2].

Niejednokrotnie obserwowano także związki ekspozycji na alergeny z nasileniem zaburzeń w oddawaniu moczu w populacji pediatrycznej. Pierwsze takie obserwacje udokumentowano w latach 30. XX wieku. Stwierdzono, że wyeliminowanie alergenu ze środowiska pacjenta, ogranicza nie tylko objawy ze strony górnych dróg oddechowych, ale także ze strony układu moczowego [3].

Celem omawianej pracy jest ocena czy reakcja nadwrażliwości na konkretne alergeny wziewne i pokarmowe może wywoływać zaburzenia w oddawaniu moczu u dzieci. Oceniono także, czy nasilenie reakcji nadwrażliwości sprzyja występowaniu zaburzeń mikcji.

Materiał

Do badania włączono 40 dzieci z potwierdzoną reakcją nadwrażliwości w mechanizmie IgE zależnym, które były hospitalizowane w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Aler-

gologii Dziecięcej WIM w latach 2018-2021. Podczas kwalifikacji do badania wykonano oznaczania stężeń IgE całkowitych i swoistych w surowicy, a także przeprowadzono punktowe testy skórne (PTS). Do badania włączono pacjentów, u których stwierdzono skłonność do atopii definiowaną jako podwyższone stężenie IgE całkowitych (po wykluczeniu innych przyczyn tego stanu) i/lub podwyższone stężenie IgE swoistych w klasie > I w kierunku co najmniej jednego alergenu. Wyniki PTS pełniły funkcję uzupełniającą.

Rycina 1. Podział na grupy pacjentów zakwalifikowanych do badania (w nawiasie podano liczebność grup).



Wśród pacjentów z reakcją nadwrażliwości wyodrębniono grupy dzieci z zaburzeniami mikcji oraz bez takich zaburzeń (Rycina 1). Przydziału do powyższych grup dokonano na podstawie wywiadu oraz dokładnego badania fizykalnego pod kątem występowania i rodzaju zaburzeń w oddawaniu moczu. W przypadku zgłaszania objawów ze strony dolnych dróg moczowych, poszerzano diagnostykę, aby wykluczyć z badania pacjentów z organicznym podłożem dolegliwości. Ponadto wykluczono dzieci z infekcją pasożytniczą, przyjmujące leki przeciwhistaminowe oraz glikokortykosteroidy. Do grupy dzieci z zaburzeniami mikcji włączono pacjentów z różnorodnymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych, jak: monosymptomatyczne moczenie nocne (MMN), moczenie dziennie, parcia naglące, częstomocz, objawy dyzuryczne. Kryterium niezbędnym do udziału w badaniu było wyrażenie pisemnej zgody przez przedstawicieli ustawowych, a także młodzież powyżej 16. roku życia.

Metody

Stężenie przeciwciał IgE całkowitych oraz IgE swoistych oznaczano w Pracowni Biochemii i Białek Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej WIM przy użyciu testu immunoenzymatycznego. Stężenie IgE swoistych oznaczano w analizatorze ImmunoCAP 100, zgodnie z instrukcją użytkownika, stosując zestaw odczynników ImmunoCAP Specific Ig. ImmunoCAP jest zaprojektowany do auto-

matycznego obliczania wszystkich wyników. Wartości < 0,35 IU/ml uznawano za wynik ujemny.

PTS każdorazowo przeprowadzała ta sama osoba w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej WIM. Posługiwano się wybranymi roztworami do punktowych testów firmy Allegropharma. Użyto ekstraktów alergenowych pokarmowych (jabłko, kakao, pomarańcza, banan, orzech ziemny, orzech laskowy, mąka pszenna, mleko krowie, białko jaja kurzego, żółtko jaja kurzego, dorsz, pomidor) oraz ekstraktów powietrzno pochodnych (trawy, żyto, brzoza, olcha, leszczyna, bylica, babka lancetowata, *dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus*, pies, kot, *alternaria alternata*, *cladosporium*). Za wynik dodatni uznawano stwierdzenie bąbla pokrzywkowego o średnicy co najmniej 3 mm otoczonego rumieniem.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej. Obliczenia wykonywano używając programu R, wersja 3.6.2 wraz z pakietami. W całej analizie za próg istotności przyjmowano wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Dokonano porównania stężeń IgE całkowitych w grupach pacjentów z alergią i z zaburzeniami mikcji oraz u pacjentów z alergią bez współwystępujących zaburzeń mikcji. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między stężeniem IgE całkowitych w obu badanych grupach pacjentów ($p = 0,1261$). Wyniki przedstawia Tabela 1 oraz Rycina 2.

Rycina 2. Stężenie IgE całkowitych w obu grupach pacjentów z alergią w skali logarytmicznej.



Tabela 1. Stężenie IgE całkowitych w grupach pacjentów z alergią i zaburzeniami mikcji oraz bez zaburzeń mikcji.

Parametr	Grupa 1	Grupa 2
IgE całkowita mediana (q25-q75)	84,0 (34,5-284,0)	196,0 (77,5-528,0)

Dokonano także analizy, czy któryś z alergenów szczególnie często wywoływał reakcję nadwrażliwości w obu badanych grupach. Nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy w liczbie pacjentów, u których uzyskano wynik dodatni IgE swoistych dla poszczególnych alergenów pokarmowych i wziewnych między pacjentami z zaburzeniami oraz bez zaburzeń mikcji. Wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Porównanie liczby dodatnich wyników IgE swoistych w kierunku poszczególnych alergenów w grupach 1 i 2.

PANEL WZIEWNY	Grupa 1		Grupa 2		Wynik testu proporcji – skorygowana wartość p
	liczba wyników dodatnich	liczebność grupy	liczba wyników dodatnich	liczebność grupy	
Tomka wonna	12	24	8	16	1
Kupkówka pospolita	10	24	9	16	1
Tymotka łąkowa	12	24	8	16	1
Żyto	12	24	7	16	1
Olcha	6	24	7	16	1
Brzoza	7	24	7	16	1
Leszczyna	6	24	6	16	1
Dąb	5	24	4	16	1
Ambrozja bylicolistna	3	24	3	16	1
Bylica	3	24	6	16	1
Babka lancetowata	1	24	5	16	1
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	9	24	6	16	1
<i>Dermatophagoides farinae</i>	10	24	7	16	1
Kot	6	24	5	16	1
Pies	0	24	0	16	-
Koń	1	24	0	16	1
<i>Penicillium notatum</i>	0	24	1	16	1
<i>Cladosporium herbarum</i>	0	24	0	16	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	24	1	16	1
<i>Alternaria alternata</i>	4	24	2	16	1

PANEL POKARMOWY	Grupa 1		Grupa 2		Wynik testu proporcji – skorygowana wartość p
	liczba wyników dodatnich	liczebność grupy	liczba wyników dodatnich	liczebność grupy	
Białko jaja	1	24	1	16	1
Żółtko jaja	0	24	1	16	1
Mleko krowie	3	24	1	16	1
Drożdże piekarskie	0	24	0	16	-
Mąka pszenna	0	24	2	16	1
Mąka żytnia	1	24	2	16	1
Ryż	1	24	3	16	1
Soja	2	24	2	16	1
Orzech ziemny	0	24	2	16	1
Orzech laskowy	3	24	4	16	1
Migdał	2	24	4	16	1
Jabłko	2	24	4	16	1
Kiwi	0	24	0	16	-
Morela	1	24	3	16	1
Pomidor	1	24	3	16	1
Marchewka	2	24	4	16	1
Ziemniak	1	24	4	16	1
Seler	1	24	3	16	1
Dorsz	2	24	0	16	1
Krab	2	24	0	16	1

Przyjęto założenie, że reakcja nadwrażliwości w wyższych klasach IgE na poszczególne alergeny być może przyczynia się do występowania zaburzeń mikcji, gdyż jak wiadomo dopiero wyższe klasy IgE częściej korelują z objawami u pacjentów. Nie stwierdzono jednak istotnej

statystycznie różnicy w liczbie pacjentów, u których uzyskano wynik IgE swoistych dla poszczególnych alergenów w klasie ≥ 3 między pacjentami z zaburzeniami oraz bez zaburzeń mikcji. Wyniki przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Porównanie liczby wyników IgE swoistych w klasie ≥ 3 w kierunku poszczególnych alergenów w grupach 1 i 2.

PANEL WZIEWNY	Grupa 1		Grupa 2		Wynik testu proporcji – skorygowana wartość p
	liczba wyników dodatnich w klasie ≥ 3	liczebność grupy	liczba wyników dodatnich w klasie ≥ 3	liczebność grupy	
Tomka wonna	9	24	7	16	1
Kupkówka pospolita	9	24	7	16	1
Tymotka łąkowa	9	24	7	16	1
Żyto	7	24	6	16	1
Olcha	4	24	5	16	1
Brzoza	5	24	5	16	1
Leszczyna	2	24	4	16	1
Dąb	3	24	3	16	1
Ambrozja bylicolistna	1	24	1	16	1
Bylica	2	24	2	16	1
Babka lancetowata	0	24	1	16	1
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	4	24	3	16	1
<i>Dermatophagoides farinae</i>	6	24	3	16	1
Kot	3	24	3	16	1
Pies	0	24	0	16	-
Koń	0	24	0	16	-
<i>Penicillium notatum</i>	0	24	0	16	-
<i>Cladosporium herbarum</i>	0	24	0	16	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	24	0	16	-
<i>Alternaria alternata</i>	1	24	0	16	1

PANEL POKARMOWY	Grupa 1		Grupa 2		Wynik testu proporcji – skorygowana wartość p
	liczba wyników dodatnich w klasie ≥ 3	liczebność grupy	liczba wyników dodatnich w klasie ≥ 3	liczebność grupy	
Białko jaja	0	24	1	16	1
Żółtko jaja	0	24	0	16	-
Mleko krowie	1	24	0	16	1
Drożdże piekarskie	0	24	0	16	-
Mąka pszenna	0	24	0	16	-
Mąka żytnia	0	24	0	16	-
Ryż	0	24	0	16	-
Soja	1	24	0	16	1
Orzech ziemny	0	24	0	16	-
Orzech laskowy	1	24	2	16	1
Migdał	0	24	2	16	1
Jabłko	1	24	3	16	1
Kiwi	0	24	0	16	-
Morela	0	24	0	16	-
Pomidor	0	24	0	16	-
Marchewka	0	24	0	16	-
Ziemniak	0	24	2	16	1
Seler	1	24	0	16	1
Dorsz	0	24	0	16	-
Krab	1	24	0	16	1

Stwierdzenie dodatniego wyniku IgE swoistych dla poszczególnych alergenów w klasie ≥ 5 niemal zawsze koreluje z objawami alergicznymi ze strony dróg oddechowych, skóry lub przewodu pokarmowego. Dlatego dokonano oceny, czy tak nasilona reakcja nadwrażliwości na któryś z badanych alergenów może wpływać na za-

burzenia w oddawaniu moczu. Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy w liczbie pacjentów, u których uzyskano wynik IgE swoistych dla poszczególnych alergenów w klasie ≥ 5 między pacjentami z zaburzeniami oraz bez zaburzeń mikcji. Wyniki przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Porównanie liczby wyników IgE swoistych w klasie ≥ 5 w kierunku poszczególnych alergenów w grupach 1 i 2.

PANEL WZIEWNY	Grupa 1		Grupa 2		Wynik testu proporcji – skorygowana wartość p
	liczba wyników dodatnich w klasie ≥ 5	liczebność grupy	liczba wyników dodatnich w klasie ≥ 5	liczebność grupy	
Tomka wonna	0	24	3	16	1
Kupkówka pospolita	1	24	3	16	1
Tymotka łąkowa	2	24	4	16	1
Żyto	0	24	2	16	1
Olcha	1	24	1	16	1
Brzoza	4	24	4	16	1
Leszczyna	1	24	1	16	1
Dąb	0	24	0	16	-
Ambrozja bylicolistna	0	24	0	16	-
Bylica	1	24	1	16	1
Babka lancetowata	0	24	0	16	-
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	0	24	0	16	-
<i>Dermatophagoides farinae</i>	0	24	2	16	1
Kot	1	24	1	16	1
Pies	0	24	0	16	-
Koń	0	24	0	16	-
<i>Penicillium notatum</i>	0	24	0	16	-
<i>Cladosporium herbarum</i>	0	24	0	16	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	24	0	16	-
<i>Alternaria alternata</i>	0	24	0	16	-

PANEL POKARMOWY					
Białko jaja	0	24	0	16	-
Żółtko jaja	0	24	0	16	-
Mleko krowie	1	24	0	16	1
Drożdże piekarskie	0	24	0	16	-
Mąka pszenna	0	24	0	16	-
Mąka żytnia	0	24	0	16	-
Ryż	0	24	0	16	-
Soja	0	24	0	16	-
Orzech ziemny	0	24	0	16	-
Orzech laskowy	0	24	0	16	-
Migdał	0	24	0	16	-
Jabłko	0	24	0	16	-
Kiwi	0	24	0	16	-
Morela	0	24	0	16	-
Pomidor	0	24	0	16	-
Marchewka	0	24	0	16	-
Ziemniak	0	24	0	16	-
Seler	0	24	0	16	-
Dorsz	0	24	0	16	-
Krab	1	24	0	16	1

Przyjęto, że być może nie rodzaj alergenu, ale nasilenie reakcji nadwrażliwości (ocenianej na podstawie wysokości klas IgE) może mieć wpływ na występowanie objawów ze strony układu moczowego.

Nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy w liczbie pacjentów, u których uzyskano wynik dodatni w klasie ≥ 3 w kierunku co najmniej jednego alergenu pokarmowego lub wziewnego, między pacjentami z zaburzeniami oraz bez zaburzeń mikcji.

Nie stwierdzono także różnicy w liczbie pacjentów, u których uzyskano wynik dodatni w klasie ≥ 5 w kierunku co najmniej 1 alergenu pokarmowego lub wziewnego w obu grupach pacjentów.

Wyniki przedstawiono w Tabeli 5.

Wysunięto założenie, że być może nie samo nasilenie reakcji nadwrażliwości ocenianej na podstawie wysokości klas IgE na pojedynczy alergen może mieć wpływ na funkcjonowanie pęcherza moczowego, a raczej polisytyzacja, czyli stwierdzenie nadwrażliwości na wiele alergenów.

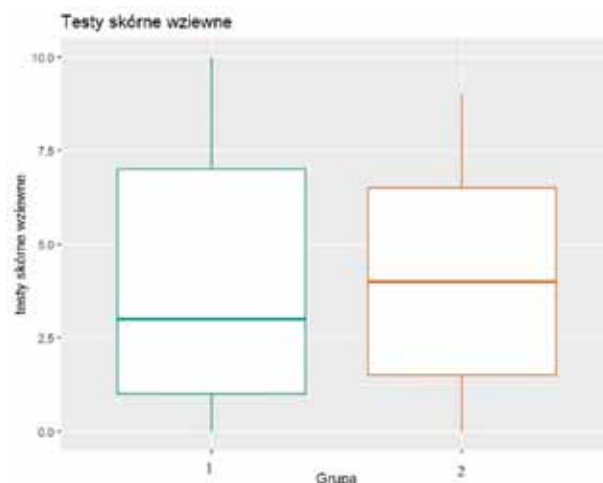
Aby ocenić to założenie, dokonano porównania między badanymi grupami liczby alergenów, w kierunku których stwierdzono dodatni wynik punktowych testów skórnych, a także podwyższone stężenie IgE swoistych w grupach pacjentów z zaburzeniami mikcji (grupa 1) oraz bez zaburzeń mikcji (grupa 2).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami w liczbie alergenów pokarmowych i wziewnych w kierunku których uzyskano dodatni wynik w PTS (rycina 3 i 4), jak i w liczbie alergenów z dodatnim wynikiem IgE zarówno w panelu wziewnym ($p = 0,5$), jak i w pokarmowym ($p = 0,45$). Wyniki przedstawiają Ryciny 5 i 6.

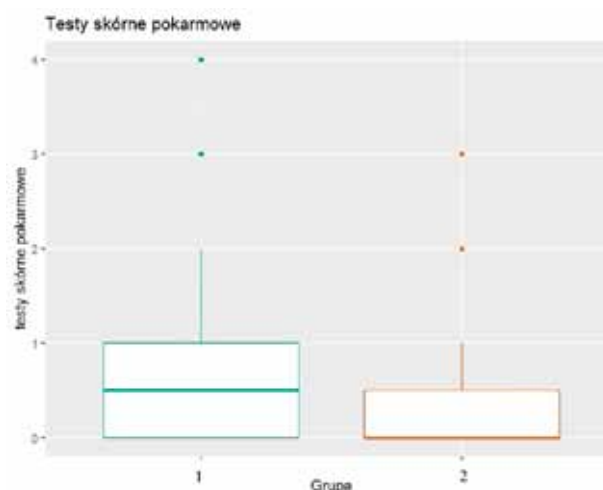
Tabela 5. Porównanie liczby pacjentów, u których stwierdzono IgE klasie ≥ 3 oraz ≥ 5 w kierunku co najmniej 1 alergenu w grupach 1 i 2.

	Grupa 1	Grupa 2	Wynik testu proporcji – skorygowana wartość p
Liczba pacjentów, u których stwierdzono IgE klasie ≥ 3 w kierunku co najmniej 1 alergenu	14	9	1
Liczba pacjentów, u których stwierdzono IgE klasie ≥ 5 w kierunku co najmniej 1 alergenu	8	7	1
Liczebność grupy	24	16	

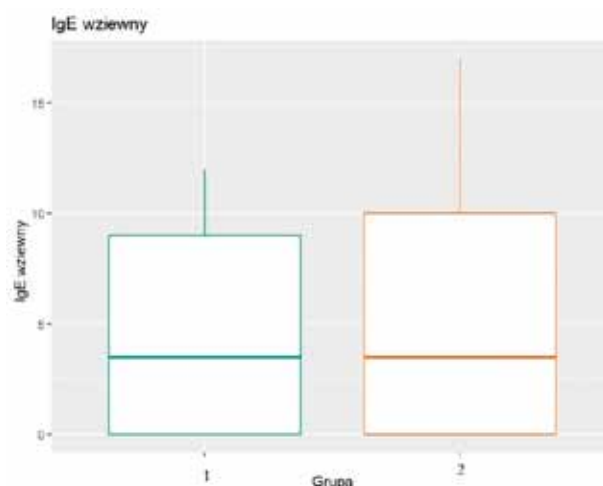
Rycina 3. Liczba alergenów wziewnych, w stosunku do których stwierdzono dodatni wynik punktowych testów skórnych w grupach pacjentów z zaburzeniami mikcji oraz bez zaburzeń mikcji.



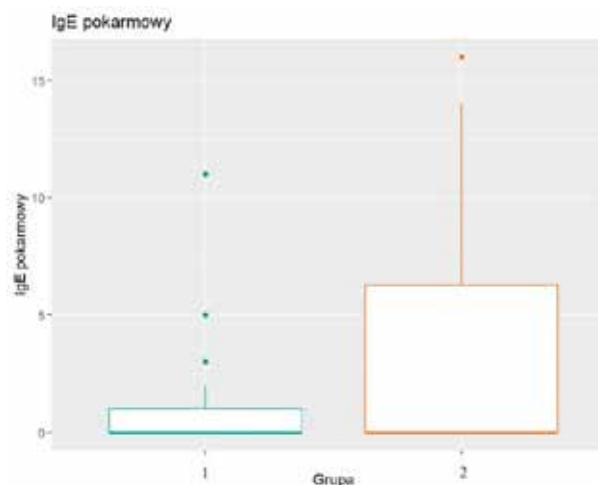
Rycina 4. Liczba alergenów pokarmowych, w stosunku do których stwierdzono dodatni wynik punktowych testów skórnych w grupach pacjentów z zaburzeniami mikcji oraz bez zaburzeń mikcji.



Rycina 5. Liczba alergenów w panelu wziewnym, w kierunku których stwierdzono podwyższone stężenie IgE swoistych w grupach pacjentów z zaburzeniami mikcji oraz bez zaburzeń mikcji.



Rycina 6. Liczba alergenów w panelu pokarmowym, w kierunku których stwierdzono podwyższone stężenie IgE swoistych w grupach pacjentów z zaburzeniami mikcji oraz bez zaburzeń.



Podsumowując powyższe wyniki, nie wykazano związku zaburzeń mikcji z alergią na poszczególne alergeny. Stopień nasilenia polisensytyzacji nie korelował z częstością występowania zaburzeń mikcji.

Dyskusja

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat obserwuje się znaczący wzrost częstości występowania chorób alergicznych zarówno w populacji dorosłych, jak i u dzieci. W Polsce w populacji pediatrycznej astmę oskrzelową rozpoznaje się u 8,5% dzieci, nieco rzadziej u dorosłych. Alergiczny nieżyt nosa dotyka niespełna 11% dorosłych oraz 8,5% dzieci, atopowe zapalenie skóry odpowiednio 0,9% dorosłych i 9,2% dzieci. Najnowszych polskich danych dostarcza ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce). W analizie z 2014 r. stwierdzono jeszcze częstsze występowanie astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa – odpowiednio 11% i 22% [4]. Ciekawych obserwacji dokonali Japończycy – w badaniu przeprowadzonym w Tokio w 2021 r. częstość atopii, ocenianą na podstawie obecności IgE swoistych w surowicy badań pacjentów w kierunku alergenów wziewnych, oszacowano na 78% [5].

Analizując powyższe dane statystyczne i epidemiologiczne, łatwo można zaobserwować, że choroby alergiczne są istotnym problemem zarówno z perspektywy pacjenta, jak i systemu opieki zdrowotnej. Jedną z teorii tłumaczących wzrastającą liczbę pacjentów alergologicznych jest tzw. teoria higieniczna. U jej podstaw leży coraz mniejsze narażenie na mikroorganizmy w okresie wczesnodziecięcym w krajach wysoko rozwiniętych, co z kolei wywołuje pewne zmiany w układzie immunologicznym prowadzące do przechylenia równowagi Th1/Th2 w kierunku Th2 [6].

Jak już wspomniano we wstępie, lekarze pediatrii coraz częściej spotykają się także z zaburzeniami mikcji u dzieci. Wynika to z większej świadomości rodziców oraz lekarzy, iż problem ten w pewnym momencie rozwoju dziecka przestaje być fizjologią i wymaga podjęcia wnikliwej diagnostyki i terapii.

W piśmiennictwie nie ma dostępnych wielu doniesień opisujących zależność między zaburzeniami w oddawaniu moczu a chorobami alergologicznymi. Jednym z dotychczas opisanych mechanizmów nasilenia moczenia nocnego u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjnym bezdechem sennym jest występowanie bezdechów w trakcie snu [7]. Prawdopodobnie wyjaśnia to obserwację, iż nocne zaburzenia w oddawaniu moczu częściej dotyczą pacjentów z astmą niekontrolowaną [8].

Wykazano jednak, iż także zmiany o podłożu alergicznym zachodzące bezpośrednio w błonie śluzowej pęcherza moczowego mogą być przyczyną zaburzeń w oddawaniu moczu. Stwierdzono, że histamina oraz pozostałe media-tory komórek tucznych wywołują stan zapalny i nadwrażliwość pęcherza moczowego [9]. Opisywano zwiększoną ilość receptorów histaminowych w ścianie pęcherza u pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza – chorobą o niejasnej etiologii, w której jednym z postulowanych patomechanizmów są reakcje alergiczne zachodzące w pęcherzu moczowym [10]. W innych pracach wykazano, że niektóre alergeny mogą zmniejszać funkcjonalną pojemność pęcherza moczowego i powodować niestabilność mięśnia wypieracza pęcherza [11-12]. W części badań stwierdzono podwyższone stężenie swoistych IgE u pacjentów z monosymptomatycznym moczeniem nocnym w stosunku do grupy kontrolnej. U chłopców z moczeniem nocnym zaobserwowano częstsze występowanie alergicznego nieżytu nosa, zmian pokrzywkowych oraz alergii pokarmowych i na leki [13-14]. Natomiast pacjenci pediatryczni z rozpoznaną z astmą oskrzelową oraz z alergicznym nieżytem nosa (ANN) częściej zgłaszają moczenie nocne [7-8, 15]. Tsai i wsp. ocenili, że częstość moczenia nocnego wzrasta wraz z liczbą rozpoznanych chorób alergicznych np. tak jak powyżej wspomniano w przypadku współwystępowania ANN i astmy oskrzelowej [16]. W badaniu Tsai i wsp. nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy w stężeniu IgE całkowitych w surowicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Dodatni wynik PTS stwierdzono u 67% pacjentów z astmą oskrzelową i MMN, w stosunku do 40% pacjentów z astmą oskrzelową, ale bez zaburzeń w oddawaniu moczu. Różnica ta była szczególnie istotna w przypadku alergenów traw, zbóż i drzew [8]. Mungan i wsp. ocenili stężenia IgE w surowicy u dzieci z moczeniem nocnym oraz w grupie dzieci zdrowych. Nie zaobserwowano istotnej różnicy zarówno w zakresie IgE całkowitych oraz IgE swoistych dla alergenów wziewnych. Stwierdzono natomiast podwyższone stężenie IgE w kierunku alergenów soi i orzecha laskowego u pacjentów z zaburzeniami w oddawaniu moczu [17]. Jednak istnieją publikacje, w których uzyskano zupełnie odmienne wyniki. Kaplan i wsp. a także Siegel i wsp. nie wykazali w swoich badaniach różnic w częstości występowania alergii na pokarm oraz w zakresie stężenia IgE swoistych u pacjentów z moczeniem nocnym w stosunku do grupy kontrolnej [18-19].

