

LEKARZ WOJSKOWY

MILITARY PHYSICIAN



2023
NR 4 VOL. 101
ISSN 0024-0745



- Fizjoterapia po operacyjnym leczeniu złamań dalszych końca kości ramiennej
- Hiperbaryczna terapia tlenowa – część 1. Zarys historyczny, zasada działania komory hiperbarycznej, wskazania i przeciwwskazania
- Przypadek zakażenia uogólnionego o etiologii *haemophilus influenzae* jako przykład konieczności rozszerzenia podejścia diagnostycznego w świetle wzmożonej emigracji i opieki nad pacjentem z zagranicy
- Giant aneurysm of the middle cerebral artery treated by effective embolization



**WOJSKOWY
INSTYTUT MEDYCZNY
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY**

Informacje dla autorów

Informacje ogólne

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

1. „Lekarz Wojskowy” zamieszcza prace oryginalne (doświadczalne i kliniczne), prace pogładowe, 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 ściśle ich przestrzeganie. Niestosowanie się do wymagań Redakcji utrudnia redagowanie, zwiększa koszty i opóźnia ukazywanie się prac. Prace napisane niezgodnie z niniejszymi zasadami nie będą publikowane, a przygotowane niewłaściwie będą zwracane Autorom w celu ich ponownego opracowania.

Maszynopis wydawniczy

1. Artykuły należy przygotować w edytorze tekstu WORD i przesłać przez Editorial System.
2. Liczba stron maszynopisu (łącznie z tabelami, rycinami i piśmiennictwem) nie może przekraczać w przypadku prac: oryginalnych – 30, pogładowych – 20, kazuistycznych – 10, z historii medycyny – 20, racjonalizatorskich – 15 stron. Streszczenia ze zjazdów, kongresów itp. powinny być zwięzłe, do 5 stron i zawierać tylko rzeczy istotne. W każdym przypadku piśmiennictwo nie powinno zawierać więcej niż 35 pozycji.
3. Publikacja oryginalna może mieć także formę krótkiego doniesienia tymczasowego.
4. Materiały do druku:
 - 1) Tekst (z piśmiennictwem) umieszcza się w odrębnym pliku. Tekst musi być napisany czcionką Times New Roman 12 pkt, z podwójnym odstępem między wierszami (dotyczy to też piśmiennictwa, tabel, podpisów itd.). Nowy akapit zaczyna się od lewego marginesu bez wcięcia akapitowego. Nie wstawia się pustych wierszy między akapitami lub wycieczkami. Prace oryginalne powinny być przygotowane zgodnie z układem: wstęp, cel pracy, materiały i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo; prace kazuistyczne: wstęp, opis przypadku, omówienie, podsumowanie (wnioski), piśmiennictwo. Skróty i akronimy powinny być objaśnione w tekście przy pierwszym użyciu, a potem konsekwentnie stosowane.
 - 2) W tekście głównym trzeba zaznaczyć miejsca włamania rycin i tabel, np.: „na rycinie 1”, „(tab. 1)”. Tabele, ryciny i zdjęcia załącza się w osobnych plikach. Liczba tabel należy ograniczyć do minimum. Zdjęcia cyfrowe powinny mieć min. rozdzielczość 300 dpi.
5. Prace powinny być przygotowane starannie i zgodnie z zasadami pisowni polskiej, ze szczególną dbałością o komunikatywność i polskie mianownictwo medyczne. Teksty niespełniające tych kryteriów będą odsyłane do poprawy.
6. Informacje afiliacyjne: imię i nazwisko Autora lub Autorów (maks. 10 osób) z tytułami naukowymi, pełną nazwą zakładu (zakładów) pracy umieszcza się w programie Editorial System. Należy wskazać także autora do korespondencji. Proszę nie zamieszczać tych informacji bezpośrednio w wysłanym manuskrypcie.
7. Streszczenie (do 250 słów) w języku polskim lub angielskim ze słowami kluczowymi w języku polskim i angielskim także należy załączyć przez program Editorial System, proszę nie umieszczać streszczenia dodatkowo w pliku manuscript. 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 czasopiśm:
Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 100: 452–457

Książki:
Rudziński E. Alergia na leki: z uwzględnieniem odczynów anafalaktycznych i idiosynkrazji. Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2002: 338–340Rozdziały książek:
Wantz GE. Groin hernia. In: Cameron JJ, ed. *Current surgical therapy*. St Louis, Mosby, 1998: 557–561W wykazie piśmiennictwa należy uwzględnić tylko te prace, z których Autor korzystał, a ich liczbę należy ograniczyć do 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 usterk 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. Czasopiśmie „Lekarz Wojskowy” stosuje zasady etyki publikacyjnej mające na celu przeciwdziałanie nieuczciwym praktykom publikacyjnym.
2. Materiały zgłoszone Redakcji „Lekarza Wojskowego” do publikacji są weryfikowane pod kątem zgodności z zasadami etyki wydawniczej opisanymi m.in. w następujących dokumentach:
 - 1) wytyczne Komitetu ds. Etyki Publikacyjnej (Committee on Publication Ethics – COPE). „Kodeksu etyki pracownika naukowego” (opracowany przez Komisję do spraw etyki w nauce, wydanie drugie, PAN, Warszawa 2017);
 - 2) „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (opracowane przez Zespół do spraw Etyki w Nauce, który doradzał Ministrowi Nauki i Szkolnictwa Wyższego w latach 2009–2010);
 - 3) „Rzetelność w badaniach naukowych oraz poszanowanie własności intelektualnej” (Warszawa, 2012, MNiSW).
3. Redakcja „Lekarza Wojskowego” w szczególności:
 - 1) przeciwdziała zjawiskom ghostwritingu i guest authorship, które są przejawem nierzetelności naukowej;
 - 2) przestrzega przepisów prawa autorskiego zgodnie z ustawą z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1062, z późn. zm.);
 - 3) dokłada należytej staranności, by zapobiegać plagiatom i autoplagiatom poprzez stosowanie systemu antyplagiatowego Crossref Similarity Check przy użyciu oprogramowania iThenticate;
 - 4) ma prawo wycofać tekst (nawet po opublikowaniu), jeśli istnieją dowody świadczące o braku wiarygodności wyników badań i/lub fałszowaniu danych i/lub praca nosi znamiona plagiatu albo narusza zasady etyki wydawniczej;
 - 5) z chwilą wykrycia nieuczciwych praktyk jest zobowiązana:
 - a) skierować sprawę do Rzecznika Dyscyplinarnego WIM, jeśli dotyczy utworu pracownika naukowego;
 - b) w uzasadnionych przypadkach niezwłocznie informować o tych praktykach stosowne instytucje naukowe, jak również odpowiednie organy ścigania;
 - 6) zapewnia profesjonalny proces wydawniczy;
 - 7) zapewnia poufność i bezpieczeństwo przetwarzania danych osobowych zgodnie z obowiązującymi przepisami (m.in. RODO).

Information for the authors

General information

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

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

Manuscript

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

Drodzy Czytelnicy,
przed Państwem 4. numer *Lekarza Wojskowego* w 2023 r. To intensywny czas w akademickim życiu: rozpoczął się kolejny rok na uczelniach, trwają zajęcia ze studentami, organizowane są zjazdy i konferencje naukowe. Liczymy na ciekawe doniesienia będące efektem Państwa działalności i pracy naukowej.

Do ostatniego tegorocznego numeru wybraliśmy szereg ciekawych opracowań. Na szczególną uwagę zasługują prace poświęcone operacyjnemu leczeniu złamań dalszego końca kości ramiennej oraz hiperbarycznej terapii tlenowej z przedstawieniem zasad działania komory hiperbarycznej, wskazaniami i przeciwwskazaniami dla tej metody. Duże znaczenie praktyczne i dydaktyczne ma również opracowanie poświęcone leczeniu tętniaków mózgu.

W ostatnich miesiącach wyzwaniem dla lekarzy stał się napływ chorych z kraju o odmiennym systemie opieki zdrowotnej. Publikujemy więc pracę poświęconą problemom związanym z innym od stosowanego w Polsce programem szczepień. Chciałbym też zwrócić Państwa uwagę na artykuł omawiający różnice w odpowiedzialności karnej lekarza wojskowego i lekarza cywilnego. Numer 4. kończy sprawozdanie z XXVII Międzynarodowego Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Życzę Państwu inspirującej lektury! A także, aby Nowy 2024 Rok przyniósł nam wszystkim dalszy rozwój nauki i dał dużo zadowolenia w życiu zawodowym i prywatnym.

Autorom i recenzentom oraz całemu zespołowi redakcyjnemu bardzo dziękuję za włożony wysiłek, dzięki któremu nasze pismo cały czas się rozwija.

prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

Redakcja „*Lekarza Wojskowego*” pragnie serdecznie podziękować za pracę, zaangażowanie, rzetelność, sumienność i trud podczas oceny nadesłanych prac w 2023 r. niżej wymienionym recenzentom:

prof. dr hab. med. Wiesław W. Jędrzejczak, prof. dr hab. n. med. Anna Hauska-Jung, prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkiewicz, prof. dr hab. med. Renata Duchnowska, prof. dr hab. med. Paweł Kamiński, prof. dr hab. med. Janusz Wyzgał, prof. dr hab. med. Adam Stępień, prof. dr hab. med. Stanisław Niemczyk, prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski, prof. dr hab. med. Arkadiusz Lubas, dr hab. n. med. Joanna Wierzbowska, dr hab. med. Marek Saracyn, dr hab. med. Elżbieta Kramarz, dr hab. med. Agnieszka Woźniak-Kosek, dr hab. n. med. Marek Kiliszek, dr hab. Aneta Łazarska, dr hab. n. med. Tomasz Ząbkowski, dr hab. n. med. Jacek Staszewski, dr n. biol. Robert Zdanowski, dr n. med. Katarzyna Gniadek-Olejniczak, dr n. med. Dorota Brodowska-Kania, dr n. med. Agata Będzichowska, dr n. med. Marcin Możański, dr n. med. Robert Brzozowski, dr n. med. Zbigniew Kopociński, dr n. med. Aldona Chłopek, dr n. med. Aleksander Rutkiewicz, dr n. med. Zbigniew Nowak, dr n. praw. Wawrzyniec Kowalski, dr n. med. Małgorzata Sopińska, dr n. med. Barbara Betiuk, mgr Joanna Kalicka



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
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 intensywne terapia, medycyna ratunkowa
dziedzina: psychiatria, psychologia
dziedzina: biologia, nauki podstawowe
dziedzina: nauki podstawowe
dziedzina: bezpieczeństwo, prawo medyczne

Komitet Naukowy

Przewodniczący:

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

Członkowie honorowi:

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

Członkowie krajowi:

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

Członkowi zagraniczni:

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

Redakcja techniczna:

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

Adres Redakcji:

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

© Copyright by WIM-PIB

SPIS TREŚCI Nr 4/2023 „LW”

LIST REDAKTORA NACZELNEGO279
B. Kalicki	

■ PRACE POGLĄDOWE

FIZJOTERAPIA PO OPERACYJNYM LECZENIU ZŁAMAŃ DALSZEGO KOŃCA KOŚCI RAMIENNEJ283
---	-------------

Physiotherapy after distal humeral fracture surgery

M. Barański, T. Zadrożny, R. Skowronek, P. Cieślik

LASEROTERAPIA W LECZENIU URAZÓW I ZAPALENIA ŚLUZÓWKI JAMY USTNEJ – CZĘŚĆ II288
--	-------------

Laser therapy in the treatment of injuries and inflammation of the oral mucosa – part II

M. Chochowska, K. Grabowska, K. M. Rujna

ODPOWIEDZIALNOŚĆ KARNA LEKARZA WOJSKOWEGO JAKO FUNKCJONARIUSZA PUBLICZNEGO ZA SKUTKI BŁĘDÓW MEDYCZNYCH293
---	-------------

Criminal liability of a military doctor as a public official
for the consequences of medical errors

R. Kubiak

HIPERBARYCZNA TERAPIA TLENOWA – CZĘŚĆ 1. ZARYS HISTORYCZNY, ZASADA DZIAŁANIA KOMORY HIPERBARYCZNEJ, WSKAZANIA I PRZECIWWSKAZANIA301
---	-------------

Hyperbaric oxygen therapy – Part 1. Historical outline, the principle of operation of
hyperbaric chamber, indications and contraindications

M. Chochowska, Ł. Martowski

REPURPOSING OF MULTIPLE SCLEROSIS (MS) AND GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD) THERAPEUTICS TO INHIBIT CHRONIC REJECTION OF TRANSPLANTED ORGANS305
---	-------------

M. Kloc, A. Uosef, M. Halasa

SARKOPENIA W PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK – ZAŁOŻENIA, CELE I METODYKA PROJEKTU BADAWCZEGO „ROLA mikroRNA JAKO BIOMARKERÓW SARKOPENII U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBY NEREK”311
---	-------------

Sarcopenia in chronic kidney disease – the assumptions, aims and methodology
of the research project “The role of microRNAs as biomarkers of sarcopenia
in chronic kidney disease patients”

K. Romejko

■ PRACE ORYGINALNE

NIEUDANA INDUKCJA PORODU. PREDYKTORY CIĘCIA CESARSKIEGO318
--	-------------

Failed labour induction. Predictors for CS

A. M. Maliszewska, A. Warska, J. Sierdziński, B. J. Bałan

MICROBIOME IN PANCREATIC FLUID – PRELIMINARY ANALYSIS OF PANCREATIC CYSTIC LESIONS324
---	-------------

P. Malik, E. Tyczkowska-Sieroń, A. Durczyński, P. Hogendorf, A. Skulimowski, M. Właźlak, J. Strzelczyk, A. Grzegory

OPIS PRZYPADKU

**TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE U STARSZEGO
CHOREGO Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW, SEPSĄ
ORAZ ZAPALENIEM OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH O ETIOLOGII
LISTERIA MONOCYTOGENES. 329**

Diagnostic and therapeutic difficulties in an elderly patient
with rheumatoid arthritis, sepsis and *Listeria monocytogenes* meningitis

K. Malinowska, S. Niemczyk, A. Wojtecka, D. Pałka

**A RARE CASE OF HERPES ZOSTER OPHTHALMICUS
WITH THE ONSET PRESENTING AS HEADACHE 333**

J. Mikulska , K. Lewczuk

PNEUMATOCELE U PACJENTÓW Z COVID-19 336

Pneumatocele in COVID-19 patient

M. Mawlichanów, M. Walędziak, P. Tatar, A. Kwiatkowski, R. Sokołowski, S. Czarkowski, A. Maliborski

**GIANT ANEURYSM OF THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY
TREATED BY EFFECTIVE EMBOLIZATION 340**

A. B. Pogoda-Wesołowska, K. Brzozowski, A. Zegadło, D. Wrzesień, A. Stępień

**PRZYPADK ZAKAŻENIA UOGÓLNIONEGO O ETIOLOGII
HAEMOPHILUS INFLUENZAE JAKO PRZYKŁAD KONIECZNOŚCI
ROZSZERZENIA PODEJŚCIA DIAGNOSTYCZNEGO W ŚWIETLE WZMOŻONEJ
EMIGRACJI I OPIEKI NAD PACJENTEM Z ZAGRANICY. 346**

Generalized *Haemophilus influenzae* infection as an example of the need
to expend diagnostic procedures in light of increased emigration
an medical care of a foreigner

K. J. Pachowska, K. Gołębiowska, J. Milart, Z. Karczmarek, A. Będzichowska, B. Kalicki

SPRAWOZDANIE

**14. XXVII MIĘDZYNARODOWY KONGRES POLSKIEGO
TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO – ASPEKTY
KARDIONEFROLOGICZNE KONFERENCJI 350**

XXVII International Congress of the Polish Cardiac Society
– cardioneurological aspects of the conference

K. Romejko



FIZJOTERAPIA PO OPERACYJNYM LECZENIU ZŁAMAŃ DALSZEGO KOŃCA KOŚCI RAMIENNEJ

Physiotherapy after distal humeral
fracture surgery



Michał Barański, Tomasz Zadrożny, Robert Skowronek, Piotr Cieślik

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Traumatologii i Ortopedii, Polska

Streszczenie: Leczenie złamań dalszego końca kości ramiennej stanowi niemałe wyzwanie. W zależności od skomplikowania uszkodzenia kości i tkanek miękkich, liczby powstałych odłamów kostnych i ich ułożenia, dobierana jest odpowiednia metoda stabilizacji. Jednocześnie, w ogólnodostępnej literaturze naukowej istnieje niewiele informacji dotyczących rehabilitacji tej grupy pacjentów. W artykule prezentowany jest program usprawniania i wskazówki dla fizjoterapeutów w leczeniu pacjenta po operacyjnym leczeniu złamania dalszego końca kości ramiennej.

Abstract: The treatment of distal humeral fractures is a considerable challenge. The stabilisation method depends on a number of factors, including the complexity of damage to both bone and soft tissue, the number of bone fragments produced and their arrangement. At the same time, general scientific literature lacks information on the rehabilitation of these patients. The article sets out a rehabilitation programme and guidelines for physiotherapists treating patients after distal humeral fracture surgery.

Słowa kluczowe: złamanie kości, rehabilitacja, traumatologia, złamanie dalszego końca kości ramiennej

Keywords: bone fracture, rehabilitation, traumatology, distal humeral fracture

DOI 10.53301/lw/162390

Praca wpłynęła do Redakcji: 01.01.2023

Zaakceptowano do druku: 20.03.2023

Autor do korespondencji:

Michał Barański

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Traumatologii i Ortopedii, Warszawa
e-mail: baranskimichal@outlook.com

Złamania dalszego końca kości ramiennej są szczególnie trudnym problemem dla ortopedów i fizjoterapeutów. Występują one rzadko, badania statystyczne w USA mówią o liczbie 43 przypadków na 100.000 osób [1]. Dla porównania, złamania bliższego końca kości ramiennej występują u 60 osób na 100.000. W kończynie górnej najczęściej obserwuje się złamania dalszego końca kości promieniowej – 162 osoby na 100.000 przypadków [2].

Celem pracy jest przedstawienie własnej metody fizjoterapii po operacyjnym leczeniu złamań dalszego końca kości ramiennej.

Staw łokciowy jest stawem złożonym, dwuosiowym, zawiasowo-obrotowym, w obrębie którego występują trzy połączone ze sobą kości: ramienna, promieniowa i łokciowa. Bierze on udział w dwóch funkcjach ruchowych: zgięciu-wyproście oraz pronacji-supinacji. Zgięciowo-wyprostny zakres ruchomości w stawie łokciowym wynosi 140-150°. Za fizjologiczny uważa się przeprost do 10°. Zakres całkowity ruchów supinacji-pronacji wynosi około 180°. Warto zauważyć, że funkcjonalnym zakresem ruchu dla stawu łokciowego, wykorzystywanym do większości czynności dnia codziennego, jest zakres zgięcia od 30 do 130° oraz 50° pronacji i supinacji.

Wyróżnić można dwie grupy osób, u których najczęściej dochodzi do złamania dalszego końca kości ramiennej.

Pierwszą z nich stanowią młodzi mężczyźni, którzy doznają urazu wysokoenergetycznego wskutek m.in. wypadków komunikacyjnych, upadków z dużej wysokości bądź podczas uprawiania sportów [4]. Charakterystyczne dla urazów wysokoenergetycznych jest powstawanie dużej liczby fragmentów kostnych oraz obrażeń tkanek miękkich, co może powodować uszkodzenia naczyń i nerwów [5]. Do drugiej grupy zaliczamy pacjentów w wieku starszym z osteoporozą, u których uraz ma charakter niskoenergetyczny i najczęściej związany jest z upadkiem z własnej wysokości. Coraz częściej urazy wysokoenergetyczne występują u osób starszych, które podejmują ryzykowną aktywność fizyczną zagrożoną obrażeniami narządu ruchu. Złamania w tej grupie chorych, ze względu na zmienioną osteoporotycznie strukturę kości, są trudne do rekonstrukcji metodami operacyjnymi [6]. Najczęstsze powikłania miejscowe złamań w tej okolicy to uszkodzenie nerwów promieniowego, łokciowego i pośrodkowego.

Klasyfikacja radiologiczna złamań opiera się na podziale AO/ASIF (*Association for Osteosynthesis/Association for Study of Internal Fixation*). Jest to powszechnie stosowany system klasyfikacji złamań z podziałem na złamania pozastawowe, częściowo stawowe i śródstawowe, z zaznaczeniem lokalizacji złamania i ewentualnej obecności złamań wieloodłamowych. Każdy z typów i podtypów złamania opatrzony jest w opis sposobu operacyjnej

stabilizacji, dostosowany do ogólnego stanu chorego [7]. Zespoleńia w złamaniach wieloodłamowych dalszego końca kości ramiennej u dorosłych wymagają otwartego operacyjnego nastawienia i stabilnego zespoleńia z wyłączeniem sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do przeprowadzenia operacji. Celem leczenia operacyjnego, zwłaszcza w złamaniach śródstawowych, jest takie zespoleńie odłamów kostnych, aby jak najwcześniej można było rozpocząć ruchy stawu łokciowego [5-6]. Staw łokciowy jest bardzo podatny na wystąpienie pooperacyjnego ograniczenia ruchomości, co przekłada się bezpośrednio na dłuższy proces reha-

litacji. Uzyskanie stabilnego zespoleńia w złamaniach wieloodłamowych może być niezwykle trudne, dlatego w wyjątkowych przypadkach rozważa się wszczępienie protezy stawu [8].

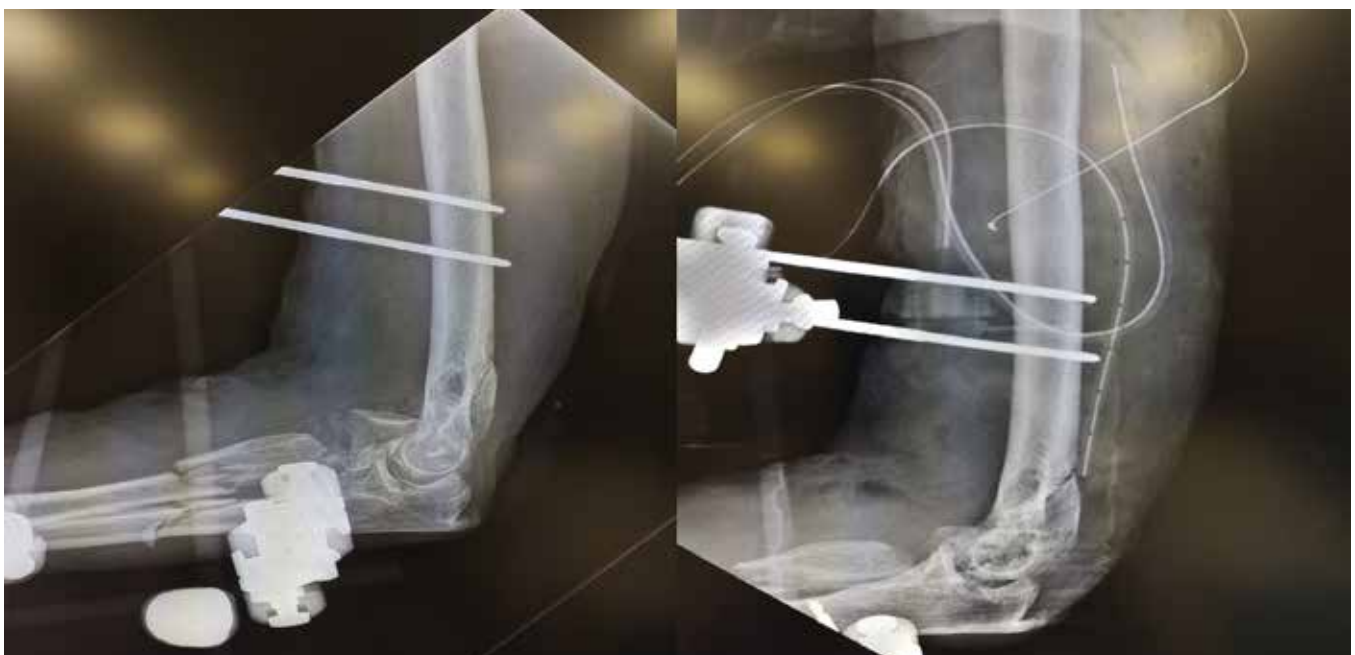
Najczęściej wykorzystywaną metodą operacyjnego leczenia złamań dalszego końca kości ramiennej jest otwarte nastawienie odłamów kości i zespoleńie ich metalowymi łącznikami (śruby i płytki). Leczenie operacyjne umożliwia odtworzenie anatomicznej budowy dalszego końca kości ramiennej, zachowanie zborności stawu łokciowego oraz wczesne rozpoczęcie rehabilitacji [4, 8].



Rycina 1. Operacyjne zespoleńie ORIF złamania dalszego końca kości ramiennej.

W przypadkach złamań otwartych z rozległym uszkodzeniem lub ubytkami kości i tkanek miękkich, ich zanieczyszczeniem bez możliwości doraźnego pokrycia tkankami miejsca otwarcia, uszkodzeniach naczyń krwio-

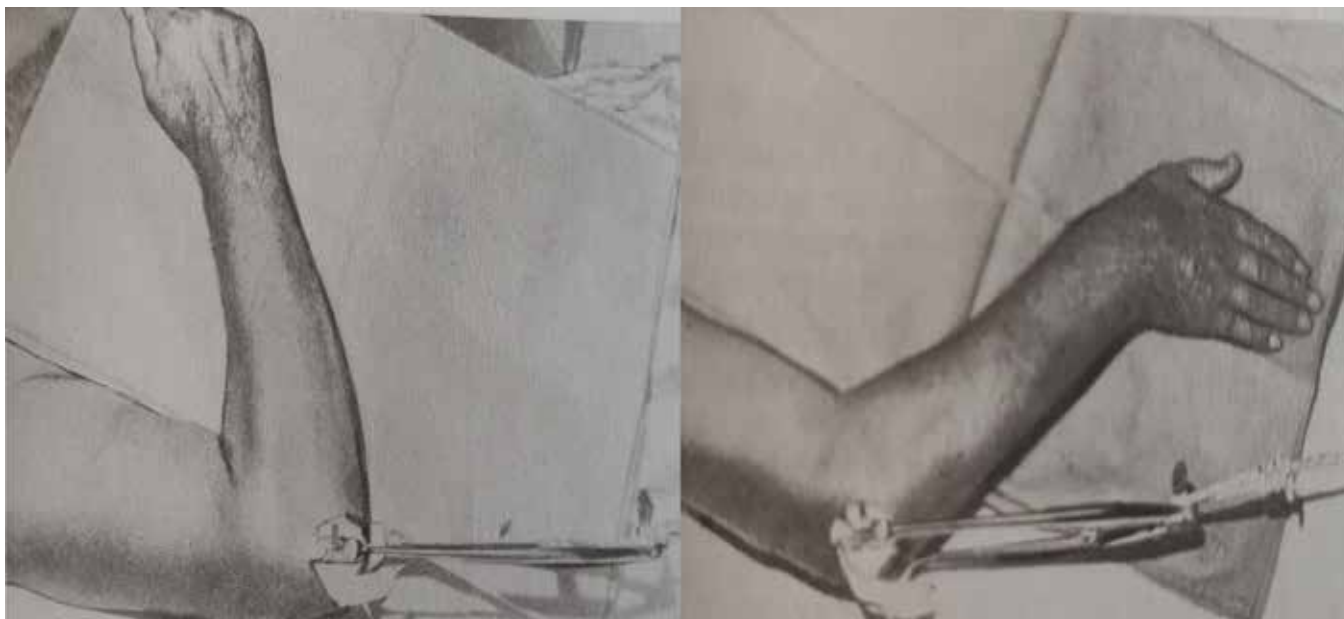
nośnych oraz w złamaniach niestabilnych należy zastosować stabilizator zewnętrzny. W wybranych sytuacjach można wykorzystać stabilizator zewnętrzny z układem zawiasowym, umożliwiającym rozpoczęcie rehabilitacji [5].



Rycina 2. Operacyjne zespoleńie aparatem zewnętrznym złamania dalszego końca kości ramiennej.

W przypadkach trudnych do anatomicznego nastawienia alternatywą jest metoda leczenia czynnościowego wprowadzona przez zespół profesora Tylmana. Pacjentowi zakładany jest wyciąg bezpośredni w osi ramienia za wy-

rostek łokciowy w uszkodzonej kończynie z odpowiednio dobranym obciążeniem. Metoda ta zapobiega powstawaniu sztywności stawu ramiennego związanego z unieruchomieniem po innych metodach operacyjnych [9].



Rycina 3. Ćwiczenie czynne wyprostowania stawu łokciowego metodą leczenia czynnościowego złamań.

Dla prawidłowego zaplanowania rehabilitacji pooperacyjnej kluczowe są informacje od operatora dotyczące: stabilności zespolenia odłamów kostnych, odtworzenia powierzchni stawowej kości ramiennej, stabilności więzadłowej i biernej śródoperacyjnej ruchomości stawu łokciowego. Informacje te wraz z badaniem podmiotowym, przedmiotowym oraz radiologicznym służą zaplanowaniu rehabilitacji [8, 10]. Celem rehabilitacji po operacjach w obrębie stawu łokciowego jest odtworzenie optymalnej i bezbolesnej ruchomości w stawie z uwzględnieniem indywidualnych anatomicznych, fizjologicznych i biomechanicznych uwarunkowań pacjenta [11]. Należy zaznaczyć, że w porównaniu do stawu kolanowego czy ramiennego, staw łokciowy wykazuje dużą zmienność w zroście kości oraz tendencję do tworzenia tkanki bliznowatej, co ogranicza skuteczność postępowania rehabilitacyjnego [4].

W piśmiennictwie znaleźć można ogólne zasady postępowania fizjoterapeutycznego w przypadku złamań dalszego końca kości ramiennej. Autorzy dzielą gojenie na trzy fazy: zapalną, fibroblastyczną i fazę przebudowy [8]. W pierwszej postępowanie ukierunkowane jest na działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne z jednoczesnym utrzymywaniem możliwie bezbolesnego zakresu ruchu, wprowadzając ćwiczenia w odciążeniu i ćwiczenia samowspomagane. Niewskazane są ćwiczenia rozciągające i wzmacniające, ponieważ istnieje ryzyko zaburzenia gojenia uszkodzonych tkanek. W tej fazie skuteczną metodą jest postępowanie według PRRICEMM (*protection, relative rest, ice, compression, elevation, medications and modalities* – ochrona, odpoczynek, lód, ucisk, elewacja, leki i fizjoterapia) [8].

Po zmniejszeniu stanu zapalnego, w fazie fibroblastycznej, wystąpić ma prawidłowa synteza kolagenu. Pacjent może wykonywać ćwiczenia czynne wolne i wspomagane.

Dopuszczalne jest również rozpoczęcie zwiększania biernego zakresu ruchomości stawu łokciowego, wykorzystując do tego przyłożenie ograniczonej siły. W fazie przebudowy zezwala się na ćwiczenia rozciągające mięśnie i powięź, wzmacniające siłę mięśniową i zwiększające czynny zakres ruchomości w celu odtworzenia czynności stawu łokciowego [12-13]. Istotna jest ciągła obserwacja w zakresie występowania wysięku, zmiany ocieplenia skóry i nasilenia dolegliwości bólowych. Wystąpienie stanu zapalnego może prowadzić do zmniejszenia zakresu ruchomości. W takim przypadku polecane jest wdrożenie metody postępowania PRRICEMM, aby kontynuować rehabilitację stawu łokciowego [8].

Przytoczone wyżej, szeroko publikowane zalecenia wydają się zbyt ogólne. Rehabilitacja wymaga podejścia indywidualnego do każdego chorego z uwzględnieniem jego stanu ogólnego, jak i danych dotyczących operowanej okolicy. Trudno jest znaleźć wytyczne, według których powinien być realizowany indywidualny plan rehabilitacji. W publikacjach brakuje istotnych dla fizjoterapeutów określeń dotyczących czasu rehabilitacji oraz szczegółowych informacji, aby określić, kiedy przejść do kolejnej fazy postępowania. Dlatego przedstawiamy autorski program usprawniania stawu łokciowego po operacji nastawienia i zespolenia złamania dalszego końca kości ramiennej.

Proponujemy wprowadzić podział czasowy w usprawnianiu pooperacyjnym według poniższego schematu:

Do 2 tygodni od zabiegu (okres gojenia rany pooperacyjnej)

Głównym celem pierwszego okresu fizjoterapii jest poprawa ukrwienia i zmniejszania obrzęku w operowanej kończynie, co pozytywnie wpływa na gojenie się rany pooperacyjnej i zmniejszenie dolegliwości bólowych. Zalecamy

wykonywać ćwiczenia bierne/czynno-bierne/czynne w obrębie ręki i stawu ramiennego, ćwiczenia izometryczne mięśni przedramienia i ramienia w celu zapobiegania ich atrofii.

Wspomagający jest drenaż limfatyczny z wysokim ułożeniem kończyny w pozycji drenażowej. W tym okresie staw łokciowy jest unieruchomiony.



Rycina 4. Ćwiczenie czynne ręki.

**Od 2 do 6 tygodni od zabiegu
(do pierwszej kontroli radiologicznej)**

Ten etap rozpoczynamy po wygojeniu rany pooperacyjnej. Warto zaznaczyć, że istotna w przejściu do kolejnego etapu jest stabilność zespolenia potwierdzona przez operatora. Jeśli stabilność zespolenia jest wystarczająca, rozpoczynamy ruch czynno-bierny w stawie łokciowym,

zalecamy ćwiczenia samowspomagane w jednej płaszczyźnie (zgięcie/wyprost) z przedramieniem w ustawieniu pośrednim. Ruchy pronacji i supinacji mogą zostać włączone do rehabilitacji po radiologicznym potwierdzeniu stabilności zespolenia. Wątpliwa stabilność zespolenia nakazuje kontynuować postępowanie z pierwszego etapu przez kolejne 4-6 tygodni, tj. do kolejnej kontroli radiologicznej.



Rycina 5. Ćwiczenie czynne stawu łokciowego.

Od 6 do 12 tygodni od zabiegu

Jeśli nie ma przeciwwskazań do rozpoczęcia kolejnego etapu rehabilitacji zalecamy ruchy czynne w stawie

łokciowym. Na wczesnym etapie ruch czynny powinien odbywać się w zakresie bezbolesnym. Zalecamy ruchy rotacyjne przedramienia oraz ćwiczenia oporowe z obciążeniem adekwatnym do możliwości pacjenta. Do-

datkowo, dla zwiększenia ruchomości, wykorzystujemy poizometryczną relaksację mięśni, stretching mięśni i powięzi oraz bierne rozciąganie stawu łokciowego z pomocą specjalistycznych aparatów.

W przypadku niepełnego zrostu kości lub innych przeciwwskazań, uniemożliwiających wdrożenie kolejnych etapów rehabilitacji, należy pozostać przy planie z pierwszego bądź drugiego etapu, oczekując na kolejną kontrolę radiologiczną. W takich przypadkach decyzję warto wypracować z chirurgiem.

Od 12 tygodni do pełnej przebudowy kostnej

Jeśli wszystkie etapy przebiegły bez wystąpienia niepokojących objawów, możemy przejść do ostatniego etapu rehabilitacji po operacyjnym zespoleniu. Wprowadzamy plan rehabilitacji z uwzględnieniem adekwatnej do możliwości pacjenta periodyzacji treningu, włączając w to progresywne obciążanie. Polega to na intensyfikacji liczby powtórzeń, zwiększaniu obciążenia oraz zwiększaniu liczby serii, co jednocześnie przedkłada się na czas i przerwy między treningami. Wykorzystujemy różne formy rozciągania w celu osiągnięcia maksymalnego możliwego zakresu ruchu. Celem tego etapu jest przywrócenie bądź osiągnięcie jak najbardziej zbliżonej sprawności kończyny przed urazem.

Na każdym etapie, w zależności od potrzeb, wdrożyć można plastrowanie taśmami kinezyjologicznymi, zabiegi fizykoterapii (pole magnetyczne, laser, krioterapię itp.). Ważną częścią usprawniania jest mobilizacja blizny, wspomaganie różnymi preparatami, plastrami silikonowymi. Mają one działanie przeciwobrzękowe, przeciwzapalne i przyspieszające procesy regeneracyjne tkanek. Ważne jest również wprowadzanie szeroko stosowanych ostatnio w fizjoterapii technik powięziowych. Temat ten jednak ze względu na swoją złożoność i możliwość powikłań wymagałby osobnego omówienia.

Dehghan i wsp. zalecają, aby pooperacyjne unieruchomienie stawu łokciowego nie trwało dłużej niż 2 tygodnie. Dłuższe unieruchomienie może dawać znaczne ograniczenia zakresu ruchu i ograniczenie funkcji kończyny [11]. Z naszego doświadczenia wynika, że takie postępowanie, pomimo, że prawidłowe, nie jest adekwatne do każdego pojedynczego przypadku.

Pipicelli i wsp. zwracają uwagę, aby rehabilitacja była prowadzona w ścisłej współpracy z terapeutą i operatorem. Narzucanym przez nich wymogiem jest podanie bardzo istotnych informacji dotyczących m.in. stabilności zespolenia oraz możliwego biernego zakresu ruchu po zamknięciu rany operacyjnej. Istotna jest też informacja o napięciu więzadeł stawu łokciowego, co decyduje o płaszczyznach ruchów biernych i czynnych w trakcie rehabilitacji [12]. Zasady te pokrywają się ze sposobem, w jaki prowadzona jest rehabilitacja pacjentów operowanych w naszej klinice.

Verstuyft i wsp. zalecają, aby w przypadku złamań w obrębie dalszego końca kości ramiennej, odwołać się do ogólnych zasad rehabilitacji [13]. Proponowane zasady są zbyt ogólne, aby można było je skutecznie zastosować. Jednym z przykładów jest propozycja, aby w pierw-

szych dwóch tygodniach rozpocząć uruchamianie stawu łokciowego w bezbolesnym czynnym i biernym zakresie ruchu. Z naszej praktyki wynika, że jest to metoda usprawniania, która może zaburzyć gojenie tkanek miękkich i zrost kości.

Podsumowanie

Stworzenie standardu programu rehabilitacji u pacjentów po urazach narządu ruchu niesie ze sobą wiele przeszkód. W złamaniach dalszego końca kości ramiennej operacyjne, anatomiczne odtworzenie powierzchni stawowej i stabilne zespolenie z równoczesnym przywróceniem ciągłości tkanek miękkich jest kluczowe dla procesu fizjoterapii w uzyskaniu czynnościowego zakresu ruchów stawu łokciowego. Z uwagi na wiele zmiennych, które dotyczą obrażenia kości, tkanek miękkich, jakości operacyjnego nastawienia i zespolenia kości, stworzenie jednego uniwersalnego protokołu postępowania fizjoterapeutycznego jest trudne. Przedstawiona metoda fizjoterapii po operacyjnym leczeniu złamań dalszego końca kości ramiennej wymaga ścisłej współpracy operatora i fizjoterapeuty. Istotne jest również rzetelne zbieranie informacji, wymiana doświadczeń i dyskusja między ośrodkami na temat prowadzonego postępowania operacyjnego i rehabilitacyjnego.

Piśmiennictwo

1. Kim SH, Szabo RM, and Marder RA. Epidemiology of humerus fractures in the United States: nationwide emergency department sample. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012; 64: 407
2. Karl JW, Olson PR, Rosenwasser MP. The Epidemiology of Upper Extremity Fractures in the United States. *J Orthop Trauma*, 2015; 8: 242-4
3. Kapandji AI. *Anatomia Funkcjonalna*. Urban & Partner, 2020; 76-102
4. Barei DP, Beingsner DM. *Green's Operative Hand Surgery*, 2021; 18, 861-897
5. Morrey BF. The posttraumatic stiff elbow. *Clin Orthop Relat Res*, 2005; 26-35
6. Henley MB, Bone L, Parker B. Operative management of intra-articular fractures of the distal humerus, *J Orthop Trauma*, 1987; 1: 24-35
7. *AO Surgery Reference*
8. Pourcho AM, Smith J. *Principles of Elbow Rehabilitation*. Morrey's *The Elbow and Its Disorders*; 2018; 14, 164-170
9. Tylman D. i wsp. *Czynnościowe Leczenie Złamań*. PZWL, 1998; 88-98
10. Verstuyft L, Caekebeke P, van Riet R. Postoperative rehabilitation in elbow surgery. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 2021; Volume 20, 101479
11. Wilk KE, Arrigo ChA. *Rehabilitation of Elbow Injuries: Nonoperative and Operative*. *Clinics in Sports Medicine*, 2020; Volume 39, Issue 3, 687-715
12. Pipicelli JG, King GJW. *Rehabilitation of Elbow Instability*. *Hand Clinics*, 2020; Volume 36, Issue 4, 511-522
13. Dehghan N, Mitchell SM, Schemitsch EH. *Rehabilitation after plate fixation of upper and lower extremity fractures*. *Injury*, 2018; Volume 49, Supplement 1, 72-77



LASEROTERAPIA W LECZENIU URAZÓW I ZAPALENIA ŚLUZÓWKI JAMY USTNEJ – CZĘŚĆ II

Laser therapy in the treatment of injuries and
inflammation of the oral mucosa – part II



Małgorzata Chochowska^{1,2}, Katarzyna Grabowska^{1,2}, Krzysztof Maciej Rujna^{1,2}

1. Zakład Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu, Zamiejscowy Wydział Kultury Fizycznej w Gorzowie Wielkopolskim, Polska
2. Katedra Biofizyki, Zakład Biofizyki, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Małgorzata Chochowska –  0000-0002-7391-647X
Krzysztof Maciej Rujna –  0000-0002-9195-5122

Streszczenie: Błona śluzowa/śluzówka (ang. *mucous membrane*, MM) jamy ustnej ma skomplikowaną budowę i pełni rozliczne, niezwykle istotne funkcje. Zmiany i choroby zapalne śluzówki jamy ustnej (ang. *oral mucositis*, OM) są częstym powodem zgłaszania się pacjenta na konsultacje. Przyczyną występowania OM mogą być czynniki: infekcyjne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe), alergiczne, odczynowe oraz choroby ogólnoustrojowe i idiopatyczne. Urazowe OM można podzielić na: termiczne, chemiczne oraz mechaniczne. Szczególną grupę stanowią uszkodzenia jatrogenne powstałe w wyniku leczenia stomatologicznego. Objawem OM jest: zaczerwienienie, obrzęk, ból ostry i pieczenie MM, które w znacznym stopniu utrudniają przyjmowanie pokarmów i zabiegi higienizacyjne. Laseroterapia niskoenergetyczna (ang. *low level laser therapy*, LLLT) jest wykorzystywana w urazach MM i OM, ze względu na działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwobrzękowe i biostymulacyjne. Zaabsorbowane przez strukturę biologiczną promieniowanie laserowe indukuje w niej szereg procesów o charakterze pierwotnym/wczesnym (do kilku minut po zabiegu) oraz wtórnym/późnym (kilka/kilkanaście dni). W zależności od poziomu, na którym zachodzą zmiany, dzielimy je na efekty: molekularne, komórkowe i tkankowe. Jak wskazują liczne badania LLLT jest nieinwazyjną, tanią, szybką, powszechnie dostępną a przy tym skuteczną formą leczenia OM i uszkodzeń MM jamy ustnej.

Abstract: The mucous membrane (MM) of the oral cavity is of complex structure and possesses numerous significant functions. Lesions and inflammatory diseases of the oral mucous membrane (oral mucositis, OM) are a common reason for patient consultations. The underlying causes comprise infectious (bacterial, fungal, viral), allergic, reactive, as well as systemic and idiopathic factors. Traumatic stomatitis can be classified into: thermal, chemical and mechanical. In fact, iatrogenic injuries resulting from dental treatment constitute a particularly group. Oral mucositis is manifested by redness, edema, acute pain and burning, which significantly impairs food intake and hygiene procedures. Low-level laser therapy (LLLT) is applied for both oral cavity injuries and oral mucositis, due to its analgesic, anti-inflammatory, anti-edematous and biostimulative effects. Absorbed by the biological structure, laser radiation induces a number of processes which are either primary / early (up to a few minutes following the procedure), and secondary / delayed (a few / several days). Depending on the level at which the changes occur, they are classified into molecular, cellular and affecting the tissues. As indicated by numerous studies, LLLT is a non-invasive, low-cost, fast, widely available and effective form of treatment of oral mucosa inflammatory lesions and injuries.

Słowa kluczowe: błona śluzowa, urazy mechaniczne, zmiany zapalne, fizjoterapia stomatologiczna, laseroterapia niskoenergetyczna.

Keywords: mucous membrane, mechanic injury, oral mucositis physiotherapy, low level laser therapy, LLLT.

DOI 10.53301/lw/161466

Praca wpłynęła do Redakcji: 12.02.2023

Zaakceptowano do druku: 20.02.2023

Autor do korespondencji:

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

Budowa i funkcja błony śluzowej jamy ustnej

Jama ustna jest przestrzenią ograniczoną przez łuki podniebienne (od tyłu), wargi (od przodu), podniebienie miękkie i twarde (od góry) i dno jamy ustnej (od dołu) [1].

Prawidłowa błona śluzowa (ang. *mucous membrane*, MM) wyściełająca jamę ustną jest wilgotna, gładka i lśniąca, a jej zabarwienie jest zmienne w zależności od badanej populacji: od bładoróżowego (odmiana biała/kaukaska

człowieka) po ciemnoróżowe do brązowego (odmiana czarna/etiopska człowieka) [2-4].

MM obecna w jamie ustnej zbudowana jest z czterech warstw [2, 5-7]:

1. nabłonka nierogowaciejącego (jego najbardziej zewnętrzna warstwa pozostaje żywa i zawiera jądra komórkowe – ulega jedynie spłaszczeniu, a następnie stopniowemu złuszczeniu) lub rogowaciejącego (dochodzi do degradacji jąder komórkowych, zaczynają pojawiać się ziarna keratohialiny będące prekursorem rogowacenia i odpowiadające za brak przezroczystości nabłonka) [2, 5, 7-9];
2. błony podstawnej znajdującej się bezpośrednio przy blaszce właściwej błony podstawnej (zbudowanej z jednowarstwowego dzielącego się nabłonka walcowatego), która odpowiada za tworzenie się całego nabłonka i zawiera melanoblasty (odpowiedzialne za tworzenie się melaniny) [2, 4, 7];
3. blaszki właściwej zbudowanej z włókien kolagenowych i komórek tkanki łącznej (fibroblastów, fibrocytów, oraz makrofagów, komórek tucznych, komórek plazmatycznych i in.) i posiadającej dwie warstwy: brodawkowatą (położoną bardziej zewnętrznie, której brodawki uwypuklają się w obrębie nabłonka posiadają zmienną wysokość oraz zagęszczenie w zależności od obszaru jamy ustnej) oraz siatkowatą;
4. błony podśluzowej graniczącej z warstwą mięśni lub okostnej, zbudowanej z tkanki łącznej wiotkiej i zawierającej gruczoły: surowicze, śluzowe lub surowiczo-śluzowe (niektóre obszary jamy ustnej – dziąsła, powierzchnia grzbietowa języka i duży obszar podniebienia twardego - są pozbawione błony podśluzowej) [2-3, 8, 10].

Ponadto MM obecna w jamie ustnej można zakwalifikować do jednego z trzech typów: MM żująca (jej budowa

pozwała uniknąć uszkodzeń mechanicznych w trakcie żucia), MM wyścielająca (charakteryzuje się przeświecaniem naczyń krwionośnych) oraz MM specjalna, której cechą charakterystyczną jest współwystępowanie cech MM żującej i wyścielającej oraz innych – np. posiadanie receptorów smakowych [7, 10] (por. Tabela).