W pracy własnej także nie zaobserwowano istotnej różnicy w stężeniu IgE całkowitych u dzieci z atopią z zaburzeniami mikcji oraz bez zaburzeń mikcji. Wiadomo jednak, że stężenie IgE całkowitych, mieszczące się w normie dla wieku, nie wyklucza możliwości wystąpienia choroby alergicznej. Z kolei w znacznej części przypadków podwyższonego stężenia IgE całkowitych nie obserwuje się objawów alergicznych u pacjentów. Dlatego badanie to

jest mało czułym i mało swoistym parametrem w kierunku oceny reakcji alergicznych [20].

W omawianej pracy dokonano analizy nasilenia reakcji nadwrażliwości na poszczególne alergeny na podstawie wysokości klas IgE swoistych – nie wykazano, aby któryś z alergenów predysponował do rozwoju zaburzeń mikcji u dzieci.

Podjęto także próbę oceny nasilenia polisensytyzacji w grupach pacjentów z zaburzeniami oraz bez zaburzeń w oddawaniu moczu. Nie stwierdzono różnicy w liczbie alergenów, w kierunku których stwierdzono podwyższone stężenie IgE swoistych w obu grupach pacjentów, zarówno w panelu wziewnym, jak i w pokarmowym. Podobny rezultat uzyskano, analizując liczbę dodatnich wyników dla pojedynczych alergenów w PTS pokarmowych i wziewnych.

Podsumowując, z racji znacznej częstości współwystępowania objawów alergologicznych oraz zaburzeń w oddawaniu moczu, szczególnie u dzieci, konieczna jest dalsza wnikliwa obserwacja potencjalnego związku tych schorzeń, a także przeprowadzenie badań na szerszej grupie pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Skobejko-Włodarska L. Moczenie nocne (nocne nietrzymanie moczu). Część I – monosymptomatyczne moczenie nocne. *Standardy Medyczne*, 2016; 13: 100-110
2. Rakowska-Silska M, Jobs K, Paturej A, et al. Voiding Disorders in Pediatrician's Practice. *Clin Med Insights Pediatr*, 2020 Nov 27; 14
3. Bray GW. Enuresis of Allergic Origin. *Arch Dis Child*, 1931; 6 (34): 251-3
4. Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, et al. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergy*, 2014; 1 (1): 10-18
5. Tanaka J, Fukutomi Y, Shiraish et al. Prevalence of inhaled allergen-specific IgE antibody positivity in the healthy Japanese population. *Allergol Int*, 2021; 1: 1323-8930
6. Strachan D. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 1989; 299: 1259-60
7. Dahan P, de Bessa JJr, de Oliveira DM, et al. Association between Asthma and Primary Nocturnal Enuresis in Children. *J Urol*, 2016; 195: 1221-6
8. Ozkaya E, Aydın SC, Yazıcı M, et al. Enuresis Nocturna in children with asthma: prevalence and associated risk factors. *Ital J Pediatr*, 2016; 42(1): 59
9. Grundy L, Caldwell A, Garcia Caraballo S. Histamine induces peripheral and central hypersensitivity to bladder distension via the histamine H1 receptor and TRPV1. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020; 318 (2): 298-314
10. Shan H, Zhang EW, Zhang P, et al: Differential expression of histamine receptors in the bladder wall tissues of patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis – significance in the responsiveness to antihistamine treatment and disease symptoms. *BMC Urol*, 2019; 19: 115
11. Morfin-Maciel BM. Correlation between renal-uretero-bladder diseases and allergies. *Rev Alerg Mex* 2002; 49 (2): 60-5
12. Yamada T, Murayama T, Mita H, et al. Bladder hypersensitivity of interstitial cystitis complicated by allergic diseases. *Urology* 2001; 57 (6): 125

13. Zaleski A, Shokeir MK, Gerrard JW. Enuresis: familial incidence and relationship to allergic disorders. *Can Med Assoc J*, 1972; 106 (1): 30-1
14. Yilmaz-Durmuş S, Alaygut D, Soylu A. The association between monosymptomatic enuresis and allergic diseases in children. *Turk J Pediatr*, 2018; 60 (4): 415-420
15. Lai PH, Yang PS, Lai WY, et al.: Allergic rhinitis and the associated risk of nocturnal enuresis in children: a population-based cohort study. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018; 8 (11): 1260-1266
16. Tsai JD, Chen HJ, Ku MS, et al.: Association between allergic disease, sleep-disordered breathing, and childhood nocturnal enuresis: a population-based case-control study. *Pediatr Nephrol* 2017; 32 (12): 2293-2301
17. Mungan NA, Seckiner I, Yeşilli C, et al.: Nocturnal enuresis and allergy. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 2005; 39 (3): 237-41
18. Kaplan GW, Wallace WW, Orge H.A, et al. Serum immunoglobulin E and incidence of allergy in group of enuretic children, *Urology* 1977; 10: 428-30
19. Siegel S, Rawitt L, Sokoloff B, et al. Relationship of allergy, enuresis, and urinary infection in children 4 to 7 years of age. *Pediatrics*, 1976; 57 (4): 526-8
20. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*, 2020; 13 (2): 100080



NON-CARDIAC SEQUELAE OF KAWASAKI DISEASE. THE SURVEY STUDY OF 90 CASES AND LITERATURE REVIEW



Magdalena Okarska-Napierała¹, Anna Zacharzewska¹, Katarzyna Smyk², Emilia Linkowska¹, Ernest Kuchar¹

1. Department of Pediatrics with Clinical Assessment Unit, Medical University of Warsaw, Polska

2. Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, Polska

Abstract:

Introduction and objective

The best-known long-term complications of Kawasaki Disease (KD) are coronary artery aneurysms. However, there are numerous case reports about other unusual chronic complications. These data are only anecdotal, and more systematic observation is missing. We aimed to detect and describe chronic non-cardiac complications of KD.

Material and methods

We surveyed parents of children with KD diagnosed between 2014 and 2019 by phone with the use of standardized questionnaire. Clinical data about the acute phase of the disease, treatment, outcome, and symptoms and signs observed within three months since KD diagnosis were recorded from the caregivers. We recruited children from 3 children's hospitals in Warsaw and a support group on social media.

Results

Ninety children met the inclusion criteria. Parents of 30 children (33%) reported some neurologic sequelae, with persistent irritability being the most common, followed by sleep disturbances, aggression, and chronic fatigue. Seventeen children (19%) suffered either arthralgia or unspecific pain in the upper and lower extremities. In nine children (10%), either atopic or seborrheic dermatitis began shortly after KD. Five children (6%) presented with ophthalmic complications.

Conclusions

Various unspecific complications may emerge after the acute phase of KD. Although correlation does not imply causation, and possible explanations of observed abnormalities are numerous, our data may enhance clinicians' awareness of frequent and poorly understood findings observed after KD in children. It also might help reassure parents that what they observe lies within a range of common and usually transient KD sequelae.

Keywords: immunomodulation, pediatrics, inflammatory disease, extracardiac manifestations.

DOI 10.53301/lw/166375

Received: 2023-03-03

Accepted: 2023-05-22

Corresponding author:

Anna Zacharzewska
Department of Pediatrics with Clinical Assessment Unit,
Medical University of Warsaw, Zwirki & Wigury 63A,
02-091 Warsaw
e-mail: ann.zacharzewska@gmail.com

Introduction

Kawasaki disease (KD) is a relatively common, acute, febrile, self-limited, systemic vasculitis of unknown etiology occurring most commonly in children under 5 years of age [1]. The disease may involve any medium-sized arteries and any organ or tissue may be affected during the acute, febrile phase. The best-known long-term complications of KD are coronary artery aneurysms (CAAs),

which develop in around 4% of children treated with intravenous immunoglobulin (IVIG) [2]. However, there are numerous case reports about other unusual late complications, including e.g., arthritis, myositis, facial nerve palsy, or ptosis [3-5]. These data are only anecdotal, and more systematic observation is missing.

We aimed to identify and report non-cardiac persistent complications of KD.

Material and Methods

Patient's recruitment

In this retrospective cohort study, we surveyed parents of children diagnosed with KD between 2014 and 2019, using a standardized phone questionnaire. We recruited children from three children's hospitals in Warsaw and one social media support group. All phone calls were made between August and November 2019.

The inclusion criteria were:

- 1) Age <18 years old at the time of KD diagnosis,
- 2) Diagnosis of classic or incomplete KD per the American Heart Association (AHA) guidelines [2],
- 3) At least three months since diagnosis.

The initial diagnosis was made by clinicians who treated the child in the acute phase of KD, but we verified it basing on clinical data reported by the caregivers and the patient's medical records.

After obtaining an informed consent, we surveyed the child's caregivers with the use of a standardized questionnaire including multi-choice and open questions. We asked about the signs and symptoms in the acute phase of KD, and any abnormalities observed during convalescence phase. In case of every sign or symptom we asked about its characteristics and total duration. The Bioethical Committee of the Medical University of Warsaw approved the study (AKBE/162/2020).

We considered signs or symptoms to be persistent if they lasted or appeared at the time when fever had already subsided (convalescence phase). Periungual skin desquamation was not involved in the analysis, being a cardinal and well-known late sign of KD.

Statistical Analyses

We presented results as counts and percentages for categorical data and medians and interquartile ranges (IQRs)

for continuous data. In addition, we split children into groups regarding classic vs. incomplete KD and IVIG resistance. Data statistical analyses were performed with the use of Excel 2016. Results with p-value <0.05 were considered statistically significant.

Results

We have called the parents of 92 children with KD diagnosis, and 90 met the inclusion criteria. The vast majority, 79 children, were recruited from hospitals, and the rest from the social media group. We summarized the demographic and clinical characteristics of the analyzed group in Table 1.

Most of the children were healthy except KD. Among patients with comorbidities (present before KD diagnosis), two had atopic dermatitis, one had a food allergy, one had allergic rhinitis, one had hypothyroidism, one had autism, and one had drug-resistant epilepsy with mental retardation. Children were admitted to the hospital after a median of three days (IQR 2-5 days) of fever. All but two patients were treated with IVIG. Those two patients presented with an anaphylactic reaction to IVIG: one was not treated with immunomodulatory agents afterward, and the other received infliximab. Among 12 children with IVIG failure, 11 received a second IVIG dose, seven received glucocorticosteroids (GCS), and two received infliximab. Two children had recurrent KD (two episodes each).

Parents of 44 (49%) children recalled any symptoms and signs which were present after fever of the acute phase of KD subsided. They are summarized in Table 2.

Among neurologic complications, the most frequently reported was irritability. Parents of four children reported that irritability had never resolved, whereas, in the remaining group, irritability lasted for a median of four weeks (IQR 4-18 weeks). In case of sleep disturbances, caregivers of five children reported it had never resolved (one of them was surveyed four months after the disease

Table 1. Demographic and clinical characteristics of children with Kawasaki disease.

Characteristic	All subjects N=90	Typical KD N=73	Atypical KD N=17	IVIG-responsive N=76	IVIG-resistant N=12
Age [years]	2.8 (1.4; 4.3)	2.8 (1.4; 4.5)	2.8 (0.7; 4.2)	3 (1.4; 4.6)	2.2 (1.2; 2.9)
Male gender	49 (54%)	40 (55%)	9 (53%)	40 (53%)	9 (75%)
Comorbidities	7 (8%)	6 (8%)	1 (6%)	5 (7%)	2 (17%)
IVIG timing	6 (3; 8)	6 (5; 7.3)	8.5 (6; 10)	6 (3; 8)	6.5 (5; 7.5)
IVIG resistance	12 (13%)	9 (12%)	3 (18%)	0	12 (100%)
GCS treatment	21 (23%)	16 (22%)	5 (29%)	12 (16%)	7 (58%)
Infliximab	3 (3%)	1 (1%)	2 (12%)	0	2 (17%)
Coronary arteries abnormalities in the acute phase	20 (22%)	15 (21%)	5 (29%)	15 (20%)	5 (42%)
Persistent coronary arteries abnormalities	7 (8%)	3 (4%)	4 (24%)	4 (5%)	3 (25%)

KD = Kawasaki disease, IVIG = intravenous immunoglobulin, GCS = glucocorticosteroids; results are presented as counts and percentages for categorical data and medians and interquartile ranges (IQRs) for continuous data.

Table 2. Symptoms and signs observed in children after Kawasaki disease.

Symptoms and signs	All N=90	Typical KD N=73	Atypical KD N=17	IVIG-responsive N=76	IVIG-resistant N=12
Any neurologic	30 (33%)	25 (34%)	5 (29%)	25 (33%)	4 (33%)
Irritability	16 (18%)	13 (18%)	3 (18%)	14 (18%)	1 (8%)
Sleep disturbances	12 (13%)	9 (12%)	3 (18%)	10 (13%)	1 (8%)
Aggression	10 (11%)	10 (14%)	0	8 (11%)	1 (8%)
Chronic fatigue	10 (11%)	8 (11%)	2 (12%)	9 (12%)	1 (8%)
Anxiety	8 (9%)	7 (10%)	1 (6%)	7 (9%)	1 (8%)
Concentration deficit	7(8%)	7 (10%)	0	6 (8%)	0
Learning difficulties	3 (3%)	3 (4%)	0	3 (4%)	0
Headaches	2 (2%)	2 (3%)	0	2 (3%)	0
Finger numbness	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0
Hearing impairment	1 (1%)	0	1 (6%)	1 (1%)	0
Psycho-motor delay	2 (2%)	2 (3%)	0	2 (3%)	0
Any limb pain	17 (19%)	13 (18%)	3 (18%)	12 (16%)	4 (33%)
Arthralgia	9 (10%)	9 (12%)	0	6 (8%)	2 (17%)
Joint swelling	4 (4%)	4 (5%)	0	3 (4%)	0
Limping	4 (4%)	3 (4%)	1 (6%)	3 (4%)	1 (8%)
Muscle pain	4 (4%)	3 (4%)	1 (6%)	4 (5%)	0
Any cutaneous	13 (14%)	11 (15%)	2 (12%)	12 (16%)	1 (8%)
Atopic/seborrheic dermatitis	9 (10%)	8 (11%)	1 (6%)	9 (12%)	0
Albinism	1 (1%)	1 (1%)	0	0	1 (8%)
Insect bite allergy	1 (1%)	0	1 (6%)	1 (1%)	0
Any gastrointestinal	9 (10%)	7 (10%)	2 (12%)	8 (11%)	0
Loss of appetite	5 (6%)	4 (5%)	1 (6%)	5 (7%)	0
Abdominal pain	5 (6%)	4 (5%)	1 (6%)	5 (7%)	0
Diarrhea	4 (4%)	3 (4%)	1 (6%)	4 (5%)	0
Constipation	2 (2%)	1	1 (6%)	1 (1%)	0
Celiac disease	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0
Any ophthalmic	5 (6%)	5 (7%)	0	4 (5%)	0
Photophobia	4 (4%)	4 (5%)	0	4 (5%)	0
Ptosis	1 (1%)	0	1 (6%)	0	0
Other					
Chest pain	2 (2%)	2 (3%)	0	2 (3%)	0
Growth retardation	2 (2%)	2 (3%)	0	2 (3%)	0
Thyroid gland involvement	2 (2%)	2 (3%)	0	2 (3%)	0
IgA vasculitis	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0

KD = Kawasaki disease, **IVIG** = intravenous immunoglobulin; results are presented as counts and percentages.

onset). The remaining children's median duration of sleep disturbances was 16 weeks (IQR 8-22 weeks). Parents of four children acknowledged that they persisted in being more aggressive since the KD diagnosis – in all those cases, over one year had passed since then. In the remaining group, aggression lasted for a median of four weeks (IQR 4-12 weeks). Chronic fatigue had never resolved in two children, and in the remaining group lasted for a median of 24 weeks (IQR 20-24 weeks). In one boy with re-

current KD, autism symptoms and epilepsy developed after the first episode, worsening after the second episode. Family history was positive for epilepsy in this case. Moreover, two infant boys diagnosed with KD, at the age of five and seven months regressed in neurologic development (loss of head control in one and loss of sitting and crawling in the other), but both recovered within 2-3 months. In one 1.5-year-old girl, parents reported poor motor coordination for eight weeks after KD. Altogether

parents of six children (7%) reported that some neurologic complications persisted.

About 19% of all children suffered from limb pain. Among children whose parents reported arthralgia, in one case it referred to the wrist, in one – the hip, and the rest had painful knees or ankles. Knees and ankles' involvement was symmetrical in all cases. Parents noticed a limited range of motion in two children with swollen and painful joints. Since the KD diagnosis, two girls had had recurrent arthralgia, concomitant with infections. In the remaining children, limb pain lasted for a median of eight weeks (IQR 4–24 weeks).

Complications affecting the skin developed in 14% of patients. In the majority, atopic dermatitis had been diagnosed. Parents usually reported symptoms of the itchy, dry, rough skin in the remaining group. Parents observed exacerbation following KD diagnosis in two boys formerly diagnosed with atopic dermatitis. Among patients with new-onset atopic dermatitis, in two cases, it persisted, and in the remaining group, it lasted for a median of 24 weeks (IQR 24–24 weeks). In two children, caregivers recalled hair problems – loss of hair in one and weak, breakable hair in the other.

Parents of nine children after KD diagnosis recalled gastrointestinal complications. Among five children with abdominal pain, four continued to have recurrent stomachache episodes, and in one, it resolved after about 12 weeks. Poor appetite never resolved in one patient, and in the remaining children, it lasted for four to 24 weeks. In two children, the parents declared that diarrhea never resolved. In two others, it had been recurring for six months and three years, respectively. In two children, constipation lasted for four and 12 weeks, respectively. One girl was diagnosed with celiac disease at the time of KD diagnosis, with no symptoms or signs suggestive of celiac disease in her personal or family history. Among all children with any gastrointestinal signs and symptoms, one had transient growth retardation, and the rest had no complications in terms of somatic development.

Five children (6%) presented with ophthalmic complications. Two children had photophobia and eye fatigue for 16 weeks and one year, respectively. In one girl, ptosis developed after KD treatment and resolved spontaneously after eight weeks.

Parents of two children reported that they had had chest pain and fatigue, presenting on effort ever since KD diagnosis. Neither of them had any cardiovascular complications. Parents of two girls (1.6 and 5.1 years old) recalled that they had had growth retardation since KD diagnosis, one for ca. 6 months and the other for ca. 12 months. The first one was treated with pulsed methylprednisolone for three days in the acute phase of KD. The other one did not receive GCS but presented with chronic episodes of diarrhea and abdominal pain.

Two children developed thyroid-related complications. One developed symptomatic hypothyroidism with significant weight gain and high thyroid-stimulating hormone levels. The other one developed anti-thyroid peroxidase antibodies, which were negative before KD. One girl developed typical purpura of IgA vasculitis on the 10th day

of KD (after IVIG administration and fever resolution), with concomitant arthralgia and positive occult blood in stool sample – the girl received GCS, and symptoms resolved within one week.

Discussion

We present systematic and comprehensive observations concerning late symptoms and signs following KD in children observed by their caregivers. Half of the parents reported some late sequelae in their children, with neurologic disturbances and limb pain being the most prevalent.

Neurologic symptoms and signs

Neurologic sequelae were the most frequently reported in our group. There are several papers concerning neurologic complications of KD in the literature, although conclusions are inconsistent. Children after KD presented with neurodevelopmental disorders, including epilepsy, intellectual disability, autism spectrum disorders, Tourette syndrome, and attention deficit hyperactivity disorder more frequently than the general population [6]. In addition, some degree of hearing loss was observed in up to 36% of patients after KD [7]. Facial nerve palsy, not noted in our cohort, is another neurologic complication reported in the case series [5,8].

On the other hand, some symptoms and signs within this category (e.g., behavioral abnormalities, sleep disturbances) could be explained by stress due to prolonged hospitalization and invasive medical procedures. However, Carlton-Conway et al. found that KD patients had more common behavioral complications than children hospitalized for other diseases [9]. Interestingly, Baker et al. analyzed children's physical and psychosocial well-being after KD using The Child Health Questionnaire. They found that children with prior KD and without giant CAA did not differ in general health from other children in the population. However, their parents expressed lower general health perceptions than parents in the United States population sample [10]. This observation may reflect the influence of acute severe disease in a child on long-term parental perceptions. Thus, it is difficult to determine which of the neurologic sequelae reported by parents are objective complications of the disease and medical procedures and which are subjective parental concerns.

Limb and chest pain

Limb pain was the second most common symptom observed by parents in their children after KD. Limb pain can be due to both arthritis and myositis, which are difficult to differentiate, as most children in our group were too young to describe their complaints precisely. Arthritis is a well-known complication of KD, reduced from 30% to 2–7.5% after the introduction of IVIG into treatment [3]. The case series have also reported myositis complicating KD [4]. The self-limiting character of limb pain in both our cohort and the literature data is reassuring.

Skin problems

Most children with skin issues after KD presented with atopic dermatitis. This observation is consistent with

a paper by Brosius et al., who found atopic dermatitis to be more prevalent in children with KD than in healthy controls [11]. Psoriasiform eruptions have also been reported to flare after the acute phase of KD [12]. We have not found any literature about hair problems, albinism, or insect-bite allergy in patients after KD.

Gastrointestinal complications

Gastrointestinal complications reported by parents of children with KD are challenging to interpret. Multiple medications administered in those patients, including antibiotics, typically induce some gastrointestinal sequelae. Moreover, diarrhea, constipation, and abdominal pain are frequent and unspecific symptoms in young children. Thus, chronic symptoms in this category should be interpreted with caution. Lack of persistent influence of abdominal issues on children's somatic development in our cohort is reassuring. On the other hand, Italian authors revealed a higher prevalence of celiac disease (5.5%) in children after KD [13]. Thus, monitoring for celiac disease in children after KD, mainly when gastrointestinal symptoms persist, should be considered.

Ophthalmic complications

There are a few case reports of ophthalmic complications of KD, including retinitis, uveitis, and keratitis [8,14,15]. In one case report, photophobia and blurred vision developed three weeks after KD and was diagnosed as crystalline-like keratopathy and interpreted as a complication of IVIG administration [16]. Ptosis after KD may be a part of facial nerve palsy presentation. However, ptosis cases unrelated to oculomotor nerve injury as a complication of KD were also reported [17]. Ophthalmic complications were likewise self-limiting in our cohort.

Other

A few case reports of IgA vasculitis concomitant with KD have been reported [18]. We have not found publications regarding growth retardation or hypothyroidism as KD complications.

Limitations

Our study has some potential limitations:

1. Its retrospective nature could have resulted in biased information from parents, particularly those who recalled observations a few years back.
2. No control group.
3. Despite a relatively large sample size, subgroups were too small for reliable statistical analysis. The patients' population was homogenous and did not include ethnic minorities.

Conclusions

Various unspecific late complications may emerge after acute phase of KD. Although possible explanations of observed abnormalities are numerous, our data may enhance clinicians' insight into frequent and poorly understood findings observed after KD in children.

References

1. Marrani E, Burns JC, Cimaz R. How Should We Classify Kawasaki Disease? *Front Immunol*, 2018; 9: 2974
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 2017; 135 (17): e927-e999
3. Martins A, Conde M, Brito M, Gouveia C. Arthritis in Kawasaki disease: A poorly recognised manifestation. *J Paediatr Child Health*, 2018; 54: 1371-1374
4. Lee EY, Oh JY, Chong CY, Choo JT, et al. A Case of Atypical Kawasaki Disease With Myositis. *Glob Pediatr Health*, 2015; 2: 2333794X15599649
5. Yuan Y, Lu N. Facial nerve palsy presenting as rare neurological complication of Kawasaki disease. *Medicine (Baltimore)*, 2019; 98 (34): e16888
6. Lin CH, Lin WD, Chou IC, et al. Heterogeneous neurodevelopmental disorders in children with Kawasaki disease: what is new today? *BMC Pediatr*, 2019; 19 (1): 406
7. Smith KA, Yunker WK. Kawasaki disease is associated with sensorineural hearing loss: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78(8):1216-20
8. Alves NR, Magalhães CM, Almeida Rde F, et al. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. *Rev Assoc Med Bras*, 2011; 57 (3): 295-300
9. Carlton-Conway D, Ahluwalia R, Henry L, et al. Behaviour sequelae following acute Kawasaki disease. *BMC Pediatr*, 2005; 5 (1):14
10. Baker AL, Gauvreau K, Newburger JW, et al. Physical and Psychosocial Health in Children Who Have Had Kawasaki Disease. *Pediatrics*, 111 (3): 579-583
11. Brosius CL, Newburger JW, Burns JC, et al. Increased prevalence of atopic dermatitis in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*, 1988; 7: 863-866
12. Gupta A, Singh S. Kawasaki disease for dermatologists. *Indian Dermatol Online J*, 2016; 7 (6): 461-470
13. Stagi S, Simonini G, Ricci L, et al. Coeliac disease in patients with Kawasaki disease. Is there a link? *Rheumatology (Oxford)*, 2006; 45 (7): 847-850
14. Suganuma E, Kambe T, Sato S, et al. A case of Kawasaki disease complicated with retinal vasculitis. *Pediatr Int*, 2019; 61 (8): 829-830
15. Kadyan A, Choi J, Headon MP. Disciform keratitis and optic disc swelling in Kawasaki disease: an unusual presentation. *Eye (Lond)*, 2006; 20 (8): 976-977
16. Erdem E, Kocabas E, Taylan Sekeroglu H, et al. Crystalline-like keratopathy after intravenous immunoglobulin therapy with incomplete kawasaki disease: case report and literature review. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2013; 2013: 621952
17. Hameed A, Alshara H, Schleussinger T. BMJ Case Rep. Ptosis as a complication of Kawasaki disease, 2017; bcr2017219687
18. Vedagiriswaran VV, Amperayani S, Ramamoorthy RK, Ranjith MS. A case of Henoch-Schönlein Purpura with Kawasaki disease. *Indian J Pediatr*, 2014; 81 (4): 408-409



ROBOTIC RADICAL GASTRECTOMY – OWN EXPERIENCE AND REVIEW OF LITERATURE



Rafał Roszkowski, Maksymilian Baryła, Andrzej Piotr Kwiatkowski

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Metabolicznej i Torakochirurgii, Polska

Rafał Roszkowski – 0000-0002-2633-1153

Maksymilian Baryła – 0000-0003-1668-7188

Andrzej Piotr Kwiatkowski – 0000-0001-6288-7725

Abstract:

Introduction

Gastric cancer is the fifth most common cancer worldwide. Surgery or endoscopic treatment is essential in all disease stages. The most common procedure is total gastrectomy with D2 lymphadenectomy. Removal of stomach and lymph nodes can be performed using minimally invasive techniques. These include laparoscopic gastrectomy, present in gastric cancer surgery since 1994 and robotic gastrectomy, which appeared for the first time in 2003. Last-mentioned method is the youngest and the most technically advanced form of surgical treatment of gastric cancer. First laparoscopic robot-assisted total gastrectomy in Poland was reported by Marek Zawadzki. In this paper we present technique of totally robotic total gastrectomy.