Do podstawowych zadań MM należą:

- funkcja osłaniająca, której gwarantem jest ciągłość i szczelność nabłonka tworzącego barierę pomiędzy niejąłowym wnętrzem jamy ustnej a środowiskiem wewnątrzustrojowym – w dużym stopniu jest ona zależna od prawidłowego odnawiania się i regeneracji błony śluzowej oraz złuszczenia się nabłonka, gdyż dzięki temu dochodzi do usuwania drobnoustrojów,
- funkcja odnawiająca, od której zależy prawidłowe namnażanie się komórek nabłonka oraz ich prawidłowy proces rogowacenia – w zaburzeniu procesu rogowacenia ma swoje źródło wiele chorób błony śluzowej,
- funkcja obronna – głównie dzięki składnikom śliny, która również zwilża błonę śluzową i chroni ją przed urazami, a także roli układu siateczkowego i siateczkowo-chłonnego,
- funkcja wchłaniania – dzięki obecności cienkiego nabłonka i gęstej sieci naczyń włosowatych,
- funkcja zmysłowa – poprzez receptory smaku (dzięki rozsianiu kubków smakowych w obrębie jamy ustnej), termoreceptory (ciepła i zimna) i receptory czuciowe (ciałka Ruffiniego i Pacciniego) [2, 9-10].

Zmiany i choroby zapalne błony śluzowej jamy ustnej

Naturalnym zadaniem jamy ustnej jest kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, w tym z patogenami chorobowo-

Tabela. Charakterystyka typów MM obecnej w jamie ustnej [8].

Okolica występowania MM	Typ błony śluzowej	Nabłonek		Brodawki blaszki właściwej	Gęstość błony podśluzowej
		Grubość	Rogowacenie		
wargi	wyścielająca	średnio cienki	niezrogowaciały	nieregularne i krótkie	gęsta
policzek	wyścielająca	średnio cienki	niezrogowaciały	nieregularne i krótkie	gęsta
czerwień warg	specjalna	cienki	zrogowaciały	długie i wąskie	gęsta
przedsionek	wyścielająca	średnio cienki	niezrogowaciały	krótkie	luźna
dziąsło właściwe	żująca	gruby	zrogowaciały	długie i wąskie	brak
dno jamy ustnej	wyścielająca	cienki	niezrogowaciały	krótkie i szerokie	luźna
język – pow. brzuszna	wyścielająca	cienki	niezrogowaciały	krótkie i liczne	brak
język – pow. grzbietowa (2/3 przednie)	specjalna smakowa	gruby	zrogowaciały	długie	brak
język – pow. grzbietowa (1/3 tylna)	wyścielająca smakowa	różny	zrogowaciały	krótkie	brak
podniebienie twarde	żująca	gruby	zrogowaciały	długie	brak
podniebienie miękkie	wyścielająca	cienki	niezrogowaciały	długie	luźna

twórczymi, co sprawia, że jest ona podatna na uszkodzenia i infekcje [1]. Zapalenie jamy ustnej (ang. *oral mucositis*, OM) jest częstym powodem zgłaszania się pacjenta na konsultację – w jednym z badań zmiany i choroby błony śluzowej odnaleziono u 5179 (34,2%) spośród 15154 pacjentów, którzy zgłosili się do lekarza dentysty [7].

Przyczyną występowania OM mogą być czynniki: infekcyjne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe), alergiczne, odczynowe oraz choroby ogólnoustrojowe i idiopatyczne [11]. OM objawia się zaczerwienieniem, obrzękiem, bolesnością (ból określany jako ostry) i pieczeniem, które w znacznym stopniu utrudniają przyjmowanie pokarmów i zabiegi higienizacyjne. Często pojawia się też nieprzyjemny zapach z ust [1].

Należy podkreślić, że w przypadku występowania ostrego i przewlekłego OM należy wykluczyć choroby infekcyjne, przewlekłe choroby ogólnoustrojowe (np.: toczeń, cukrzyca typu II, choroby szpiku kostnego, choroba Leśniowskiego-Chrona) [11], stany przednowotworowe (np.: leukoplakia, erytroplakia, liszaj płaski, podśluzówkowe włóknienie jamy ustnej) [12] oraz nowotwory (np.: rak jamy ustnej, czerniak) [7, 12].

Do najczęstszych zmian i chorób zapalnych MM należą: kandydoza jamy ustnej (29,6%), zespół pieczenia jamy ustnej (10,1%), zaburzenia śluzówkowo-dziąsłowe (9,6%), liszaj płaski Wilsona (9,3%), leukoplakia (5,7%), zmiany pourazowe (5,3%), język geograficzny (3,8%), afty nawracające (3,6%), włókniaki (3,4%) i zmiany opryszczkowe (2,7%) [7].

Urazowe OM można podzielić na: termiczne (powstałe w wyniku zadziaania niskiej bądź wysokiej temperatury), chemiczne (wywołane drażnieniem MM substancją chemiczną) oraz mechaniczne (wywołane bodźcem mechanicznym).

Uszkodzenia mechaniczne MM jamy ustnej powstają na skutek: niewłaściwej higieny jamy ustnej (np. zbyt twarde włosie szczoteczki, niewłaściwa technika mycia i nitkowania zębów), przygryzania policzka i/lub języka, niewłaściwych nawyków (ogryzanie paznokci, ołówka czy długopisu, niedelikatne posługiwanie się wykałaczką, tuskanie słonecznika), niedopasowania i/lub niewłaściwego użytkowania protez zębowych (zbyt stare albo niewłaściwie dobrane protezy, niewystarczająca higiena, brak przerwy nocnej w użytkowaniu protezy), urazów spowodowanych biżuterią (kolczyki w języku), spożywania/żucia twardych pokarmów [2-3, 7].

Szczególną grupę urazów MM jamy ustnej oraz OM stanowią uszkodzenia jatrogenne powstałe w wyniku leczenia stomatologicznego: endodontycznego, chirurgicznego, implantologicznego, ortodontycznego czy protetycznego, o charakterze chemicznym, mechanicznym oraz mieszanym [13-14].

Laseroterapia – podstawy działania i podział

Podstawę działania lasera (ang. *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) stanowi emisja wymuszona. Polega ona na powrocie uprzednio wzbudzonego atomu do podstawowego poziomu energetycznego pod

wpływem dostarczonego z zewnątrz promieniowania elektromagnetycznego z równoczesnym wyemitowaniem kwantu promieniowania. Wszystkie kwanty energii opuszczające układ laserowy charakteryzują się tą samą fazą, częstotliwością i kierunkiem, co determinuje zasadniczą właściwość światła laserowego, jaką jest spójność (koherencja). Do innych cech światła laserowego należy: monochromatyczność (stała częstotliwość generowanej fali), równoległość wiązki (co oznacza, że średnica wiązki laserowej rośnie bardzo powoli z odległością od okna rezonatora) oraz jego intensywność [15-20].

Ze względu na materiał aktywny (decyduje o generowanej długości fali promieniowania: od UV, poprzez obszar widma światła widzialnego, aż do IR [ang. *infra red*] – co jest niezwykle istotne z medycznego punktu widzenia) lasery dzieli się na:

- stałe – oparte na kryształach lub szkle: laser rubinowy, neodymowy (Nd:YAG), holmowy (Ho:YAG),
- gazowe – ośrodkiem czynnym jest gaz lub pary metali, np.: helowo-neonowy (He-Ne), argonowy (Ar), kryptonowy (Kr);
- półprzewodnikowe – złącze półprzewodnikowe),
- cieczowe (barwnik organiczny) [15-17].

Lasery He-Ne są stosowane zwykle w celu przyspieszenia gojenia się ran i owrzodzeń (ze względu na właściwości światła czerwonego), a półprzewodnikowe do zwalczania bólu i leczenia stanów zapalnych, ponieważ emitowane przez nie promieniowanie IR wnika głębiej w tkanki niż promieniowanie lasera He-Ne [19].

Ze względu na moc generowanego promieniowania lasery stosowane w medycynie dzieli się na: małej mocy lub tzw. „miękkie” („*soft*”: 1-6 mW), średniej mocy („*mid*”: 7-500 mW) i wysokoenergetyczne („*hard*”: ponad 500 mW). Lasery wysokoenergetyczne (lancety laserowe) znajdują zastosowanie w chirurgii do destrukcji lub usuwania tkanki. Z kolei lasery małej i średniej mocy zalicza się do wspólnej grupy biostymulatorów laserowych (ang. *low level laser therapy*, LLLT).

Efekty biologiczne oddziaływania promieniowania laserowego na tkankę

Zaabsorbowane przez strukturę biologiczną promieniowanie laserowe indukuje w niej szereg procesów o charakterze pierwotnym (wczesnym) utrzymujących się w czasie do kilku minut po zabiegu oraz wtórne (późne, odległe), które można zaobserwować nawet kilka-kilka-następnie dni po zakończeniu naświetlania. W zależności od poziomu, na którym zachodzą zmiany, dzielimy je na: molekularne, komórkowe i tkankowe efekty oddziaływania laserowego [15, 17, 19]. Ponadto pod wpływem działania promieniowania laserowego na komórkę dochodzi w niej do szeregu zmian, które można podzielić na efekty: biostymulacyjne, fototermiczne, fotochemiczne i fotojonizacyjne.

Efekty biostymulacyjne (fotobioaktywacyjne) podzielić można na nietermiczne i termiczne. Z biostymulacją nietermiczną mamy do czynienia przy zastosowaniu małych dawek energii (poniżej 6 mW/cm²) – wówczas wzrost temperatury naświetlanych tkanek jest minimalny i nie przekracza 1°C. Terminem biostymulacji termicznej okre-

śła się miejscowy wzrost temperatury tkanek pod wpływem działania światła laserowego średniej mocy, jednak tylko do temperatury 43°C. Na tych poziomach energetycznych efekty działania promieniowania laserowego nie są widoczne makroskopowo, a można je potwierdzić jedynie w badaniu mikroskopowym, na podstawie zmian w niektórych organellach komórkowych [21].

Efekty fototermiczne są wynikiem dalszego wzrostu temperatury naświetlanej tkanki pod wpływem promieniowania laserowego i zalicza się do nich: fotohipertermię (43-60°C), fotodenaturację (60-80°C), fotokoagulację (60°-100°C), fotoodparowanie wody i tkanek (odpowiednio: 90-100°C i 100-300°) oraz zwęglenie tkanek (powyżej 300°C) [15, 17-18, 20].

Efekty fotojonizacyjne związane są z promieniowaniem laserowym o mocy przekraczającej 106W/cm² (dysocjacja i jonizacja naświetlanej tkanki z rozerwaniem wiązań chemicznych z kolei efekty fotochemiczne wykorzystywane są w metodzie fotodynamicznej (ang. *photodynamic therapy*, PDT) do diagnostyki i terapii nowotworów [21-23].

LLLT w leczeniu urazów i chorób zapalnych błony śluzowej jamy ustnej

Na szczególną uwagę zasługuje laseroterapia, którą wykorzystuje się w stomatologii jako leczenie uzupełniające (w stosunku do farmakologii, chirurgii, terapii manualnej i osteopatii), a czasami jako główną formę leczenia [23-24]. Laseroterapia jest stosowana do leczenia tkanek miękkich, twardych i stawu skroniowo-żuchwowego zarówno na drodze aplikacji wewnątrzustnej, jak i zewnętrznie. Dodatkowo zabiegi fizykalne z zakresu LLLT są z sukcesem wykorzystywane w urazach MM i OM ze względu na działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i biostymulacyjne [24-25].

Zastosowanie LLLT w leczeniu urazów mechanicznych oraz przyspieszeniu procesu gojenia się ran jest jedną z najlepiej poznanych przez badaczy właściwości tej metody fizykoterapeutycznej. Obiecujące wyniki badań zostały przedstawione przez Hopkinsa i wsp. [26], którzy wykazali pozytywne efekty zastosowania LLLT w przyspieszeniu gojenia się ran. Badania przeprowadzono w grupie 22 zdrowych młodych ochotników (wiek: 21 ± 1 lat) o prawidłowej budowie ciała (wzrost: 175,6 ± 9,8 cm; masa ciała: 76,2 ± 14,2 kg), których podzielono na dwie grupy badaną (n = 11; 5 kobiet i 6 mężczyzn; LLLT) oraz kontrolną (n = 11; 7 mężczyzn, 4 kobiety; placebo). U wszystkich badanych wykonano dwie powierzchowne okrągłe rany (przy wykorzystaniu materiału ściągającego) na przedramieniu ręki dominującej, o powierzchni 1,27 cm². Miejsca wykonania rany znieczulono maścią (skład: 2,5% lidokaina i 2,5% pryllokaina). Następnie ochotnicy codziennie zgłaszali się w celu aplikacji LLLT/placebo oraz oceny powierzchni rany oraz jej koloru. Finalne odczyty dokonano 20. dnia od pierwszego zabiegu. Badacze wykazali, iż w grupie w której zastosowano leczenie LLLT (dawka 8 J/cm²; czas zabiegu: 125 s) zauważono znaczne zmniejszenie i obkurczenie się rany w porównaniu z grupą kontrolną.

Kolejnym istotnym aspektem jest wykazanie działania przeciwbólowego LLLT w leczeniu endododontycznym, co miało potwierdzenie w badaniach przeprowadzonych przez Assnaari i wsp. [27]. 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 grupie badanej 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.

Obiecujące badania z wykorzystaniem LLLT obserwujemy u pacjentów onkologicznych z nowotworami jamy ustnej oraz nabytymi zmianami w obrębie śluzówki jamy ustnej, które są skutkiem chemioterapii czy upośledzenia układu immunologicznego. W opracowaniu stworzonym przez Jadaud i Bensadoun [28] w wybranych 11 randomizowanych badaniach z udziałem łącznie 415 pacjentów z rakiem w obrębie głowy i/lub szyi, leczonej chemioterapią i/lub radioterapią względne ryzyko rozwoju OM było znacznie zmniejszone po LLLT (dla dawki 1-6 J/punkt). 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. [29] u 221 pacjentów z rakiem w obrębie głowy i/lub szyi leczonych konwencjonalną radioterapią (66Gy, 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 LLLT (He-Ne, dł. fali: 632,8 nm, 24 mW, 3 J/punkt, 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.

Podobne wnioski wynikały ze studium przypadku przedstawionego przez Ramalho i wsp. [30]. Pacjent lat 47 po leczeniu chirurgicznym oraz chemioterapii (6-miesięczny cykl) z powodu nowotworu płaskonabłonkowego języka. Obszar poddany leczeniu charakteryzował się przewlekłym naciekiem zapalnym (potwierdzonym w biopsji) wokół resztkowego szwu poliglaktynowego, a dodatkowo po 2 miesiącach w miejscu biopsji wystąpiło bolesne dla pacjenta rozejście błony śluzowej. Wykonano 10 zabiegów LLLT (laser półprzewodnikowy InGaAlP, dł. fali: 660 nm, rozmiar plamki: 0,04 cm², 40 mW, 4 J/punkt, 16 J/punkt, 2,4 J/zabieg) metodą kontaktową, punktową nad- i wokół zmiany (15 punktów, 4 s/punkt). W wyniku zastosowanej LLLT rana zagoiła się całkowicie, co pozwoliło wysnuć wniosek, że zabieg ten jest skuteczny.

ny w leczeniu ran przewlekłych w tkankach poddanych uprzednio radioterapii.

Bardzo zachęcające wyniki LLLT w profilaktyce (dawka: 2 J/cm²) i leczeniu (dawka: 4 J/cm²) OM u pacjentów onkologicznych mogą sprawić, że wkrótce na ich podstawie powstanie nowy standard opieki, zgodny z kryteriami międzynarodowego Stowarzyszenia Opieki Wspomagającej w Leczeniu Nowotworów (ang. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*, MASCC) [28].

Podsumowanie

MM wyścielająca jamę ustną stanowi zarówno w sensie anatomicznym, jak i czynnościowym, początek dwóch dużych układów wewnętrznych: pokarmowego i oddechowego. Jej stan funkcjonalny jest odbiciem dobrostanu całego organizmu i na takowy może też wpływać. Nielezione uszkodzenia MM jamy ustnej prowadzić mogą do poważnych chorób na dalszych odcinkach układu oddechowego i pokarmowego oraz całego organizmu. Ma to szczególne znaczenie dla pacjentów onkologicznych (zwłaszcza w obrębie głowy i szyi oraz układu krwiotwórczego) oraz z zaburzeniami odporności.

LLLT jest nieinwazyjną, tanią, szybką, powszechnie dostępną a przy tym skuteczną formą leczenia. Istotnym 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.

Piśmiennictwo

1. Zagor M, Czarnecka P, Janoska-Jaździk M. Ostre zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. *Medycyna Praktyczna* (dostęp z dn. 21.06.2022)
2. Górka R. Diagnostyka i leczenie chorób błony śluzowej i jamy ustnej. Warszawa, Med Tour Press International, 2011
3. Jańczuk Z, Banach J. Choroby błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2004
4. Scully C. Choroby jamy ustnej. Diagnostyka i leczenie. Wyd I polskie pod red. R. Górskiej. Wrocław, Wyd Med Urban&Partner, 2006
5. Górka R. Choroby błony śluzowej jamy ustnej. Otwock, Med Tour Press International, 2007
6. Nanci A. The cat's oral histology: Development, structure, and function. Mosby, Elsevier, 2008
7. 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
8. Bath-Balogh M, Fehrenbach MJ, Thomas P. Illustrated dental embryology, histology, and anatomy. Saunders, 1997
9. Kmieć Z. Histologia i cytofizjologia zęba i jamy ustnej. Wrocław, Elsevier Urban&Partner, 2007
10. Knychalska-Karwan Z. Fizjologia i patologia błony śluzowej jamy ustnej. Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2009
11. Szymczak-Paluch M, Kłosek S. Najczęstsze stany zapalne błony śluzowej jamy ustnej. *Medycyna po Dyplomie*, 2020; 5
12. Walter A, Starzyńska A. Diagnostyka stanów przedrakowych błony śluzowej jamy ustnej. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2016; 10,2: 19-24
13. Drabarczyk-Nasińska M. Podchloryn sodu i pułapki endodontyczne. *Forum Stomatologii Praktycznej*, 2018; 33
14. Dudek D, Segiet O, Reichman-Warmusz E, et al. Powikłania jatrogenne w chirurgii jamy ustnej – przegląd piśmiennictwa i opis dwóch przypadków, *Magazyn Stomatologiczny*, 2017; 7-8
15. Fiedor P, Kęćik T, Niechoda Z, et al. Zarys klinicznych zastosowań laserów. ANKAR, 1995: 19-75
16. Giermek K, Nakielski J. Laser biostymulacyjny (fizyczne podstawy działania). *Zeszyty Metodyczno-Naukowe AWF*, 1993; 3: 103-112
17. Giermek K, Nowotny J. Biostymulacja laserowa jako nowa metoda terapii fizykalnej. *Zeszyty Metodyczno-Naukowe AWF*, 1993; 3: 103-112
18. Sieroń A, Cieślak G, Adamek M. Magnetoterapia i laseroterapia. Podstawy biofizyczne, oddziaływania biologiczne, zastosowanie kliniczne. Katowice, ŚLAM, 1994: 133-226
19. Kalitowicz A. Promieniowanie laserowe - nowy czynnik terapeutyczny. *Post. Rehabil.*, 1990; 4,3: 27-33
20. Kasprzak W., Mańkowska A. Fizykoterapia, medycyna uzdrowiskowa i SPA. Warszawa, PZWL, 2010
21. Karczmarek S, Mierczyk Z, Kuzaka B. Oddziaływanie promieniowania laserowego na tkankę biologiczną. *Wiad. Lek.*, 1994; 21/24: 868-880
22. Sieroń A, Cieślak G, Adamek M, et al. Zarys fotodynamicznej diagnostyki i terapii nowotworów. Bielsko-Biała, Alfa Medica Press, 1997
23. 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
24. Herrero A, Lam J, Fernando T, et al. 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]
25. Anshul A, Vaishali K. Physiotherapy as an adjuvant therapy for treatment of TMJ disorders. *General Dentistry*, 2012; 60 (2): e119-22
26. Hopkins J, TY, McLoda T, Segmiller J, et al. Low-Level Laser Therapy Facilitates Superficial Wound Healing in Humans: A Triple-Blind, Sham-Controlled Study. *Journal of Athletic Training*, 2004; 39 (3): 223-229
27. Asnaashari M, Safavi N. Application of Low level Lasers in Dentistry (Endodontic). *J Lasers Med Sci*, 2013; 4 (2):57-66
28. 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; 26-21 (4): 297-303
29. Gautam AP, Fernandes D, Vidyasagar M, et al. 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
30. Ramalho K, Luiz A, Eduardo C, et al. Use of laser phototherapy on a delayed wound healing of oral mucosa previously submitted to radiotherapy: case report. *International World Journal*, 2011; 8 (4): 413-8



ODPOWIEDZIALNOŚĆ KARNA LEKARZA WOJSKOWEGO JAKO FUNKCJONARIUSZA PUBLICZNEGO ZA SKUTKI BŁĘDÓW MEDYCZNYCH

Criminal liability of a military doctor as a public official
for the consequences of medical errors



Rafał Kubiak

Katedra Prawa Karnego, Uniwersytet Łódzki, Polska

Streszczenie: Lekarze wojskowi, jeśli pełnią czynną służbę wojskową, posiadają status tzw. funkcjonariusza publicznego w rozumieniu Kodeksu karnego. Z jednej strony przysługuje im wzmożona ochrona karnoprawna, z drugiej jednak mogą ponieść odpowiedzialność za przestępstwa urzędnicze. Jednym z nich jest czyn opisany w art. 231 K.k., a polegający na przekroczeniu uprawnień lub niedopełnieniu obowiązków i działaniu w ten sposób na szkodę interesu publicznego lub prywatnego. Powstaje pytanie, czy w przypadku popełnienia przez lekarza wojskowego błędu medycznego, może on odpowiadać za ten czyn, czy tylko za przestępstwa przeciwko życiu lub zdrowiu pacjenta (jak ma to miejsce w odniesieniu do lekarzy cywilnych). W artykule ukazano praktykę sądową w tym zakresie, z której wynika, że inaczej traktowani są lekarze wojskowi pełniący funkcje kierownicze i dopuszczający się nieprawidłowości w tym obszarze oraz lekarze-żołnierze udzielający świadczeń zdrowotnych. Można z tego wywieść, że jedynie w odniesieniu do tej pierwszej grupy lekarzy wojskowych dopuszczalne jest postawienie zarzutu popełnienia występku spenalizowanego w art. 231 K.k. W artykule przedstawiono argumentację uzasadniającą taką tezę.

Abstract: Military doctors, if on active military duty, have the status of a so-called public official within the meaning of the Criminal Code. On the one hand, they are entitled to enhanced criminal-law protection, but on the other hand, they may be liable for official offenses. One of them is the act described in Article 231 of the Penal Code, which consists in exceeding powers or failing to fulfill duties and thus acting to the detriment of public or private interests. The question arises whether, if a military doctor commits a medical error, he can be held liable for this act, or only for crimes against the life or health of the patient (as is the case with civilian doctors). The article shows the judicial practice in this regard, from which it follows that military doctors in leadership positions and committing irregularities in this area and soldier doctors providing medical services are treated differently. It can be deduced from this that only with regard to the former group of military doctors is it permissible to charge them with the offense penalized in Article 231 of the Criminal Code. The article presents arguments justifying such a thesis.

Słowa kluczowe: odpowiedzialność karna, błąd medyczny, niedopełnienie obowiązków, funkcjonariusz publiczny.

Keywords: criminal liability, medical error, dereliction of duty, public official.

DOI 10.53301/lw/169422

Praca wpłynęła do Redakcji: 11.06.2023

Zaakceptowano do druku: 10.07.2023

Autor do korespondencji:

Rafał Kubiak

Katedra Prawa Karnego, Uniwersytet Łódzki,
ul. Kopcińskiego 8/12, 90-033 Łódź

e-mail: rkubiak@wpia.uni.lodz.pl

Wprowadzenie

Polskie prawo karne nie przewiduje odpowiedzialności *stricte* za popełnienie błędu medycznego. Ustawodawca nie spenalizował bowiem czynu polegającego na takim błędzie. Możliwa jest jednak odpowiedzialność za jego skutki. Toteż lekarz, który dopuści się błędu medycznego może ponieść odpowiedzialność za przestępstwo skutkowe przeciwko życiu lub zdrowiu, opisane w rozdziale XIX Kodeksu karnego (zwanego dalej „K.k.”). Może więc odpowiadać za występki narażenia na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia lub ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, stypizowany w art. 160 K.k. Jeśli zaś niebezpieczeństwo to się urzeczywistni, możliwa jest odpowiedzialność za różne formy uszkodzenia ciała (lekkie i średnie uszkodzenie ciała – art. 157 K.k. oraz ciężki uszczerbek na zdrowiu – art. 156 K.k.), bądź za nieumyśl-

ne spowodowanie śmierci – art. 155 K.k. W przypadku lekarzy wojskowych, którzy posiadają status tzw. funkcjonariusza publicznego, można jednak dodatkowo rozważyć odpowiedzialność za przestępstwo przekroczenia uprawnień lub niedopełnienia obowiązków, które zostało spenalizowane w art. 231 K.k.

W dalszej części wywodu przedstawiono przykładowe orzeczenia sądów karnych w sprawach, w których oskarżonymi byli lekarze wojskowi i postawiono im zarzuty popełnienia wspomnianego występku. Należy zastanowić się, czy sam fakt posiadania statusu funkcjonariusza publicznego, którym jest m.in. osoba pełniąca czynną służbę wojskową i jednocześnie będąca lekarzem, uzasadnia odpowiedzialność na podstawie tego przepisu. Tym samym więc, czy lekarze wojskowi mogą ponieść dodatkową odpowiedzialność w porów-

naniu do lekarzy cywilnych za skutki swych błędów medycznych.

W tym miejscu warto wyjaśnić, że przestępstwo przekroczenia uprawnień lub niedopełnienia obowiązków jest występkiem o charakterze indywidualnym. Oznacza to, że jego sprawcą może być tylko taka osoba, która posiada szczególną cechę określoną w danym przepisie. Sprawcą omawianego czynu może być wyłącznie tzw. funkcjonariusz publiczny. Pojęcie to zostało zdefiniowane w art. 115 § 13 K.k. Do tej kategorii zalicza się m.in. osobę pełniącą czynną służbę wojskową z wyjątkiem terytorialnej służby wojskowej pełnionej dyspozycyjnie. Jest to zatem żołnierz w rozumieniu art. 115 § 17 K.k. Kodeks nie precyzuje jednak, na czym polega owa czynna służba wojskowa. Dla objaśnienia tego określenia konieczne jest zatem sięgnięcie do odrębnych przepisów, a obecnie do ustawy z dnia 11 marca 2022 r. o obronie Ojczyzny [1]. Zgodnie z jej art. 130 czynna służba wojskowa polega na pełnieniu: zasadniczej służby wojskowej, terytorialnej służby wojskowej, służby w aktywnej rezerwie w dniach tej służby oraz odbywaniu ćwiczeń wojskowych w ramach pasywnej rezerwy, zawodowej służby wojskowej, służby w razie ogłoszenia mobilizacji i w czasie wojny. Z kolei zasadnicza służba wojskowa polega na pełnieniu: dobrowolnej zasadniczej służby wojskowej albo obowiązkowej zasadniczej służby wojskowej.

Pełnienie któregokolwiek z rodzajów tej służby powoduje, że dana osoba ma status żołnierza w rozumieniu Kodeksu karnego, a tym samym funkcjonariusza publicznego, o którym mowa w art. 231 K.k. W myśl art. 90 wspomnianej ustawy powołani do czynnej służby wojskowej stają się żołnierzami w takiej służbie z chwilą stawienia się do tej służby w określonym terminie i miejscu. Osoba nie ma natomiast statusu żołnierza, jeżeli jest rezerwistą albo została przeniesiona w stan spoczynku. Ponadto nie jest żołnierzem osoba odbywająca służbę wojskową w formacjach uzbrojonych, ale nie wchodzących w skład sił zbrojnych. Lekarz wojskowy będzie zatem miał status żołnierza w rozumieniu przepisów Kodeksu karnego po spełnieniu wspomnianych warunków, tj. wykonując swoje obowiązki lekarskie w ramach służby, o której mowa w cytowanym przepisie.

W artykule najpierw zostanie omówiona istota odpowiedzialności karnej za skutki błędu medycznego, a następnie na kanwie tych rozważań zostaną ukazane przykłady konkretnych spraw dotyczących takich błędów, których sprawcami byli lekarze wojskowi. W ostatnim fragmencie będą zaprezentowane rozważania dotyczące odpowiedzialności lekarza wojskowego za przestępstwo stypizowane w art. 231 K.k. Wywód zostanie oparty na analizie materiału normatywnego, dorobku doktryny i judykatury. Dla analizy przepisów zostanie wykorzystana metoda formalno-dogmatyczna.

Pojęcie i typologia błędów medycznych

Przed omówieniem odpowiedzialności lekarzy wojskowych za skutki błędów medycznych warto przedstawić pojęcie błędu medycznego i typologię takich błędów. Termin ten nie jest ustawowo zdefiniowany, w żadnych przepisach ustawodawca nie posługuje się również ta-

kim określeniem. Jest ono używane na potrzeby piśmiennictwa i orzecznictwa. W źródłach tych można więc poszukiwać wyjaśnienia tego terminu. Jest on omawiany zarówno w literaturze medycznej, jak i prawniczej.

Z piśmiennictwa medycznego można przywołać przykładowo definicję zaproponowaną przez B. Popielskiego, który rozumiał przez taki błąd: „Postępowanie wbrew powszechnie uznanym zasadom wiedzy lekarskiej w szkodliwym dla chorego działaniu lub zaniechaniu, którego można było uniknąć, stosując się do zasad odpowiadających stanowi wiedzy lekarskiej” [2-3]. Podobne określenia można znaleźć w literaturze karnistycznej. Na przykład M. Filar za „błąd w sztuce” uznawał: „naruszenie przez lekarza wykonującego czynność leczniczą, obowiązującego w relacji do tej czynności zespołu reguł i zasad postępowania zawodowego, których źródłem jest nauka i praktyka medyczna”. Analogicznie pojęcie to definiuje R. Kędziora [4, s. 199] oraz A. Liszewska, która dodaje, że reguły te mają dotyczyć „dóbr prawnych w postaci życia i zdrowia człowieka”, ich naruszenie zaś „na gruncie prawa stanowi podstawę do stwierdzenia naruszenia obowiązku ostrożności” [5, s. 28]. Określenie „błąd w sztuce lekarskiej” zostało podane także przez Sąd Najwyższy. W wyroku z dnia 1 kwietnia 1955 r. Sąd ten wskazał, że: „błędem w sztuce lekarskiej jest czynność (zaniechanie) lekarza w zakresie diagnozy i terapii, niezgodna z nauką medycyny w zakresie dla lekarza dostępnym”. Spod tej kategorii wyłączył natomiast zaniedbania organizacyjne w zakresie opieki nad pacjentem i zapewnienia higieny [6].

Z wypowiedzi tych można wywnioskować, że błędem takim będzie postępowanie niezgodne z przyjętym wzorcem wytyczonym aktualną wiedzą medyczną i praktyką w zakresie wykonywania określonych procedur diagnostyczno-terapeutycznych, czyli zachowanie *contra legem artis*. Na gruncie prawa karnego zagadnienie to jest jednak bardziej złożone. Jak już bowiem wspomniano, w Kodeksie karnym nie spenalizowano czynu polegającego na błędzie medycznym. Odpowiedzialność powstanie więc za jego skutek, a nie za samo postępowanie niezgodne z aktualną wiedzą medyczną. Poza tym w Kodeksie karnym ustawodawca nie posługuje się pojęciem wiedzy medycznej. Postępowanie niezgodne z ustalonym według niej wzorcem należy więc rozpatrywać przez pryzmat reguł ostrożności, których przestrzeganie warunkuje wykluczenie albo zmniejszenie, do akcentowanego społecznie poziomu, ryzyka dla dobra prawnego. W literaturze wskazuje się, że źródła tych reguł mogą być różnorakie. Mogą przybrać postać normatywną aktów prawnych różnej rangi, wynikać z ustaleń w danej dziedzinie lub też mogą być wykształcone w oparciu o doświadczenie w danej sferze aktywności człowieka [7]. W sprawach medycznych rzadko będzie można spotkać przepisy regulujące zasady przeprowadzania danego rodzaju zabiegu. Tego typu unormowania raczej odnoszą się do kwestii organizacyjno-administracyjnych i mogą być wyznacznikiem dla oceny wystąpienia tzw. błędów organizacyjnych (o których będzie mowa w dalszej części wywodu). Natomiast sposób wykonania danej interwencji medycznej najczęściej zostanie wytyczony w oparciu o wiedzę empiryczną, niekiedy ujętą w formie wytycznych i zaleceń różnych uznanych gremiów np. towarzystw naukowych, ośrodków akademickich itp.

Podstawą do ustalenia standardów postępowania jest więc tzw. aktualny stan wiedzy medycznej. Ogólnie przez stan wiedzy można rozumieć „teorie, poglądy czy zasady, które bądź zostały zweryfikowane, sprawdzone empirycznie, bądź przebrnięty zwyczajem przez ogień krytyki, albo też zostały wypowiedziane lub ogłoszone przez osoby czy instytucje naukowe cieszące się szczególnym autorytetem z racji swego wysokiego poziomu naukowego i rzetelności” [8]. W piśmiennictwie się wskazuje, że stan wiedzy obejmuje informacje zawarte w podręcznikach medycznych oraz uzyskane przez lekarza podczas studiów. Nie musi on zatem posiadać wiedzy, która jest dostępna jedynie wybitnym naukowcom i specjalistom [9]. Wydaje się, że jest to zbyt daleko idące uproszczenie, gdyż nie uwzględnia grupy, do której należy lekarz, w szczególności posiadanej przez niego specjalizacji. Można więc przyjąć, że konieczność znajomości informacji podręcznikowej stanowi swoiste minimum. Lekarz zaś nie może się tłumaczyć brakiem tej elementarnej wiedzy [10].

Do takiego normatywu, zbudowanego na podstawie aktualnego stanu wiedzy medycznej, będzie porównywany sposób zachowania sprawcy (lekarza) potencjalnego błędu medycznego. Należy jednak nadmienić, że naruszenie reguł ostrożności nie zawsze pokrywa się z działaniem *contra legem artis* w sensie medycznym. Obrazowo można ująć te zakresy w postaci współśrodkowych okręgów, przy czym okrąg mieszczący w sobie przypadki błędów medycznych będzie znajdował się w szerszym okręgu wszelkich naruszeń reguł ostrożności. Mogą bowiem mieć miejsce naruszenia wymaganych reguł ostrożności, które nie będą utożsamiane z błędem medycznym, np. wykonanie zabiegu przez nietrzeźwego lekarza będzie naturalnie uznane za rażące naruszenie reguł ostrożności, ale nie będzie potraktowane jako postępowanie *contra legem artis* w sensie medycznym (podobnie tzw. błędy techniczne np. pozostawienie ciał obcych w polu operacyjnym). Nie ma bowiem punktów stykowych z aktualną wiedzą medyczną. Można natomiast założyć, że naruszenie standardu postępowania medycznego będzie jednocześnie pogwałceniem wymaganych reguł ostrożności. Medyczne zasady postępowania są bowiem skonstruowane dla jak najskuteczniejszego działania lekarza ukierunkowanego na cel leczniczy. Służą zatem ochronie dobra. Ich naruszenie jest więc automatycznie sprzeczne z regułą ostrożności, mającą na celu także zabezpieczenie tego dobra. Należy jednak podnieść, że reguły te nie są konstruowane w sposób abstrakcyjny, nie są identyczne dla każdego przypadku. Ustawodawca, definiując pojęcie nieumyślności, wskazuje bowiem, że ma dojść do naruszenia reguł ostrożności „wymaganych w danych okolicznościach”. Nakazuje zatem zrelatywizować reguły z uwzględnieniem okoliczności danego zdarzenia.

Budując wzorzec postępowania *in concreto*, należy więc uwzględnić np. kwalifikacje pracownika medycznego, wyposażenie danej placówki, dynamikę sytuacji itd. [11]. Jednakże nie można nadmiernie indywidualizować tych reguł, lecz odnieść je do pewnego obiektywnego standardu zachowania (np. wymagania uwzględniające kwalifikacje lekarza należy ustalić w oparciu o specjalizację, którą posiada dany lekarz – sprawca potencjalnego błędu). Zagadnienia dotyczące osobistych predyspozycji

lekarza, jego stanu psychofizycznego, możliwości percepcyjnych, ograniczonych np. zmęczeniem, chorobą, stresem itd., są również rozważane przy ustalaniu odpowiedzialności karnej, ale na płaszczyźnie winy. Stwierdzenie popełnienia błędu (naruszenia wymaganych reguł ostrożności) jest zaś zobiektywizowane. Ocenę w tym względzie dokonuje się w oparciu o figurę modelowego lekarza, myślowo posadowioną w realiach danego zdarzenia. Odstępstwa *in minus* od tak wytyczonego wzorca będą uznane za naruszenie wspomnianych reguł, a więc za błąd medyczny [12].

Aby powstała odpowiedzialność karna konieczne jest ponadto, by następstwem takiego postępowania był negatywny skutek dla życia lub zdrowia pacjenta. Musi zatem wystąpić powiązanie przyczynowe między naruszeniem wymaganych reguł postępowania a tym negatywnym skutkiem.

Pogwałcenie tych reguł – jak nadmieniono – może dotyczyć leczenia i wówczas można mówić o tzw. błędzie wiedzy (w tym obszarze wymienia się błędy profilaktyczne, diagnostyczne, terapeutyczne, operacyjne, rehabilitacyjne), jak i kwestii technicznych oraz organizacyjnych. Stąd też w literaturze oprócz błędów *sensu stricto*, wyróżnia się tzw. błędy organizacyjne. A. Liszewska wskazuje, że pojęcie to jest używane dla określenia „wadliwej organizacji pomocy medycznej, która nie pozostaje bez wpływu na życie i zdrowie pacjentów” [5, s. 196]. W piśmiennictwie wyjaśnia się, że błąd taki polega na „niedopełnieniu lub nienależytym pełnieniu funkcji administracyjnych lub organizacyjnych, nie zaś na wadliwym leczeniu” [4, s. 228]. Istotą tego błędu jest zatem nieprawidłowe zorganizowanie procesu udzielenia świadczeń zdrowotnych, co w efekcie prowadzi do negatywnych skutków dla zdrowia lub życia pacjenta. Naturalnie następstwem takich nieprawidłowości mogą być błędy popełnione już na etapie diagnostyki lub terapii np. brak odpowiedniego sprzętu diagnostycznego, jego niesprawność itp., co może prowadzić do zaniechania określonych badań diagnostycznych (np. radiologicznych) i ostatecznie do zgonu pacjenta.

Na rozróżnienie tych dwóch rodzajów błędów wskazuje się również w orzecznictwie sądowym. Egzemplifikacyjnie można przywołać wyrok Sądu Rejonowego w Zgorzelcu, w którym Sąd zauważył, że „błąd organizacyjny nie jest przypadkiem błędu w sztuce medycznej, choć może wiązać się z błędem technicznym, terapeutycznym czy diagnostycznym” [13]. W doktrynie podkreśla się, że błąd tego rodzaju jest bardzo niebezpieczny, gdyż może implikować wielokrotne popełnianie błędów *sensu stricto* medycznego. Jeśli bowiem organizacja udzielania świadczeń zdrowotnych będzie wadliwa, może prowadzić do powtarzania czynności nieprawidłowo przez wielu lekarzy. Przykładowo, brak wprowadzenia lub egzekwowania odpowiednich procedur, niedobory kadrowe, nieodpowiedni sprzęt mogą indukować powielanie błędów [14]. Niedopatrzania w tej sferze mogą skutkować odpowiedzialnością osób, które zawiadują procesem leczenia, w szczególności kierowników danych podmiotów leczniczych lub ich jednostek organizacyjnych [15]. Odpowiedzialność taka może więc dotyczyć również lekarzy wojskowych, którzy stoją na czele danej placówki medycznej lub jej oddziału.

Rozróżnienie błędów medycznych *sensu stricto* oraz błędów organizacyjnych ma zatem istotne znaczenie dla ustalenia kręgu podmiotów, które mogą ponieść odpowiedzialność karną. Ponadto może być istotne w kontekście przypisania lekarzowi wojskowemu odpowiedzialności za przekroczenie uprawnień lub niedopełnienie obowiązków, a zatem za czyn stypizowany w art. 231 K.k.

Odpowiedzialność karna lekarza wojskowego w ujęciu orzecznictwa sądowego

W orzecznictwie sądowym rzadko można spotkać rozstrzygnięcia karne dotyczące odpowiedzialności lekarzy wojskowych za nieprawidłowe leczenie.

Przykładem takiej sprawy może być następujący stan faktyczny, który legł u podstaw wyroku Sądu Najwyższego z dnia 26 marca 2007 r. [16]. Z akt sprawy wynikało, że zespół ratownictwa medycznego został wezwany do pacjenta z raną kłutą klatki piersiowej w okolicy obojczykowej lewej. Pacjent po wstępnym zaopatrzeniu tej rany został przetransportowany do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) szpitala wojskowego ze skierowaniem na oddział chirurgii. W skierowaniu tym zaznaczono, że pacjent znajduje się we wstrząsie. Chory został przyjęty do SOR około godziny 8:40. W tym czasie na wspomnianym oddziale przebywali jego ordynator oraz starszy asystent – obydwaj lekarze wojskowi. Lekarzom tym zarzucono, że nie dopełnili obowiązku należytej staranności, o której mowa w art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty [17] poprzez niepodjęcie skutecznych działań zmierzających do przeprowadzenia natychmiastowej operacji ukierunkowanej na zrewidowanie rany, pomimo bezwzględnych wskazań do zabiegu chirurgicznego wynikających z charakteru obrażeń ciała poniesionych przez pacjenta. Z dokumentacji medycznej i zeznań świadków wynikało, że starszy asystent kilkakrotnie kontaktował się z oddziałem chirurgicznym w celu zorganizowania konsultacji. Jednakże wysiłki te były bezskuteczne. Z kolei ordynator, widząc te starania oraz ich nieskuteczność, nie podjął żadnych działań zmierzających z jednej strony do uzyskania takiej konsultacji, a z drugiej – w razie jej braku, do natychmiastowego przeprowadzenia operacji. Z okoliczności sprawy wynikało zaś, że stan pacjenta był bardzo ciężki i wskutek rany kłutej doszło do uszkodzenia ważnego narządu. W efekcie odwlekania wspomnianych czynności pacjent pozostał w szpitalnym oddziale ratunkowym około 3 godzin, a następnie został przetransportowany na oddział chirurgii, później zaś na oddział anestezjologii i intensywnej terapii, gdzie podjęto akcję reanimacyjną. Okazała się ona jednak nieskuteczna i pacjent zmarł. W sprawie tej lekarz-asystent został oskarżony o popełnienie przestępstwa opisanego w art. 160 K.k., tj. narażenie na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia lub ciężkiego uszczerbku na zdrowiu oraz o nieumyślne spowodowanie śmierci, czyli o czyn opisany w art. 155 K.k. Tożsame zarzuty zostały postawione ordynatorowi oddziału. Dodatkowo jednak oskarżono go o popełnienie przestępstwa stypizowanego w art. 231 § 1 K.k. Sąd pierwszej instancji uniewinnił obu lekarzy, aczkolwiek wskutek środka odwoławczego sprawa została skierowana do ponownego rozpatrzenia. Sąd apelacyjny nakazał rozważenie jej pod kątem zbadania, czy obaj oskarże-

ni naruszyli wymagany standard postępowania poprzez zaniechanie określonych czynności zmierzających do uzyskania konsultacji, ewentualnie osobistego skontaktowania się z lekarzem oddziału chirurgicznego, co pozwoliłoby przyspieszyć przeprowadzenie niezbędnej operacji. Nie analizując kwestii merytorycznych, związanych z odpowiednią postawą obu lekarzy, warto zwrócić uwagę, że organy procesowe, sądy obu instancji, inaczej ujęły zakres odpowiedzialności lekarza-asystenta oraz osoby zajmującej stanowisko kierownicze – ordynatora oddziału, któremu zarzucono również popełnienie czynu opisanego w art. 231 K.k.

Kolejna sprawa dotyczyła ordynatora oddziału urologicznego jednego z wojskowych szpitali – lekarza wojskowego. Zarzucono mu niedopełnienie obowiązków służbowych polegające na tym, że nie sporządził planu pracy i rozkładu zajęć personelu oddziału, przez co naraził pacjenta na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia w ten sposób, iż nie zapewnił odpowiedniej opieki personelu pielęgniarskiego, wymaganej bezpośrednio po wykonaniu operacji. Zdaniem oskarżyciela, ordynator powinien opracować i wdrożyć odpowiednie dokumenty określające zasady postępowania w zakresie opieki poporodowej, sprawowanej przez personel pielęgniarski. W omawianym stanie faktycznym oskarżony takiej dokumentacji nie wydał. Pacjent bezpośrednio po operacji powinien zaś pozostawać pod opieką pielęgniarki przez co najmniej 2 godziny. W analizowanym stanie faktycznym pielęgniarka sprawująca taką opiekę, musiała udać się do innego pacjenta, pozostawiwszy chorego zoperowanego bez nadzoru. Mimo że jej nieobecność była tylko kilkuminutowa, doszło do gwałtownego pogorszenia stanu zdrowia tego pacjenta i ostatecznie do jego zgonu. W sprawie tej ordynatorowi zarzucono nie tylko popełnienie przestępstwa narażenia na niebezpieczeństwo – art. 160 K.k., ale również występku określonego w art. 231 § 1 K.k., czyli niedopełnienie obowiązków. Nie analizując szerzej okoliczności tej sprawy i uzasadnienia wyroku uniewinniającego, warto podkreślić, że przedstawiony zarzut tyczył się nie tyle działalności leczniczej wspomnianego lekarza wojskowego, lecz jego obowiązków w sferze administracyjnej.

Odpowiedzialność karna lekarza wojskowego za występki spenalizowane w art. 231 K.k.

Z ukazanych stanów faktycznych i zapatrywań sądów rozpatrujących te sprawy można wywieść wniosek, że odpowiedzialność lekarza wojskowego za przestępstwo, o którym mowa w art. 231 K.k. jest zależna od tego, czy wykonuje on jedynie czynności *stricte* lecznicze, czy też ciąży na nim obowiązki o charakterze administracyjnym i organizacyjnym. Tylko w tym drugim przypadku sądy są skłonne przypisać wspomniany czyn. Stanowisko takie należy uznać za słuszne.

Warto zatem dokładniej przeanalizować wspomniany art. 231 K.k. Został on umieszczony w rozdziale XXIX K.k. zatytułowanym „Przestępstwa przeciwko działalności instytucji państwowych oraz samorządu terytorialnego”. W doktrynie prawa karnego wyjaśnia się, że intyulacja rozdziału, w którym znajduje się dany przepis penalizujący określony czyn, jest pomocna do ustalenia dobra prawnego, które jest chronione za pomocą tego przepi-

su. W kontekście omawianego występku w literaturze wskazuje się, że przedmiotem ochrony karnoprawnej jest „prawidłowe funkcjonowanie instytucji państwowej i samorządu terytorialnego i związany z tym autorytet władzy publicznej” [18, s. 1204]. Podobnie definiuje się dobro chronione w orzecznictwie sądowym. Egzemplifikując, można przywołać wyrok Sądu Najwyższego z dnia 27 października 2014 r. [19], w którym wyjaśniono, że „przedmiotem ochrony z art. 231 k.k. jest jakiegokolwiek dobro prawne, bez względu na to, czy należy ono do sfery prywatnej, czy sfery publicznej. Przepis ten bezpośrednio chroni prawidłowe funkcjonowanie instytucji państwowej i samorządu terytorialnego i związany z tym autorytet władzy publicznej. W typie tego czynu zabronionego czynnością wykonawczą jest działanie na szkodę interesu publicznego lub prywatnego w ściśle określony sposób, a mianowicie przez przekroczenie uprawnień lub niedopełnienie obowiązków”. W doktrynie wskazuje się ponadto, że oprócz wspomnianego, głównego przedmiotu ochrony, występuje tzw. dodatkowy przedmiot ochrony, którym jest interes publiczny i prywatny. Może być on ustalony *in concreto* w danej sprawie [20, s. 1512]. Czynność sprawcza (niewykonanie obowiązków bądź przekroczenie uprawnień) ma gościć w taki interes.