Aim

Presentation of our experience in robotic radical gastrectomy. Description of first in Poland totally robotic gastrectomy. Review of literature assessing novel minimally invasive technique in gastric cancer treatment - robotic gastrectomy.

Material and methods

Presentation of our own experience in robotic surgery. Review of literature.

Results

Robotic gastrectomy as an alternative to the laparoscopic technique is associated with earlier return of bowel motility after surgery and earlier introduction of a liquid diet. In terms of perioperative and postoperative complications, morbidity, and mortality, as well as a need to convert to open surgery, the laparoscopic and robotic techniques do not differ from each other. In our Department for the first time in Poland totally robotic radical gastrectomy using da Vinci Xi ® Surgical System (Intuitive Surgical) was performed. No postoperative complications were observed.

Conclusions

Totally robotic radical gastrectomy is a safe alternative to classic and laparoscopic surgery which can have additional benefits both for the surgeon (less exhaustion, ergonomics, lack of hand tremor on instruments) as for the patient (earlier tolerance of oral diet, earlier hospital discharge). Further study is needed to assess relevance of potential benefits and cost-effectiveness of this novel technique.

Keywords: gastric cancer, robotic gastrectomy, da Vinci, lymphadenectomy D2.

DOI 10.53301/lw/159868

Received: 2022-11-30

Accepted: 2023-01-26

Corresponding author:

Rafał Roszkowski

Wojskowy Instytut Medyczny- Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej,
Metabolicznej i Torakochirurgii, Warszawa
e-mail: rafro89@gmail.com

Introduction

Gastric cancer is the fifth most common cancer worldwide, responsible for 7.7% of cancer deaths [1]. Surgical or endoscopic treatment is essential in all disease stages [1]. The most common procedure is total gastrectomy with D2 lymphadenectomy. In stage IA-III B (T1N0M0 - T3N2M0) there is a possibility of subtotal gastrectomy depending on the tumor location and in stage 0 cancers (TisN0M0) neoplastic tumor can be removed by endoscopic mucosectomy [2]. Endoscopic resection is also possible in early T1 stages, however not all patients will benefit from this treatment. Survival outcomes in T1a gastric cancers vary significantly depending on race. For example the rate of lymph node metastasis in T1a gastric cancers in the United States is higher than the rates reported in Asia [3] thus local endoscopic resection is inferior to gastrectomy for early clinical stage T1a and T1b gastric adenocarcinoma in the United States [4].

Apart from the first method used historically- open gastrectomy, removal of the stomach and lymph nodes can be performed with the use of minimally invasive techniques. These include laparoscopic gastrectomy, present in gastric cancer surgery since 1994 [5] and robotic gastrectomy, which appeared for the first time in 2003 [6-7]. Last-mentioned method is the youngest and the most technically advanced form of surgical treatment of gastric cancer. First laparoscopic robot-assisted total gastrectomy in Poland was reported by Marek Zawadzki [8]. The laparoscopic part of the procedure involved opening the lesser sac, mobilization of the greater curvature and transection of the duodenum. A robot was used for D2 lymphadenectomy and creation of anastomosis. In this paper we present technique of totally robotic total gastrectomy.

Aim

To present and assess novel minimally invasive technique in gastric cancer treatment- robotic gastrectomy.

Material and methods

We present our experience in robotic surgery which led to first in Poland totally robotic gastrectomy with lymphadenectomy D2 as well as the review of literature.

Results

Own experience

55-year-old man was admitted on September 29, 2021 for the surgical treatment of gastric cancer. In gastroscopic examination, crater-like ulcers with raised, sharply delimited walls of about 4 cm were observed in gastric cardia area. Walls and bottom of the lesion were described as hard, brittle, and flaky. The histopathological examination of the samples showed the presence of high-grade adenocarcinoma G3. After the diagnosis was made, the patient was under the care of the Department of Oncology, where further treatment was planned. Before elective gastrectomy, the patient received 4 cycles of FLOT chemotherapy. CT scan of the chest, abdominal cavity and pelvis with contrast showed thickening (with

a maximum vertical dimension of 16 mm) of the walls of the abdominal esophagus and stomach around the cardia, fundus and partially the lesser curvature with smoothing the stomach folds. Three lymph nodes sized < 5 mm were visible in gastric cardia area. There was no infiltration of the surrounding organs and vessels, no visible metastases, and no destructive changes in the bones. In CT scan after four cycles of neoadjuvant chemotherapy, a marked reduction in the thickening of the gastric cardia wall was observed. The lymph nodes did not enlarge.

The patient was previously diagnosed with arterial hypertension and had not undergone any surgical procedures before.

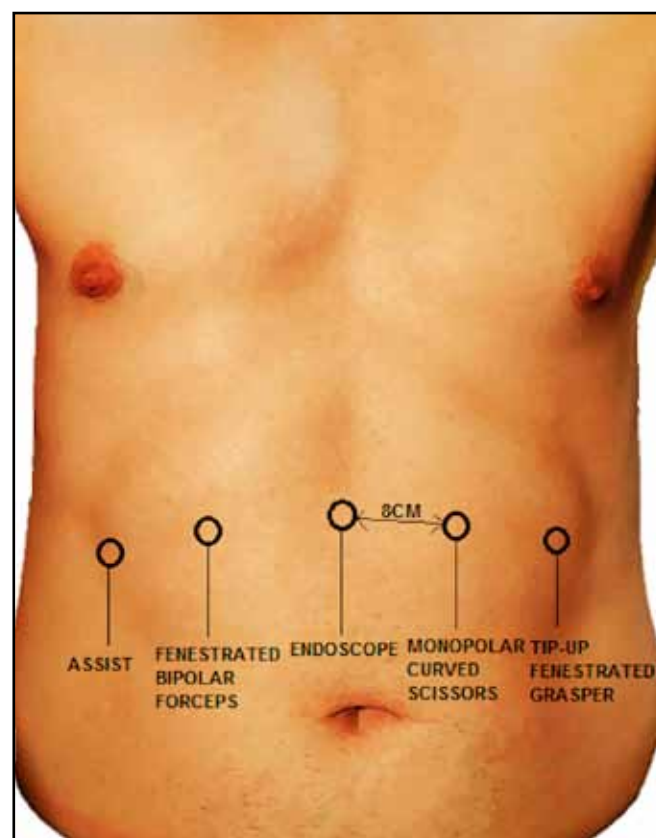
Laboratory tests on admission showed no abnormalities in electrolyte balance, renal and coagulation system parameters. The peripheral blood count was normal.

Based on the histological type of the lesion, location, clinical stage, and the lack of metastases, the patient had been qualified to robotic gastrectomy with the use of the da Vinci Xi® Surgical System (Intuitive Surgical).

Procedure description

Robotic gastrectomy was performed on September 30, 2021. After disinfection and sterile draping of the operating field, under general anesthesia, a Veress needle was inserted at the Palmer's point. Pneumothorax was set to 12 mm Hg. The first 8 mm robotic trocar and endoscope were introduced. Under visual control another three 8 mm robotic trocars and an assistant trocar were introduced (Fig. 1).

Figure 1. Trocars placement.



Then the appropriate position of the operating table was set. The intestines were arranged, revealing the operating field. Robotic trocars were attached to the robot's „patient cart”. The trocars were placed to the correct depth under visual control, and the tension was released. Robotic tools were installed: Tip-up Forceps, Fenestrated Bipolar Forceps and Monopolar Scissors. The stomach and the greater omentum were dissected, the blood vessels supplying the organ were clipped with polymer clips and cut. The duodenum was divided distal to the pylorus with the use of the iDrive Ultra® (Covidien) stapler (45 mm gold cartridge) (Fig. 2). D2 lymphadenectomy was performed (Fig. 3-4) and the resected tissues were sent for histopathological examination. The jejunum was cut with the stapler (60 mm white cartridge) about 15 cm from the Treitz ligament. The mesentery was divided, and the Roux en Y loop was created. The distal part of the intestine was moved through a pre-made opening under the mesocolon and the intestine was mechanically anastomosed with the esophagus (45 mm gold cartridge) with the use of using the self-pulling technique (SPLT). The esophagus was cut with a stapler (60 mm purple cartridge) just above the gastric cardia (Fig. 5). The remaining opening in the anastomosis was sutured (Fig. 6). Functional end to end anastomosis (FETEA) was created (Fig. 7). The proximal part of the jejunum was mechanically anastomosed side-to-side with the small intestine about 60 cm from the esophagojejunal anastomosis (Fig. 8). The remaining opening in the anastomosis was closed by double layer running suture (Fig. 9). The leak test of the esophagojejunal anastomosis was performed with the use of methylene blue solution. No leak was detected. The afferent loop was fixed to the opening in transverse colon mesentery and the remaining opening in the small bowel mesentery was closed. Pfannenstiel incision in the lower abdomen was made, edges of the wound were secured with an Alexis Wound Protector® (Applied Medical). The stomach, the greater omentum and the other excised tissues were removed from abdominal cavity (than sent for histopathological examination). Two 16F drains were left in the peritoneal cavity.

Figure 2. Duodenum was divided distal to the pylorus.

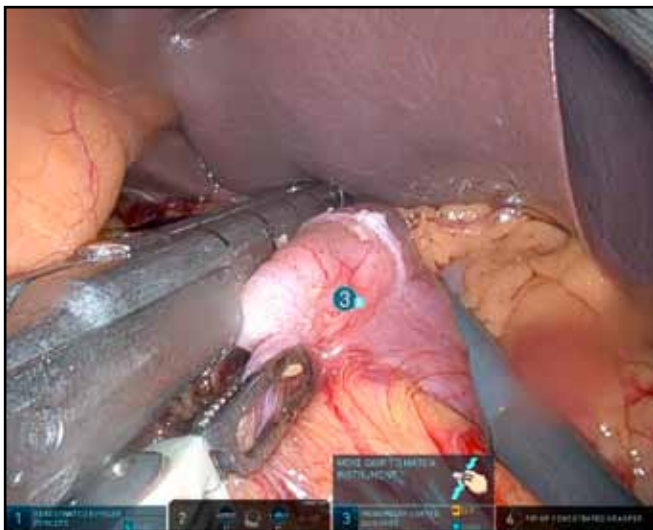


Figure 3. D2 lymphadenectomy was performed.

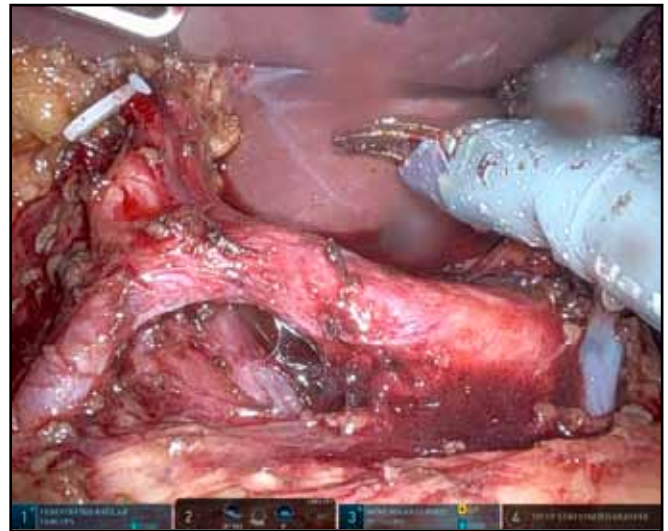


Figure 4. D2 lymphadenectomy was performed.

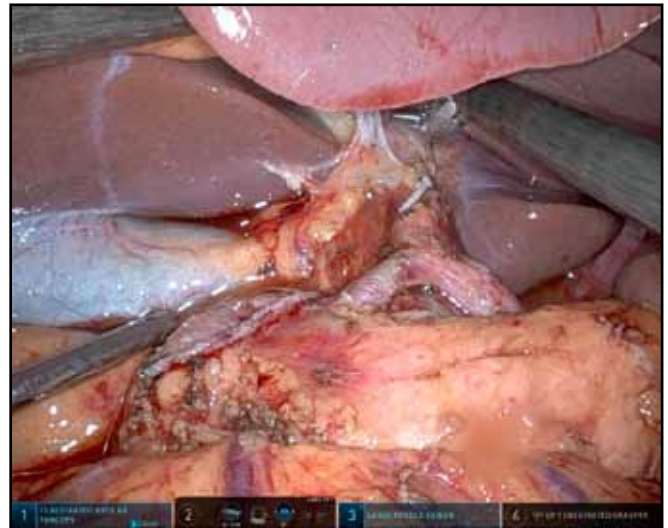


Figure 5. Esophagus was cut with a stapler just above the gastric cardia.

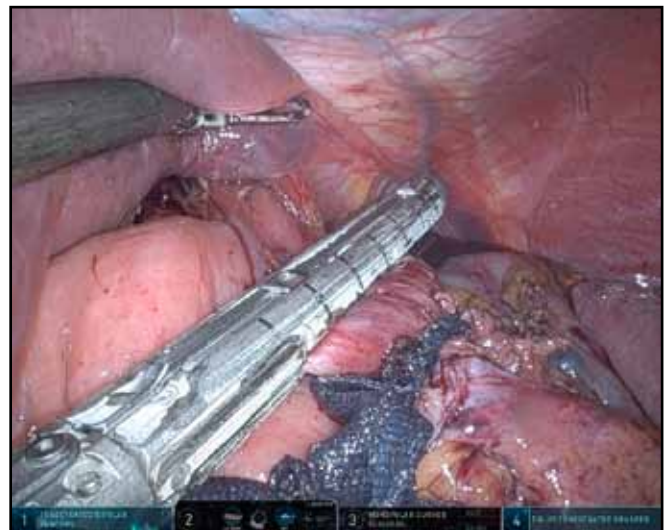


Figure 6. Opening in the anastomosis was sutured.

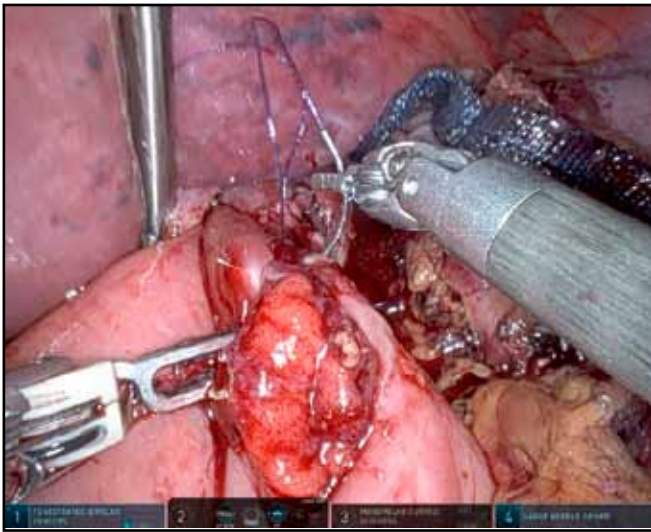


Figure 7. Functional end to end anastomosis was created.

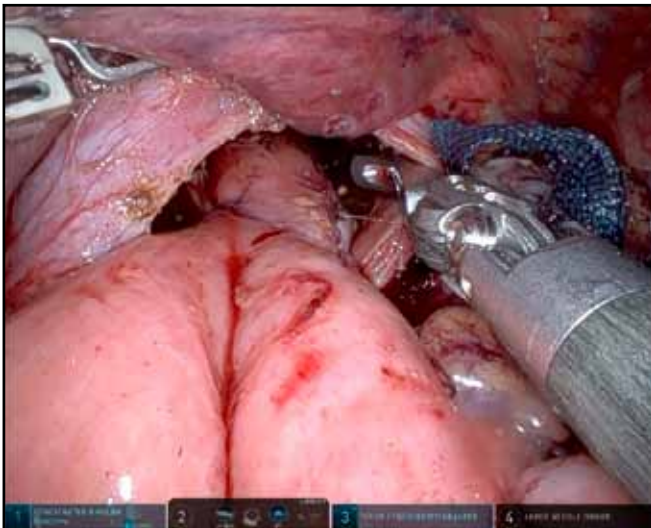


Figure 8. Proximal part of the jejunum was mechanically anastomosed side-to-side with the small intestine.

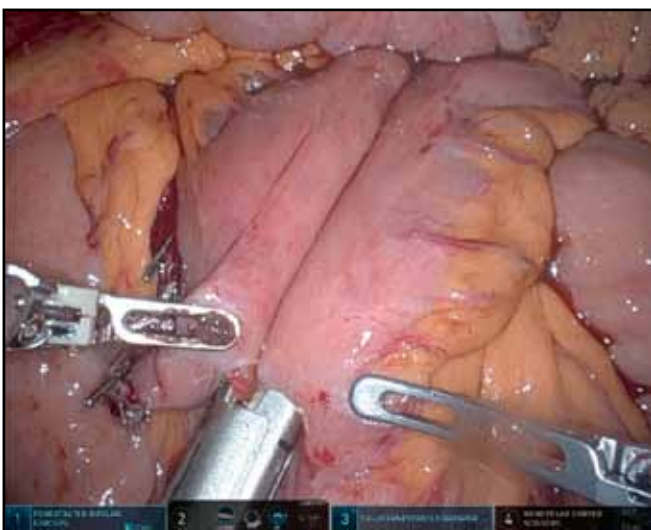
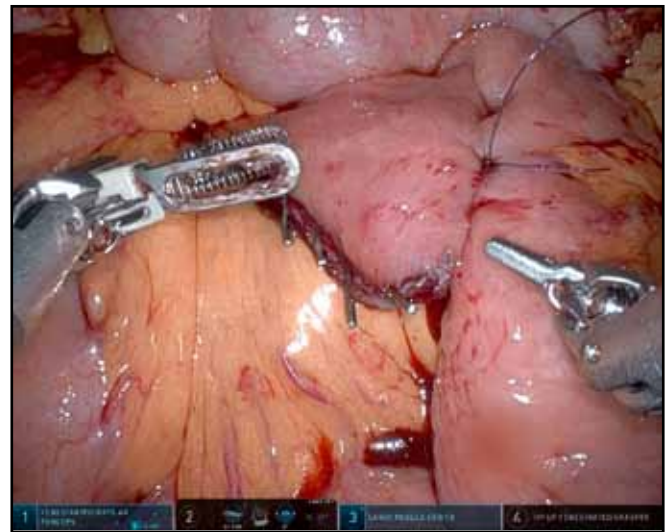


Figure 9. Opening in the anastomosis was closed by double layer running suture.



Postoperative care

In the early postoperative period daily fluid balance, basic vital signs and the volume and appearance of fluid collected by drains were monitored. The patient did not have a fever. There were no signs of surgical site infection.

In laboratory tests, a slight decrease in hemoglobin concentration to 10 g/dl was observed (preoperative hemoglobin concentration was 11.9 g/dl), clinically with no evidence of active bleeding. The serum levels of α -amylase, urea and creatinine remained within the normal range. The concentration of C-reactive protein was 2.3; 5.6 and 3.6 mg/dl on the first, second and fourth postoperative days, respectively. On the first postoperative day, an increased concentration of creatine kinase was noted (it normalized in the days following the procedure).

In the histopathological examination of the excised tissues (stomach with the greater omentum, mediastinal site, common hepatic artery site, hepatoduodenal ligament site, celiac trunk sit, upper edge of the pancreas site, lesser curvature and the greater curvature site), no cancer cells were found. The biopsy obtained from ulcer found in stomach in the preoperative gastroscopy was again examined. The primary diagnosis was confirmed (high grade cancer, G3). Taking into account that the patient had received four cycles of chemotherapy prior to gastrectomy, a complete response to this treatment was observed (according to UICC CR). In the current study, according to the TNM classification, the tumor was assessed as ypT0CR ypN0 (0/29) R0 tumor.

The patient was discharged home in good general condition on the sixth day after surgery.

Discussion

Nowadays there is no meta- analysis which compares the amount of minimally invasive procedures conducted in Asia and in Europe. Most of clinical trials are based on an experience from the Asian centers. This phenomenon is

caused by the higher incidence of gastric cancer in Asian countries such as Japan or South Korea [9-11]. In Europe gastric cancer is less frequent however there are also some analyses focused on minimally invasive procedures in gastric cancer treatment. In 2015 the registry called IMIGASTRIC was established [12-13]. The purpose of this clinical trial is to create a "multi-institutional database comprising of information regarding surgical, clinical and oncological features of patients undergoing surgery for gastric cancer with robotic, laparoscopic or open approaches and subsequent follow-up at participating centers" [13]. The data about different types of gastric surgery was collected from North America, Europe, and Asia, but the results are not available yet [14].

In a meta-analysis Jianglei Ma et al. [15] compared laparoscopic and robotic gastrectomy. It showed that perioperative blood loss is reduced in robotic gastrectomy group (WMD: 28.66; 95% CI 18.59 - 38.73, $p < 0.001$). Meta-analysis by Xinsheng Zhang et al. showed that robotic gastrectomy with D2 lymphadenectomy required a longer operating time (WMD = 29.78, 95% confidence interval (CI): 15.97-43.59) but it had less operative blood loss (WMD = -31.93, 95% CI: -44.03 to -19.83), shorter time to first flatus (WMD = -0.13, 95% CI: -0.22 to -0.04), shorter time to liquid diet (WMD = -0.20, 95% CI: -0.28 to 0.12), and fewer severe complications (RR = 0.62, 95% CI: 0.43-0.90) and overall complications (RR = 0.75, 95% CI: 0.62-0.91) compared with laparoscopic gastrectomy with D2 lymphadenectomy [16].

A statistically significant difference was also obtained in the studies by Binghong Xiong et al. [18], Leonardo Solaini et al. [19] and Li-Dong Hu et al. [20].

Similar conclusions were obtained on the basis of a retrospective analysis by Weisong Shen et al. [17], but only in the subgroup of patients whose tumor did not infiltrate the serosa (176.6 ± 217.2 ml for robotic gastrectomy vs. 212.5 ± 198.8 ml for laparoscopic gastrectomy, $P = 0.001$). In the subgroup of patients with serosa involvement, no statistically significant difference was found in the amount of blood lost perioperatively.

In a retrospective analysis by Taeil Son et al. [21], in which both techniques were compared (total gastrectomy with lymphadenectomy D2), no statistically significant difference was noticed in the amount of blood lost perioperatively (163 vs. 210 ml; $P = 0.360$). Data collected by Hong-Bin Liu et al. [22] and J. M. Park et al. [23] also showed no differences in this parameter for both techniques. In the case of gastrectomy performed without D2 lymphadenectomy, perioperative blood loss also did not differ for both robotic and laparoscopic gastrectomy [23].

It should be emphasized that the BMI in patients with gastric cancer does not affect the amount of estimated blood loss, which was shown in a prospective study by J.M. Park et al. [23] and Juhan Lee et al. [24].

Another analyzed parameter is the number of lymph nodes removed during the operation. It is an important issue for further oncological treatment and the overall patients survival. Most of the studies conducted so far have reported a greater number of obtained lymph nodes for

robotic rather than laparoscopic gastrectomy (Weisong Shen et al. for the subgroup of patients without serosa involvement [17]: 33 ± 8.5 vs. 31.3 ± 9.5 , $P = 0.047$; Taeil Son et al. [21] 47.2 vs. 42.8 , $P = 0.210$; Hong-Bin Liu et al. [22] 40.9 ± 13.1 vs. 35.4 ± 15.8 ; $P = 0.004$; Li-Dong Hu et al. [20]). On the other hand, in the studies of Jianglei Ma et al. [9], Binghong Xiong et al. [18], Taeil Son et al. [21], Liang Zong et al. [25] there were no significant differences in the number of obtained lymph nodes. Weisong Shen et al. also did not show such a difference for the subgroup of patients with serosa involvement [17].

Taeil Son et al. [21] showed that although the total number of lymph nodes did not differ for both techniques, more lymph nodes were obtained from the area of splenic artery, spleen hilum and abdominal aorta. Retrospective analysis of Myung-Han Hyun et al. [26] showed that in obese patients, the number of lymph nodes obtained during robotic gastrectomy was lower (23.4 ± 7.0) than during laparoscopic gastrectomy (32.2 ± 12.5 , $P = 0.006$). The same conclusions were obtained in the prospective study of Juhan Lee et al. [24] for the group of patients undergoing subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy.

Duration of gastrectomy performed with the robotic technique is longer compared to the laparoscopic technique (according to Weisong Shen et al. [17] 257.1 ± 74.5 min vs. 226.2 ± 61.3 min respectively, $p < 0.001$; according to Kuo-Hung Huang et al. [27] 357.9 ± 107.8 min vs. 319.8 ± 113.7 min respectively, $p = 0.040$; according to Leonardo Solaini et al. [19] 327 min (297-358) vs. 248 min (222-275) respectively, $p = 0.001$) [9, 18, 20, 23, 24]. In studies by Hong-Bin Liu et al. [22] and Myung Han Hyun et al. [26] there was no difference in the time of surgery for both techniques. However, it should be emphasized that these studies are based on data from procedures performed by a single surgeon. In a prospective study by Juhan Lee et al. [24] the effect of obesity on the difference in surgery time was not confirmed for both minimally invasive techniques.