Zachowanie sprawcy może polegać zarówno na działaniu (przekroczeniu uprawnień), jak i na zaniechaniu realizacji określonych obowiązków, w tym w sferze organizacyjnej. Na zagadnienie to zwrócił uwagę Sąd Najwyższy w wyroku z dnia 14 listopada 2001 r. [21]. Wyjaśnił w nim że „niedopełnienie obowiązków stanowiących realizację znamion z art. 231 k.k. może również polegać na niewłaściwym zorganizowaniu pracy podległego funkcjonariuszowi publicznemu personelu lub zaniechaniu prowadzenia kontroli wykonywania przezeń obowiązków służbowych”.

Kwestie te mają znaczenie dla ustalenia odpowiedzialności lekarza wojskowego pełniącego funkcje kierownicze w danej placówce medycznej. Jak już bowiem wyjaśniono, posiada on status funkcjonariusza publicznego, może być zatem sprawcą omawianego występku. Odpowiedzialność może powstać, jeśli nie zrealizuje ciążących na nim obowiązków. W literaturze wyjaśnia się, że obowiązkiem jest nakaz określonego postępowania, wynikający z obowiązków służbowych danego funkcjonariusza związanych z jego funkcją i zajmowanym stanowiskiem. Źródłem takiej powinności mogą być zarówno akty powszechnie obowiązujące, np. ustawy, rozporządzenia, akty wewnątrzorganizacyjne, np. regulaminy wydane w danej instytucji, jak i umowy cywilnoprawne. Niedopełnienie obowiązków polega natomiast na ich całkowitym niewykonaniu bądź też wykonaniu ich, ale w sposób nieprawidłowy, niepełny [22]. W orzecznictwie sądowym wyjaśnia się, że dla ustalenia, czy doszło do niedopełnienia obowiązków należy posilkować się odpowiednim wzorcem dobrego gospodarza, rzetelnego urzędnika i porównać do niego zachowanie rzekomego sprawcy [23]. Wszelkie odstępstwa *in minus* od tak wyobrażonego modelu mogą być uznane za nieprawidłowe wykonanie obowiązku.

W odniesieniu do lekarzy wojskowych, pełniących funkcje kierownicze, można z tego więc wywnioskować, że źródłem ich obowiązku mogą być zarówno akty wyda-

ne przez władzę publiczną, np. rozporządzenia Ministra Zdrowia, jak i przepisy wewnątrzszpitalne np. określające zakres obowiązków ordynatora. Ponadto powinności w tym względzie mogą wynikać z zadań definiowanych za pomocą regulaminów wojskowych w odniesieniu do danego stanowiska. Niewykonanie tych zadań bądź też realizowanie ich w sposób niedokładny, niekompletny może odpowiadać pojęciu niedopełnienia obowiązków. Warto jednak podkreślić, że chodzi o powinności w sferze kierowniczej, organizacyjnej, nadzorczej, a nie w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych.

Tezę tę potwierdza również wyrok Sądu Najwyższego z dnia 12 marca 2002 r. [24], w którym Sąd podtrzymał orzeczenia sądów niższych instancji, skazujące lekarza wojskowego, komendanta wojskowej specjalistycznej przychodni lekarskiej. Zarzucono mu niedopełnienie obowiązków poprzez zaniechanie opracowania odpowiednich dokumentów organizacyjnych i porządkowych, określających tryb udzielania świadczeń standardowych w kierowanej przez niego placówce medycznej, a także niewprowadzenie zgodnego z przepisami rachunku kosztów przychodni w postaci braku wycenionych wykazów procedur medycznych oraz ilościowego zestawienia zasobów zużywanych podczas ich wykonywania z podziałem na zużyty czas i materiały, i ponadto zawarcie umowy o pracę na stanowisku głównej księgowej z osobą, która nie posiadała wymaganych na tym stanowisku kwalifikacji. Tym samym lekarz ten z jednej strony nie dopełnił ciążących na nim obowiązków organizacyjnych, z drugiej zaś przekroczył swoje uprawnienia. Zdaniem Sądu dopuścił się zatem przestępstwa stypizowanego w art. 231 K.k. Czyny te jednak ewidentnie pozostawały w związku z jego działalnością administracyjną, a nie z udzielaniem przez niego świadczeń zdrowotnych.

W zakresie odpowiedniej organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych niedopełnieniem obowiązków będzie więc np. niezapewnienie odpowiedniej obsady kadrowej, niewprowadzenie właściwych procedur bądź ich nieegzekwowanie. Wówczas będzie można uznać, że doszło do niedopełnienia obowiązków, a w konsekwencji do wyczerpania znamion występku opisanego w art. 231 K.k.

Nie każde jednak przekroczenie uprawnień lub niedopełnienie obowiązków *eo ipso* uzasadnia odpowiedzialność za omawiane przestępstwo. Ustawodawca wymaga bowiem dodatkowo, by sprawca działał na szkodę interesu publicznego lub prywatnego. Użycie w opisie czynu sformułowania „działa na szkodę” wywołało w doktrynie i orzecznictwie spór co do charakteru tego przestępstwa, tj. czy jest to występek z narażenia konkretnego, a więc skutkowy, czy też z narażenia abstrakcyjnego – przestępstwo formalne. Rozstrzygnięcie tych wątpliwości ma doniosłe znaczenie procesowe, gdyż w przypadku przyjęcia tego pierwszego stanowiska konieczne byłoby udowodnienie spowodowania przez sprawcę niebezpieczeństwa wyrządzenia szkody. Autorzy opowiadający się za skutkowym charakterem tego czynu uzasadniają, że co prawda ustawa nie wymaga nastąpienia skutku w postaci szkody, ale niezbędne jest spowodowanie przez sprawcę realnego niebezpieczeństwa jej wystąpienia. Nie wystarczy zatem zagrożenie jedynie ogólne [20, s. 1514]. Pogląd ten podzielany jest również w orzecznictwie Sądu Najwyższego [25]. W doktrynie przeważa

jednak stanowisko, że omawiany występki ma charakter formalny, co oznacza, że sprawca nie musi spowodować konkretnego zagrożenia. Argumentuje się, że sformułowanie „działa na szkodę” nie jest opisem skutku, do którego ma doprowadzić sprawca, lecz doprecyzowuje karalne zachowanie. Nie każde bowiem przekroczenie uprawnień i niedopełnienie obowiązków uzasadnia odpowiedzialność karną, lecz tylko takie, które w konkretnej sytuacji stwarza zagrożenie powstania szkody dla interesu publicznego lub prywatnego. Innymi słowy czyn ten jest formalny [18, s. 1208-1209]. Pogląd taki został podzielony również w judykaturze. Egzemplifikując można przywołać wyrok Sądu Najwyższego z dnia 2 grudnia 2002 r. [26], w którym Sąd podkreślił, że „ustawodawca stypizował występki określone w art. 231 § 1 i 2 k.k. jako przestępstwa formalne. Działanie na szkodę interesu publicznego lub prywatnego nie jest charakterystyką skutku, lecz zachowania się sprawcy. Samo powstanie szkody, a nawet jej bezpośrednie niebezpieczeństwo, nie jest znamieniem tych typów czynów zabronionych”.

Z przedstawionego zestawienia wynika zatem, że zarówno w doktrynie, jak i judykaturze ścierają się poglądy dotyczące charakteru tego czynu. Zagadnienie to na gruncie omawianej tematyki nie jest jednak szczególnie doniosłe, gdyż potencjalna odpowiedzialność lekarza wojskowego w związku z przekroczeniem uprawnień bądź niedopełnieniem obowiązków, rozważana w kategorii błędu organizacyjnego, odnosi się do czynu nieumyślnego.

Odmiana nieumyślna omawianego przestępstwa została ujęta w art. 231 § 3 K.k. W opisie tego występku jednoznacznie ustawodawca wskazał, że sprawca ma wyrządzić istotną szkodę. Nie budzi zatem wątpliwości, że przestępstwo to ma charakter skutkowy. Do jego dokonania dochodzi w momencie spowodowania takiej szkody. Może ona mieć zarówno charakter majątkowy, jak i niemajątkowy. W tej drugiej postaci może polegać na spowodowaniu cierpienia i innych dolegliwości doznawanych przez pokrzywdzonego. Teza ta ma istotne znaczenie w kontekście błędów organizacyjnych, gdyż ich następstwem może być uszkodzenie ciała lub rozstrój zdrowia pacjenta, prowadzący do takich cierpień. Jak wskazano, szkoda musi być istotna. Jeśli ma charakter majątkowy, dla oceny owej istotności bierze się pod uwagę w szczególności wartość materialną powstałego uszczerbku. Natomiast w ujęciu niemajątkowym ocena istotności powinna uwzględniać dolegliwości działania sprawcy dla pokrzywdzonego, np. stopień cierpienia fizycznych i psychicznych, których doznał pacjent na skutek błędu organizacyjnego popełnionego przez lekarza wojskowego [27]. Biorąc pod uwagę skutkowy charakter omawianego czynu, z procesowego punktu widzenia ciężar dowodu w zakresie istotnej szkody spoczywa na oskarżycielu.

Jeśli więc na skutek przekroczenia uprawnień lub niedopełnienia obowiązków, życie lub zdrowie pacjenta zostanie narażone lub naruszone, możliwe jest rozważenie odpowiedzialności funkcjonariusza publicznego-lekarza wojskowego za przedstawiony występki.

Inaczej przedstawia się sytuacja w przypadku lekarzy wojskowych udzielających świadczeń zdrowotnych. Mimo że posiadają oni status funkcjonariusza publicznego, a tym

samym mogą być sprawcami omawianego przestępstwa, to wydaje się, że przypisanie im odpowiedzialności za ten czyn nie byłoby prawidłowe. *Prima facie* popełnienie błędu medycznego może być potraktowane jako niedopełnienie obowiązków w sferze odpowiedniej staranności wynikającej z aktualnej wiedzy medycznej. Efektem zaś takiego błędu może być naruszenie, a co najmniej narażenie na szkodę interesu prywatnego, którym, jak wspomniano, może być zdrowie pacjenta. Lekarz taki mógłby zatem wyczerpać znamiona omawianego przestępstwa. Jednakże kwestie te należy rozważyć również przez pryzmat przedmiotu ochrony. Jak wskazano, jest nim prawidłowe funkcjonowanie instytucji państwowej i samorządu terytorialnego. Abstrahując od tego, czy zakład leczniczy jest taką instytucją (zwłaszcza, jeśli jest to placówka niefinansowana ze środków publicznych), należy się zastanowić, czy jednostkowe nieprawidłowe postępowanie medyczne, skutkujące nawet śmiercią pacjenta, może być potraktowane jako godzenie w prawidłowe funkcjonowanie wspomnianych instytucji. Oczywiście, spektakularne błędy medyczne mogą rzutować na negatywną opinię o pracy personelu medycznego w danej placówce medycznej, ale nie wydaje się, żeby zaburzały prawidłowe jej ogólne funkcjonowanie. Takie założenie prowadzi więc do wniosku, że nie zostaje zaatakowane dobro prawne chronione omawianym przepisem. Innymi słowy lekarz wojskowy, który w związku z udzielaniem świadczeń zdrowotnych naruszył wymagany standard postępowania i np. nie dopełnił obowiązku opieki nad pacjentem, nie może odpowiadać za czyn stypizowany w art. 231 K.k.

Tezę tę potwierdza również wzgląd sprawiedliwościowy. Można bowiem wyobrazić sobie, że ten za sam zabieg jest wykonywany przez dwóch lekarzy, z których jeden jest wojskowym, a drugi cywilem. Jeśli w takim zespole doszłoby do popełnienia błędu medycznego, możliwa byłaby odpowiedzialność obydwu tych lekarzy za przestępstwo skutkowe przeciwko życiu lub zdrowiu. Uznając jednak, że lekarz wojskowy mógłby być sprawcą również czynu opisanego w art. 231 K.k., jego odpowiedzialność byłaby surowsza. Wydaje się zaś, że takie zróżnicowanie nie jest uzasadnione. Sam fakt posiadania statusu funkcjonariusza publicznego nie powinien bowiem przesądzać o zakresie tej odpowiedzialności. Toteż bardziej zasadne wydaje się zrównanie zakresów odpowiedzialności obu tych lekarzy.

Kontrargumentem dla takiego jednakowego traktowania mogłaby być wzmocniona ochrona karnoprawna należąca funkcjonariuszowi publicznemu. W przypadku bowiem zamachów na jego cześć lub nietykalność cielesną czynny te są surowiej karane, niż jeśli zostaną popełnione na szkodę osoby niemającej takiego statusu. Ponadto są one ścigane z oskarżenia publicznego, a nie prywatnego jak ma to miejsce w odniesieniu do innych osób [28]. Rozumowanie zatem mogłoby być następujące: skoro funkcjonariusz publiczny-lekarz wojskowy ma silniejszą ochronę karnoprawną, to jego odpowiedzialność również powinna być surowsza. Założenie takie jednak może być zsfalsyfikowane ze względu na to, że przepisy medycznoprawne przewidują dla lekarzy cywilnych również wzmocnioną ochronę, mimo iż nie posiadają oni statusu funkcjonariusza publicznego. Konstrukcja taka została opisana w art. 44 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry [29], a także wynika

z art. 15a ustawy z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej [30]. Generalnie więc również pod tym względem lekarze cywilni i wojskowi są zrównani. Nie ma zatem uzasadnienia dla różnicowania ich zakresu odpowiedzialności karnej za skutki błędu medycznego.

Wnioski

W polskim prawie karnym nie zdefiniowano pojęcia błędu medycznego, można jednak przyjąć w oparciu o wypowiedzi doktryny i judykatury, że jest to postępowanie niezgodne z aktualnym stanem wiedzy medycznej i praktyką medyczną, które prowadzi do negatywnych skutków dla życia lub zdrowia pacjenta.

Lekarz dopuszczający się błędu medycznego może ponieść odpowiedzialność za przestępstwo skutkowe przeciwko życiu lub zdrowiu opisane w rozdziale XIX K.k.

Lekarz wojskowy, czyli żołnierz pełniący czynną służbę wojskową, ma status tzw. funkcjonariusza publicznego. Może więc ponieść odpowiedzialność za występki stypizowane w art. 231 K.k., czyli za niedopełnienie obowiązków lub przekroczenie uprawnień.

Odpowiedzialność na podstawie art. 231 K.k., opisującym tzw. przestępstwo urzędnicze, ogranicza się do lekarzy wojskowych wykonujących obowiązki w sferze organizacyjno-administracyjnej. Natomiast lekarze-żołnierze udzielający świadczeń zdrowotnych powinni być zrównani w zakresie odpowiedzialności za skutki błędu medycznego z lekarzami cywilnymi. Ich zachowanie nie godzi bowiem w dobro prawne, chronione za pomocą wspomnianego przepisu, czyli prawidłowe funkcjonowanie instytucji państwowej lub samorządowej. Takie ograniczenie odpowiedzialności wynika również z wypowiedzi judykatury, w których odpowiedzialność na podstawie art. 231 K.k. była przypisywana jedynie tym lekarzom wojskowym, którzy pełnili funkcje kierownicze, administracyjne w placówce medycznej.

Piśmiennictwo

- Dz. U. poz. 2305, z późn. zm.
- Popielski B. *Medycyna i prawo*. Warszawa, 1968; 357
- Popielski B. *Pogranicze etyki i prawa. Błąd lekarski* [w:] Kielanowski T. (red.), *Etyka i deontologia lekarska*. Warszawa, 1985; 136-137
- Kędziora R. *Odpowiedzialność karna lekarza w związku z wykonywaniem czynności medycznych*, Warszawa, 2009; s. 199, 228
- Liszewska A. *Odpowiedzialność karna za błąd w sztuce lekarskiej*, Kraków, 1998; 28, 196
- Sygn. akt: IV CR 39/54, OSNCK, 1957; 1: poz. 7
- Zoll A [w:] Zoll A (red.). *Kodeks karny. Część ogólna. Komentarz*. T. I. Kraków, 2012; 154
- Lelental S [w:] Waszczyński J (red.). *Prawo karne w zarysie. Nauka o ustawie karnej i przestępstwie*. Łódź, 1992; 175
- Maj R. *Podstawy legalności czynności leczniczych w świetle ustawy o zawodzie lekarza z 5 grudnia 1996 r.*, Ann. UMCS, 2000; 47: 189
- Rejman G. *Odpowiedzialność karna lekarza*. Warszawa, 1991; 171
- Zoll A. *Odpowiedzialność karna lekarza za niepowodzenia w leczeniu*. Warszawa, 1988; 55 i n. Por. także orzeczenie SN z dnia 1 kwietnia 1955 r. (sygn. akt: IV CR 39/54, OSNCK, 1957; 1: poz. 7), w którym Sąd wskazał, że „Błędem w sztuce lekarskiej jest czynność (zaniechanie) lekarza w zakresie diagnozy i terapii, niezgodna z nauką medycyny w zakresie dla lekarza dostępnym” [podkr. aut.]
- Schmoller K. *Standardowe postacie w prawie karnym jako pomocniczy punkt odniesienia w ocenach prawnych*, Prz. Praw. Kar., 1992; 5: 44-45
- Wyrok dnia z 13.03.2013 r., sygn. akt: II K 63/10, LEX nr 1907903
- Rejman G. *Czynność lecznicza wykonywana przez zespół lekarski a odpowiedzialność karna* [w:] Filar M (red.). *Prawo a medycyna u progu XXI wieku*, Toruń, 1987: 57-58
- Na temat błędów organizacyjnych zob.: Kubiak R. *Odpowiedzialność karna za błąd organizacyjny w ochronie zdrowia*. Cz. I: niedomogi kadrowe, *Medycyna Praktyczna*, 2022; 1: 128-136, tenże: *Odpowiedzialność karna za błąd organizacyjny w ochronie zdrowia*. Cz. II: nieodpowiednie warunki techniczne i sanitarne, *Medycyna Praktyczna*, 2022, 2: 134-140, tenże, *Odpowiedzialność karna za błąd organizacyjny w ochronie zdrowia*. Cz. III: brak procedur bądź ich nieprzestrzeganie, *Medycyna Praktyczna*, 2022; 5: 120-128
- Sygn. akt: WA 17/07, OSNwSK 2007/1/701
- Dz. U. z 2022 r. poz. 1731, z późn. zm.
- Bartczak-Oplustil A., [w:] Zoll A (red.). *Kodeks Karny. Część szczególna. Komentarz* LEX, Warszawa, 2013; 1204
- Sygn. akt: WA 23/14, LEX nr 1554340
- Stefańska BJ, [w:] Stefański RA (red.). *Kodeks Karny. Komentarz*. Warszawa, 2017; 1512, 1514
- Sygn. akt: WA 30/01, LEX nr 558341
- Potulski J, [w:] Gardocki L (red.). *System prawa karnego, tom 8. Przestępstwa przeciwko państwu i dobrom zbiorowym*. Warszawa, 2013; 603
- Wyrok Sądu Apelacyjnego w Krakowie z dnia 9 lutego 2000 r., sygn. akt: II AKa 252/99, KZS 2000/4/37
- Sygn. akt: WA 10/02, LEX nr 564083
- W uchwale 7 sędziów z dnia 24 stycznia 2013 r. (sygn. akt: G.Prawna SIA 2013/51/4) Sąd Najwyższy wyjaśnił, że „art. 231 par. 1 kodeksu karnego stanowi o konkretnym narażeniu na niebezpieczeństwo „a więc należy do kategorii przestępstw materialnych, znamiennych skutkiem, którym jest wystąpienie niebezpieczeństwa powstania szkody w interesie publicznym lub prywatnym”, natomiast działanie pracownika powoduje co najmniej „stan narażenia dobra prawem chronionego (interesu publicznego lub prywatnego) na niebezpieczeństwo powstania szkody. Niebezpieczeństwo, które wprowadzie nie musi być bezpośrednie, ale musi być rzeczywiste i skonkretyzowane”
- Sygn. akt: IV KKN 273/01, LEX nr 74484
- Por. uchwałę Sądu Najwyższego z dnia 29 stycznia 2004 r., sygn. akt: I KZP 37/03, Wokanda 2004/5/16
- Na temat zasad tej ochrony zob. szerzej Kubiak R. *Karnoprawna ochrona pracowników medycznych* [w:] Zajdel-Całkowska J (red.), *Prawo medyczne w ochronie zdrowia*. Warszawa, 2021; 385-416
- W myśl tego przepisu ochrona prawna należąca funkcjonariuszowi publicznemu przysługuje lekarzowi, który:
 - wykonuje czynności w ramach świadczeń pomocy doraźnej lub w przypadku, o którym mowa w art. 30 (tj. w każdym przypadku, gdy zwłoka w udzieleniu pomocy pacjentowi mogłaby spowodować niebezpieczeństwo utraty życia, ciężkiego uszkodzenia ciała lub ciężkiego rozstroju zdrowia),

- wykonuje zawód w podmiocie wykonującym działalność leczniczą, który zawarł umowę o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z udzielaniem świadczeń zdrowotnych w tym podmiocie.
30. Dz. U. z 2023 r. poz. 991, z późn. zm. Przepis ten stanowi, że osoba wykonująca zawód medyczny, udzielająca świadczeń zdrowotnych poza zakładem leczniczym, korzysta z ochrony przewidzianej w ustawie z dnia 6 czerwca 1997 r. – Kodeks karny dla funkcjonariuszy publicznych



HIPERBARYCZNA TERAPIA TLENOWA - CZ. 1. ZARYS HISTORYCZNY, ZASADA DZIAŁANIA KOMORY HIPERBARYCZNEJ, WSKAZANIA I PRZECIWWSKAZANIA

Hyperbaric oxygen therapy – Part 1. Historical outline,
the principle of operation of hyperbaric chamber,
indications and contraindications



Małgorzata Chochowska, Łukasz Martowski

Zakład Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu, ZWKF w Gorzowie Wielkopolskim, Polska

Małgorzata Chochowska –  0000-0002-7391-647X

Streszczenie: Wzrost zainteresowania wykorzystaniem tlenu hiperbarycznego (ang. *hyperbaric oxygen therapy*, HBOT) w medycynie skłonił autorów do przeanalizowania dostępnych przeglądów badań i metaanaliz oraz uszeregowania danych dotyczących HBOT. W pierwszej części artykułu przedstawiono: zarys historyczny badań na HBOT, zasady działania komór hiperbarycznych oraz wskazania i przeciwwskazania do stosowania tej formy leczenia.

Abstract: The increased interest in the use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in medicine prompted the authors to analyze the available research reviews and meta-analyses, and to rank the data on HBOT. The first part of the article presents: a historical outline of research on HBOT, the principles of operation of hyperbaric chambers, as well as indications and contraindications for the use of this form of treatment.

Słowa kluczowe: tlenowa terapia hiperbaryczna, rys historyczny, komora hiperbaryczna, wskazania, przeciwwskazania.

Keywords: hyperbaric oxygen therapy, history, hyperbaric chamber, indications, contraindications.

DOI 10.53301/lw/170841

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.07.2023

Zaakceptowano do druku: 08.08.2023

Autor do korespondencji:

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

Wprowadzenie

W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost zainteresowania hiperbaryczną terapią tlenową (ang. *hyperbaric oxygen therapy*, HBOT), co widać w liczbie publikacji na ten temat w bazach naukowych: 15.325 rekordów w latach 1965-2023 r., z czego 4421 (29%) w ostatnich 10 latach (2013-2023 r.). Największy wzrost zainteresowania HBOT zanotowano w latach 2020-2021, prawdopodobnie jako pokłosie poszukiwania leczenia następstw COVID-19 [1] (wyszukiwarka PubMed/05.2023, hasło: „*hyperbaric oxygen therapy*”).

Obserwuje się również olbrzymi wzrost ośrodków oferujących komercyjnie HBOT (Google./05.2023, liczba rekordów na hasło: „*hyperbaric oxygen therapy*” – 6.690.000, a na „*hyperbaric chamber*” – 2.590.000). Jest to zauważalne również w Polsce (Google/05.2023, liczba rekordów na hasło: „terapia tlenowa” – 83.700, na „leczenie tlenem” – 82.400, na „komora hiperbaryczna” – 65.000). Zachęceniu reklamą pacjenci korzystają z HBOT w leczeniu schorzeń, w których skuteczność tej metody nie została dostatecznie potwierdzona w badaniach naukowych, nie była nigdy badana lub wręcz jest niezaleca-

na. Osobną kwestią jest też brak regulacji dotyczących przeszkolenia personelu zajmującego się HBOT [2], warunki wykonywania HBOT i możliwości techniczne wykorzystywanego sprzętu (często niedostateczne, nieopowalające na uzyskanie terapeutycznej prężności tlenu).