A factor that may influence further oncological treatment is the time from surgery to hospital discharge, because the shorter this time, the sooner the patient can receive adjuvant chemotherapy. In the studies of Hong-Bin Liu et al. [22] and Weisong Shen et al. [17] this time for robotic gastrectomy was shorter compared to laparoscopic gastrectomy (Hong-Bin Liu et al.: 11 days (9-13) vs. 12 days (10-14) respectively, $p < 0.0001$; Weisong Shen et al.: 9.4 ± 7.5 days vs. 10.6 ± 10.9 days respectively, $p = 0.41$). Binghong Xiong et al. did not observe significant differences in length of hospital stay after surgery (WMD: 0.42, 95% CI: -1.87 to 0.79; $P = 0.42$) [18].

Robotic gastrectomy as an alternative to the laparoscopic technique is also associated with earlier return of bowel motility after surgery and an introduction of a liquid diet [20,22].

In terms of perioperative and postoperative complications, morbidity, and mortality, as well as a need to convert to open surgery, the laparoscopic and robotic techniques do not differ from each other [9, 17, 18, 20, 21, 22, 24, 27, 28].

In the meta-analysis by Jianglei Ma et al. [9] there were no statistically significant differences in overall survival (HR = 0.95, 95% CI 0.76 ~ 1.18, P = 0.640), relapse-free survival (HR = 0.91, 95% CI 0.69 ~ 1.21, P = 0.530) and the recurrences (OR = 0.90, 95% CI 0.67 ~ 1.21, P = 0.500). Similar results for overall survival and disease-free survival are described in the retrospective analysis of Taeil Son et al. [21].

Based on the literature, robotic gastrectomy also has no advantage over laparoscopic gastrectomy in terms of the R0 resection rate [17] and in terms of resection margins free of neoplasm [9, 20, 28].

Robotic gastrectomy is one of the most advanced surgical methods in the treatment of gastric cancer. Learning curves have also been studied over the past decade. Kuo-Hung Huang et al. [27, 29] in both the 2012 and 2014 analyzes, observed the plateau phase of the learning curve in terms of operating time and the time needed to apply the necessary equipment after 25 robotic gastrectomy procedures. In the study of Hong-Bin Liu et al. [22] after adopting the cut-off point of 25 treatments as a learning curve, no significant differences were observed in duration of surgery and installation of equipment after another 75 treatments. Kuo-Hung Huang et al. [27] determined the learning curve for 41 performed procedures for laparoscopic gastrectomy in patients with gastric cancer. Operation time and perioperative blood loss decreased with experience. These conclusions, however, require verification in subsequent studies, as the current data are insufficient to estimate the learning curve for robotic gastrectomy and conclude that this curve is shorter compared to the learning curve for laparoscopic gastrectomy. There have also been reports that experience in laparoscopic gastrectomy positively influences a learning curve in robotic gastrectomy [30-31].

As presented above, there is a lack of clear consensus regarding both minimally invasive techniques. There is no such discrepancy when comparing robotic gastrectomy to open surgery. Data from retrospective studies and meta-analyses are consistent. Robotic gastrectomy is associated with a longer duration of the procedure [25, 32, 33], perioperative blood loss is lower than in classic surgery [25, 32, 33], and a stay in hospital ward is also shorter in a group of patients undergoing robotic surgery. In a meta-analysis by M. H. Hyun et al. [33] this period was shorter by an average of 2.18 days (P < 0.001). There are no significant differences in postoperative complications such as bleeding, wound infection, anastomotic leakage [32-33]. There are also no differences in number of removed lymph nodes [25, 32-33]. Length of resection margin also does not differ between the two techniques [33].

Comparing postoperative mortality and morbidity for classic and robotic surgery, based on the meta-analyses quoted above [25, 32], it can be concluded that both methods are equally safe.

Conclusions

To sum up, robotic gastrectomy is a safe alternative to classic and laparoscopic surgery. In addition to the high-resolution three-dimensional image of the operating

field, da Vinci Xi® Surgical System provides amenities such as surgeon's hand vibration filter and wrist instruments that provide seven degrees of freedom, which gives greater scope and precision of maneuvers in a narrow operating field.

Robotic surgery compared to open surgery, apart from a better cosmetic effect, has an advantage in terms of the time from surgery to discharge from hospital. Comparing it with laparoscopic surgery, it is difficult to demonstrate additional benefits for the patient. According to the experience of the authors of the publication, work ergonomics during robotic procedures (compared to open and laparoscopic techniques) has improved for both the operator and the assistant, and thus long surgical procedures have become less physically demanding. In addition, da Vinci Xi® Surgical System connects wirelessly with TruSystem 7000dV Operating Table so that a patient can be dynamically positioned while the surgeon operates (Integrated Table Motion).

A certain limitation, when it comes to the availability of this modern technology, may be the cost of purchasing the robotic system itself and the cost of its further operation.

Further research and postoperative supervision are needed to verify whether robotic gastrectomy will improve the patients' quality of life of and extend disease-free survival.

Disclosures section

Authors have nothing to disclose.

References

1. Mocan L. Surgical Management of Gastric Cancer: A Systematic Review. *J Clin Med*, 2021; 10 (12): 2557. DOI: 10.3390/jcm10122557
2. Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*, 2010; 11: 439-49. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X
3. Audrey H Choi, Rebecca A Nelson, Shaila J Merchant, et al. Rates of lymph node metastasis and survival in T1a gastric adenocarcinoma in Western populations. *Gastrointest Endosc*, 2016 Jun; 83 (6): 1184-1192.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.039
4. Sivesh K Kamarajah, Sheraz R Markar, Alexander W Phillips, et al. Local Endoscopic Resection is Inferior to Gastrectomy for Early Clinical Stage T1a and T1b Gastric Adenocarcinoma: A Propensity-Matched Study. *Ann Surg Oncol*, 2021 Jun; 28 (6): 2992-2998. DOI: 10.1245/s10434-020-09485-4
5. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, et al. Laparoscopy-assisted Bilroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc*, 1994; 4:146-8
6. Hashizume M, Sugimachi K. Robot-assisted gastric surgery. *Surg Clin North Am*, 2003; 83: 1429-44. DOI: 10.1016/S0039-6109(03)00158-0
7. Giulianotti P C, Coratti A, Angelini M, et al. Robotics in general surgery: personal experience in a large community hospital. *Arch Surg*, 2003; 138: 777-84. DOI: 10.1001/archsurg.138.7.777

8. Zawadzki M, Witkiewicz W. Laparoscopic robotic total gastrectomy. *Videosurgery and Other Minimally Invasive Techniques*, 2014 Dec; 9 (4): 650–654. DOI: 10.5114/wiitm.2014.45128
9. Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Baghestani A R. Burden of gastrointestinal cancer in Asia; an overview. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2015; 8 (1): 19–27
10. Fock KM. Review article: The epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014; 40 (3): 250–260. DOI:10.1111/apt.12814
11. Forman D, Burley V J. Gastric cancer: Global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006; 20: 633–649. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.04.008
12. Parisi A, Desiderio J. Establishing a multi-institutional registry to compare the outcomes of robotic, laparoscopic, and open surgery for gastric cancer. *Surgery*, 2015; 157 (4): 830–1. DOI:10.1016/j.surg.2014.12.007
13. Desiderio J, Jiang Z-W, Nguyen NT, et al. Robotic, laparoscopic and open surgery for gastric cancer compared on surgical, clinical and oncological outcomes: a multi-institutional chart review. A study protocol of the International study group on Minimally Invasive surgery for GASTRIC Cancer-IMIGASTRIC. *BMJ Open*, 2015; 5 (10): e008198. DOI:10.1136/bmjopen-2015-008198
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02325453>
15. Ma J, Li X, Zhao S, et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 2020; 18: 306. DOI: 10.1186/s12957-020-02080-7
16. Xinsheng Z, Weinbin Z, Zhen F et al. Comparison of short-term outcomes of robotic-assisted and laparoscopic-assisted D2 gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis. *Videosurgery and Other Minimally Invasive Techniques*, 2021 Sep; 16 (3): 443–454. DOI: 10.5114/wiitm.2021.105731
17. Shen W, Xi H, Wei B, et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: comparison of short-term surgical outcomes. *Surg Endosc*, 2016; 30: 574–580. DOI: 10.1007/s00464-015-4241-7
18. Xiong B, Ma L, Zhang C. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of short outcomes. *Surg Oncol*, 2012; 21: 274–80. DOI: 10.1016/j.suronc.2012.05.004
19. Solaini L, Avanzolini A, Pacilio C A et al. Robotic surgery for gastric cancer in the west: A systematic review and meta-analyses of short-and long-term outcomes. *Int J Surg*, 2020; 83: 170–175. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.08.055
20. Hu LD, Li XF, Wang XY, et al. Robotic versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Carcinoma: a Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016; 17: 4327–4333
21. Son T, Lee JH, Kim YM, et al. Robotic spleen-preserving total gastrectomy for gastric cancer: comparison with conventional laparoscopic procedure. *Surg Endosc*, 2014; 28: 2606–15. DOI: 10.1007/s00464-014-3511-0
22. Liu HB, Wang WJ, Li HT, et al. Robotic versus conventional laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg*, 2018; 55: 15–23. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.05.015
23. Park JM, Kim HI, Han SU, et al. Who may benefit from robotic gastrectomy?: A subgroup analysis of multicenter prospective comparative study data on robotic versus laparoscopic gastrectomy. *Eur J Surg Oncol*, 2016; 42: 1944–1949. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.07.012
24. Lee J, Kim YM, Woo Y, et al. Robotic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer patients with high body mass index: comparison with conventional laparoscopic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy. *Surg Endosc*, 2015; 29: 3251–60. DOI: 10.1007/s00464-015-4069-1
25. Zong L, Seto Y, Aikou S, et al. Efficacy evaluation of subtotal and total gastrectomies in robotic surgery for gastric cancer compared with that in open and laparoscopic resections: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014; 9: e103312. DOI: 10.1371/journal.pone.0103312
26. Hyun MH, Lee CH, Kwon YJ, et al. Robot versus laparoscopic gastrectomy for cancer by an experienced surgeon: comparisons of surgery, complications, and surgical stress. *Ann Surg Oncol*, 2013; 20: 1258–65. DOI: 10.1245/s10434-012-2679-6
27. Huang KH, Lan YT, Fang WL et al. Comparison of the Operative Outcomes and Learning Curves between Laparoscopic and Robotic Gastrectomy for Gastric Cancer. *PLoS One*, 2014; 9: e111499. DOI: 10.1371/journal.pone.0111499
28. Yang SY, Roh KH, Kim YN, et al. Surgical Outcomes After Open, Laparoscopic, and Robotic Gastrectomy for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2017; 24:1770–77. DOI: 10.1245/s10434-017-5851-1
29. Huang KH, Lan YT, Fang WL ,et al. Initial Experience of Robotic Gastrectomy and Comparison with Open and Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastrointerst Surg* 2012; 16: 1303–10. DOI: 10.1007/s11605-012-1874-x
30. Park SS, Kim MC, Park MS, et al. Rapid adaptation of robotic gastrectomy for gastric cancer by experienced laparoscopic surgeons. *Surg Endosc*, 2012; 26: 60–7. DOI: 10.1007/s00464-011-1828-5
31. Kim HI, Park MS, Song KJ et al. Rapid and safe learning of robotic gastrectomy for gastric cancer: multidimensional analysis in a comparison with laparoscopic gastrectomy. *Eur J Surg Oncol*, 2014; 40: 1346–54. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.09.011
32. Caruso S, Patrino A, Roviello F, et al. Robot-assisted laparoscopic vs open gastrectomy for gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *World J Clin Oncol*, 2017; 8: 273–284. DOI: 10.5306/wjco.v8.i3.273
33. Hyun MH, Lee CH, Kim HJ, et al. Systematic review and meta-analysis of robotic surgery compared with conventional laparoscopic and open resections for gastric carcinoma. *Br J Surg*, 2013; 100: 1566–78. DOI: 10.1002/bjs.9242



46 XY, KOBIETA. ZESPÓŁ CAŁKOWITEJ NIEWRAŻLIWOŚCI NA ANDROGENY

46 XY, female. Complete androgen insensitivity syndrome



Barbara Kruczyk¹, Anna Sowa¹, Monika Grymowicz², Roman Smolarczyk²

1. *Studenckie Koło Naukowe Endokrynologii Ginekologicznej przy Klinice Endokrynologii Ginekologicznej, Szpital im. Ks. A. Mazowieckiej w Warszawie, Polska*
2. *Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Szpital im. Ks. A. Mazowieckiej w Warszawie, Polska*

Streszczenie: Zespół niewrażliwości na androgeny (AIS) to wrodzone zaburzenie rozwoju płciowego spowodowane mutacjami w genie kodującym receptor wiążący androgeny. U pacjentki w 17 rż., podczas diagnostyki pierwotnego braku miesiączki, rozpoznano zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny. Badania cytogenetyczne wykazały karyotyp 46 XY. W badaniu ginekologicznym narządu rodowego wykazano ślepo zakończoną pochwę, nie stwierdzono obecności macicy. W badaniu przedmiotowym stwierdzono prawidłowo rozwinięte gruczoły piersiowe oraz skąpe owłosienie pachowe i łonowe. W 18 rż. chora przeszła obustronną gonadektomię metodą laparoskopową. Przed operacją poziom testosteronu wynosił 5,6 ng/ml, a po 0,6 ng/ml. Badanie histopatologiczne wykazało obecność tkanki jąder w usuniętych gonadach, a w jednej z nich wykryto gruczolaka cewkowego. Po zabiegu pacjentka pozostawała pod kontrolą lekarską i przyjmowała 1 mg estradiolu dziennie, doustnie. W 24 rż. zdiagnozowano osteoporozę, T-SCORE wyniósł -2,6 SD, natomiast 3 lata później -2,76 SD. Pacjentka przyjmowała alendronian sodu oraz kwas ibandronowy. W 34 rż. rozpoznano u chorej cukrzycę typu 2, włączono leczenie metforminą i zalecono opiekę diabetologiczną. Stopień 6. i 7. w skali Quigleya odpowiada całkowitej niewrażliwości na androgeny. Narządy płciowe są całkowicie sfeminizowane, a noworodkom nadaje się płeć żeńską. Rozpoznanie zazwyczaj ustala się w trakcie diagnostyki pierwotnego braku miesiączki. CAIS wiąże się z koniecznością usunięcia nieprawidłowych gonad z powodu podwyższonego ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych. Po gonadektomii niezbędne jest stosowanie substytucji estrogenowej m.in. w celu utrzymania drugorzędowych cech płciowych. Wysokie ryzyko rozwinięcia osteoporozy wymaga suplementacji wapnia i witaminy D oraz kontroli gęstości kości. Rokowanie jest dobre, a gonadektomia i estrogenowa terapia hormonalna dają zadowalające wyniki długoterminowe.

Abstract: Androgen insensitivity syndrome (AIS) is an inherited disorder of sexual development caused by mutations in the androgen receptor encoding gene. A female patient at the age of 17, was diagnosed with complete androgen insensitivity syndrome, during the diagnosis of primary amenorrhea. She was assigned grade 7 on the Quigley scale. Cytogenetic analysis showed a 46 XY karyotype. A gynecological examination revealed a blind-ending vagina and a lack of a uterus. Physical examination revealed normal breast development and scanty pubic and axillary hair. At the age of 18, the patient underwent laparoscopic gonadectomy. Before the surgery, the testosterone level was 5.6 ng/ml, and after 0.6 ng/ml. Histopathologic examination of the gonads revealed a cyst and many lumps and in one of them, a tubular adenoma was diagnosed. After the procedure, the patient was under medical supervision and was taking orally 1 mg of estradiol daily. At the age of 24 patient was diagnosed with osteoporosis, T-SCORE was -2.6 SD, and 3 years later -2.76 SD. The patient received sodium alendronate and ibandronic acid. At the age of 34, she was diagnosed with type 2 diabetes, therefore she started receiving metformin and was under diabetological supervision. Quigley grades 6 and 7 correspond to complete androgen insensitivity. The genitals are completely feminized, and newborns at birth are assigned as females. The diagnosis is usually established during the diagnostics of primary amenorrhea. CAIS is associated with high risks of gonad carcinogenesis and therefore a gonadectomy must be performed. Hormone replacement therapy (HRT) is required after gonadectomy to maintain secondary sexual characteristics. Due to the high risk of osteoporosis, the patient requires calcium and vitamin D supplementation and bone density control. The prognosis is good, and gonadectomy and HRT usually give satisfactory long-term results.

Słowa kluczowe: zespół niewrażliwości na androgeny, zespół Morrisa, CAIS, pierwotny brak miesiączki.

Keywords: androgen insensitivity syndrome, complete androgen insensitivity syndrome, CAIS, primary amenorrhea.

DOI 10.53301/lw/165964

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.04.2023

Zaakceptowano do druku: 08.05.2023

Autor do korespondencji:

Barbara Kruczyk
Studenckie Koło Naukowe Endokrynologii
Ginekologicznej przy Klinice Endokrynologii
Ginekologicznej, Szpital im. Ks. A. Mazowieckiej
w Warszawie
e-mail: barbara.kruczyk1@gmail.com

Wstęp

Zespół niewrażliwości na androgeny (*androgen insensitivity syndrome*, AIS, zespół Morrisa) to wrodzone zaburzenie rozwoju płciowego spowodowane mutacjami w genie kodującym receptor wiążący androgeny. Znajduje się on na chromosomie X (locus Xq11-q12), stąd też jest dziedziczony recesywnie w sposób sprzężony z tym chromosomem [1]. Zespół Morrisa może występować w trzech postaciach: w postaci kompletnej (*complete AIS*, CAIS), częściowej (*partial AIS*, PAIS) lub łagodnej (*mild AIS*, MAIS) [2-3]. Siedmiostopniowa skala Quigleya umożliwia sklasyfikowanie chorego na podstawie wyglądu narządów płciowych zewnętrznych, gdzie 7. stopień oznacza narządy płciowe rozwinięte typowo dla fenotypu żeńskiego. Częstość występowania całkowitego oraz częściowego zespołu niewrażliwości na androgeny wynosi 2-5/100.000 osób urodzonych z karyotypem XY. Postać łagodna jest za to znacznie rzadsza [4].

Efekty działania androgenów ujawniają się po połączeniu ich z białkiem receptorowym (AR). Mutacje w obrębie genu tego receptora prowadzą do szerokiego wachlarza anomalii w męskim rozwoju płciowym. Zaczynając od osób z pełną niewrażliwością na androgeny, prezentujących prawidłowy rozwój gruczołów sutkowych oraz zewnętrznych narządów płciowych żeńskich, a kończąc na osobach z męskim fenotypem z częściową tylko wirylizacją lub bezpłodnością [2]. Podczas rozwoju płodowego u osób z karyotypem 46XY rozwój jąder rozpoczyna się dzięki obecności na chromosomie Y genu SRY. Z kolei wraz z rozwojem jąder następuje produkcja testosteronu, który pobudza do rozwoju zewnętrzne narządy płciowe. Dodatkowo ma miejsce wytwarzanie hormonu antymullerowskiego (AMH), którego funkcją jest zahamowanie rozwoju przewodów przyśródnerczowych (to z nich powstają narządy płciowe żeńskie, takie jak: jajowód, macica, fragment górny pochwy) [5]. U osoby z całkowitym AIS, pomimo wysokiego stężenia androgenów, nie dochodzi do stymulacji komórek testosteronem, co prowadzi do rozwoju zewnętrznych narządów żeńskich. Działanie hormonu AMH u takich osób nie jest zaburzone, co prowadzi do zahamowania rozwoju przewodów Müllera. Endogenne wytwarzanie estrogenu (przez jądra oraz przez obwodową aromatyzację androgenów) powoduje rozwój zewnętrznych narządów płciowych, w tym ślepo zakończonej pochwy oraz gruczołów sutkowych fenotypowo żeńskich [6]. Poniżej przedstawiono przypadek pacjentki z całkowitym zespołem niewrażliwości na androgeny, która w skali Quigleya otrzymała stopień 7.

Opis przypadku

U pacjentki urodzonej w 1984 r., ważącej 68 kg oraz mierzącej 171 cm, w 17. rż. podczas diagnostyki pierwotnego braku miesiączki rozpoznano zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny. Badania cytogenetyczne wykazały karyotyp 46 XY, ale pacjentka postrzegała siebie jako kobietę. W 18. rż. (2002 r.) przeszła obustronną gonadektomię metodą laparoskopową. Stężenie testosteronu przed operacją wynosiło 5,6, a po operacji (w 2011 r.) – 0,6 przy normie 0,11-0,78 ng/ml. Badanie histopatologiczne wykazało obecność tkanki jąder w usuniętych gonadach. Na jednej z gonad widoczna była torbiel o średnicy ok. 4 cm oraz guzki o średnicy ok. 2 cm. Ponadto w obu gona-

dach uwidoczniono zrab o strukturze cewkowej, wystany komórkami Sertoliego oraz skupienia komórek Leydiga. W związku z tym wysunięto podejrzenie gruczolaka cewkowego. Po zabiegu pacjentka pozostawała pod opieką lekarską oraz przyjmowała doustnie 1 mg estradiolu dziennie. W 2009 r. odstawiono estradiol i włączono plastry transdermalne estradiolu z noretysteronem (System Sequi), lecz z powodu okresowych bólów gruczołów sutkowych lek ten został zmieniony na System Conti ½.

W 2009 r. rozpoznano u pacjentki osteoporozę. W badaniu densytometrycznym T-SCORE wyniósł -2,6 SD, stężenie osteokalcyny oznaczono na 25 ug/dl (N), stężenie wapnia 9,1 mg/dl (N) oraz fosforanów 3,7 mg/d (N). Natomiast w 2012 r. T-SCORE wynosił -2,76 SD, a Z-SCORE -2,92. Pacjentka przyjmowała alendronian sodu 70 mg oraz kwas ibandronowy.

W 2019 r. pacjentka została przyjęta do Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej przy szpitalu im. Ks. A. Mazowieckiej w Warszawie w celu wykonania odpowiednich badań diagnostycznych w zakresie gospodarki hormonalnej, insulinowo-glukozowej oraz kontroli stanu ogólnego i ginekologicznego. W wywiadzie u chorej: nikotynizm, żylaki kończyn dolnych, stan po appendektomii w wieku 7 lat. W wywiadzie rodzinnym: u matki stwierdzona nadczynność tarczycy (u pacjentki poziomy TSH, fT4, anty-TPO, anty-TG w normie), a u jednej z trzech siostr również zdiagnozowano CAIS. Nie oznaczono konkretnej mutacji receptora androgenowego u pacjentki oraz u jej siostry z powodu odmowy wykonania badań genetycznych przez rodzinę.

W badaniu ginekologicznym narządu rodne wykazano ślepo zakończoną pochwę, nie stwierdzono obecności macicy (jej brak został potwierdzony wcześniej w badaniu USG i laparoskopii). W badaniu przedmiotowym gruczoły piersiowe były prawidłowo rozwinięte – stopień ¾ w skali Tannera, natomiast owłosienie pachowe oraz łonowe bardzo skąpe – stopień ½ w skali Tannera.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieprawidłowy poziom glikemii na czczo 113 mg/dl (6,25 mmol/l). Po wykonaniu testu doustnego obciążenia glukozą wartość glikemii we krwi wynosiła 272 mg/dl (15,1 mmol/l (N:<7,8 mmol/l)). Z kolei stężenie kortyzolu o godzinie 8 rano wynosiło 2,31 ug/dl (N: 5-25 ug/dl), natomiast pomiar o godzinie 23 wskazał wartość prawidłową 3,58 ug/dl (N: 0-5 ug/dl). Stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) wynosiło 35,50 mIU/ml, a poziom hormonu luteinizującego (LH) 13,05 mIU/ml. Z powodu utrzymującego się podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej 55,2U/l (N:0-33U/l) pacjentka pozostaje pod kontrolą hepatologiczną; wykluczono zakażenie wirusami HBV oraz HCV.

Omówienie

Zespołowi całkowitej niewrażliwości na androgeny odpowiada stopień 6. i 7. w skali Quigleya – narządy płciowe są całkowicie sfeminizowane, a dziecku nadawana jest płeć żeńska. Ze względu na prawidłowy obraz zewnętrznych narządów płciowych zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny rzadko rozpoznawany jest w okresie niemowlęcym. W okresie dojrzewania płcio-

wego charakterystyczny jest brak owłosienia łonowego i pachowego, dobrze rozwinięte gruczoły piersiowe (z powodu obwodowej konwersji testosteronu do estradiolu) oraz ślepo zakończona pochwa. W większości przypadków, tak jak u opisanej pacjentki, rozpoznanie CAIS ustala się u dziewcząt dopiero w okresie dojrzewania, w trakcie diagnostyki pierwotnego braku miesiączki. W nielicznych przypadkach całkowity zespół oporności na androgeny stwierdza się prenatalnie, na podstawie niezgodności pomiędzy płcią genetyczną oznaczoną poprzez amniocentezę, a budową zewnętrznych narządów płciowych, uwidocznionych podczas badania USG [7]. Kariotyp musi być zmapowany w celu odróżnienia od innych zaburzeń genetycznych.

W badaniu fizykalnym u takich chorych stwierdza się krótką pochwę, brak macicy, a poprzez techniki obrazowania (USG, CT, MRI) potwierdza się brak macicy i jajników oraz obecność jąder [8]. U 2/3 pacjentów z CAIS jądra zlokalizowane są w obrębie kanału pachwinowego lub sromu, a u 15% lokalizują się w jamie otrzewnej. Rozpoznanie CAIS wiąże się z koniecznością usunięcia położonych poza moszną jąder, ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia zmian nowotworowych [7]. Preferowana jest metoda laparoskopowa ze względu na minimalną inwazyjność i niską towarzyszącą śmiertelność [9].

Wśród nowotworów gonad najczęściej występują nasieniaki, rzadziej gonadoblastoma, kosmówczaki, potworniaki czy guzy z komórek Sertoliego. Ryzyko rozwoju nowotworu germinального w zespole niewrażliwości na androgeny wzrasta wraz z wiekiem pacjenta – od 3,6% w 25. roku życia do 33% po 50. roku życia. Częstość występowania tych zmian nowotworowych w przypadku CAIS wynosi od 0,8 do 2% [7]. U opisanej powyżej pacjentki gonadektomia została wykonana w 18. rż., a histopatologicznie w usuniętych tkankach wysunięto podejrzenie gruczolaka cewkowego. Odroczenie planowego zabiegu chirurgicznego do okresu dojrzewania umożliwia rozwój spontanicznego dojrzewania poprzez aromatyzację testosteronu, jednocześnie pozostaje również bezpiecznym rozwiązaniem, ponieważ ryzyko rozwinięcia się nowotworu złośliwego przed okresem dojrzewania jest niskie. Ponadto, dzięki takiemu postępowaniu pacjenci mogą brać aktywny udział w podejmowaniu decyzji [9]. Po operacyjnym usunięciu gonad niezbędne jest zastosowanie substytucji estrogenowej w celu utrzymania drugorzędowych cech płciowych oraz prawidłowych proporcji ciała, zapobiegania zmniejszeniu gęstości mineralnej kości oraz zapewnienia prawidłowego rozwoju psychospołecznego i dobrego samopoczucia. U pacjentek z CAIS zazwyczaj stosuje się doustne preparaty estrogenów, rzadziej podaż przezskórną. Leczenie rozpoczyna się od niskich dawek, które zwiększa się stopniowo, obserwując zaawansowanie wieku kostnego. U kobiet z CAIS z powodu agenezji macicy nie zaleca się leczenia substytucyjnego progesteronem [7].

U opisanej pacjentki została zdiagnozowana osteoporoza (T-SCORE -2,96SD), co może mieć związek z umiarkowanym zmniejszeniem gęstości mineralnej kości u pacjentów z CAIS, a dodatkowo z nieregularnym przyjmowaniem HTZ. Pacjentom z CAIS zaleca się suplementację wapnia i witaminy D, regularną aktywność fizyczną oraz kontrolę gęstości kości oraz BMI [10-11].

Istotne jest objęcie pacjenta i jego rodziny opieką psychologiczną już na wczesnym etapie diagnostyki. Większość pacjentów, tak jak opisana wyżej pacjentka, postrzega siebie jako kobiety, natomiast świadomość, że ich genetyczna płeć to płeć męska i nie są w stanie rodzic dzieci, może być dla nich bardzo trudna. Z tego powodu kompleksowa ocena i ewentualna interwencja psychologiczno-psychiatryczna w znacznym stopniu przyczyniają się do łagodzenia związanego z tym stresu i poprawy jakości życia.

Wnioski

Podsumowując, zespół niewrażliwości na androgeny, choć występuje rzadko, jest bardzo niepokojącą dla pacjenta oraz członków jego rodziny jednostką chorobową. Rokowanie w tej chorobie jest ogólnie dobre, zwłaszcza gdy zespół rozpoznany jest odpowiednio wcześniej i wdrożone zostanie właściwe postępowanie. Gonadektomia i HTZ zwykle dają zadowalające wyniki krótko- i długoterminowe. Konieczna jest jednak wieloletnia obserwacja pacjentów, aby uniknąć demineralizacji kości, niekorzystnych skutków HTZ i aby zapewnić dobrostan psychiczny [12]. Opieka nad pacjentami z zespołem niewrażliwości na androgeny powinna mieć charakter interdyscyplinarny. Ścisła współpraca między chirurgiem, ginekologiem i psychiatrą jest niezbędna do prawidłowego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Brown CJ, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *American journal of human genetics* vol. 44, 1989; 2: 264-9
2. Quigley, Charmian A, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocrine reviews*, 1995; 16.3: 271-321
3. Galani, Angeliki, et al. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. *Hormones*, 2008; 7.3: 217-229
4. Androgen insensitivity syndrome, medlineplus.gov/genetics/condition/androgen-insensitivity-syndrome/
5. Sadler TW, Langman J. *Langman's Medical Embryology*. Philadelphia, PEdra Urban & Partners, 2015; 265-281
6. McPhaul, Michael J. Androgen receptor mutations and androgen insensitivity" *Molecular and cellular endocrinology*, 2002; 198 1-2: 61-67
7. Malczyk Ż, et al. Zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny – opis przypadku. *Pediatrica Polska*, 2015; 90.6: 520-526
8. Souhail, Regragui, et al. Complete androgen insensitivity syndrome or testicular feminization: review of literature based on a case report. *The Pan African Medical Journal* 25, 2016
9. Vrunda P, Kastl Casey R, Veronica Gomez-Lobo V. Timing of gonadectomy in patients with complete androgen insensitivity syndrome—current recommendations and future directions. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 2016; 29.4: 320-325
10. Fulare S, Satish D, Jyoti G. Androgen Insensitivity Syndrome: A rare genetic disorder. *International Journal of Surgery Case Reports*, 2020; 71: 371-373
11. Lanciotti L, et al. Different clinical presentations and management in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). *International journal of environmental research and public health*, 2019; 16.7: 1268

12. Singh P, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: Dilemmas for further management after gonadectomy. Journal of human reproductive sciences, 2019; 12.4: 348



A CASE OF PATIENT WITH SUSPICIOUS, RAPIDLY GROWING THYROID TUMOR, WITH A SHORT REVIEW OF THE THYROID NODULAR DISEASE GUIDELINES



Adam Daniel Durma¹, Marek Saracyn¹, Robert Bąk², Grzegorz Wiktor Kamiński¹

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Ortopedii, Oddziału Zakazań Narządu Ruchu, Polska

Adam Daniel Durma –  0000-0001-7103-2577

Marek Saracyn –  0000-0002-5800-0500

Grzegorz Wiktor Kamiński –  0000-0002-2357-0634

Abstract:

Thyroid nodules, also known as goitre, is the most common thyroid disease. Its prevalence depends on age, iodine supply, and availability of ultrasonography examination. The manuscript presents a case of a patient with fast-growing thyroid nodule, with ultrasonographic and cytological features suggesting high probability of malignancy, which finally turned out to be a benign one. In addition to the presented case, the EU-TIRADS guidelines and indications for hemithyroidectomy are briefly discussed.

Keywords: goitre, thyroid nodule, FNA, EU-TIRADS, BETHESDA.

DOI 10.53301/lw/165979

Received: 2023-03-01

Accepted: 2023-05-08

Corresponding author:

Adam Daniel Durma
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej,
Warszawa
e-mail: adurma@wim.mil.pl

Introduction

Thyroid nodular disease, commonly known as thyroid nodules or goitre (ICD-10: E04), is a frequent condition with the prevalence dependent on the examination type, with rates ranging from 2-7% (palpation) to 19-67% (ultrasonography – USG). [1,2]. Due to the high percentage of the disease in the population, and increasing availability of ultrasound examination, the diagnosis of thyroid nodules is increasing yearly. Prevalence of the disease is correlated mostly with iodine supply (has U-shape distribution – increases both with iodine deficiency and excess), and advanced age [2, 3]. Proper interpretation of neck USG examination is crucial for accurate diagnosis and appropriate recommendations. Ultrasonographic features of nodules can suggest the need for performing fine-needle aspiration (FNA) to differentiate between benign and malignant characteristics of the lesion [4]. Many ultrasound images, despite suggesting the possibility of malignancy, can be misleading and force unnecessary procedures. This often leads to overtreatment and long-life complications. Thus the most important aspect of assessing thyroid nodules is the good qualification for FNA, which gives the most probable answers and suggests treatment or active surveillance.

Case presentation

A 66-year-old woman with no chronic diseases was referred to endocrinological assessment due to a rapidly growing neck nodule. She had no family history of cancer, radiotherapy, or any other factors increasing the risk of cancer. First USG of the neck showed a thyroid nodule almost fully filling the right lobe. She was urgently admitted to the nearest oncological center where FNA was performed, and the cytological result was *Bethesda IV* category, with the commentary: “Suspicious of follicular neoplasm”. Hormonal evaluation showed euthyrosis (calcitonin concentration was not measured). The patient was referred to a local surgery department, with a diagnosis of “thyroid cancer”, but due to the long waiting time for admission she looked for help and consultation in another reference center. In this stage of a diagnostic process she was redirected to the center of the manuscript authors. In physical examination we confirmed a clearly palpable nodule of the right lobe, with “soft consistency” in palpation. USG showed 30 x 30 x 36 mm (H x W x L) sized solid, hypoechogenic nodule of right thyroid lobe, with irregular shape, mixed type of vascularity, and no “halo” sign (Fig. 1, 2, 3). The only ultrasonographic feature that spoke against the high risk of malignancy was Shear Wave Elastography (SWE), which showed similar elastic-

ity to a normal thyroid tissue (in this case the left lobe). Due to ultrasonographic features suggesting possible malignancy, the fine needle aspiration cytology results, and most importantly clinical aspect (rapid growth) the patient was referred to an experienced oncological surgeon, and underwent surgery a week later. During the

surgery, the operator decided to perform hemithyroidectomy, due to palpable features of the lesion, and low "intraoperative visual probability" of malignancy. Pathological results confirmed that the lesion was a follicular adenoma [Fig.4]. Patient received 50 ug levothyroxine a day, and remains euthyroid.

Figure 1. Right lobe of thyroid.



Figure 2. Left lobe of thyroid.

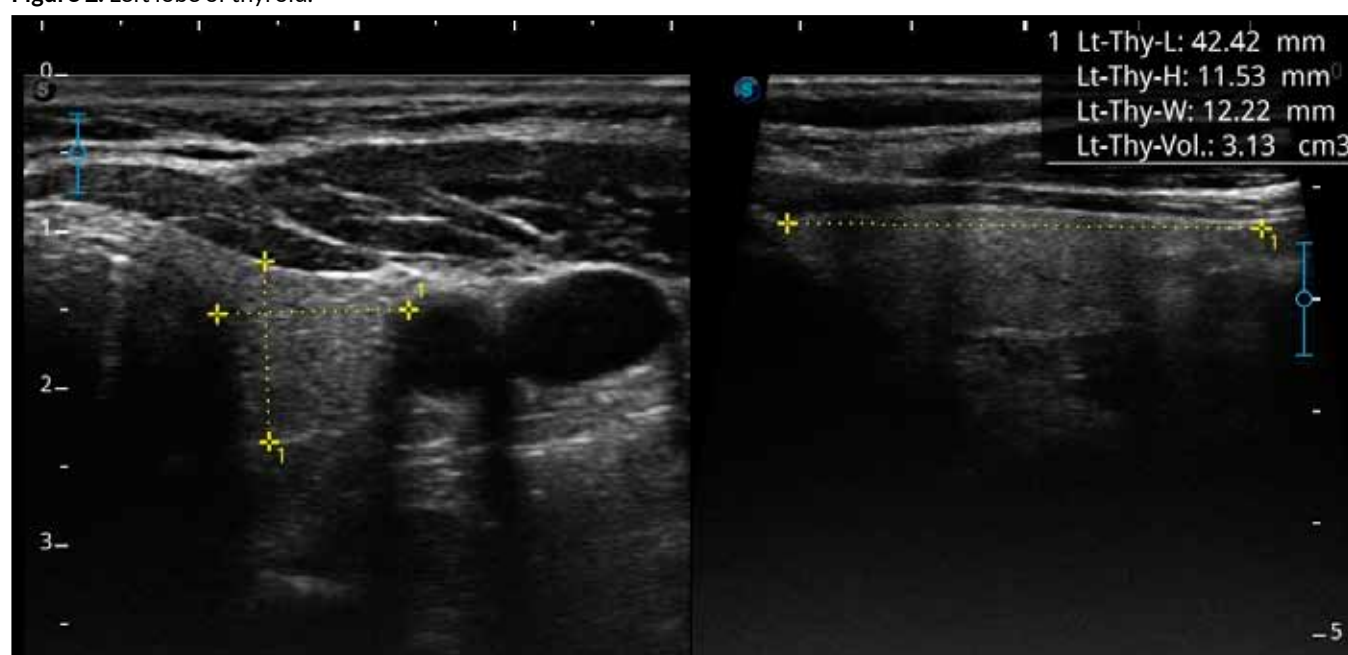
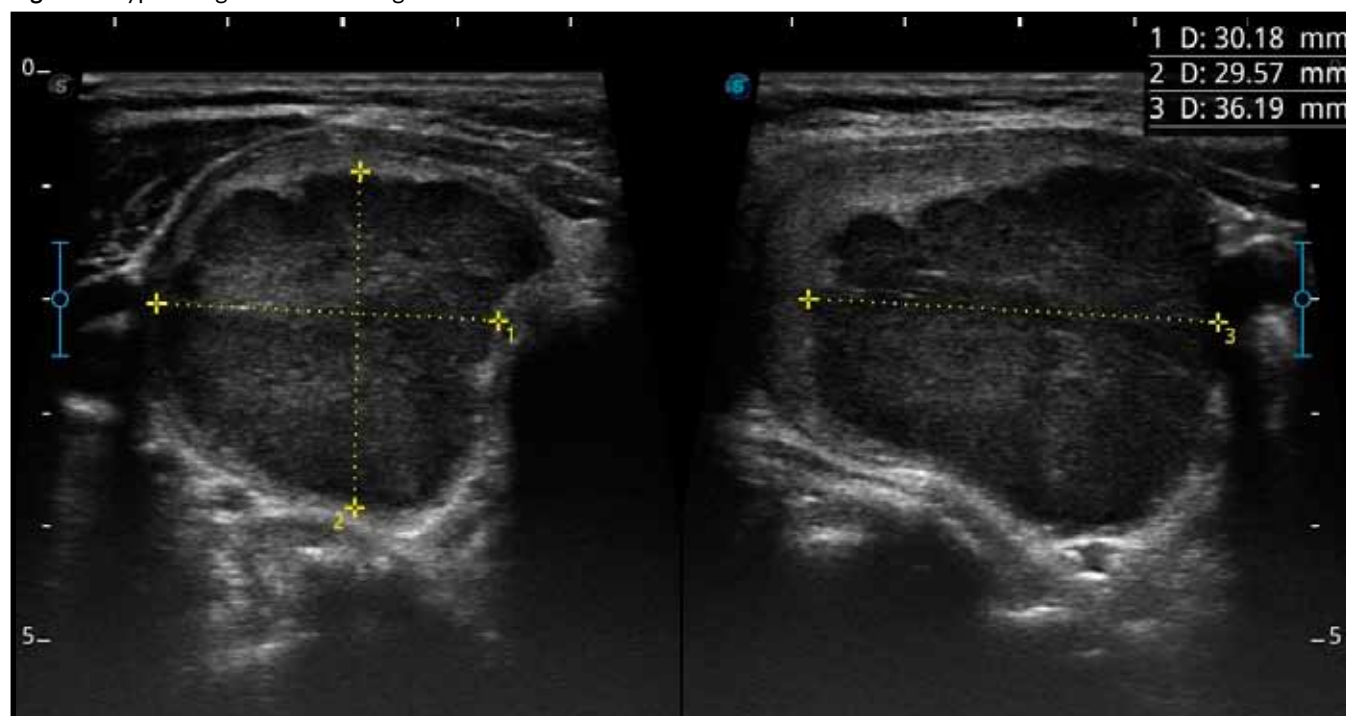
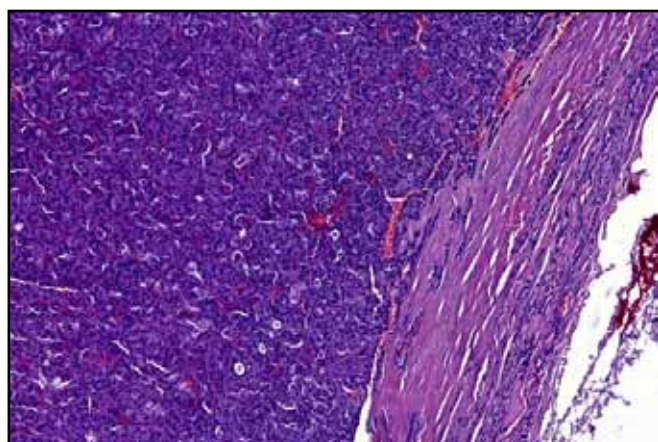


Figure 3. Hypoechogenic nodule in right lobe.**Figure 4.** Histopathological result of the surgery – follicular adenoma. Hematoxylin & Eosine (HE) staining. Magnification 10x.

Discussion

Interpretation of ultrasound thyroid examination and biopsy qualification should be performed on local guidelines. The European Thyroid Association in 2017 published Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults, known as EU-TIRADS [4]. Most important summaries of those guidelines are presented in Table 1. The aim of the EU-TIRADS guidelines is to help in properly qualifying patients to FNA or observation group. The diagnosis of malignancy should never be stated only on the basis of ultrasound examination. There are some ultrasound features that can suggest potential malignant character of the nodule, but the patient never should be told that diagnosis is sure. Some ultrasound features, including SWE which is a method where ultrasound waves are used to estimate density and elasticity of the tissues, can help to set

up a diagnosis (malignant nodules tend to be stiffer than benign ones). Several studies proved the utility of using SWE in the diagnosis of thyroid nodules [5]. The results have shown that this method can improve the accuracy of the diagnosis, especially in inconclusive or ambiguous cases, however, the examination should always be used in combination with other imaging modalities (and clinical data), and the interpretation should be done by an experienced ultrasonographer. Only the cytological examination of cells harvested during FNA can give the answer on the true potential risk of the lesion. According to the above, the FNA is a basic examination which can answer the most important question for the patient and the doctor: “Do I need surgery?”. Decisions about surgical intervention and its range are based on cytological results, and guidelines summary is presented in Table 2 below. In the table differences of malignancy percentage in European and Polish population, due to published studies are presented in separate columns [6, 7]. As above, the most appropriate suggestion for the patient, about thyroid surgery is when the result of FNAC shows Bethesda V or Bethesda VI. If the nodule is below 10 mm in every diameter surgery of one lobe can be considered. This recommendation of hemithyroidectomy seems to be most advantageous in FNAC of Bethesda IV, although in those cases total thyroidectomy is also an option. Bethesda III results suggest repeating FNAC after 3 months (to avoid false positive results which repairing tissue can suggest). Triple result of Bethesda III leads to the suggestion of the surgery, especially if ultrasound features of malignancy are observed. Bethesda I and Bethesda II results are considered as low probability of malignancy, so observation or repeating FNA after 3-12 months is considerable. Surgery can be proposed to patients with family history of thyroid cancer or in cases of compressive goiter [8]. Hemithyroidectomy compared to total thyroidectomy is associated with less number of possible complications

Table 2. FNA results and follow-up procedure recommendations.

FNAC Category "Bethesda"	Description	Malignancy probability [%] EU	Malignancy probability [%] PL	Indication for FNA repeat	Most common histological results	Recommended procedure
I	non-diagnostic	5-10	5-10	Repeat FNA after 3-12 months depending on risk	N/A	Another FNA or observation
II	benign	0-3	< 1	Yes, if ultrasound suspicion of malignancy or nodule enlarges its size significantly	• Nodular goiter • Thyroiditis, including chronic inflammations • Hyperplastic nodule • Colloid nodule (lots of colloid, sufficient cellularity) • Cytological findings suggest colloid nodules (lots of colloids, insufficient cellularity) • Thyroid cyst	Observation
III	atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS)	6-18	2.4- 5.2	• Yes, repeat FNA after 3-12 months depending on risk • USG every six month is indicated	This category should be used in rare cases when it is not possible to state a precise cytological diagnosis	Consider surgical treatment in the presence of significant risk features in the US image or repeat FNA
IV	follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	10-40	19	• No, but if surgery is planned another pathologist confirmation is necessary • USG every six month is indicated, with decision of FNA repeat every 3-12 months	At least 25% of lesions belonging to this category are not neoplastic tumors (hyperplastic nodules, inflammation). This category should not be diagnosed when nuclear features of papillary thyroid cancer are present	In nodules < 10 mm in diameter, if they do not show risk features, a conservative strategy is acceptable (ultrasound observation); in larger nodules or presence of risk features, surgical treatment is generally indicated.
V	suspicious for malignancy	45-60	75	No, but another pathologist confirmation is necessary	• papillary thyroid cancer • medullary thyroid cancer • lymphoma • metastatic carcinoma • anaplastic thyroid cancer/vascular sarcoma due to the presence of necrotic tissues • hyalinizing trabecular tumor	Thyroidectomy (consider hemithyroidectomy if tumor < 10 mm)
VI	malignant	94-96	95-100	No, but another pathologist confirmation is necessary	• papillary thyroid cancer • medullary thyroid cancer • lymphoma • metastatic carcinoma • anaplastic thyroid cancer/vascular sarcoma	Thyroidectomy (consider hemithyroidectomy if tumor < 10 mm)

like vocal cords impairment or hypoparathyroidism. It can be proposed to almost every patient, even with high-risk cancers [9-11]. Decisions should be made by patient and surgeon together, and possible outcomes of every decision should be discussed before the surgery. Patients and physicians should remember that if histopathological diagnosis of thyroid cancer confirms TNM classification higher than pT1aN0M0, a second operation and radioiodine treatment might be necessary. Nevertheless, high cytological possibility of malignancy (Bethesda V and Bethesda IV), especially with a tumor size of ≥ 10 mm in any diameter, should suggest total thyroid removal [7].

Conclusions

Majority of suspicious nodules diagnosed in thyroid ultrasound examination are not malignant, even when "looking suspicious".

If there is ultrasonographic or clinical risk of malignancy, or any uncertainty in obtained results, patient should be referred to experienced endocrinologist for proper diagnosis.

Fine needle aspiration with cytological examination should be the only test that can confirm possibility of malignancy, and practitioners should not set up diagnosis only on the base of ultrasound image.

Hemithyroidectomy is a treatment option, with less number of complications, but cannot be offered to every patient.

Indication for the surgery should be made individually regarding patient needs and expectations.

Fine needle aspiration results Bethesda V and Bethesda VI should suggest total thyroidectomy.

References

1. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008 Dec; 22 (6): 901-11. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.019. PMID: 19041821
2. Lou X, Wang X, Wang Z, et al. The Effect of Iodine Status on the Risk of Thyroid Nodules: A Cross-Sectional Study in Zhejiang, China. *Int J Endocrinol*, 2020 Aug 18; 2020: 3760375. doi: 10.1155/2020/3760375. PMID: 32908502; PMCID: PMC7450337
3. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, Krane JF, Barletta JA, Kim MI, Larsen PR, Alexander EK. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015 Dec; 100 (12): 4434-40. doi: 10.1210/jc.2015-3100. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26465395; PMCID: PMC4667162
4. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*, 2017 Sep; 6 (5): 225-237. doi: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895
5. Hazem M, Zakaria OM, Daoud MYI, Al Jabr IK, AlYahya AA, Hassanein AG, Alabdulsalam AA, AlAlwan MQ, Hasan NMA. Accuracy of shear wave elastography in characterization of thyroid nodules in children and adolescents. *Insights Imaging*; 2021 Sep 9; 12 (1): 128. doi: 10.1186/s13244-021-01074-7. PMID: 34499281; PMCID: PMC8429530
6. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*, 2017 Nov; 27 (11): 1341-1346. doi: 10.1089/thy.2017.0500. PMID: 29091573
7. Jarzab B, Dedecjus M, Lewiński A, et al. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients - Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update [Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych - Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022]. *Endokrynol Pol*, 2022; 73 (2): 173-300. doi: 10.5603/EP.a2022.0028. PMID: 35593680
8. Ríos A, Rodríguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Tebar FJ, Parrilla P. Surgical management of multinodular goiter with compression symptoms. *Arch Surg*, 2005 Jan; 140 (1): 49-53. doi: 10.1001/archsurg.140.1.49. PMID: 15655205
9. Addasi N, Fingeret A, Goldner W. Hemithyroidectomy for Thyroid Cancer: A Review. *Medicina (Kaunas)*, 2020 Nov 3; 56 (11): 586. doi: 10.3390/medicina56110586. PMID: 33153139; PMCID: PMC7692138
10. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*, 2016 May; 130 (S2): S150-S160. doi: 10.1017/S0022215116000578. PMID: 27841128; PMCID: PMC4873931
11. Rodriguez Schaap PM, Botti M, Otten RHJ, Dreijerink KMA, et al. Hemithyroidectomy versus total thyroidectomy for well differentiated T1-2 N0 thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *BJs Open*, 2020 Oct 6; 4 (6): 987-994. doi: 10.1002/bjs5.50359. Epub ahead of print. PMID: 33022150; PMCID: PMC7709359



AMYLOIDOZA NEREK W PRZEBIEGU ZESZTYWNIĄJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA – NIETYPOWY POWÓD LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO

Renal amyloidosis in ankylosing spondylitis - an unusual indication for a renal replacement therapy



Liwia Rogalewicz, Anna Rupińska, Aleksander Grech, Stanisław Niemczyk

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

Streszczenie: Amyloidoza AA stanowi potencjalnie poważne powikłanie przewlekłych chorób zapalnych. Jedną z możliwych przyczyn tej choroby jest zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Amyloidoza to stosunkowo rzadkie powikłanie wspomnianej spondyloartropatii. Opóźnienie diagnozy i wdrożenia leczenia choroby podstawowej może prowadzić do uszkodzenia przez złogi amyloidu wielu narządów – najczęściej nerek. Z zajęcie nerek, które zwykle objawia się białkomoczem oraz zespołem nerczycowym (ZN), może prowadzić do ich niewydolności. Przedstawiamy opis przypadku 45-letniego pacjenta, u którego 25-letni wywiad nieleczonego ZZSK skutkowało rozwojem amyloidozy nerek i koniecznością terapii nerkozastępczej. W trakcie diagnostyki pacjent początkowo negował dolegliwości ze strony stawów. Rozpoznanie ZZSK postawiono dopiero w ramach poszukiwania przyczyn amyloidozy AA przebiegającej pod postacią zespołu nerczycowego.