Zarys historyczny badań nad hiperbarią

Sprężone powietrze zostało użyte po raz pierwszy w lecnictwie w 1662 r. przez brytyjskiego lekarza Nathaniela Henshawa [3], który w 1664 r. wydał traktat opisujący „*domicilium* lub inaczej komory tlenowe”, w których powietrze o ciśnieniu atmosferycznym mogło być skondensowane lub rozrzedzone w celu leczenia chorób i poprawy stanu zdrowia [4]. Ponad 100 lat później (w 1775 r.) John Priestly odkrył tlen. Wczesne doniesienia o szkodliwości skoncentrowanego O₂ opóźniły jednak rozwój badań nad hiperbarią aż do XIX w. [3] W 1877 r. Fontaine zbudował pierwszą mobilną salę hiperbaryczną [5]. Od tego czasu prace nad różnymi komorami hiperbarycznymi były rozwijane z równoczesnym badaniem ich skutków terapeutycznych. W efekcie tych prac: wybudowano hotel hiperbaryczny w Cleveland w 1928 r. (mogący pomieścić ok. 70 gości), zastosowa-

no HBOT w leczeniu choroby dekompresyjnej u nurków amerykańskiej Marynarki Wojennej podczas II wojny światowej oraz opublikowano w 1959 r. wyniki głośnego badania Boerema na świniach w pracy pod tytułem „Life without blood” (tematem było utrzymanie zwierząt przy życiu za pomocą HBOT pomimo poziomu hemoglobiny uniemożliwiającego przeżycie w warunkach normalnych) [4-6]. Od czasu pierwszego skutecznego leczenia choroby dekompresyjnej w 1937 r. [3] HBOT jest stosowana i badana w coraz to nowszych dziedzinach lecznictwa.

Komora hiperbaryczna- zasada działania

Komory hiperbaryczne wykorzystywane w HBOT dzielą się na jednostki jednomiejscowe oraz wielomiejscowe. Niezależnie od ich typu procedura terapii przebiega w ten sam sposób. Pacjent oddycha w niej 100-proc. O₂ pod ciśnieniem 1,5-3 razy wyższym niż panujące nad poziomem morza (1,5-3 atm) [7]. W jednostkach jednomiejscowych pacjent oddycha O₂ bezpośrednio wypełniając komorę. W jednostkach wielomiejscowych O₂ podawany jest bezpośrednio przez specjalną maskę lub nakrycie głowy [8]. Istnieją także komory jednomiejscowe wykorzystujące zakres ciśnienia od 1,2 do 1,3 atm. Są to zwykle urządzenia składane, przenośne, zbudowane z tworzyw sztucznych [3].

Zasada metody koncentruje się na zwiększeniu dostarczenia O₂ do tkanek. W efekcie dochodzi do poprawy w zakresie gojenia się stanów zapalnych, zaburzeń krążenia i innych dolegliwości. Na dostarczenie O₂ do tkanek ma wpływ wiele czynników, w tym zdolność krwi tętniczej do jego transportu i perfuzja tkanek [7].

Aspekt fizyczny nie pozostaje bez znaczenia. Na dostarczenie O₂ wpływa jego stężenie w roztworze, a także wydajność procesu dyfuzji. Wpływ ciśnienia gazu na jego stężenie w roztworze (surowicy/tkance) opisuje prawo Henry’ego. Według niego stężenie gazu rozpuszczonego (C_{gazu}) jest równe ciśnieniu (P) pomnożonemu przez współczynnik rozpuszczalności (S) danego gazu (mierzonego w tym przypadku w temperaturze normalnej ciała ludzkiego) [3].

$$C_{gazu} = PS$$

Współczynniki rozpuszczalności trzech głównych gazów stanowiących mieszaninę powietrza atmosferycznego, mierzone w temperaturze ludzkiego ciała przedstawiają się następująco [9]:

Tlen	0,024
Dwutlenek węgla	0,57
Azot	0,012

Prawo Ficka opisuje szybkość procesu przepływu gazu przez tkankę/płyn. Zgodnie z nim objętość gazu przechodząca przez błonę (V_{gazu}) jest równa ilorazowi powierzchni (A) i grubości (T) błony pomnożonemu przez iloczyn stałej dyfuzji (D) i różnicy ciśnień po obu stronach błony ($P_1 - P_2$) [17, 24].

$$V_{gazu} = \frac{A}{T} D (P_1 - P_2)$$

W związku z niemal niemierzalnymi wartościami grubości i powierzchni błony wzór ten upraszcza się do postaci:

$$V_{gazu} = D (P_1 - P_2)$$

Zaś stała dyfuzji przyjmuje wartość ilorazu współczynnika rozpuszczalności (S) i pierwiastka kwadratowego z masy molowej gazu (\sqrt{MW}) [3].

$$V_{gazu} = \frac{S}{\sqrt{MW}} (P_1 - P_2)$$

Masa molowa dwutlenku węgla (CO₂) wynosi 44 g/mol, a tlenu (O₂) 32 g/mol. Różnica ta nie rekompensuje niemal 24-krotnie większego współczynnika rozpuszczalności CO₂. Zatem w takich samych warunkach to O₂ będzie gorzej docierał do tkanek niż CO₂ i to zarówno ze względu na niższe stężenie gazu rozpuszczonego (prawo Henry’ego), jak i mniej wydajny proces dyfuzji (prawo Ficka).

Komora hiperbaryczna generuje wysokie ciśnienie 100% O₂, powodując zwiększanie się gradientu ciśnień [7]. Przyspiesza to proces wysycania płynów tlenem oraz dyfuzję tego gazu. W następstwie dochodzi do skumulowanego efektu dostarczania O₂ do tkanek [10-11].

Potrzeba sprawniejszego dostarczania O₂ do tkanek jest podyktowana jego niedoborem w stanach patologicznych (np. urazy, trudno gojące się rany czy zatory gazowe). Wyższa podaż O₂ do komórek to wydajniejsze procesy powstawania nośników energii – adenozyntriofosforanów (ATP) syntezowanych w mitochondriach [3, 7].

Ponadto wiele procesów zapalnych, reumatycznych czy autoimmunologicznych może powodować zaburzenia transportu O₂ w organizmie. W związku z tym maksymalna jego koncentracja, w podwyższonym ciśnieniu, zapewnia poprawę danych procesów fizjologicznych [11].

Zalecenia dotyczące zastosowania HBOT

Owoce X Europejskiej Konferencji Konsensusu w sprawie Medycyny Hiperbarycznej są rekomendacje dotyczące akceptowanych i nieakceptowanych wskazań klinicznych i praktyki stosowania HBOT ([12], z późniejszymi zmianami [13]) – Tabela.

Przeciwwskazania i środki ostrożności do stosowania HBOT

Zwiększone ciśnienie parcjale O₂ we krwi (hiperoksemia) i tkankach (hiperoksja) jest korzystne z uwagi na leczenie wielu chorób, jednakże należy pamiętać, że nadmiar reaktywnych form O₂ i/lub związane z tym niedobory aktywności antyoksydacyjnej mają działanie cytotoksyczne i mogą przyczynić się do powikłań HBOT. Problem jest o tyle skomplikowany, że w przypadku HBOT nie można precyzyjnie ustalić, jakie finalnie ciśnienie O₂ zostanie uzyskane w tkankach [14].

Wśród powikłań HBOT wymieniane są: zaćma, zwyrodnienie płamki żółtej i stożek rogówki (stres oksydacyjny nasila apoptozę komórek nabłonka barwnikowego siatkówki [15]) oraz retinopatia wcześniacza (w przypadku kobiet w ciąży korzystających HBOT [14]); a ponadto uraz ciśnieniowy (barotrauma), który powstaje w odpo-

Tabela. Rekomendacje dotyczące zaleceń stosowania HBOT [12-13].

Zalecenia do stosowania HBOT	Zdecydowanie zalecane* (rekomendacje silne)	<ul style="list-style-type: none"> • zatrucie CO, • otwarte złamania z urazem zmiążdżeniowym, • zapobieganie popromiennej martwicy kości (<i>osteoradionecrosis</i>, ORN) po ekstrakcji zęba, • ORN (żuchwa), • popromienna martwica tkanek miękkich (zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie odbytnicy), • choroba dekompresyjna, • zator gazowy, • infekcje bakteryjne (beztlenowe lub mieszane), • nagła głuchota idiopatyczna
	Zalecane (rekomendacje słabe)	<ul style="list-style-type: none"> • stopa cukrzycowa, • martwica głowy kości udowej, • uszkodzenia przeszczepów skóry i płatów skórno-mięśniowych, • niedrożność tętnicy środkowej siatkówki (CRAO), • uraz zmiążdżeniowy (bez złamania), • ORN (kości inne niż żuchwa), • popromienne uszkodzenia tkanek miękkich (inne niż zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie odbytnicy), • chirurgia i implantacja w obszarze radioterapii (profilaktyka), • owrzodzenia tętnicze (niedokrwiennie), • odporne przewlekłe zapalenie kości i szpiku, • oparzenia II stopnia (ponad 20% powierzchni ciała), • odma śródścienna jelit (pneumatoza), • neuroblastoma (stadium IV)
	Opcjonalne (rekomendacje neutralne)	<ul style="list-style-type: none"> • urazy mózgu (ostre i przewlekłe TBI, przewlekły udar, • encefalopatia po niedotlenieniu) – ścisła selekcja pacjentów, • popromienne uszkodzenie krtani, • popromienne uszkodzenie centralnego układu nerwowego (ang. <i>central nervous system</i> CNS), • replantacja kończyny, • niegojące się rany wtórne (wybrane), • anemia sierpowatokrwinkowa, • sródmiąższowe zapalenie pęcherza
Brak zaleceń do stosowania HBOT		<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie śródpiersia po sternotomii, • złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego, • ostry zawał mięśnia sercowego, • barwnikowe zwyrodnienie siatkówki, • porażenie typu Bella
Zalecenia do niestosowania HBOT		<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia ze spektrum autyzmu, • niewydolność łożyska, • stwardnienie rozsiane, • mózgowo porażenie dziecięce, • szumy uszne, • udar (faza ostra)

* Zalecenia do stosowania HBOT: zdecydowanie zalecane („zaleca się wykorzystanie...”); zalecane („sugeruje się wykorzystanie...”); opcjonalne („wykorzystanie jest rozsądne”).

wiedzi na niemożność wyrównania ciśnienia pomiędzy przestrzenią zewnętrzną (tu komorą hiperbaryczną), a częścią ciała pacjenta zawierającą gaz (nawet śladową ilość) – najczęściej dotyczy on ucha, ale też zębów (uprzednio leczonych), zatok przynosowych i płuc [16]. Do innych niebezpiecznych powikłań HBOT należy ostre zatrucie tlenem typu CNS, zwane efektem Paula Berta, pojawiające się podczas oddychania O₂ pod ciśnieniem przewyższającym 1 atm, który to wywiera toksyczny wpływ na CNS, co przejawia się niemal natychmiast pod postacią drgawek (przemijających) oraz negatywnych wzorców zachowań i zaburzeń poznawczych (nie ustalono, czy mają one charakter trwałe, czy przejściowy [17], choć na modelach mysich zauważono nasiloną apoptozę komórek hipokampa pod wpływem działania O₂ – ale o ciśnieniu 6 atm [18]). Wśród głównych przeciwwskazań do podjęcia HBOT wymienia się: klaustrofobię, nad-

ciśnienie tętnicze, zatorowość płucną, epizody hipoglikemii, drgawki i obecność rozrusznika serca [19].

Szacuje się, że odsetek powikłań rośnie wraz z liczbą zabiegów HBOT i wynosi 8% dla 11-29 zabiegów oraz 17% powyżej 30 zabiegów. Większość doniesień przytoczonych w tym opracowaniu rekomendowała poddanie pacjenta 20-40 zabiegom HBOT [20], co tym bardziej zmusza do zastanowienia się nad doraźnym i nie w pełni uzasadnionym stosowaniem tej metody (por. Tabela).

Piśmiennictwo

1. Ubysz D, Giermaziak W, Ostrowska A. Hiperbaria tlenowa w leczeniu COVID-19: skuteczność i bezpieczeństwo. *Pol Hyperb Res*, 2021; 2 (75)
2. Siermontowski P, Skrzyński S. Wymagania formalne

- i fachowe stawiane personelowi medycznemu, paramedycznemu i technicznemu ośrodków hiperbarycznych. Cz. 2. *Pol Hyperb Res*, 2020; 1 (70). DOI 10.2478/phr-2020-0001
3. Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2010 Jun; 20 (3): 284-8. doi: 10.1111/j.1476-4431.2010.00535.x
 4. Featherstone PJ, Ball CM. The therapeutic use of air under hyperbaric pressure. *Anaesth Intensive Care*, 2021 May; 49 (3): 159-161. doi: 10.1177/0310057X211011298
 5. Jones MW, Brett K, Han N, Wyatt HA. Hyperbaric Physics, 2022 Sep 26; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023
 6. Krishnamurti C. Historical aspects of hyperbaric physiology and medicine. *Respiratory Physiology*, 2019; 1-18 (6)
 7. Sen S, Sen S. Therapeutic effects of hyperbaric oxygen: integrated review. *Med Gas Res*, 2021 Jan-Mar; 11 (1): 30-33. doi: 10.4103/2045-9912.310057
 8. Shah J. Hyperbaric oxygen therapy. *J Am Col Certif Wound Spec*, 2010 Apr 24; 2 (1): 9-13. doi: 10.1016/j.jcws.2010.04.001
 9. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011; 486
 10. Modi P, Cascella M. Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide, 2023 Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 Jan
 11. Jones MW, Cooper JS. Hyperbaric therapy for wound healing. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2022
 12. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*, 2017 Mar; 47 (1): 24-32. doi: 10.28920/dhm47.1.24-32
 13. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Correction to Mathieu D, Marroni A, Kot J: Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*, 2017 Mar; 47 (1): 24-32. *Diving Hyperb Med*, 2017 Jun; 47 (2): 131-132. doi: 10.28920/dhm47.2.131-132. Erratum for: *Diving Hyperb Med.*, 2017 Mar; 47 (1): 24-32
 14. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C [i wsp]. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina (Kaunas)*, 2021 Aug 24; 57 (9): 864. doi: 10.3390/medicina57090864
 15. McMonnies ChW. Hyperbaric oxygen therapy and the possibility of ocular complications or contraindications. *Clin Exp Optom*, 2015 Mar; 98 (2): 122-125. doi: 10.1111/cxo.12203
 16. Heyboer M, Sharma D, Santiago W [i wsp.]. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv. Wound Care*, 2017; 6: 210-224. doi: 10.1089/wound.2016.0718
 17. Domachevsky L, Rachmany L, Barak Y [i wsp.]. Hyperbaric Oxygen-Induced Seizures Cause a Transient Decrement in Cognitive Function. *Neuroscience*, 2013; 247: 328-334. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.052
 18. Domachevsky L, Pick ChG, Arieli Y. [i wsp.]: Do hyperbaric oxygen-induced seizures cause brain damage? *Epilepsy Res*, 2012 Jun; 100 (1-2): 37-41. doi: 10.1016/j.eplesyres.2012.01.004
 19. Chilimoniuk Z, Borkowska A, Dobosz M, Chałupnik A, Sobstyl A. Przegląd dostępnych terapii w leczeniu zespołu stopy cukrzycowej. *Postępy w diagnostyce medycznej (English title: Improvements in medical diagnostics)*, 79. (19)
 20. Ambiru S, Furuyama N, Aono M. [i wsp.]. Analysis of risk factors associated with complications of hyperbaric oxygen therapy. *J Crit Care*, 2008; 23: 295-300. doi: 10.1016/j.jcrrc.2007.08.002. (20)



REPURPOSING OF MULTIPLE SCLEROSIS (MS) AND GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD) THERAPEUTICS TO INHIBIT CHRONIC REJECTION OF TRANSPLANTED ORGANS



Malgorzata Kloc^{1,2}, Ahmed Uosef^{1,2}, Marta Halasa^{1,2}

1. *Transplant Immunology, Houston Methodist Research Institute, Houston, Texas, United States*
2. *The Houston Methodist Hospital, Department of Surgery, Houston, Texas, United States*

Abstract: Chronic rejection of transplanted organs is an incurable event in transplantation. Macrophages infiltrating allograft induce vessel occlusion and tissue fibrosis, which over the months-years post-transplantation cause organ failure. Patients require re-transplantation, which is extremely problematic because of the permanent lack of organ donors. Our studies showed that chronic rejection depends on the function of macrophages and the RhoA/ROCK pathway. Genetic (RhoA knockout) or pharmacologic (ROCK inhibitors) interference with the RhoA pathway inhibits macrophage functions and prevents chronic rejection in the rodent transplantation model. Most commercially available RhoA pathway inhibitors are not approved for clinical use. However, we found two compounds: fingolimod (Gilenya, FTY720) and belumosudil (Rezurock), which are clinically approved for relapsing multiple sclerosis (MS) and chronic graft versus host disease (cGVHD), respectively, which also inhibit the RhoA pathway. We tested these two drugs in the rodent transplantation model, and both inhibited chronic rejection. Thus, we proposed to repurpose these drugs for organ transplantation. A clinical trial on the effect of fingolimod in kidney transplant patients is ongoing, and the belumosudil trial is pending.

Keywords: organ transplantation, macrophage, fingolimod, belumosudil, RhoA pathway.

DOI 10.53301/lw/171015

Received: 2023.08.07

Accepted: 2023.08.14

Corresponding author:

Malgorzata Kloc

Transplant Immunology, Houston Methodist Research Institute, Betner Avenue, 77030, Houston, United States
e-mail: mkloc@houstonmethodist.org

Introduction

Despite enormous progress in medicine, the obesity, lengthening of the human lifespan, side effects of over-medication, and environmental factors increase the number of terminally ill patients. For many of them, the only chance for survival is organ transplantation. According to the 2021 statistics, there were over 144,000 transplantations performed worldwide [1]. Unfortunately, lifesaving organ transplantation is limited by the lack of organ donors. Currently, in the USA only, over 100,000 people are on the transplant waiting list, and every 10 minutes, a new patient is added to the list. Because of this huge demand, there is an urgent need to find new therapies that would improve transplanted organ health and longevity. All transplanted organs, if they do not derive from genetically identical donors, such as identical twins, undergo a process of immune rejection. There are two main phases of organ rejection: acute and chronic rejection [2]. While acute rejection occurs a few days after transplantation, chronic rejection develops much later, usually months or years post-transplantation. Ten years after transplantation approximately 70% of all organs fail because of chronic rejection. Nowadays, acute rejection, which is T- and B cell-dependent, can be successfully managed by a variety of available immunosuppressive drugs [3]. Unfortunately, there is no cure for chronic rejection, which mainly depends on the activity of macrophages

[4]. In this essay, we describe our research in the chronic rejection field and our most recent efforts in repurposing the existing clinically approved therapies from other diseases to clinical transplantation.

Chronic rejection of transplanted organs is driven by macrophages

Chronically rejected organs display two main signs of chronic rejection: vessel occlusion and fibrosis. Occlusion of the blood vessel lumen cuts off the blood flow to the transplant, and tissue fibrosis destroys organ architecture resulting in organ failure. Our laboratory has studied chronic rejection of transplanted organs for over a decade. We use a rodent (rat and mouse) cardiac transplantation model and the *in vitro* cultures of isolated mouse monocyte/macrophages and mouse macrophage cell line RAW 264.7. In a rodent transplantation model, the transplanted heart from a genetically different donor is placed in the abdominal cavity of the recipient and anastomosed to its circulatory system via the infrarenal aorta and *vena cava*. Subsequently, the development of chronic rejection is monitored within 100 days post-transplantation. Using such transplantation models, we showed that the allograft is infiltrated by the recipient macrophages and that the application of RhoA pathway inhibitors (in conjunction with the inhibitors of acute rejection: the low dose cyclosporin or mTOR inhibitor

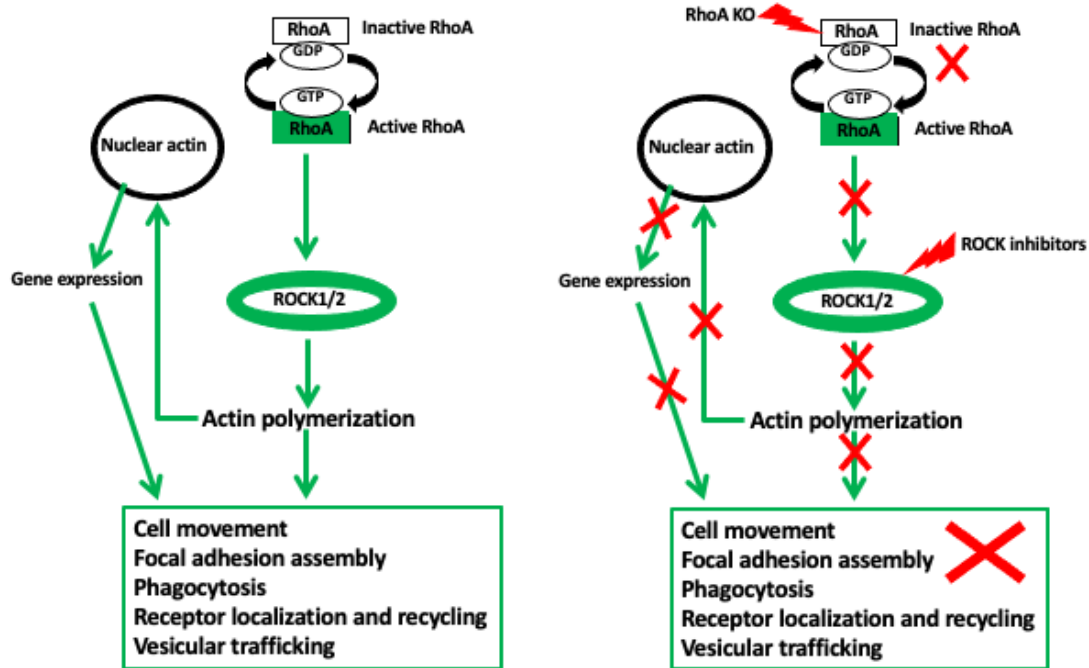
(everolimus) in rats and CTLA4-Ig in mice) within the first week after transplantation inhibits macrophage infiltration and reduces or prevents subsequent chronic rejection [5-7]. The RhoA is a small GTPase that, through its downstream effector ROCK1/2 kinases, regulates actin polymerization, actin cytoskeleton, and all actin-dependent cell functions, such as cell shape, motility, receptor expression and recycling, phagocytosis, vesicular trafficking, and organelle positioning and integrity. It also controls the expression of pro- and anti-inflammatory genes in macrophages by affecting the nuclear actin (which regulates chromatin structure) and the nuclear influx of unpolymerized G actin (Fig. 1).

Mechanism of macrophage entry into the graft

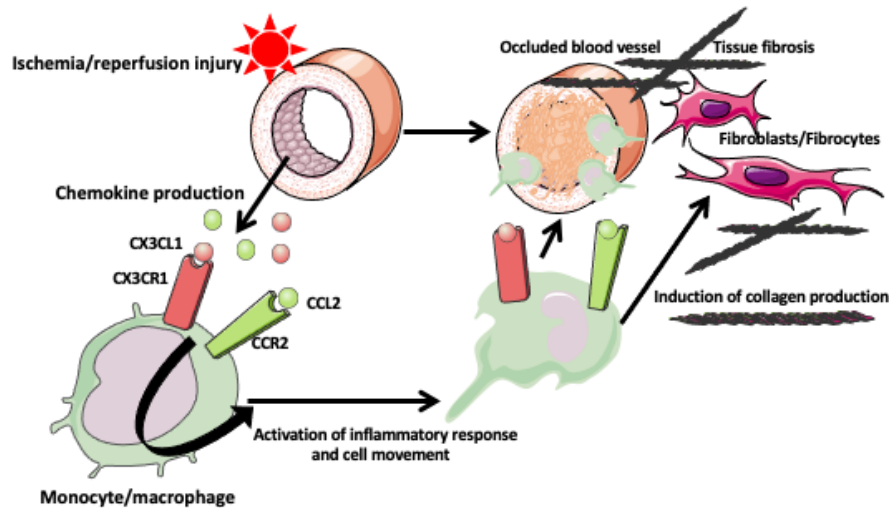
From the moment the organ is procured from the donor and connected to the recipient circulation, it undergoes ischemia/reperfusion injury that causes cell death and the production of inflammatory factors. The injured endothelium of the graft blood vessels produces chemokines such as fractalkine (CX3CL1) and monocyte chemoattractant protein (CCL2), which are the ligands for their respective receptors: CX3CR1 and CCR2 expressed at the surface of monocytes and macrophages [8]. The binding of these chemokines to their receptors activates monocyte/macrophage movement into the graft and their aggregation around the injured blood vessels. While both pathways operate in targeted macrophage migration, the CX3CL1/CX3CR1 pathway dominates in chronic rejection scenario [9, 10]. While in the graft, macrophages induce the over-proliferation of muscle cells in the artery walls, causing, over time, a decrease

and, eventually, total occlusion of the arteries' lumen. Additionally, activated macrophages induce the fibrotic pathways that produce collagen within the graft tissues (Fig. 2, Fig. 3). We showed that in the rodent model system, the application of RhoA/ ROCK inhibitor Y27632 (in conjunction with the T cell inhibitors to prevent acute rejection) to the graft recipient within the first week after transplantation inhibited monocyte/macrophage movement to the graft [5-7]. To confirm the involvement of RhoA in macrophage movement, we created the knockout (KO) mouse with the RhoA gene deleted in the macrophages, and we used these KO mice as the graft recipients [11]. These studies showed that macrophage-specific deletion of RhoA inhibited macrophage infiltration, abrogated vessel occlusion and fibrosis, and inhibited chronic rejection of the graft [11]; (Fig.3). The question was why and how the pharmacologic (Y27632 inhibitor) or genetic (RhoA deletion) interference with the RhoA pathway prevents macrophage movement to the graft. Knowing that the RhoA pathway regulates actin, we studied the effects of RhoA interference on macrophage actin-dependent features and functions. We showed that macrophages treated *in vitro* with Y27632 inhibitor and RhoA-deleted macrophages from the KO mice were abnormally elongated, and their organelles, such as Golgi, mitochondria, and nuclei, were displaced from their proper locations within the cell. While the average length of mouse macrophages is ~ 50µm, the RhoA-inhibited macrophages were over 700µm length [11]. The macrophage movement forward depends on a cyclical attachment/detachment of the end of the tail to the substrate, which is facilitated by the cyclical formation/disassembly of focal adhesions in

Figure 1. RhoA/ROCK pathway and actin-dependent cell functions.



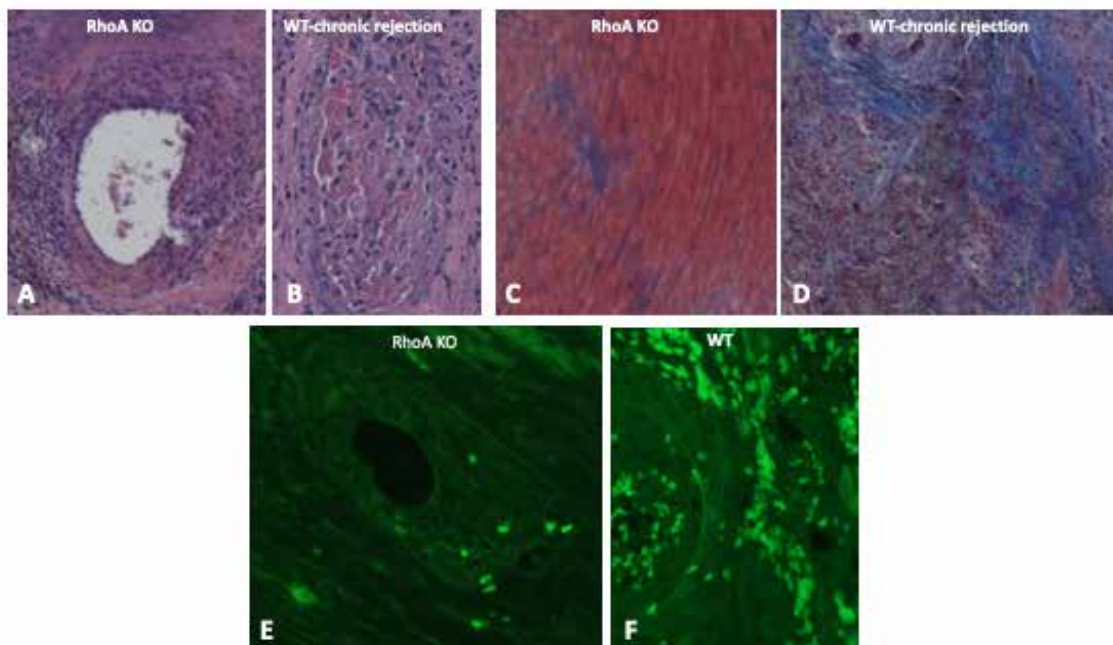
Exchange of GDP to GTP activates RhoA. Active RhoA, through its downstream effector ROCK kinase 1 and 2, activates actin polymerization and dynamics between globular (G) and filamentous (F) actin and thus regulates all actin-dependent cell functions, such as cell movement, focal adhesion assembly/disassembly, phagocytosis, vesicular trafficking, receptor localization at the cellular membrane, and receptor recycling. It also regulates influx of G actin to the nucleus, where actin regulates chromatin condensation and gene transcription. Interference with the RhoA pathway, either by RhoA knockout or pharmacologic inhibition of ROCK1/2 dysregulates actin polymerization and all actin-dependent cell functions.

Figure 2. Mechanism of macrophage movement to the allograft.

Procurement of an organ causes ischemia/reperfusion injury. After transplantation, the chemokines produced by the endothelium of injured blood vessels, such as CXCL1 and CCL, bind to their respective receptors CX3CR1 and CCR2 on monocytes and macrophages, which activates inflammatory response and initiate targeted movement toward the injured blood vessels. Macrophages aggregated around the arteries induce the over-proliferation of smooth muscle cells in the arterial wall causing vessel lumen occlusion. Additionally, activated macrophages induce fibroblasts/fibrocytes to produce collagen, causing tissue fibrosis.

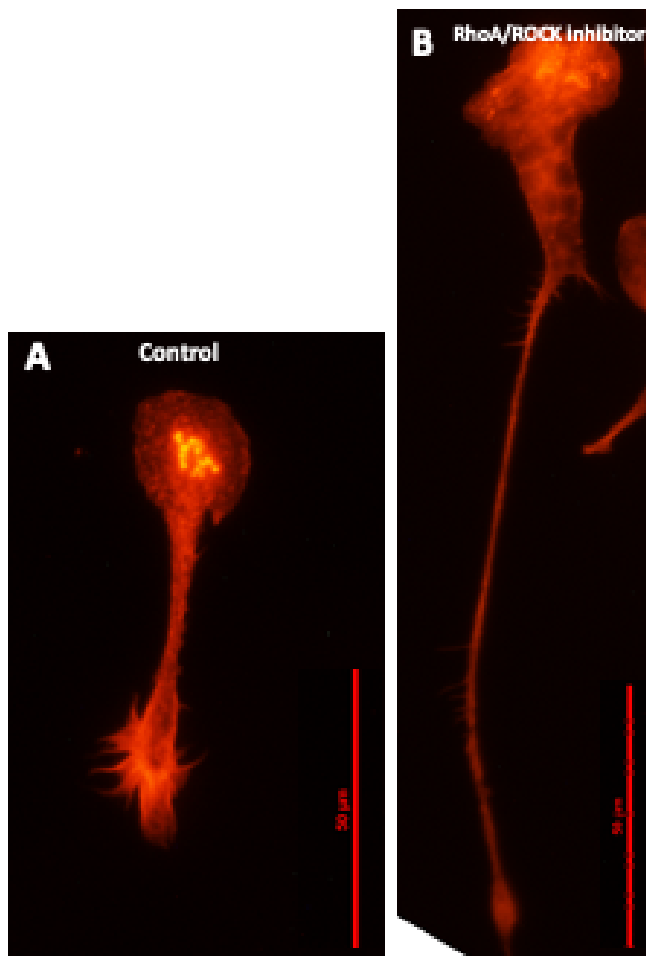
the tail. We showed that in the RhoA-inhibited macrophages, the focal adhesions do not disassemble, thus, the tail remains permanently attached to the substrate while the macrophage front is trying to move forward until physical overstretching causes the tail to break. Because such a futile movement forward with the attached tail mimics the movements of the feeding hummingbird, we called this macrophage phenotype “the

hummingbird phenotype” [11]; (Fig.4). We also showed that the expression and localization of the fractalkine receptors CX3CR1 (which direct macrophages to the blood vessels of the graft) were abnormal in the RhoA-deleted macrophages. We concluded that interference with the RhoA pathway affects actin-dependent targeted cell movement and prevents macrophage infiltration to the graft [11].

Figure 3. RhoA pathway interference inhibits macrophage infiltration and chronic rejection.

Microscope images of the cross-sections of control and chronically rejecting mouse hearts. A) Non-occluded blood vessel in the mouse heart transplanted to the recipient whose macrophages the RhoA deletion (RhoA KO). B) Occluded blood vessel in the heart transplanted to the wild-type recipients. C) Fragment of tissue with very little collagen (stained blue) in the heart transplanted to the RhoA KO recipient. D) heart transplanted to the wild-type recipient shows massive disposition of collagen. E) Heart transplanted to the RhoA KO recipient shows very low number of macrophages (immunostained green with F48 macrophage marker). F) Heart transplanted to the wild-type recipient shows massive infiltration of macrophages (green).

Figure 4. Hummingbird phenotype of RhoA-inhibited macrophages.



A) The macrophage from a control mouse is around 50 μ m long.
B) Incubation of macrophages with RhoA/ROCK inhibitor Y27632 causes extreme elongation, the so-called hummingbird phenotype.

Results of screening RhoA/ROCK inhibitors for the ability to prevent chronic rejection

To further confirm that, besides the Y27632, other ROCK inhibitors also abrogate chronic rejection, we tested several commercially available inhibitors in mouse cardiac transplantation model. We found that out of four tested RhoA/ROCK inhibitors, fasudil and azaindole, inhibited vessel occlusion, tissue fibrosis, decreased macrophage infiltration, and abrogated chronic rejection of mouse cardiac allografts. The remaining inhibitors, SAR-407899 and SLX-2119 (belumosudil), decreased tissue fibrosis, and, at least at the tested doses, were less effective in inhibiting vessel occlusion [5]. Although these studies confirmed that RhoA/ROCK inhibition abrogates chronic rejection in the mouse model, we do not know if this also will be true for human transplantation. Thus, the next step should be the clinical trials testing these inhibitors in transplantation patients. The Y27632 was tested in clinical trials without success due to severe side effects, yet it is approved in Japan for ocular diseases treatment. Other ROCK inhibitors available for the clinical use outside of the USA are: fasudil, approved in Japan and China

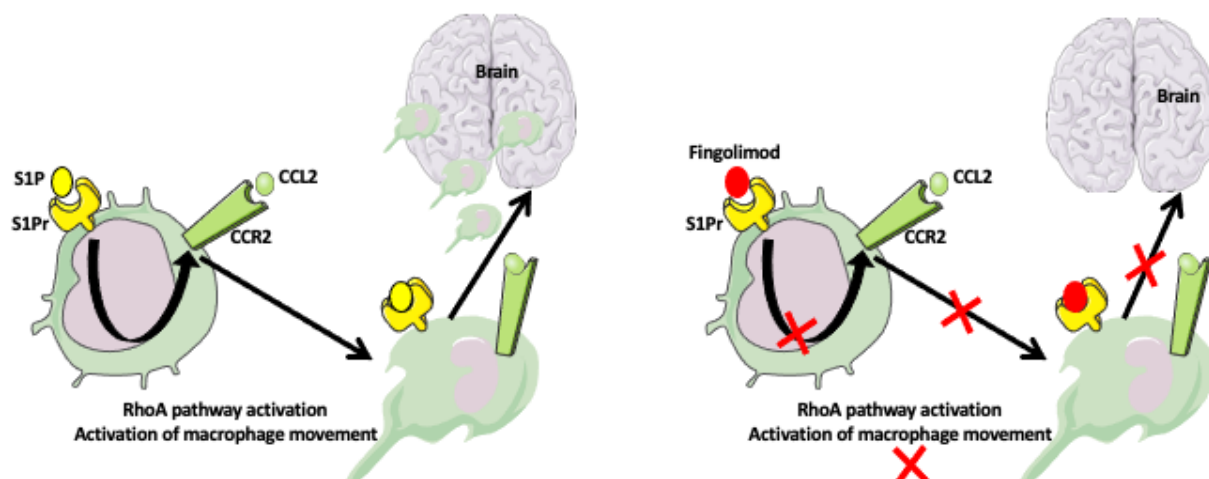
to treat cerebral vasospasm ischemic symptoms [12], and ripasudil, a derivative of fasudil, approved in Japan for the treatment of ocular hypertension and glaucoma [13, 14]. Fortunately, we found two RhoA/ROCK inhibitors clinically approved in the USA for treatments irrelevant to chronic rejection of transplanted organs, fingolimod and belumosudil.

Clinically approved therapies with fingolimod and belumosudil

Fingolimod (Gilenya, FTY720) is a derivative of fungal metabolite myriocin, which structure resembles sphingosine (15, 16). Fingolimod (Gilenya, FTY720) and its familial compound siponimod (Mayzent) are used for the treatment of multiple sclerosis (MS) [17, 18]. MS is a chronic and debilitating autoimmune disease of the central nervous system. It causes inflammation and damage to the myelinating cells - oligodendrocytes, myelin, and nerve fibers. MS affects over 2.5 million people worldwide, with the highest prevalence in North America and Europe. There are three main forms of MS: primary progressive MS (PPMS), characterized by a rapid progression, affects only 10–15% of MS patients, the relapsing-remitting MS (RRMS) consists of episodes of deterioration interrupted by periods of partial or complete recovery and affects ~85% of MS population, and the secondary progressive MS, (SPMS) characterized by a steady deterioration, which usually develops after two decades of RRMS [19]. In MS, the immune cells exit from the blood and lymphoid organs and enter the central nervous system (CNS), causing inflammation and damage. The movement of immune cells, including macrophages, to CNS depends on the sphingosine 1-phosphate (S1P) and CCL2/CCR2 pathway. S1P binding to its receptors expressed on the surface of immune cells activates chemokine CCL2 pathway signaling. The binding of CCL2 to its receptor CCR2 induces translocation of immune cells to CNS. Fingolimod binds to S1P receptors, inhibiting the activation of CCL2 signaling and preventing immune cell translocation (Fig.5). While fingolimod binds to four out of five S1P receptors, the S1P1, S1P3, S1P4, and S1P5, [20]. Siponimod is selective for S1P1 and S1P5 receptors, and this specificity decreases adverse effects of the drug [18]. Beside inhibiting S1P pathway, fingolimod also inhibits RhoA/ROCK pathway [21].

Belumosudil (Rezurock) is used for the treatment of the chronic graft versus host disease (cGVHD), (22). The cGVHD is a long-term (beyond 100 days) complication following allogeneic hematopoietic cell transplantation. The hallmark of chronic GVHD is inflammatory fibrosis of skin, joints, and internal organs (mostly the lungs). While acute form of the GVHD is caused by the T cells, B cells, the chronic GVHD mostly depend on macrophages. Activated macrophages infiltrate various organs and tissues and produce transforming growth factor- β (TGF- β), leading to fibroblast activation and overproduction of collagen [23-25]. Belumosudil, through inhibition of the RhoA/ROCK pathway, reduces cGVHD fibrosis by downregulating TGF- β signaling and inhibiting the expression of profibrotic genes and collagen production [26].

Figure 5. Fingolimod effect on macrophages.



In multiple sclerosis (MS), the binding of the S1P ligand to its S1P receptor activates CXCL1/CCL and RhoA pathways in macrophages and induces macrophage movement to the central nervous system. Fingolimod, because of its similarity to S1P, binds to the S1P receptor. Fingolimod – S1Pr binding prevents the activation of RhoA and CXCL1/CCL pathways, preventing macrophage movement to the central nervous system. Thus, fingolimod therapy is beneficial for MS patients.

Repurposing fingolimod and belumosudil therapies from MS and cGVBD to transplantation

Because fingolimod and belumosudil inhibit RhoA/ROCK pathway and affect macrophage migration and activation, we hypothesized that they might also inhibit chronic rejection of transplanted organs and, because they are clinically approved, they can be repurposed from MS and cGVHD applications to clinical transplantation. However, before starting relevant clinical trials, we wanted to be sure that these drugs could inhibit chronic rejection in animal models. Animal studies showed that fingolimod inhibited vessel occlusion and allografts' fibrosis, and belumosudil (the Rezurock) (at least at the tested dose) was especially effective in inhibiting fibrosis but less effective in preventing vessel occlusion [21, 27]. We also performed a global transcriptome analysis of mouse macrophages treated with fingolimod and belumosudil. This analysis showed that both drugs downregulated GTPase and actin pathway genes involved in cell migration and immune response, but they differentially affected the fibrotic pathway genes. Belumosudil specifically downregulated fibrotic pathway genes, pentraxin 3 (PTX3, which promotes fibrocyte differentiation), CCR2, and CCL2, while fingolimod specifically downregulated NOTCH1, which is a known target of many antifibrotic therapies [28, 29]. All these studies strongly suggested that fingolimod and belumosudil should be tested in clinical trials in transplanted, and possibly, also COVID-19 patients [30]. Currently, in the Methodist Hospital in Houston, Texas, USA, we have ongoing fingolimod clinical trials in kidney transplant recipients, and the belumosudil clinical trials are pending. The next step would be to test the effect of fingolimod with belumosudil combination on macrophage infiltration, fibrosis, vessel occlusion, and inhibition of chronic rejection in animal models and, ultimately, in clinical trials.

References

- <https://www.statista.com/statistics/398645/global-estimation-of-organ-transplantations/#:~:text=The%20kidney%20is%20the%20most,around%20144%2C302%20organ%20transplants%20worldwide>
- Vasco M, Benincasa G, Fiorito C, Faenza M, De Rosa P, Maiello C, Santangelo M, Vennarecci G, Napoli C. Clinical epigenetics and acute/chronic rejection in solid organ transplantation: An update. *Transplant Rev (Orlando)*, 2021 Apr; 35 (2): 100609. doi:10.1016/j.trre.2021.100609
- Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front Immunol*, 2021 May 20; 12: 661643. doi: 10.3389/fimmu.2021.661643
- Adams DH, Russell ME, Hancock WW, Sayegh MH, Wyner LR, Karnovsky MJ. Chronic rejection in experimental cardiac transplantation: studies in the Lewis-F344 model. *Immunol Rev*, 1993 Aug; 134: 5-19. doi: 10.1111/j.1600-065x.1993.tb00637.x
- Chen W, Chen S, Chen W, Li XC, Ghobrial RM, Kloc M. Screening RhoA/ROCK inhibitors for the ability to prevent chronic rejection of mouse cardiac allografts. *Transpl Immunol*, 2018 Oct; 50: 15-25. doi: 10.1016/j.trim.2018.06.002
- Kloc M, Uosef A, Villagran M, Zdanowski R, Kubiak JZ, Wosik J, Ghobrial RM. RhoA- and Actin-Dependent Functions of Macrophages from the Rodent Cardiac Transplantation Model Perspective -Timing Is the Essence. *Biology (Basel)*, 2021 Jan 20; 10 (2):70. doi: 10.3390/biology10020070
- Zhang L, You J, Sidhu J, Tejpal N, Ganachari M, Skelton TS, Kloc M, Li XC, Ghobrial RM. Abrogation of chronic rejection in rat model system involves modulation of the mTORC1 and mTORC2 pathways. *Transplantation*, 2013 Nov 15; 96 (9): 782-90. doi:10.1097/TP.0b013e3182a2034f
- Jones BA, Beamer M, Ahmed S. Fractalkine/CX3CL1: a potential new target for inflammatory diseases. *Mol Interv*, 2010 Oct; 10 (5): 263-70. doi: 10.1124/mi.10.5.3

9. Cormican S, Griffin MD. Fractalkine (CX3CL1) and Its Receptor CX3CR1: A Promising Therapeutic Target in Chronic Kidney Disease? *Front Immunol*, 2021 Jun 7; 12: 664202. doi: 10.3389/fimmu.2021.664202
10. Li C, Zhong X, Xia W, He J, Gan H, Zhao H, Xia Y. The CX3CL1/CX3CR1 axis is upregulated in chronic kidney disease and contributes to angiotensin II-induced migration of vascular smooth muscle cells. *Microvasc Res*, 2020 Nov; 132: 104037. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104037
11. Liu Y, Chen W, Wu C, Minze LJ, Kubiak JZ, Li XC, Kloc M, Ghobrial RM. Macrophage/monocyte-specific deletion of Ras homolog gene family member A (RhoA) downregulates fractalkine receptor and inhibits chronic rejection of mouse cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant*, 2017 Mar; 36 (3): 340-354. doi:10.1016/j.healun.2016.08.011
12. Feng Y, LoGrasso PV, Defert O, Li R. Rho Kinase (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential. *J Med Chem*, 2016 Mar 24; 59 (6): 2269-300. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00683
13. Garnock-Jones KP. Ripasudil: first global approval. *Drugs*, 2014 Dec; 74 (18): 2211-5. doi: 10.1007/s40265-014-0333-2
14. Barcelo J, Samain R, Sanz-Moreno V. Preclinical to clinical utility of ROCK inhibitors in cancer. *Trends Cancer*, 2023 Mar; 9 (3): 250-263. doi: 10.1016/j.trecan.2022.12.001
15. Gholamnezhadjafari R, Falak R, Tajik N, Aflatoonian R, Ali Keshkar A, Rezaei A. Effect of FTY720 (fingolimod) on graft survival in renal transplant recipients: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 2016 Apr 28; 6 (4): e010114. doi:10.1136/bmjopen-2015-010114
16. Momchilova A, Pankov R, Alexandrov A, Markovska T, Pankov S, Krastev P, Staneva G, Vassileva E, Krastev N, Pinkas A. Sphingolipid Catabolism and Glycerophospholipid Levels Are Altered in Erythrocytes and Plasma from Multiple Sclerosis Patients. *Int J Mol Sci*, 2022 Jul 8; 23 (14): 7592. doi: 10.3390/ijms23147592
17. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, Ritter S, Schlosshauer R, von Rosenstiel P, Zhang-Auberson L, Francis G. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*, 2015 Apr 14; 84 (15): 1582-91. doi: 10.1212/WNL.0000000000001462
18. Kipp M. Does Siponimod Exert Direct Effects in the Central Nervous System? *Cells*, 2020 Jul 24; 9 (8): 1771. doi: 10.3390/cells9081771
19. McKay KA, Kwan V, Duggan T, Tremlett H. Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Biomed Res Int*, 2015; 817238. doi: 10.1155/2015/817238
20. Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci*, 2013 May 15; 328 (1-2): 9-18. doi: 10.1016/j.jns.2013.02.011
21. Chen W, Chen W, Chen S, Uosef A, Ghobrial RM, Kloc M. Fingolimod (FTY720) prevents chronic rejection of rodent cardiac allografts through inhibition of the RhoA pathway. *Transpl Immunol*, 2021 Apr; 65: 101347. doi: 10.1016/j.trim.2020.101347.
22. Malard F, Mohty M. Updates in chronic graft-versus-host disease management. *Am J Hematol*, 2023 Jul 22. doi: 10.1002/ajh.27040
23. Socié G. Treating chronic GVHD-induced fibrosis? *Blood*, 2018 Mar 29; 131 (13): 13961397. doi: 10.1182/blood-2018-02-830505
24. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 2014 Jul 17; 124 (3): 374-84. doi: 10.1182/blood-2014-01-514752
25. Du J, Paz K, Flynn R, Vulic A, Robinson TM, Lineburg KE, Alexander KA, Meng J, Roy S, Panoskaltis-Mortari A, Loschi M, Hill GR, Serody JS, Maillard I, Miklos D, Koreth J, Cutler CS, Antin JH, Ritz J, MacDonald KP, Schacker TW, Luznik L, Blazar BR. Pirfenidone ameliorates murine chronic GVHD through inhibition of macrophage infiltration and TGF- β production. *Blood*, 2017 May 4; 129 (18): 2570-2580. doi:10.1182/blood-2017-01-758854
26. Zanin-Zhorov A, Blazar BR. ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease. *Clin Immunol*, 2021 Sep; 230: 108823. doi: 10.1016/j.clim.2021.108823
27. Chen W, Ghobrial RM, Li XC, Kloc M. Inhibition of RhoA and mTORC2/Rictor by Fingolimod (FTY720) induces p21-activated kinase 1, PAK-1 and amplifies podosomes in mouse peritoneal macrophages. *Immunobiology*, 2018 Nov; 223 (11): 634-647. doi:10.1016/j.imbio.2018.07.009
28. Subuddhi A, Uosef A, Zou D, Ubelaker HV, Ghobrial RM, Kloc M. Comparative transcriptome profile of mouse macrophages treated with the RhoA/Rock pathway inhibitors Y27632, Fingolimod (Gilenya), and Rezurock (Belumosudil, SLx-2119). *Int Immunopharmacol*, 2023 May; 118: 110017. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110017
29. Hu B, Phan SH. Notch in fibrosis and as a target of anti-fibrotic therapy. *Pharmacol Res*, 2016 Jun; 108:57-64. doi: 10.1016/j.phrs.2016.04.010
30. Kloc M, Ghobrial RM. The multiple sclerosis (MS) drugs as a potential treatment of ARDS in COVID-19 patients. *Mult Scler Relat Disord*, 2020 Oct; 45: 102437. doi: 10.1016/j.msard.2020.102437