Abstract: AA amyloidosis might be a serious complication of chronic inflammatory diseases. One of the possible causes of AA amyloidosis is ankylosing spondylitis (AS). Amyloidosis is a rare complication of AS. However, delayed diagnosis and therefore delayed treatment of the underlying disease may even lead to organ dysfunction. Organ dysfunction is a result of extracellular deposits of the acute-phase reactant - serum amyloid A (SAA). Renal involvement is the most common with clinical presentation characterised by proteinuria, nephrotic syndrome and chronic kidney disease. We present a case of a 45-year-old man with a 25-year history of untreated AS which has led to AA amyloidosis and a necessity of a renal replacement therapy. On admission patient denied arthralgia. Following further investigation AS was diagnosed as the underlying cause of amyloidosis manifesting as a nephrotic syndrome.

Słowa kluczowe: dializoterapia, zespół nerczycowy, amyloidoza AA, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), małopłytkowość poheparynowa (HIT).

Keywords: hemodialysis, nephrotic syndrome, AA amyloidosis, ankylosing spondylitis, heparin induced thrombocytopenia (HIT).

DOI 10.53301/lw/166755

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.05.2023

Zaakceptowano do druku: 01.06.2023

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

Amyloidoza AA to drugi co do częstości typ amyloidozy systemowej w krajach zachodnich, będący wynikiem przewlekłego stanu zapalnego. Jej etiopatogeneza nie jest dokładnie poznana. Przyjmuje się, że w przestrzeni pozakomórkowej odkładają się nieprawidłowe złogi białkowe, których prekursorem jest w tym przypadku białko ostrej fazy – surowiczy amyloid A (SAA). Wspomniane złogi mogą upośledzić funkcję wielu narządów – najczęściej nerek, potem kolejno – przewodu pokarmowego oraz serca [1]. W ogólnokrajowym japońskim badaniu spośród 199 pacjentów aż 76,4% rozwinęło niewydolność nerek, 39,7% prezentowało objawy ze strony przewodu pokarmowego, a u 11,6% rozwinęła się niewydolność serca [1]. Objawy najczęściej wynikają z zajęcia nerek i przebiegają pod postacią zespołu nerczycowego oraz postępującej ich niewydolności. Istotnym podłożem stanu zapalnego

prowadzącego do amyloidozy typu AA są choroby reumatyczne, szczególnie reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [1].

Dane dotyczące zapadalności na amyloidozę AA oraz oceny udziału poszczególnych jej etiologii różnią się w zależności od regionu, z którego pochodzą. W Japonii w latach 2012-2014 choroby reumatyczne odpowiadały za prawie 70% przypadków amyloidozy AA [1]. W krajach rozwijających się można zaobserwować większy udział chorób zakaźnych w jej powstawaniu [2]. Ograniczona dostępność do nowoczesnego leczenia chorób reumatycznych również wpływa na większy udział tych ostatnich w występowaniu amyloidozy. W Europie epidemiologia tej choroby uległa zmianie na przestrzeni ostatniego ćwierćwiecza, co przypisuje się upowszechnieniu skutecznego leczenia, w tym biologicznego [3]. Według danych z brytyjskiego ośrodka referencyjnego

w ostatnim ćwierćwieczu doszło do znacznego spadku udziału chorób reumatologicznych, takich jak RZS czy młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w zapadalności na amyloidozę AA [3].

Uważa się, że choroby nerek częściej występują u pacjentów z ZZSK niż w populacji ogólnej [4]. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym na podstawie danych z rejestru pacjentów prowincji Quebec (1996-2006) stwierdzono, że wystąpiły one u 3,4% mężczyzn i 2,1% kobiet z ZZSK, a ich ryzyko było o ok. 70% wyższe niż w grupie kontrolnej (95% przedział ufności (95% CI – confidence interval): 1,5-2,0). Amyloidoza nerek wystąpiła około sześć razy częściej u pacjentów z ZZSK niż w populacji ogólnej (95% CI: 2,0-18,0), pozostając jednak wciąż stosunkowo rzadkim powikłaniem (chorobowość wyniosła 0,1%) [5]. Podobnie w badaniu retrospektywnym, prowadzonym w oparciu o bazy danych pacjentów w Izraelu, amyloidoza występowała u chorych na ZZSK ponad sześć razy częściej niż w populacji ogólnej (95% CI: 2,43-15,60), pozostając jednak powikłaniem rzadkim – wskaźnik zapadalności (incidence rate) wyniósł 2,15/10.000 pacjentów-let [6].

Opis przypadku

45-letni mężczyzna, uchodząca z Ukrainy, został przyjęty do Kliniki Nefrologii Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM) w marcu 2022 r. z powodu masywnych obrzęków oraz urosepsy o etiologii *Escherichia coli* ESBL. Z zebranych niepełnych wywiadów, wynikało, że w styczniu 2022 r. chory miał wykonaną w Ukrainie operację cystoprostektomii z niejasnego powodu, zabieg był powikłany ropniem nadłonowym z przetoką, następnie w lutym 2022 r. z powodu braku możliwości oddawania moczu wymagał wytworzenia obustronnych nefrostomii. Pacjent posiadał bardzo skąpą dokumentację i zaprzeczał sugerowanym w niej stanom. W trakcie konsultacji reumatologicznej zgłosił też reaktywne zapalenie stawów, choć początkowo dolegliwości ze strony stawów negował.

W Klinice rozpoznano zespół nerczycowy oraz przewlekłą chorobę nerek w stadium G4 z wtórnymi powikłaniami pod postacią niedokrwistości i zaburzeń wapniowo-fosforanowych.

Prowadzono celowane leczenie przeciwnieinfekcyjne (w posiewach moczu uzyskano wzrost *E. faecium* i *E. faecalis*, w posiewie krwi – *E. coli* ESBL+) oraz objawowe zespołu nerczycowego i niewydolności nerek. Z uwagi na narastanie parametrów nerkowych i utrzymującą się głęboką hipoalbuminemię zdecydowano o podaniu 6 pulsów po 250 mg Solu-Medrolu dożylnie, z kontynuacją prednizonem doustnie w dawce dobowej 30 mg. Wobec braku zadowalającego efektu dołączono cyklosporynę w dawce 250 mg/dobę (oznaczone stężenie cyklosporyny wynosiło 68 ng/ml). W toku prowadzonej diagnostyki wykryto w surowicy podwyższone stężenie białka SAA (32,2 mg/dl przy normie laboratoryjnej < 0,64 mg/dl) oraz B2-mikroglobuliny (7,2 ug/ml przy normie 1,09-2,53 ug/ml).

Podczas kolejnej hospitalizacji w Klinice kontynuowano diagnostykę amyloidozy. Wykonano biopsję wargi dolnej z gruczołem ślinowym, w badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność złogów amyloidu. Nie stwierdzono w surowicy ani w moczu podwyższonych stężeń łańcuchów lekkich immunoglobulin, ani obecności białka monoklonalnego w immunofiksacji surowicy krwi i moczu, co pozwoliło wykluczyć gammapatię monoklonalną i amyloidozę AL. Stwierdzone podwyższone stężenie białka SAA w surowicy wskazywało na amyloidozę typu AA, charakterystyczną dla długotrwałego procesu zapalnego.

W ramach diagnostyki reumatologicznej, biorąc pod uwagę 25-letni wywiad reaktywnego zapalenia stawów bez żadnego leczenia, wykonano badania obrazowe. W RTG uwidoczniono zwapnienia w więzadłach karku, stan po kompresyjnym złamaniu kręgu Th12 i cechy obustronnego *sacroilitis*. Ponieważ obraz nasunął podejrzenie ZZSK, oznaczono również gen dla antygenu HLA B27 z wynikiem pozytywnym. Obecność cech zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych oraz dodatni HLA B27 pozwoliły na rozpoznanie ZZSK – zgodnie z kryteriami ASAS 2010.

Z uwagi na progresję przewlekłej choroby nerek, utrzymujący się wyniszczający białkomocz oraz brak skutecznych opcji terapeutycznych, zdecydowano o wdrożeniu leczenia nerkozastępczego metodą hemodializ. Pacjent wymagał modyfikacji leczenia przeciwzakrzepowego ze względu na podejrzenie małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT) – odstawiono enoksaparynę i włączono fondaparynuks. Utrzymu-

Tabela. Panel badań laboratoryjnych podczas pierwszej i drugiej hospitalizacji pacjenta w WIM.

	I hospitalizacja (marzec)	II hospitalizacja (maj)	Zakres norm referencyjnych
Białko w dobowej zbiorce moczu [mg/24h]	16184	9904	< 150
Albuminy w surowicy [g/dl]	1,4	1,6	3,9- 4,9
Cholesterol całkowity [mg/dl]	347	291	35-165
Triglicerydy [mg/dl]	184	319	120-200
Kreatynina [mg/dl]	3,1	4	07-1,2
EGFR [ml/min/1,73 m ²]	23	17	
Kwas moczowy [mg/dl]	8	10,6	3,4-7
Mocznik [mg/dl]	48	176	18-55
Wapń zjonizowany [mmol/l]	1,1	1,11	1,15-1,29
Fosforany w surowicy [mg/dl]	6,2	7,6	2,6-4,5
Hemoglobina [g/dl]	9,5	10,2	13,5-17

jąca się u chorego skłonność do hipotensji wymagała wdrożenia midodryny. Dołączono również allopurynol ze względu na utrzymującą się hiperurykemię. Odstawiono cyklosporynę, zmniejszono dawkę prednizonu do jego odstawienia. Konsultujący reumatolodzy rozważali włączenie leku z grupy inhibitorów TNF-*alfa* po opanowaniu zespołu nerczykowego, nawracających zakażeń układu moczowego i poprawie funkcji nerek, na który ostatecznie się nie zdecydowali.

Dyskusja

ZZSK występuje częściej u mężczyzn, a objawy pojawiają się najczęściej u młodych dorosłych, co jest spójne z wywiadem pacjenta, który przyznał, że ból stawów pojawił się u niego około 20. roku życia. Nie wiadomo, czy od początku dolegliwości były powodowane przez ZZSK – mylnie zdiagnozowane jako reaktywne zapalenie stawów. Szacuje się bowiem, że ok. 20% pacjentów z reaktywnym zapaleniem stawów i HLA B27 rozwija ZZSK w ciągu 10 lat od początku choroby [7].

Nie jest znana przyczyna, z powodu której w Ukrainie zdecydowano się na tak radykalny zabieg urologiczny u chorego i która mogła w istotny sposób wpłynąć na gwałtowny przebieg choroby. Pacjent twierdził, że był leczony z powodu guza pęcherza moczowego. Nie posiadał wyniku badania histopatologicznego. Nie wiedział też, czy takie badanie w ogóle zostało wykonane. Cystektomia radykalna – obejmująca również wycięcie prostaty – jest wykonywana w przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę (*muscle-invasive bladder cancer* – MIBC) w stadium T2-T4a, N0-Nx, M0 oraz niektórych innych postaciach raka pęcherza w przypadku niepowodzenia metod mniej inwazyjnych [8]. Nowotwór tego narządu w ponad 90% przypadków dotyka pacjentów powyżej 55. rż. [9]. W szwedzkim badaniu przeprowadzonym na rejestrze chorych tylko 5,6% chorych na raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę miało mniej niż 50 lat [10]. Ten typ nowotworu jest zatem rzadkim rozpoznaniem w grupie wiekowej omawianego pacjenta.

Innym możliwym wyjaśnieniem radykalnej cystektomii u stosunkowo młodego pacjenta z zaawansowaną amyloidozą nerek, mogłoby być objęcie chorobą dolnych dróg moczowych. Amyloidozą pęcherza moczowego występuje rzadko, częściej w pierwotnej postaci choroby. Jej pierwszym objawem jest najczęściej krwimocz [11]. Obraz radiologiczny i cystoskopowy może przypominać nowotwór pęcherza [12]. Opisywano również przypadki amyloidozy moczowodu, cewki moczowej, prostaty i pęcherzyków nasiennych [11]. Droghetti et al. stwierdzają, że dotychczas opisano (stan na 2020 r.) zaledwie 34 przypadki amyloidozy AA pęcherza moczowego – w tym dwa współistniejące z ZZSK [13]. Teoretycznie amyloidozie nerek chorego mogło towarzyszyć również zajęcie innych narządów układu moczowo-płciowego i imitować nowotwór. Zajęcie pęcherza lub prostaty jest jednak bardzo rzadkie, częściej związane z pierwotną postacią choroby, a jej leczenie zwykle rozpoczyna się od mniej radykalnych metod, m.in. przezcewkowej resekcji zmiany (TUR) lub terapii z wykorzystaniem sulfotlenku dwumetylu (DMSO) [14]. Potencjalny wywiad amyloidozy pęcherza moczowego jest zatem u chorego mało

prawdopodobny i tłumaczyłby radykalną cystoprotektomię tylko w wypadku wyczerpania innych metod terapeutycznych lub znacznego zaawansowania choroby. Wobec braku wyniku histopatologicznego nie można ostatecznie stwierdzić, co było powodem wykonania tej operacji u pacjenta. Nie można wykluczyć, że była postępowaniem nieprawidłowym.

Podstawą leczenia amyloidozy AA jest leczenie choroby podstawowej. Ponieważ nie są dostępne leki oddziałujące bezpośrednio na złogi amyloidu, głównym celem terapii jest zahamowanie produkcji białka amyloidogenego – SAA. SAA produkowane jest przez hepatocyty, makrofagi, komórki śródbłonna i mięśni gładkich pod wpływem cytokin prozapalnych, a w szczególności: czynnika martwicy nowotworów (TNF) *alfa*, interleukiny 1 (IL-1) oraz interleukiny 6 (IL-6) [15]. Choć leczenie ma na celu przede wszystkim zahamowanie tworzenia się nowych złogów, istnieją badania wskazujące na możliwość częściowej ich regresji u pacjentów z utrzymywanym niskim stężeniem białka SAA oraz na dłuższe przeżycie takich pacjentów [16].

W amyloidozie w przebiegu chorób reumatycznych stosuje się przeciwciała anty-TNF-*alfa* oraz przeciwciała przeciwko receptorom dla IL-6 (tocilizumab). Badania wskazują na skuteczność tych leków w obniżeniu stężenia białka SAA w surowicy [17, 18]. Stosowanie ich w amyloidozie w przebiegu ZZSK opiera się na opisach przypadków raportujących poprawę funkcji nerek u pacjentów z amyloidozą w przebiegu ZZSK [19, 20] oraz na ekstrapolacji wyników pacjentów z amyloidozą AA w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, których udział w epidemiologii tej choroby jest większy niż w przypadku ZZSK [16]. Niestety, u opisywanego pacjenta przeciwskazaniem do leczenia biologicznego są nawracające zakażenia układu moczowego oraz stopień zaawansowania choroby.

W erze leczenia biologicznego amyloidozą nerek jest rzadkim powikłaniem ZZSK. W jednoosrodkowym fińskim badaniu retrospektywnym, w którym przeanalizowano przyczyny śmierci pacjentów z ZZSK w latach 1961-1969 – przed wprowadzeniem leków biologicznych – wykazano, że amyloidozą nerek była przyczyną aż 13% zgonów w przebiegu ZZSK [21]. W nowszym fińskim badaniu zaobserwowano, że w pierwszych latach XXI wieku nastąpił spadek liczby nowych pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego na skutek amyloidozy w przebiegu chorób reumatycznych [22]. W opisywanym przez nas przypadku do postawienia diagnozy ZZSK doprowadziło poszukiwanie przyczyn zespołu nerczykowego – odległego powikłania choroby podstawowej. 25-letni wywiad chorego nieleczonej spondyloartropatii skutkował przewlekłą chorobą nerek z koniecznością wdrożenia leczenia nerkozastępczego. Przebieg choroby u pacjenta pokazuje jak niezwykle ważne są wczesna diagnostyka tej choroby oraz wdrożenie właściwego skutecznego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Okuda Y, Yamada T, Ueda M, Ando Y. First Nationwide Survey of 199 Patients with Amyloid A Amyloidosis in Japan. Intern Med, 2018; 57 (23): 3351-3355

2. Real de Asúa, Diego, et al. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clinical epidemiology*, 2014; 6: 369-77
3. Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*, 2017; 24 (3): 162-166
4. Couderc M, Pereira B, Molto A, et al. The Prevalence of Renal Impairment in Patients with Spondyloarthritis: Results from the International ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol*, 2018; 45 (6): 795-801
5. Levy AR, Szabo SM, Rao SR, et al. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014; 66 (3): 440-445
6. Kridin M, Kridin K, Cohen AD, et al. The risk, predictors and outcomes of amyloidosis in ankylosing spondylitis: a longitudinal population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*, 2022; 61 (5): 2072-2078
7. Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika 2021/20 Mały podręcznik*, Medycyna Praktyczna, Kraków, 1216
8. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*, 2021; 79 (1): 82-104
9. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, et al. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*, 2020; 8 (1): 15
10. Russell B, Liedberg F, Hagberg O, et al. Risk of bladder cancer death in patients younger than 50 with non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol*, 2022; 56 (1): 27-33
11. Sudhanshu Chitale, Mo Morsey, Danielle Peat, Ralph Webb. Amyloidosis of Lower Genitourinary Tract: A Review, EAU-EBU Update Series, 2007; 5 (2): 70-76
12. Jain M, Kumari N, Chhabra P, Gupta RK. Localized amyloidosis of urinary bladder: a diagnostic dilemma. *Indian J Pathol Microbiol*, 2008; 51 (2): 247-249
13. Droghetti M, Ercolino A, Piazza P, et al. Secondary bladder amyloidosis due to Crohn's disease: a case report and literature review. *CEN Case Rep*, 2020; 9 (4): 413-417
14. García Rojo E, González Padilla DA, Castelo Loureiro A, et al. New case of secondary bladder amyloidosis with massive hematuria-role of intravesical instillations with dimethyl sulfoxide. *Transl Androl Urol*, 2019; 8 (5): 548-555
15. Westermark GT, Westermark P. Serum amyloid A and protein AA: molecular mechanisms of a transmissible amyloidosis. *FEBS Lett*, 2009; 583 (16): 2685-2690
16. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*, 2007; 356 (23): 2361-2371
17. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 2008; 371 (9617): 987-997
18. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*, 2014; 24 (1): 137-143
19. Eriksson P, Mölne J, Wirestam L, Sjöwall C. Successful Treatment of AA Amyloidosis in Ankylosing Spondylitis Using Tocilizumab: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Front Med (Lausanne)*, 2021; 8: 661101
20. Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin Rheumatol*, 2007; 26(12): 2191-2194
21. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 1993; 52 (3): 174-176
22. Immonen K, Finne P, Grönhagen-Riska C, et al. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases - data from nationwide registries in Finland. *Amyloid*, 2011; 18 (1): 25-28



WEWNĄTRZCZASZKOWA IMPLANTACJA STENTU JAKO METODA RATUNKOWA PO NIESKUTECZNEJ TROMBEKTOMII MECHANICZNEJ U PACJENTA Z PODEJRZENIEM MIAŁDŻYCOWEGO ZWĘŻENIA TĘTNICY MÓZGOWEJ



Intracranial stenting as a rescue therapy after
unsuccessful mechanical thrombectomy for an
intracranial atherosclerosis-related acute ischemic stroke

Adam Piasecki¹, Jerzy Narloch¹, Marek Wierzbicki¹, Aleksander Dębiec²

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Pracownia Radiologii Zabiegowej, Polska

2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Neurologiczna, Polska

Streszczenie: Trombektomia mechaniczna jest zabiegiem o wysokiej skuteczności w leczeniu udaru mózgu. Mimo to, zdarzają się przypadki, kiedy użycie standardowych metod, czyli aspiracji i/lub stent retrievera, nie pozwala na osiągnięcie rekanalizacji. Obecnie brakuje jednak wytycznych postępowania w przypadku nieskutecznej trombektomii. Prezentowany przypadek dotyczy nieskutecznej trombektomii u pacjenta z udarem niedokrwiennym na tle miażdżycowego zwężenia tętnicy środkowej mózgu lewej w jej segmencie M1. W trakcie zabiegu, mimo udanego udrożnienia naczynia, obserwowano przetrwałe zwężenie z postępującą stopniową reokluzją w kontrolnych badaniach angiograficznych. Zastosowano leczenie polegające na ratunkowej implantacji stentu połączonej z podażą inhibitora glikoproteiny IIb/IIIa. Osiągnięto całkowitą i trwałą rekanalizację lewej tętnicy środkowej mózgu. Pacjent do wypisu ze szpitala osiągnął znaczną poprawę stanu neurologicznego. W badaniu kontrolnym po 3 miesiącach obecne były jedynie nieznaczne deficyty neurologiczne niewpływające istotnie na jakość życia pacjenta (mRS 1), a po roku od udaru objawy wycofały się całkowicie (mRS 0). Przedstawiony przypadek wskazuje, że u pacjentów z miażdżycopochodnym tłem udaru i nieskutecznością trombektomii, ratunkowa implantacja stentu połączona z infuzją GPI może być skuteczną i bezpieczną metodą postępowania.

Abstract: Mechanical thrombectomy is a highly effective stroke therapy. Nonetheless, the routine methods (aspiration and/or stent retriever) sometimes fail to achieve satisfactory reperfusion. The treatment strategy in such cases is not yet strictly defined. This is a case of an unsuccessful mechanical thrombectomy for an intracranial atherosclerosis-related ischemic stroke with an occlusion in the M1 segment of the left middle cerebral artery. During the procedure, a full reperfusion was reached, but a persistent narrowing of the artery with a subsequent reocclusion was observed. The operator decided to perform rescue intracranial stenting combined with administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (GPI). The procedure resulted in a full and lasting reperfusion. On discharge the patient presented a significant neurological improvement. In 3-month follow-up he had only minor neurological symptoms that did not result in a disability of any kind (mRS 1) and in a 1-year follow-up he showed no neurological symptoms at all (mRS 0). This case indicates that rescue stenting combined with GPI administration might be safe and beneficial in patients treated for an intracranial atherosclerosis-related acute ischemic stroke with an unsuccessful mechanical thrombectomy.

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, trombektomia mechaniczna, stentowanie wewnątrzczaszkowe, miażdżycowa tętnic wewnątrzczaszkowych.

Keywords: ischemic stroke, mechanical thrombectomy, intracranial atherosclerosis, intracranial stenting.

DOI 10.53301/lw/168127

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.05.2023

Zaakceptowano do druku: 12.06.2023

Autor do korespondencji:

Adam Piasecki

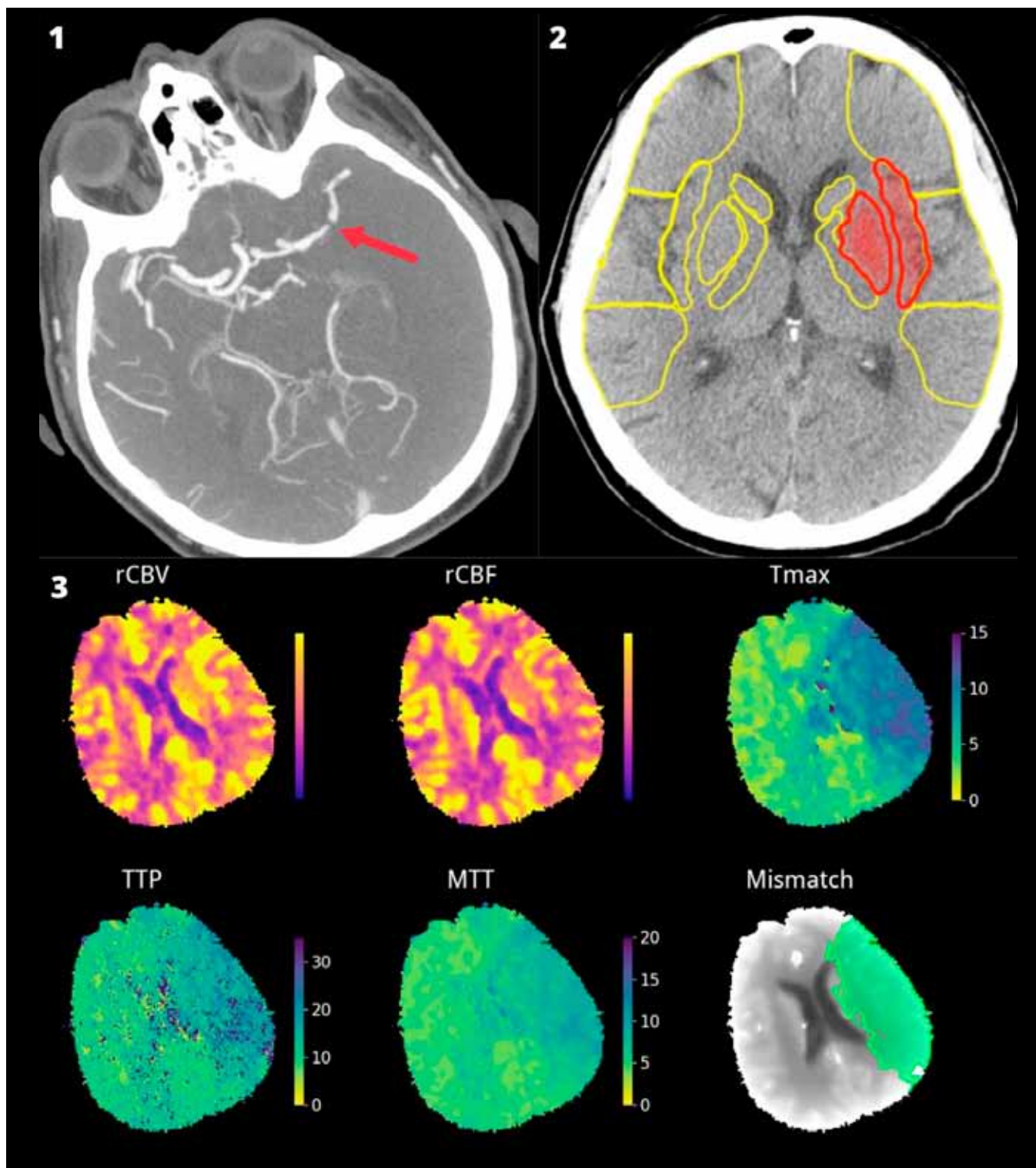
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Pracownia Radiologii Zabiegowej, Warszawa
e-mail: adam1piasecki@gmail.com

Wstęp

Trombektomia mechaniczna (MT) obok leczenia trombolitycznego jest zabiegiem pierwszego wyboru u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu (UNM) w przebiegu okluzji dużego naczynia [1-3]. Za skuteczną rekanalizację uznaje się zabiegi zakończone przepływem ocenionym w skali *modified treatment in cerebral ischemia*

(mTICI) na 2b lub 3 [2]. Według różnych danych, nawet w 25% zabiegów przy użyciu standardowych metod (aspiracja i/lub *stent retriever*) nie udaje się uzyskać takiego efektu [4-7]. Jednocześnie brak jest jednoznacznych wytycznych, jakie postępowanie powinno zostać zastosowane w przypadku nieskutecznej MT, która wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem dla chorych [8]. Badania potwierdzają, że odległy sukces MT zależy w głównej

Rycina 1. (1) Przekrój osiowy badania angio-TK wykonanego w trakcie kwalifikacji do MT. Widoczny jest krótkoodcinkowy ubytek zakontrastowania (czerwona strzałka), odpowiadający przepuszczającej skrzeplinie zlokalizowanej w odcinku środkowym segmentu M1 lewej tętnicy środkowej mózgu. (2) Przekrój osiowy z tomografii komputerowej w fazie natywnej (TK). Obszary zaznaczone na czerwono wskazują struktury potencjalnie dokonanych zmian niedokrwiennych (ASPECTS 8). (3) Tomografia komputerowa – badanie perfuzyjne mózgu poddane analizie przez program Brainomix 360. Zaznaczone na zielono jako *mismatch* obszary lewej półkuli mózgu zostały rozpoznane przez program jako obszar penumbry ($T_{max} > 6$ sekund) o objętości 157 mililitrów. Objaśnienie skrótów: CBV – objętość krwi w mózgu, *cerebral blood volume*; CBF – przepływ krwi w mózgu, *cerebral blood flow*; TTP – czas osiągnięcia amplitudy, *time to peak*; MTT – średni czas przejścia, *mean transit time*.



mierze od skuteczności przywrócenia przepływu krwi oraz czasu niedokrwienia [9]. Jedną z możliwych przyczyn nieskutecznej trombektomii jest miążdżca tętnic mózgowych, a jako leczenie ratunkowe po nieudanej MT

wykorzystywane są: angioplastyka balonowa, implantacja stentu, podaż inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa (GPI) lub różnego typu połączenia tych metod [10-11].

Opis przypadku

71-letni mężczyzna został przyjęty do Centrum Inwazyjnego Leczenia Udaru Mózgu w trybie nagłym w związku z trwającymi od 2 godzin objawami udaru lewej półkuli mózgu pod postacią średniego stopnia afazji ruchowej, ośrodkowego porażenia n. VII prawego, niedowidzenia połowiczego jednoimiennego prawostronnego oraz średniego stopnia niedowładu prawych kończyn. Stan neurologiczny przy przyjęciu został oceniony na 8 punktów w skali *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). Diagnostyka obrazowa objęła tomografię komputerową głowy bez kontrastu (TK), angio-TK tętnic dogłowych i wewnątrzczaszkowych oraz badanie perfuzji tomografii komputerowej. W badaniu TK wykluczono krwawienie wewnątrzczaszkowe oraz nie stwierdzono dokonanych zmian niedokrwiennych – wynik 10 w skali *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS). W badaniu angio-TK uwidoczniono subtotalną okluzję lewej tętnicy środkowej mózgu (LMCA) w odcinku M1 (Ryc. 1).

Ocena rozległości ogniska udarowego została wsparta przez zastosowanie programu Brainomix 360 e-Stroke Suite (Brainomix Limited, Oxford, UK) wykorzystującego sztuczną inteligencję. Na podstawie natywnego badania TK program ocenił dokonane zmiany niedokrwiennie na 8 w skali ASPECTS (objętość obszarów głęboko hipodensyjnych wynosiła 12 ml), natomiast w perfuzji TK wytypował rozległy obszar penumbry o objętości 157 mililitrów obejmujący płat czołowy, ciemieniowy, skroniowy oraz jądra podstawy bez dokonanych zmian niedokrwiennych (core 0 ml) (Ryc. 1). Krążenie oboczne zostało ocenione na 2 w skali CTA-CS (*Computed Tomography Angiography – Collateral Score*) [12]. W wywiadzie chorobowym obecne było nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba niedokrwienna serca, hipercholesterolemia oraz napadowe migotanie przedsionków. Ze względu na przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą apiksabanem pacjenta zdyskwalifikowano z leczenia trombolitycznego. Jednocześnie pacjent został zakwalifikowany do MT.

W wyjściowej angiografii mózgowej obserwowano przepuszczającą skrzeplinę w segmencie M1 lewej tętnicy środkowej mózgu (LMCA) (Ryc. 2).

W pierwszym etapie zabiegu wykonano dwukrotnie nieskuteczną MT w technice Solumbra przy użyciu cewnika aspiracyjnego React 71 (Medtronic, CA, USA) oraz *stent retrievera* (SR) Tigertriever XL (Rapid Medical, Israel). Następnie zdecydowano o zmianie instrumentarium wykonując MT z użyciem cewnika aspiracyjnego Catalyst 5 (Stryker, MI, USA) oraz SR Solitaire 4x20mm (Medtronic, CA, USA) uzyskując udrożnienie naczynia – mTICI 3. W kontrolnej angiografii obserwowano przetrwałe zwężenie z postępującą stopniową reokluzją w miejscu wykonywanej MT (segment M1 LMCA) (ryc. 2). Wysłunięto podejrzenie miażdżycowego zwężenia (ICAS – *intracranial atherosclerosis*) środkowego odcinka segmentu M1 LMCA. Próbną rozłożeniem trombektomu w miejscu zwężenia powodowało poprawę przepływu w badaniu kontrolnym. Wykonano kontrolne badanie 3D-TK, w którym wykluczono obecność krwotocznych powikłań MT. Zdecydowano o ratunkowej implantacji stentu mózgowego o zwiększonej sile radialnej Acclino flex 4x30mm (Acandis GmbH, Niemcy). Następnie podano choremu

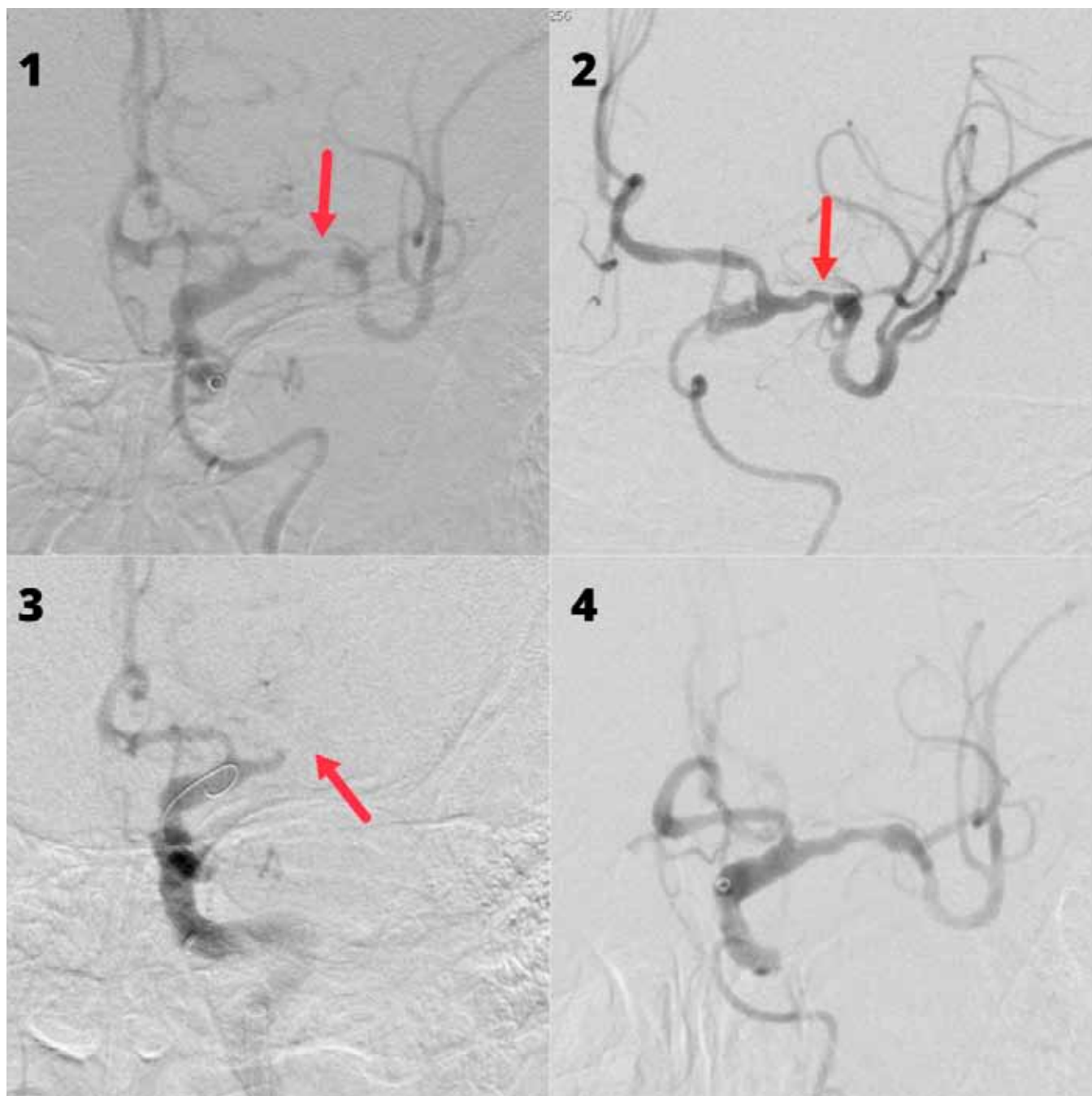
bolus dotętnniczy leku przeciwplatekowego – Integrilin (eptifibatyd) w dawce 180 ug/kg m.c. oraz rozpoczęto wlew dożylny w dawce 2 ug/kg m.c./min. Ostatecznie uzyskano całkowitą i trwałą rekanalizację LMCA – mTICI 3. Po zabiegu kontynuowano dożylny wlew eptifibatydu przez 24 godziny. Po jego zakończeniu zlecono choremu podwójną terapię przeciwplatekową z wykorzystaniem kwasu acetylosalicylowego (150 mg 1x1) oraz kłopidogrelu (75 mg 1x1). W kontrolnym badaniu TK, wykonanym w ciągu 24 godzin od zabiegu, nie stwierdzono powikłań krwotocznych. Podwójną terapię przeciwplatekową utrzymano przez 3 miesiące od implantacji stentu, następnie kontynuowano na stałe jeden lek przeciwplatekowy.

W trakcie obserwacji w Pododdziale Udarowym uzyskano znaczną poprawę stanu neurologicznego pacjenta. Przy wypisie ze szpitala utrzymywała się jedynie afazja nominalna (NIHSS 1). Uzyskano również dobry długoterminowy efekt leczenia. W kontrolnym badaniu neurologicznym 3 miesiące po zabiegu obecne były jedynie nieznaczne deficyty neurologiczne niewpływające istotnie na jakość życia pacjenta, co odpowiada wynikowi 1 w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS), a w kontrolnym badaniu po 12 miesiącach od UNM objawy wycofały się całkowicie (mRS 0). W związku z dobrym efektem klinicznym nie wykonywano kolejnych kontrolnych badań obrazowych.

Omówienie

W tym przypadku standardowe metody trombektomii mechanicznej z użyciem aspiracji i *stent retrievera* w technice SOLUMBRA, pozwalały jedynie na czasowe przywrócenie przepływu krwi. Do reokluzji naczynia oraz stopniowego wykrzepiania dochodziło w miejscu zwężenia środkowego odcinka tętnicy środkowej mózgu lewej. W piśmiennictwie spotyka się opisy podobnego przebiegu MT z jedynie czasowym udrożnieniem tętnicy mózgowej [9, 10]. Taka sytuacja najczęściej wynika z obecności blaszki miażdżycowej w miejscu okluzji lub lokalnego uszkodzenia śródbłonki [10]. Za miażdżycopochodnym tłem udaru w opisywanym przypadku przemawia widoczne w obrazach angiograficznych nierównomierne zwężenie środkowego odcinka M1 tętnicy środkowej mózgu lewej z jej następowym, postenotycznym poszerzeniem (ryc. 2). Należy nadmienić, że brak było cech sugerujących obecność uwapnioną blaszki miażdżycowej w tej lokalizacji w natywnym badaniu tomografii komputerowej lub angio-TK. W trakcie zabiegu trombektomii obserwowano także modelowanie instrumentarium (kompresja *stent retrieverów*) w miejscu okluzji naczynia. Z uwagi na brak randomizowanych badań nie są dostępne jednoznaczne wytyczne, co do postępowania w przypadku udaru niedokrwiennego w przebiegu ICAS i nieskutecznej MT, ale część badań, jak i konsensus ekspertów *European Stroke Organisation* (ESO) wskazują, że ratunkowa implantacja stentu oraz podaż GPI, takich jak eptifibatyd, mogą przynieść korzyści w podobnych przypadkach [9-10, 13]. Takie postępowanie wymaga jednak śródzabiegowego potwierdzenia braku powikłań krwotocznych. Ratunkowa implantacja stentu wiąże się z dobrymi efektami klinicznymi, o ile uzyskano pełną i trwałą rekanalizację. Istotnym ograniczeniem jest także ryzyko wystąpienia zakrzepicy w implantowanym

Rycina 2. Obrazy angiograficzne uzyskane w trakcie zabiegu. (1) Wyjściowy obraz angiograficzny przedstawiający tzw. „przepuszczającą” skrzeplinę w segmencie M1 LMCA (czerwona strzałka). (2) Obraz po wykonaniu mechanicznej trombektomii przedstawiający uzyskaną przejściowo rekanalizację naczynia – mTICI 3. Czerwona strzałka wskazuje na miejsce zwężenia, bezpośrednio po nim obecne jest postenotyczne poszerzenie naczynia. (3) Obraz samoistnej całkowitej okluzji LMCA w miejscu obserwowanego wcześniej zwężenia. (4) Końcowy efekt zabiegu (mTICI 3) po implantacji stentu mózgowego Acclino flex.



– w trybie ratunkowym – stencie mózgowym [9]. W celu utrzymania drożności stentu wymagane jest doraźne podanie dożylnie lub dotętnicze GPI oraz zastosowanie odpowiedniej długoterminowej terapii przeciwplatekowej. Brak jest opublikowanych wytycznych dotyczących tego zagadnienia. Ustalenie optymalnego modelu terapii przeciwplatekowej zarówno okołozabiegowej, jak i długoterminowej stanowi wielopłaszczyznowe wyzwanie kliniczne. Wpływa na to zarówno złożony profil pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu (liczne choroby towarzyszące oraz przyjmowane leki), jak również leczenie udaru mózgu obejmujące w pierwszej linii tera-

pię fibrynolityczną. Zastosowanie dodatkowych leków przeciwplatekowych może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych. W aktualnym piśmiennictwie można znaleźć dane wskazujące na korzyści z zastosowania GPI okołozabiegowo zarówno jeżeli chodzi o sukces techniczny zabiegu, jak i odległe efekty leczenia. Zastosowanie ratunkowej implantacji stentu w połączeniu z dotętniczym śródzabiegowym bolusem, 24-godinnym wlewem dożylnym GPI oraz następową doustną terapią przeciwplatekową pozwala na uzyskanie istotnie wyższego odsetka udanej rekanalizacji oraz korzystnego efektu klinicznego obejmującego

utrzymanie drożności implantowanego stentu do tętnicy mózgowej. Jednocześnie takie postępowanie nie powoduje istotnego statystycznego wzrostu częstości krwawienia śródczaszkowego [10]. W opisanym przypadku zastosowanie niestandardowej techniki zabiegowej pozwoliło na uzyskanie trwałej reperfuzji w trakcie zabiegu, który przy użyciu wyłącznie standardowych metod i technik zakończyłby się całkowitą okluzją tętnicy środkowej mózgu i rozległym udarem niedokrwinnym. Ostatecznie uzyskano bardzo dobry efekt angiograficzny zabiegu (mTICI 3), który bezpośrednio wpłynął na dalszy proces leczniczy i rehabilitacyjny chorego, pozwalając na osiągnięcie satysfakcjonującego efektu klinicznego w postaci wycofania większości objawów neurologicznych i braku niepełnosprawności w kontroli po 3 miesiącach (mRS 1) oraz po roku (mRS 0)

Wnioski

U pacjentów z udarem na tle miażdżycowym ratunkowa implantacja stentu połączona z podażą GPI wydaje się racjonalną metodą postępowania w przypadku nieskutecznej trombektomii mechanicznej. Właściwy schemat okołozabiegowego leczenia przeciwpłytkowego musi być dobrany indywidualnie, ze względu na znaczną różnorodność pacjentów poddawanych zabiegowi oraz możliwość wystąpienia krwotocznych powikłań MT.

Piśmiennictwo

1. Błażejewska-Hyżorek B, et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2019; 15: 1-156
2. Powers WJ, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2019; 50 (12): e344-e418
3. Ding D. Endovascular Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A New Standard of Care. *J Stroke*, 2015; 17 (2): 123-6
4. Maingard J, et al. Rescue Intracranial Stenting After Failed Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*, 2019; 132: e235-e245
5. Goda T, et al. Factors Associated with Unsuccessful Recanalization in Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2019; 9 (3): 107-113
6. Heider DM, et al. Why we fail: mechanisms and co-factors of unsuccessful thrombectomy in acute ischemic stroke. *Neurol Sci*, 2020; 41 (6): 1547-1555
7. Yeo LLL, et al. Why Does Mechanical Thrombectomy in Large Vessel Occlusion Sometimes Fail? A Review of the Literature. *Clin Neuroradiol*, 2019; 29 (3): 401-414
8. Smith WS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*, 2008; 39 (4): 1205-12
9. Chang Y, et al. Rescue Stenting for Failed Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Multicenter Experience. *Stroke*, 2018; 49 (4): 958-964
10. Baek JH, et al. Combination of Rescue Stenting and Antiplatelet Infusion Improved Outcomes for Acute Intracranial Atherosclerosis-Related Large-Vessel Occlusion. *Front Neurol*, 2021; 12: 608270
11. Li W, et al. Emergency Angioplasty or Stenting for Stroke Patients with Intracranial Atherosclerotic Large Vessel Occlusion. *J Atheroscler Thromb*, 2023; 30 (2): 160-169
12. Tan JC, et al. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Ann Neurol*, 2007; 61 (6): 533-43
13. Psychogios M, et al. European Stroke Organisation guidelines on treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease. *Eur Stroke J*, 2022; 7 (3): III-IV



SPRAWOZDANIE Z KONFERENCJI PN. „OGÓLNOPOLSKIE FORUM WYMIANY DOŚWIADCZEŃ I DOBRYCH PRAKTYK MIĘDZY WOJSKOWYM INSTYTUTEM MEDYCZNYM A WSPÓŁPRACUJĄCYMI Z NIM PODMIOTAMI W ZWALCZANIU SKUTKÓW COVID-19”



Report from the conference entitled “National Forum
for the exchange of experience and good practices
between the Military Medical Institute and entities
cooperating with it in combating the effects of
COVID-19”

Barbara Betiuk¹, Jarosław Kowal², Michał Marciniak³

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Poradnia Szczepień, ZZPEiW, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Komenda Obwodu Profilaktyczno-Leczniczego, Polska
3. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Rejonowa Baza Zaopatrzenia Medycznego, Polska

Streszczenie:

17 listopada 2022 r. odbyła się w Warszawie konferencja pn. „Ogólnopolskie Forum wymiany doświadczeń i dobrych praktyk między Wojskowym Instytutem Medycznym a współpracującymi z nim podmiotami w zwalczaniu skutków COVID-19” zorganizowana przez Zakład Zdrowia Publicznego, Epidemiologii i Wakcynologii z Poradnią Szczepień i Rejonową Bazą Zaopatrzenia Medycznego Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego.

Abstract:

On the 17th of November 2022, a conference entitled “National Forum for the exchange of experiences and good practices between the Military Institute of Medicine and entities cooperating with it in combating the effects of COVID-19” was organized by the Department of Public Health of Epidemiology and Vaccinology together with the Vaccination Centre and the Regional Medical Supply Base of the Military Institute of Medicine - National Research Institute.

Słowa kluczowe: medycyna, konferencja, COVID-19, szczepienia.

Keywords: medicine, conference, COVID-19, vaccinations.

DOI 10.53301/lw/161125

Praca wpłynęła do Redakcji: 08.02.2023

Zaakceptowano do druku: 10.02.2023

Autor do korespondencji:

Barbara Betiuk
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Poradnia Szczepień,
e-mail: bbetiuk@wim.mil.pl

17 listopada 2022 r. odbyła się w Warszawie konferencja pn. „Ogólnopolskie Forum wymiany doświadczeń i dobrych praktyk między Wojskowym Instytutem Medycznym a współpracującymi z nim podmiotami w zwalczaniu skutków COVID-19”, zorganizowana przez Zakład Zdrowia Publicznego, Epidemiologii i Wakcynologii z Poradnią Szczepień i Rejonową Bazą Zaopatrzenia Medycznego Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego.

Patronat honorowy nad konferencją objął Mariusz Błaszczak, wicepremier, Minister Obrony Narodowej oraz

Małgorzata Gosiewska, wicemarszałek Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej.

Celem konferencji była wymiana doświadczeń i dobrych praktyk między WIM a współpracującymi z nim podmiotami w zwalczaniu skutków COVID-19 w okresie kolejnych fal epidemii od marca 2020 r. do chwili obecnej. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, jako lider walki ze skutkami COVID-19, nawiązał skuteczną współpracę z wieloma podmiotami leczniczymi z I Obwodu Profilaktyczno-Leczniczego w okresie epidemii.



Rycina 1. Wystąpienie gen. broni prof. dr. hab. n. med. Grzegorza Gieleraka, dyrektora WIM-PIB.

Organizacja forum była okazją do zaprezentowania osiągnięć WIM-PIB w walce z COVID-19. Przedstawiliśmy autorskie projekty i rozwiązania, które zastosowaliśmy w praktyce w 2-letnim okresie doświadczeń epidemicznych:

- strategię i organizację szczepień p/COVID-19 w I Obwodzie Profilaktyczno-Leczniczym,
- własne medyczne doświadczenia zdobyte w okresie epidemii COVID-19 w Lombardii (Włochy), Słowenii oraz USA,
- zasady działania uruchomionego Szpitala Modułowego i Tymczasowego oraz Izolatorium Wojskowego Instytutu Medycznego,
- organizację i nadzór szczepień p/COVID-19 w mobilnych punktach na terenie I Obwodu Profilaktyczno-Leczniczego w ramach projektu MON „Zostań żołnierzem RP” na piknikach wojskowych (12 lokalizacji),
- koncepcję współpracy z podmiotami leczniczymi, WOMP Modlin, przychodniami wojskowymi z terenu I OP-L w zwalczaniu skutków COVID-19,
- wskazanie najważniejszych narzędzi i strategii, które zostały użyte dla zwalczania skutków COVID-19 w I OP-L po analizie przedstawionych treści przez zaproszone podmioty.

Obszarami tematycznymi były:

1. Sytuacja epidemiczna w Polsce i na świecie.
2. Udział Obwodów Profilaktyczno-Lecznicznych Sił Zbrojnych w zwalczaniu COVID-19 w obszarach odpowiedzialności.

3. Szczepienia ochronne jako istotne ogniwo w zwalczaniu i ograniczeniu rozprzestrzeniania się COVID-19.
4. Udział Wojskowego Instytutu Medycznego w Polskiej Misji Medycznej we Włoszech, USA i Słowenii w czasie kryzysu epidemicznego.
5. Szpital Modułowy WIM oraz Tymczasowy Okęcie jako narzędzie walki z COVID-19.
6. Udział Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej i Podstawowej Opieki Zdrowotnej w czasie kolejnych fal pandemii COVID-19.
7. Wsparcie medyczne Polskich Kontyngentów Wojskowych w okresie epidemii COVID-19.
8. WOMP'y i CRESZ RP jako istotne ogniwo walki z chorobami zakaźnymi.
9. Zaangażowanie Wojsk Obrony Terytorialnej w zwalczaniu skutków COVID-19.
10. Czy obecna struktura Stacji Sanitarно-Epidemiologicznych sprawdziła się w okresie pandemii COVID-19?
11. Działalność Ordynariatu Polowego w okresie epidemii COVID-19.
12. Walka z COVID-19 w kontekście zdrowia publicznego.

W wydarzeniu uczestniczyli: Małgorzata Gosiewska (wicemarszałek Sejmu RP), gen. broni Wiesław Kukuła (Dowódca Generalny Rodzajów Sił Zbrojnych), minister Krzysztof Szachka (Główny Inspektor Sanitarny), podsekretarz stanu Maciej Merkiś (zastępca Głównego Inspektora Sanitarnego), płk Tadeusz Nierebiński (Główny Inspektor Sanitarny WP), płk dr n. med. Alicja Trochimiuk



Rycina 2. Od lewej: płk dr n. med. Alicja Trochimiuk (dyrektor WIML), płk dr n. med. Artur Bachta (zastępca dyrektora WIM-PIB, komendant CSK MON WIM-PIB), mgr Małgorzata Złotkowska (kierownik Biura Dyrektora WIM-PIB), płk lek. Jarosław Kowal (zastępca dyrektora WIM-PIB ds. OP-L), płk rez. dr n. med. Barbara Betiuk (kierownik Poradni Szczepień WIM-PIB), płk lek. Tadeusz Nierebiński (Główny Inspektor Sanitarny WP), por. mgr inż. Michał Marciniak (młodszy asystent WIM-PIB).

(dyrektor Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej), prof. Marek Sobczak (dyrektor Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii), płk dr. n. biol. Aleksander Michalski (komendant 1. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką SPZOZ w Lublinie), lek. med. Maciej Oleszczak (przedstawiciel 7. Szpitala Marynarki Wojennej z Przychodnią w Gdańsku), płk Robert Gregulski (komendant 6. Szpitala Wojskowego w Dęblinie), lek. Władysław Wójcik (Dyrektor Centralnej Wojskowej Przychodni Lekarskiej «CePeLeK» SPZOZ), mgr Magdalena Kaczmarek (dyrektor Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Warszawie), płk Przemysław Makowski (komendant Wojskowego Ośrodka Medycyny Prewencyjnej w Modlinie).

– Mamy nadzieję, że pandemia ta jest już historią. Pamiętamy nasze 2-letnie zmagania od momentu wykrycia wirusa, traumę, jakiej wszyscy doświadczyliśmy, reorganizację funkcjonowania państwa, ale też tragiczny wymiar tej epidemii związany z nadmierną liczbą zgonów. Skutki pandemii ponosimy do dnia dzisiejszego, definiujemy je terminem „długu zdrowotnego”, z którym będziemy mierzyć się i spłacać go jeszcze długie lata. Najważniejszą rzeczą jest umiejętność wyciągania wniosków. Nie jesteśmy w stanie przewidzieć, jak kolejny kryzys będzie wyglądał. Starą prawdą jest, że „generałowie są zawsze gotowi do wojen, które już były”. Mam nadzieję, że tą konferencją dowiedziemy, że współcześni generałowie wyprzedzają rzeczywistość – mówił gen. broni WP prof. dr hab. n. med.

Grzegorz Gielerak, dyrektor Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego.

– W dyskusji nt. wniosków po pandemii COVID-19 najbardziej zabrakło wywyższenia lekarzy, pokazania ich roli. Nie jesteśmy w stanie dziś policzyć istnień ludzkich, które uratowaliście, ale wiedźcie, że pamiętamy i nie zapomnimy – mówił gen. broni WP Wiesław Kukuła, dowódca Wojsk Obrony Terytorialnej.

– Wszyscy musieliśmy znaleźć się w warunkach bojowych – to słowa ministra Krzysztofa Saczki, Głównego Inspektora Sanitarnego.

– Cała ta walka o życie i zdrowie człowieka to niesamowity wysiłek ludzi medycyny i nie medycyny – podkreślił płk Tadeusz Nierebiński, Główny Inspektor Sanitarny Wojska Polskiego.

Przedstawiciele szpitali wojskowych, wojskowych instytutów medycznych, centrum reagowania epidemiologicznego sił zbrojnych, wojskowego ośrodka medycyny prewencyjnej, wojsk obrony terytorialnej i ordynariatu polowego dyskutowali o narzędziach i metodach w walce z epidemią COVID-19 oraz strukturze wsparcia w zwalczaniu epidemii COVID-19.

Analiza doświadczeń wielu podmiotów doprowadziła do identyfikacji skutecznych i możliwych do wdrożenia

w sytuacji zagrożenia zdrowia publicznego optymalnych strategii. Taki zakres debaty pozwolił w sposób możliwie pełny i wyczerpujący na wypracowanie nowoczesnych narzędzi reagowania na zagrożenie zdrowia publicznego i co może doprowadzić do ograniczenia rozprzestrzeniania przyszłych kryzysów zdrowotnych.



SPRAWOZDANIE Z KONFERENCJI NAUKOWO-SZKOLENIOWEJ NEFROKARDIOLOGIA 2023

Report of the scientific and training conference
Nephrocardiology 2023



Katarzyna Romejko

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

Katarzyna Romejko –  0000-0003-1447-2917

Streszczenie: Tegoroczna konferencja naukowo-szkoleniowa Nefrokardiologia 2023 odbyła się w dniach 21-22 kwietnia 2023 r. w Pałacu Branickich w Białymstoku. Składała się z sześciu sesji, podczas których omówiono patomechanizmy i najnowsze możliwości terapeutyczne powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podczas konferencji przedstawiono pozanerkowe aspekty działania inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2), omówiono najnowsze dostępne metody leczenia hiperlipidemii, poruszono problem otyłości i zespołu metabolicznego w kontekście kwalifikacji do przeszczepienia nerki. Nie zabrakło również tematów dotyczących genetyki – przedstawiono genetyczne przyczyny otyłości i problem programatyki metabolizmu. Omówiony został również związek dysbiozy z nadciśnieniem tętniczym oraz patomechanizm i konsekwencje nefropatii zastoinowej. Ponadto przedstawiono szacunkowe koszty opieki kardiologicznej u pacjentów dializowanych oraz możliwości indywidualizacji hemodializoterapii w przyszłości. Przedstawiono również nowe metody leczenia zapaleń naczyń.

Abstract: The scientific and educational conference, Nephrocardiology 2023, took place on April 21-22 at the Branicki Palace in Białystok. The conference consisted of six sessions, during which the pathomechanisms and the latest therapeutic possibilities for cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease were discussed. During the conference, non-renal aspects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors were presented, new methods of hyperlipidemia treatment were discussed, and the issue of obesity and metabolic syndrome in the context of qualification for kidney transplantation was addressed. There were also topics related to genetics - genetic causes of obesity and the issue of metabolism programming were presented. The relationship between dysbiosis and hypertension, as well as the pathomechanism and consequences of congestive nephropathy, have been discussed. Additionally, estimates of the costs of cardiovascular care in dialysis patients were presented, as well as the potential for individualizing hemodialysis therapy in the future. New methods of vasculitis treatment have also been presented.

Słowa kluczowe: nefrokardiologia, konferencja.

Keywords: nephrocardiology, conference.

DOI 10.53301/lw/167429

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.06.2023

Zaakceptowano do druku: 05.06.2023

Autor do korespondencji:

Katarzyna Romejko

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

W dniach 21-22 kwietnia 2023 r., w przepięknej scenerii Pałacu Branickich w Białymstoku, odbyła się nefrokardiologiczna konferencja naukowo-szkoleniowa. Spotkanie objęło patronatem naukowym: Jego Magnificencja Rektor Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku prof. dr hab. Adam Krętowski i Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, którego kierownikiem jest prof. dr hab. Barbara Naumnik, pełniącą funkcję Przewodniczącej Komitetu Naukowego Konferencji.

Na naukowe spotkanie w Białymstoku złożyło się sześć sesji dotyczących aktualnych zagadnień z dziedziny nef-

rokardiologii. Ponieważ główną przyczyną chorobowości i śmiertelności pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są powikłania sercowo-naczyniowe, nieodzowna we współczesnej medycynie staje się współpraca kardiologa z nefrologiem, ustalanie wspólnych celów terapii i wytycznych postępowania. Połączenie tych dwóch bardzo trudnych i rozległych specjalizacji jest niezmiernie przydatne w postępowaniu z pacjentem z przewlekłą chorobą nerek, która ma zwykle liczne powikłania sercowo-naczyniowe, takie jak: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżycy i jej konsekwencje, czyli choroba wieńcowa, miażdżycy naczyń mózgowych i obwodowych.

Geny i inhibitory

Wykład inauguracyjny dotyczący otyłości wygłosił prof. Adam Krętowski (Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku), który przedstawił m.in. charakterystykę otyłości monogenowej (spowodowanej pojedynczą mutacją w 1 genie) i otyłości poligenowej – najczęstszej postaci otyłości, związanej z ponad 1000 zidentyfikowanych loci genów. Bardzo istotne wydaje się podkreślenie wpływu chronobiologii, czyli rytmu biologicznego na rozwój otyłości. Okazuje się, że osoby z chronotypem wieczornym, czyli takie, które chodzą późno spać, są bardziej narażone na ryzyko rozwoju otyłości. Prof. Krętowski przedstawił również wpływ otyłości i zwiększonej masy tłuszczu trzewnego na rozwój niewydolności nerek, ale też korzystny wpływ tzw. odwróconej epidemiologii, czyli pozytywnego wpływu nadwagi na zmniejszenie śmiertelności w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Prezentacja prof. Andrzeja Więcka (Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice) dotyczyła pozanerkowych aspektów działania inhibitorów SGLT2 (inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2), których główny mechanizm działania opiera się na hamowaniu wychwytu zwrotnego glukozy w kanalikule proksymalnym nerki, co skutkuje zwiększonym wydalaniem glukozy z moczem i obniżeniem stężenia glukozy z surowicy. Prof. Więcek omówił mechanizmy hypotensyjnego działania inhibitorów SGLT2, m.in.: zmniejszenie wollemii, zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej, zmniejszenie aktywacji układu współczulnego, jak również korzystny wpływ na czynność śródbłonna naczyń poprzez działanie przeciwmiażdżycowe i przeciwzapalne. Ponadto przedstawione zostały możliwe mechanizmy kardioprotekcyjnego działania inhibitorów SGLT2, w tym poprawa remodellingu serca, zmniejszenie przerostu mięśnia serca, zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej w epikardium, co z kolei wiąże się ze zmniejszonym wytwarzaniem prozwołknieniowych i procytokinowych czynników. Ponadto obserwowane podczas stosowania inhibitorów SGLT2 zwiększone wydalanie sodu i tym samym obniżenie stężenia sodu przyczynia się do zmniejszenia sztywności naczyń. Obniżenie masy ciała okolicy okołonerkowej podczas stosowania inhibitorów SGLT2 prowadzi do poprawy funkcji nerek. Innymi pozytywnymi aspektami działania inhibitorów SGLT2 jest zmniejszenie stłuszczenia wątroby, objawów bezdechu w czasie snu, objawów zespołu policystycznych jajników, ale również wzrost wydzielania erytropoetyny i poprawa morfologii krwi. Ponadto przedstawiono badania, które potwierdzają korzystny wpływ inhibitorów SGLT2 na procesy energetyczne i metaboliczne, w tym na poprawę insulinoporności, zmniejszenie nasilenia procesów zapalnych i pozytywny wpływ na mikrobiotę przewodu pokarmowego. Szczególnie ważne było też przedstawienie neuroprotekcyjnego wpływu inhibitorów SGLT2, które poprzez działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe poprawiają funkcje poznawcze i zmniejszają ryzyko udaru mózgu oraz postęp choroby Alzheimera.

Programatyka metabolizmu i mikrobiota

Niezwykle ciekawy i zaskakujący był wykład prof. Ryszarda Grendy (Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa) dotyczący tzw. programatyki metabolizmu. Okazuje się, że określone zachowania w ciąży, np. palenie papierosów, nieprawidłowa dieta czy stres, indukują zmiany epigenetyczne, które obserwuje się w trzecim pokoleniu i które niezależnie od wpływu behawioralnego mogą zaburzać procesy metaboliczne i indukować rozwój otyłości. W dobie wielu rozwiązań ciąży drogą cięcia cesarskiego godne uwagi i zastanowienia jest stwierdzenie, że poród drogą cięcia cesarskiego w znacznym stopniu, a nawet całkowicie zmienia florę jelitową noworodka. Z behawioralnych elementów wpływu na metabolizm korzystne wydaje się spożywanie posiłków regularnie i zawsze o tej samej porze.

Podczas konferencji przedstawiono dostępne metody leczenia hiperlipidemii. Omówiono również kwestię potencjalnych korzyści profilaktycznego obniżania kwasu moczowego, które nie zostały dotychczas udowodnione.

Prof. Alicja Dębska-Ślizień (Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk) poruszyła problem otyłości i zespołu metabolicznego w kontekście kwalifikacji do przeszczepienia nerki. W chwili obecnej akceptowalnym BMI u otyłych chorych kwalifikowanych do przeszczepienia nerki jest 30-34 kg/m², nie ma wystarczających danych, aby wydać rekomendacje dla wyższych wartości BMI. Podczas prezentacji przedstawione zostały dane potwierdzające, że osoby z BMI do 40 kg/m², które przeszły przeszczep nerki, mogą mieć wyższą przeżywalność w porównaniu z otyłymi pacjentami oczekującymi na przeszczep. Dlatego sugeruje się rozważenie zgłaszania do przeszczepu nerki również pacjentów z BMI do 39 kg/m² i niewykluczanie tej grupy chorych z przeszczepu z powodu otyłości.

Bardzo interesujący był temat związku dysbiozy z nadciśnieniem tętniczym poruszony przez prof. Marcina Adamczaka (Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice). Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się mniejszą różnorodnością mikrobioty jelit. Wykazano znaczne różnice w ilości poszczególnych bakterii mikrobioty jelit pomiędzy pacjentami z prawidłowym i podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Wpływ dysbiozy na rozwój nadciśnienia tętniczego jest kilkukierunkowy. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*Short Chain Fatty Acids* – SCFA), takie jak kwas octowy, propionianowy i masłowy, są produktem bakterii fermentujących węglowodany, które zasiedlają jelito grube. SCFA regulują prawidłową czynność bariery jelitowej, mają działanie przeciwzapalne i hamują rozwój innych patogenów. Jeśli nie zostaną zmetabolizowane przez kolonocyty, ulegają przemieszczeniu do osocza i łączą się z receptorami znajdującymi się na komórkach mięśni gładkich i komórkach zwojów współczulnego układu nerwowego. W badaniach doświadczalnych z udziałem zwierząt wykazano, że SCFA obniżają ciśnienie tętnicze krwi. Dysbioza może wiązać się z zaburzeniem syntezy SCFA i tym samym ze

wzrostem ciśnienia tętniczego. Trimetyloamina (TMA) syntetyzowana jest w jelicie grubym głównie przez dysbiotyczne bakterie. Wzrost stężenia TMA w osoczu skutkuje zwiększeniem wrażliwości na angiotensynę II i tym samym rozwój nadciśnienia tętniczego. Ponadto lipopolisacharyd (LPS), który stanowi składnik ściany bakterii Gram ujemnych, po przedostaniu się przez barierę jelitową i związaniu z receptorem Toll-podobnym 4 na powierzchni makrofagów nasila procesy prowadzące do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Uszkodzenie bariery jelitowej i cechy stanu zapalnego, jakie obserwuje się w dysbiozie, sprzyjają przedostawaniu się LPS przez barierę jelitową. Prof. Adamczak poruszył również kwestię ewentualnej modyfikacji mikrobioty jelit w leczeniu nadciśnienia tętniczego z zastosowaniem pre- i probiotyków.

Ryzyko sercowo-naczyniowe i koszt opieki kardiologicznej

W drugim dniu konferencji prof. Bożena Sobkowicz (Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku) omówiła ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego w świetle nowych wytycznych ESC 2021. Ocena 10-letniego ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych za pomocą kart SCORE nie dotyczy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ponieważ chorzy ci zostają zakwalifikowani do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, jednak nie tylko na podstawie wartości eGFR, jak to było zalecone w wytycznych z 2016 r., ale również na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina. Przedstawiono również wartości poszczególnych badań obrazowych w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto zaakcentowano nowe elementy wytycznych w prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego jak zanieczyszczenie powietrza i ocieplenie klimatu.

Prof. Szymon Brzóska (Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku) omówił pozytywne i negatywne aspekty sauny, morsowania, udziału w maratonach, jogi i spożywania alkoholu u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Prof. Magdalena Durlik (Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) wygłosiła wykład o zwiększeniu puli zmarłych dawców. Dawcą zmarłym o rozszerzonych kryteriach jest dawca w wieku powyżej 60 lat lub dawca w wieku 50-59 lat, spełniający co najmniej 2 z następujących kryteriów diagnostycznych: wywiad nadciśnienia tętniczego, stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 1,5% i/lub zgon z powodu udaru mózgu. Przeszczep od dawcy o rozszerzonych kryteriach wiąże się z większym o 70% ryzykiem utraty przeszczepu w ciągu roku w porównaniu z dawcą idealnym. Mimo to zaleca się przeszczepianie nerek od dawców o rozszerzonych kryteriach, gdyż wydłuża to przeżycie biorcy o około 5 lat.

Prof. Przemysław Rutkowski (Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny) omówił problem partycypacji opieki kardiologicznej w kosztach dializoterapii. Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną chorobowości i śmiertelności w grupie chorych z przewlekłą cho-

robą nerek i nasilają się wraz z postępem niewydolności nerek, będąc najbardziej zaawansowane u chorych dializowanych. Z powodu zgłaszanych dolegliwości w trakcie dializy pacjenci ci nierzadko wymagają konsultacji kardiologicznej w stacji dializ, co wpływa na wzrost ukrytych kosztów dializoterapii. Obliczono, że koszty opieki kardiologicznej mają duży udział w strukturze kosztów hemodializy, a samo objęcie regularną i stosunkowo częstą opieką kardiologiczną pacjentów dializowanych obniżyłoby koszty stacji dializ.

Prof. Monika Lichodziejewska-Niemierko (Zakład Medycyny Paliatywnej, Gdański Uniwersytet Medyczny) poruszyła temat obniżenia stężenia sodu jako jednego z celów terapii chorych z przewlekłą chorobą serca i nerek. Niekorzystny wpływ nadmiaru sodu obserwuje się zarówno w grupie chorych z niewydolnością serca, jak również z niewydolnością nerek. Mechanizm uszkodzenia tkanki serca i nerek przez jony sodu jest podobny: jony sodu łącząc się z proteoglikanami, stymulują uwalnianie cytokin zapalnych przez makrofagi, powodują nadmierne gromadzenie płynów w przestrzeni wewnątrz- i pozanaczyniowej, co skutkuje wzrostem przeciążenia objętościowego, wzrostem ciśnienia tętniczego, nasileniem objawów niewydolności serca i nerek. Nadmiar sodu skutkuje również intensyfikacją zaburzeń metabolicznych, w tym rozwojem subklinicznego zapalenia, utratą tkanki mięśniowej i rozwojem insulinooporności. Nadmiar sodu jest większy w grupie starszych pacjentów, u mężczyzn i u Afroamerykanów. Metodami umożliwiającymi obniżenie sodu u chorych z niewydolnością serca i nerek są odpowiednio zbilansowana dieta i stosowanie diuretyków u pacjentów z zachowaną diurezą. Zwiększenie stężenia glukozy w płynie dializacyjnym u pacjentów dializowanych otrzewnowo skutkuje intensywniejszym przepływem sodu do dializatu. Nie można pominąć roli hemodializy w usuwaniu nadmiaru sodu. Fiozyny istotnie zapisują się jako leki obniżające stężenie sodu u chorych z zachowaną diurezą. Podczas wykładu przedstawione zostały również nowe techniki obrazowania, takie jak rezonans sodowy (sodium MRI), które pomagają w ocenie tkankowych zasobów sodu oraz skuteczności usuwania nadmiaru sodu.

Prof. Tomasz Hryszko (Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku) przedstawił aspekty leczenia diuretycznego w nefrokardiologii. Przedstawił argumenty zachęcające do tego, aby nie stosować jednocześnie furosemidu z torasemidem, a w przypadku braku oczekiwanych efektów podczas stosowania furosemidu w postaci zwiększenia diurezy należy zamienić furosemid na torasemid. U części pacjentów furosemid nie nasila w znaczący sposób diurezy, co jest związane z większą różnorodnością w biodostępności furosemidu w porównaniu z torasemidem. Dodanie do leczenia acetazolamidu zwiększa efekt diuretyczny. Nie należy zapominać o inhibitorach SGLT2, które również nasilają diurezę.

Indywidualna rewolucja

Bardzo ciekawy wykład o nefropatii zastoinowej wygłosił prof. Michał Nowicki (Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet

Medyczny w Łodzi). Termin nefropatii zastoinowej wprowadzono w 2022 r. Nefropatia zastoinowa jest dysfunkcją nerek związaną z zastojem żylnym i zmniejszoną perfuzją nerek. Obserwowana jest w szczególności u pacjentów z niewydolnością serca. Retencja płynów w niewydolności serca i mała rozciągliwość torebki nerkowej skutkują gromadzeniem płynu w śródmiąższu nerki, wzrostem ciśnienia wewnątrz torebki oraz uciskiem naczyń żylnych. Dochodzi do tzw. nerkowej tamponady z kompresją zatoki nerkowej, która nie jest pokryta torebką nerkową, co prowadzi do upośledzenia odpływu żylnego i napływu tętniczego. Jednocześnie obserwuje się aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu współczulnego, zatrzymanie sodu, dysfunkcję śródbłonna, wzrost wydzielania cytokin zapalnych i obniżenie eGFR. W chwili obecnej nie do końca wiadomo, czy upośledzenie czynności nerek w nefropatii zastoinowej jest zjawiskiem całkowicie odwracalnym. Czynność nerek u pacjentów z nefropatią zastoinową ulega poprawie po intensywnym odwodnieniu pacjenta, a u chorych ze schyłkową niewydolnością serca – po implantacji urządzenia wspomagającego lewą komorę. W diagnostyce nefropatii zastoinowej wykorzystuje się echokardiografię do oceny stopnia niewydolności serca, ultrasonografię z oceną dopplerowską, stężenie peptydów natriuretycznych i Ca-125, który jest wydzielany przez komórki błon surowiczych w odpowiedzi na stres mechaniczny i wzrost stężenia cytokin oraz bioimpedancję do oszacowania stopnia przewodnienia pacjenta. Istotne jest określenie stężenia sodu w surowicy i występowania hyponatremii z rozcieńczenia.

Prof. Katarzyna Krzanowska (Oddział Kliniczny Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie) przedstawiła nowe metody leczenia zapalenia naczyń, m.in. lek avacopan, który blokuje receptor dla C5 dopełniacza i może stać się alternatywą dla stosowania glikokortykosteroidów. Przedstawione zostało również badanie z otwartą rekrutacją SPARVASC z zastosowaniem sparsentanu – leku blokującego receptor endoteliny-A i receptor angiotensyny-1 oraz irbesartanu – blokeru receptora angiotensyny-1.

Wykładem zamykającym konferencję była prezentacja prof. Beaty Naumnik (Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku) dotycząca indywidualnej hemodializoterapii, co mogłoby stanowić swoistą rewolucję w pracy stacji dializ. Indywidualizacja hemodializoterapii być może będzie w przyszłości możliwa, dzięki zastosowaniu specjalnego urządzenia, które mierzy co kilka minut stężenie toksyn mocznicowych w dializacie i tym samym dostosowuje czas poszczególnych dializy i częstotliwość zabiegów dializy do indywidualnych potrzeb pacjenta. Dzięki zastosowaniu nowoczesnych aplikacji możliwe będzie monitorowanie przebiegu dializy i parametrów biochemicznych w czasie nie tylko przez lekarza, ale też przez samego pacjenta.

Pomiędzy sesjami podczas konferencji oraz w kulisach odbywały się liczne dyskusje kardiologów z nefrologami dotyczące aspektów leczenia pacjentów z niewydolnością serca i nerek.

W Wersalu Północy

Konferencja odbywała się w wyjątkowej scenerii kompleksu pałacowo-ogrodowego Pałacu Branickich w Białymstoku. Sam pałac, który jest nazywany „Wersalem Północy”, to późnobarokowa budowla sięgająca początkami XVI w. Zbudowany został na zamówienie właścicieli Białegostoku, rodzinę Wiesiołowskich. W XVII w. został siedzibą rodu Branickich. Zniszczony podczas II wojny światowej, został odbudowany w latach 1946-1960. Od 1950 r. właścicielem pałacu jest Uniwersytet Medyczny w Białymstoku i jest to siedziba władz uczelni. Znajduje się tu również Muzeum Historii Medycyny i Farmacji.

Tuż po przekroczeniu imponującej bramy kompleksu uczestników konferencji zaskoczyło urzekające piękno pałacu i ogrodu znajdującego się na tyłach budowli. Ferie barw, zieleni i zapach wiosennych kwiatów sprawiły, że zdobywanie wiedzy podczas konferencji wspaniale łączyło się z wypoczynkiem i relaksem. Podczas konferencji mieliśmy szansę zwiedzić z przewodnikiem Muzeum Historii Medycyny i Farmacji, gdzie zaznajomiono nas z historią produkcji leków. Mogliśmy też obejrzeć wiele eksponatów służących do wyrobu środków farmaceutycznych i zobaczyć wyposażenie gabinetu stomatologicznego oraz salę szpitala polowego z początków XX wieku. Po tak bogatej merytorycznie konferencji w tak pięknym miejscu pozostaje nam czekać na kolejną edycję Nefrokardiologii, która, miejmy nadzieję, odbędzie się już za rok.

Rycina 1. Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Nefrokardiologia 2023.



Rycina 2. Pałac Branickich w Białymstoku.



Rycina 3. Pałac Branickich w Białymstoku.



Rycina 4. Muzeum Historii Medycyny i Farmacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.



Rycina 5. Muzeum Historii Medycyny i Farmacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.





Centrum Kształcenia Podyplomowego 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