SARKOPENIA W PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK – ZAŁOŻENIA, CELE I METODYKA PROJEKTU BADAWCZEGO „ROLA mikroRNA JAKO BIOMARKERÓW SARKOPENII U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBY NEREK”



Sarcopenia in chronic kidney disease – the assumptions, aims and methodology of the research project “The role of microRNAs as biomarkers of sarcopenia in chronic kidney disease patients”

Katarzyna Romejko

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

Katarzyna Romejko –  ORCID 0000-0003-1447-2917

Streszczenie: Sarkopenia jest definiowana jako zespół charakteryzujący się postępującą i uogólnioną utratą masy oraz siły mięśniowej ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnych zdarzeń obejmujących ograniczoną aktywność fizyczną z nierezadką koniecznością korzystania z pomocy osób trzecich. Prowadzi także do upadków, pogorszenia jakości życia i zwiększenia śmiertelności. Sarkopenia jest jednym z powikłań występujących u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, znacząco pogarszającą rokowanie chorych. Przyczyny sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek są liczne i obejmują nasilony subkliniczny stan zapalny, zaburzenia hormonalne oraz metaboliczne. Wczesne rozpoznanie sarkopenii lub ryzyka rozwoju sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek umożliwiłoby szybsze wprowadzenie zmian stylu życia pacjentów oraz procesów terapeutycznych mających na celu zapobieganie utracie masy i siły mięśniowej, lub – w przypadku sarkopenii już rozpoznanej – spowolnienie jej przebiegu. Potrzebne są badania z udziałem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, które pozwoliłyby na dokładne poznanie mechanizmów sarkopenii w tej grupie chorych oraz nowych markerów sarkopenii. W pracy przedstawiono projekt pt. „Rola mikroRNA jako biomarkerów sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”, który został złożony do konkursu MINIATURA 7 organizowanego przez Narodowe Centrum Nauki i został rozpatrzony pozytywnie, uzyskując numer rejestracyjny 2023/07/X/NZ5/00637. Badanie będzie przeprowadzone w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego. W pracy zostały przedstawione cele i metodyka badania.

Abstract: Sarcopenia is defined as a state with progressive and generalized loss of muscle mass and strength, with an increased risk of adverse events such as impaired physical activity often requiring assistance. It also leads to falls, worsening the quality of life, and increased mortality. Sarcopenia is one of the complications occurring in patients with chronic kidney disease which significantly worsens their prognosis. The causes of sarcopenia in chronic kidney disease are numerous and include intensified subclinical inflammatory state, hormonal and metabolic disturbances. Early diagnosis of sarcopenia or risk of sarcopenia development in chronic kidney disease would allow for earlier implementation of lifestyle changes and therapeutic procedures aimed at preventing muscle mass and strength loss, or, in the case of already diagnosed sarcopenia, slowing its progression. Studies involving patients with chronic kidney disease are needed to enable a detailed understanding of the mechanisms of sarcopenia in this group of patients, as well as the identification of new markers of sarcopenia. The paper presents the project titled „The role of microRNAs as biomarkers of sarcopenia in chronic kidney disease patients” which has been submitted to the MINIATURA 7 competition organized by the National Science Centre and has been positively evaluated, obtaining the registration number 2023/07/X/NZ5/00637. The study will be conducted at the Department of Internal Diseases, Nephrology and Dialysis, Military Institute of Medicine – National Research Institute, Poland. The aims and methodology of the study have been presented.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, projekt, sarkopenia, mikroRNA.

Keywords chronic kidney disease, project, sarcopenia, microRNA.

DOI 10.53301/lw/174973

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.11.2023

Zaakceptowano do druku: 08.11.2023

Autor do korespondencji:

Katarzyna Romejko

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

e-mail: kromejko@wim.mil.pl

Sarkopenia w przewlekłej chorobie nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest obecnie jednym z głównych problemów zdrowotnych na świecie. Nieodwracalne uszkodzenie nerek występuje u prawie 13% populacji [1]. Upośledzenie czynności nerek prowadzi do zaburzeń wodno-elektrolitowych, metabolicznych, hormonalnych, kostnych, niedokrwistości, zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz licznych powikłań, w szczególności dotyczących układu sercowo-naczyniowego, jak również sarkopenii.

Mięśnie szkieletowe stanowią około 30-40% masy ciała. Główną funkcją mięśni szkieletowych jest utrzymywanie prawidłowej postawy i równowagi ciała, kontrolowanie ruchów i różnorodnych aktywności m.in. procesu jedzenia i mowy. Sarkopenia definiowana jest jako zmniejszenie masy mięśni szkieletowych lub nieprawidłowości budowy mięśni oraz obniżenie siły mięśniowej i pogorszenie funkcji mięśni szkieletowych. Termin „sarkopenia” został po raz pierwszy wprowadzony w 1988 r. przez Rosenberga do opisu utraty masy mięśni szkieletowych u osób starszych [2]. Obniżenie masy mięśniowej obserwuje się podczas procesu starzenia, w przebiegu chorób nerwowo-mięśniowych i przewlekłych procesów chorobowych [3]. Podobnie jak w populacji ogólnej, sarkopenia dotyczy również pacjentów z PChN. Częstość występowania sarkopenii w tej grupie chorych wynosi w zależności od różnych badań od 5,9% do 55% [4-6]. Kryteria diagnostyczne sarkopenii oparte są na wytycznych *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) 2018* [7]. Wytyczne te są wykorzystywane w wielu badaniach nad sarkopenią również u pacjentów z PChN. Brakuje jednak specyficznych kryteriów rozpoznania sarkopenii w grupie osób z PChN, które są szczególnie narażone na pogorszenie siły mięśniowej, utratę masy mięśniowej i zaburzenia architektury mięśni. Sarkopenia wiąże się z procesem wyniszczenia białkowo-energetycznego (*protein-energy wasting*, PEW), jaki również jest obserwowany w PChN. Obniżenie masy i siły mięśniowej prowadzi do zmniejszenia aktywności fizycznej, wysokiej podatności na urazy, zwiększenia liczby hospitalizacji i śmiertelności [4, 8]. Utrata masy mięśniowej jest również jedną z przyczyn zespołu kruchości, którego cechą charakterystyczną jest zwiększona podatność na liczne czynniki stresowe, jak choroby lub urazy. Zespół kruchości dotyczy głównie osób starszych, jednak jest również związany z upośledzeniem czynności nerek [9]. Przyczyny utraty masy mięśniowej u pacjentów z PChN są liczne. Obecność subklinicznego procesu zapalnego u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek prowadzi do nasilenia katabolizmu białek oraz hamuje procesy anaboliczne w tkance mięśniowej, co prowadzi do obniżenia masy mięśniowej [10]. Kwasica metaboliczna również odpowiada za intensyfikację procesów proteolitycznych [11]. Insulinooporność w znaczący sposób przyczynia się do rozwoju sarkopenii w grupie pacjentów z PChN, jak również wtórna nadczynność przytarczyc, która nasila wydatkowanie energii i bierze udział w rozwoju niedożywienia i utraty masy mięśniowej w tej grupie chorych [12]. Sarkopenia wiąże się także z niedoborem witaminy D [13]. Ponadto oporność na hormon wzrostu (*growth hormone*, GH) i zaburzenia osi GH/IGF-1 (*growth hormone/insulin-like growth factor-1*) występujące w niewydolności nerek mogą skutkować upośledzeniem syntezy

białek i w konsekwencji obniżeniem masy mięśniowej [14]. Nieprawidłowy profil adipocytokinowy, w szczególności wysokie stężenia leptyny oraz hypogonadyzm z obniżonym stężeniem osocznego testosteronu, również przyczyniają się do rozwoju sarkopenii u pacjentów z PChN [15].

Powikłania sercowo-naczyniowe występują już we wczesnych stadiach PChN oraz ulegają intensyfikacji wraz z progresją niewydolności nerek. Niewydolność serca, która jest jednym z powikłań sercowo-naczyniowych w PChN i dotyczy około 44% chorych hemodializowanych, jest również jednym z czynników ryzyka rozwoju sarkopenii [16]. Proces sarkopenii w PChN jest intensyfikowany przez liczne mechanizmy utraty masy mięśni szkieletowych, występujących również w niewydolności serca, takich jak: dysfunkcja śródbłonna, subkliniczny stan zapalny, zaburzenia hormonalne, podwyższone stężenie angiotensyny II oraz zwiększona synteza reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species*, ROS) [17]. Sarkopenia wiąże się także z innymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak: uszkodzenia naczyń, miażdżyca czy gorsza kontrola ciśnienia tętniczego krwi [18].

Badania ostatnich lat wskazują, że homeostaza mięśni szkieletowych jest regulowana przez czynniki transkrypcyjne, takie jak specyficzne dla mięśni mikroRNA (miRNA). MiRNA są jednoniciowymi, niekodującymi molekułami RNA złożonymi z 21-25 nukleotydów. MiRNA rozpoznają sekwencje komplementarne mRNA, wchodzi w interakcje z regionem 3' nieulegającym translacji (*3'untranslated regions*, 3'UTR) docelowego mRNA, co prowadzi do hamowania procesów translacyjnych lub degradacji mRNA na poziomie post-transkrypcyjnym [19]. Obecnie wiadomo, że miRNA odgrywają rolę regulatorów ekspresji genów. Każde miRNA może docelowo oddziaływać z różnymi mRNA, jak również każde mRNA może być regulowane przez liczne miRNA [20]. Ekspresja miRNA może ulegać zmianie w przebiegu wielu procesów patologicznych [21]. Wiele różnych miRNA ulega ekspresji w różnych tkankach i komórkach, ale niektóre są specyficzne dla określonych tkanek. miRNA odgrywają rolę w rozwoju i homeostazie mięśni szkieletowych, przyczyniają się również do utrzymania masy i prawidłowej funkcji mięśni. miRNA są zaangażowane w procesy takie jak: proliferacja mioblastów, miogeneza mięśniowa oraz różnicowanie komórek mięśniowych. MyomiRs to specyficzne dla tkanki mięśniowej miRNA. Grupa MyomiRs obejmuje miR-1, miR-133, miR-206, miR-208, miR-499 i miR-486 [22]. Większość myomiRs ulega ekspresji zarówno w mięśniach szkieletowych, jak i w komórkach mięśnia serca, z wyjątkiem miR-206, który jest specyficzny dla mięśni szkieletowych, oraz miR-208, który ulega ekspresji głównie w mięśniu sercowym [23]. Dotychczasowe badania wykazały, że miRNA odgrywają istotną rolę w rozwoju i homeostazie mięśni szkieletowych, co więcej, różne miRNA są zaangażowane w dysfunkcję mięśni oraz choroby mięśni, w tym sarkopenię [24, 25].

Klasyfikacja sarkopenii

Sarkopenię można podzielić na pierwotną i wtórną. Sarkopenia pierwotna jest związana z procesem starzenia, natomiast sarkopenia wtórna może, ale nie musi, występować u osób starszych, rozwija się natomiast w prze-

biegu licznych stanów chorobowych oraz u osób z niską aktywnością fizyczną. Wtórna sarkopenia występować może w przebiegu nowotworów złośliwych, chorób zapalnych lub zaburzeń hormonalnych, niewydolności narządowych, stosowania leków anorektycznych oraz zaburzeń odżywiania, takich jak zmniejszone spożycie pokarmów lub choroby układu pokarmowego [26]. Ponieważ wiele z tych zaburzeń występuje w PChN, bardzo prawdopodobne jest, że pacjenci z upośledzoną funkcją nerek rozwiną sarkopenię. Utrata masy mięśniowej w sarkopenii wtórnej jest szybsza i bardziej intensywna niż w pierwotnej formie choroby [27]. Sarkopenia może być również ostra lub przewlekła. Sarkopenia trwająca mniej niż 6 miesięcy uważana jest za ostrą i wynika ze współistniejącego procesu chorobowego lub urazu. Jeśli sarkopenia utrzymuje się przez więcej niż 6 miesięcy, można ją zdiagnozować jako stan przewlekły.

Diagnostyka sarkopenii

Sarkopenię rozpoznaje się, gdy jednocześnie występuje obniżona siła mięśniowa oraz niska masa mięśniowa i/lub upośledzona jakość mięśni. Europejskie wytyczne dotyczące definicji i diagnostyki sarkopenii z 2018 r. potwierdzają, że upośledzenie siły mięśniowej jest najbardziej niezawodnym narzędziem do oceny funkcji mięśni, dlatego w przypadku rozpoznania niskiej siły mięśniowej sarkopenia jest prawdopodobna. Sarkopenia jest natomiast potwierdzona, gdy łącznie z niską siłą mięśniową występuje obniżona masa mięśni szkieletowych i/lub upośledzona jakość mięśni szkieletowych. Sarkopenię można określić jako ciężką, gdy występuje również obniżona sprawność fizyczna [7].

Istnieją różne metody oceny siły oraz masy mięśni szkieletowych, jakości mięśni oraz sprawności fizycznej. Siłę mięśni szkieletowych można ocenić za pomocą pomiaru siły ścisku dłoni lub testu 5-krotnego wstawiania z krzesła. Pomiar siły ścisku dłoni wymaga użycia kalibrowanego dynamometru. Udowodniono, że siła ścisku dłoni koreluje z siłą mięśni szkieletowych innych części ciała i może służyć jako substytut bardziej skomplikowanych pomiarów siły mięśniowej kończyn górnych i dolnych [28]. Ponieważ ta metoda jest prosta i nie wymaga użycia wysoce specjalistycznego sprzętu, można ją stosować zarówno w szpitalach, jak i w przychodniach. Inny sposób oceny siły mięśni szkieletowych to test 5-krotnego wstawiania z krzesła. Polega on na pomiarze czasu potrzebnego na pięciokrotnie wstanie z pozycji siedzącej bez użycia rąk [29]. Punkt odcięcia dla testu siły ścisku dłoni wynosi < 27 kg dla mężczyzn i < 16 kg dla kobiet, natomiast dla testu 5-krotnego wstawiania z krzesła wynosi > 15 s. [30].

Istnieje kilka metod służących ocenie masy mięśniowej. Złotymi standardami w ocenie masy mięśniowej są obrazowanie rezonansem magnetycznym (MRI) i tomografia komputerowa (CT). Jednak ograniczeniem korzystania z tych metod są: wysoki koszt, nie zawsze możliwy dostęp do badań i potrzeba specjalistycznie przeszkolonego personelu. Ponadto punkty odcięcia dla rozpoznania niskiej masy mięśni szkieletowych w przypadku CT i MRI nie są dobrze zdefiniowane. Bardziej dostępne niż MRI i CT jest badanie dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual energy X ray absorptiometry, DXA*), dzięki któremu można określić nie tylko całkowitą masę mię-

śniową, ale również masę mięśni szkieletowych kończyn (*appendicular skeletal muscle mass, ASM*) [7]. Kolejną metodą wykorzystywaną do oszacowania masy mięśniowej jest analiza bioimpedancji elektrycznej (*bioelectrical impedance analysis, BIA*). Jest to prosta i niezbyt droga metoda, sprzęt jest przenośny, dzięki czemu nie jest wymagany transport pacjenta, metoda jest również prosta w użyciu. Główną wadą BIA jest to, że metoda ta nie mierzy bezpośrednio masy mięśniowej, a jedynie szacuje całkowitą masę mięśniową lub przy użyciu wielu dostępnych wzorów pomaga oszacować masę mięśni szkieletowych kończyn. Ponieważ masa mięśniowa związana jest z wielkością ciała, w procesie szacowania ASM absolutna wartość ASM może być indeksowana do wzrostu lub masy ciała: ASM/wzrost², ASM/masa ciała lub ASM/BMI [31]. Wartości nieprawidłowe ASM wynoszą < 20 kg dla mężczyzn i < 15 kg dla kobiet, a nieprawidłowe wartości indeksowane to < 7 kg/m² dla mężczyzn i < 5,5 kg/m² dla kobiet [7].

Ocena sprawności fizycznej to ocena funkcjonowania całego ciała, w szczególności w zakresie poruszania się, która obejmuje funkcję mięśni oraz funkcję ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego [7]. Metodami wykorzystywanymi do oszacowania sprawności fizycznej są: „Ocena prędkości chodu” (*Gait Speed test*), „Krótki test sprawności fizycznej” (*Short physical performance battery test, SPPB*), test „Wstań i idź” (*timed-up-and-go test, TUG*) oraz „Test chodu na dystansie 400 metrów”. Test prędkości chodu jest prosty i bezpieczny w procesie diagnostycznym sarkopenii, umożliwia przewidywanie wystąpienia niekorzystnych rokowniczo zdarzeń, takich jak: niepełnosprawność, zaburzenia funkcji poznawczych, upadki i zwiększoną śmiertelność [32]. Ocena prędkości chodu znana jest również jako „Test 4-metrowy”. Pacjenci zostają poproszeni o przejście indywidualnym tempem dystansu 4 metrów. Szybkość chodzenia mierzy się ręcznie za pomocą stopera lub przy pomocy elektronicznego urządzenia do pomiaru czasu przejścia 4 metrów [33]. Punktem odcięcia dla testu prędkości chodu jest wartość ≤ 0,8 m/s, która umożliwi rozpoznanie ciężkiej sarkopenii. Inną metodą pomiaru sprawności fizycznej jest test SPPB. Składa się on z trzech elementów: zdolności do utrzymania pozycji stojącej przez 10 sekund, czasu przejścia 3-metrowego lub 4-metrowego dystansu oraz czasu 5-krotnego podniesienia się z pozycji siedzącej do stojącej [34]. Pacjenci, którzy uzyskali niską punktację w teście SPPB są zwykle zależni od innych osób w wykonywaniu codziennych czynności życiowych, mają zwiększone ryzyko upadków, obniżoną sprawność ruchową, zwiększone ryzyko hospitalizacji oraz zwiększoną śmiertelność [35]. Obniżoną sprawność fizyczną można rozpoznać, gdy w teście SPPB pacjent uzyska ≤ 8 punktów. Test TUG polega na tym, że pacjent zostaje poproszony o wstanie z pozycji siedzącej, przejście 3 metrów, obrót, powrót i ponowne przyjęcie pozycji siedzącej. Punkt odcięcia dla niskiej sprawności fizycznej w teście TUG wynosi ≥ 20 s. [36]. Test chodu na dystansie 400 metrów mierzy możliwość samodzielnego chodzenia i wytrzymałość. Uczestnicy są proszeni o zrobienie 20 okrążeń po 20 metrów jak najszybciej z możliwością dwukrotnego odpoczynku podczas testu. Punkt odcięcia dla rozpoznania obniżonej sprawności fizycznej w teście chodu na dystansie 400 metrów to nieukończenie testu lub czas przejścia dystansu ≥ 6 minut.

Europejska Grupa Badawcza ds. Sarkopenii u Osób Starszych (EWG SOP2) przedstawiła zaktualizowany algorytm rozpoznania, diagnostyki oraz oceny ciężkości sarkopenii, który nosi nazwę *Find-Assess-Confirm-Severity* (F-A-C-S) [7]. Proces diagnostyczny powinien rozpocząć się od wypełnienia przez pacjenta kwestionariusza SARC-F celem potwierdzenia możliwości występowania sarkopenii (punkt „Find”). Kwestionariusz SARC-F został przedstawiony w Orlando w 2012 r. podczas Międzynarodowej Konferencji Dotyczącej Diagnostyki i Leczenia Sarkopenii [37]. Kwestionariusz SARC-F składa się z pięciu pytań dotyczących siły (S), konieczności pomocy podczas chodzenia (A), wstawania z krzesła (R), wchodzenia po schodach (C) oraz epizodów upadku (F). Liczba punktów, które można zdobyć wynosi od 0 do 2 dla każdego punktu, od „zupełnie nie” do „bardzo trudno”. Całkowita liczba punktów wynosi 10, liczba punktów konieczna do podejrzenia sarkopenii wynosi ≥ 4 . Jeśli pacjent uzyska 4 lub więcej punktów w kwestionariuszu SARC-F lub w przypadku klinicznego podejrzenia sarkopenii, pacjent przechodzi do punktu „Assess” algorytmu, podczas którego siła mięśniowa jest mierzona za pomocą pomiaru siły ścisku dłoni lub testu 5-krotnego wstawania z krzesła. Po potwierdzeniu obniżonej siły mięśniowej chory przechodzi do kolejnego punktu algorytmu – „Confirm”, który polega na ocenie masy mięśniowej lub jakości mięśni za pomocą metod DXA, BIA, CT lub MRI. Rozpoznanie obniżonej masy mięśniowej lub upośledzonej jakości mięśni potwierdza sarkopenię. Ostatnim punktem algorytmu jest „Severity”. Niska sprawność fizyczna oceniana przy pomocy „Oceny prędkości chodu”, testu SPPB, testu „Wstań i idź” lub „Testu chodu na dystansie 400 metrów” pozwala na rozpoznanie ciężkiej sarkopenii [7].

Pomimo że świadomość możliwości rozwoju sarkopenii i jej powikłań w PChN rośnie wśród pacjentów i personelu medycznego, wciąż wymaga ona poprawy diagnostyki i leczenia. Ponieważ sarkopenia w PChN wiąże się z większą zachorowalnością i śmiertelnością, kluczowe jest zrozumienie dokładnych mechanizmów utraty masy i siły mięśniowej u chorych z upośledzeniem funkcji nerek w celu zapobiegania rozwojowi sarkopenii, co w konsekwencji umożliwiłoby wydłużenie życia pacjentów i poprawę jego jakości. Wczesna diagnoza sarkopenii w PChN pozwoliłaby na wprowadzenie odpowiednich procesów terapeutycznych i działań profilaktycznych. Mimo że znane są liczne mechanizmy sarkopenii w PChN, wciąż potrzebne są dalsze badania i warto szukać nowych markerów, które mogą stać się pomocne w procesie diagnostycznym sarkopenii lub które mogłyby przewidywać ryzyko rozwoju zmniejszenia masy i siły mięśniowej w PChN. Biorąc pod uwagę fakt, że liczba pacjentów z PChN wciąż rośnie i będzie rosła w przyszłości, wysoce wartościowe jest szukanie przyczyn powikłań, które zwiększają zachorowalność i śmiertelność w PChN pod kątem ewentualnych przyszłych działań profilaktycznych lub terapeutycznych.

Projekt „Rola mikroRNA jako biomarkerów sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”

W związku z moim zainteresowaniem problematyką sarkopenii u chorych z PChN złożono wniosek do konkursu MINIATURA 7 organizowanego przez Naro-

dowe Centrum Nauki o finansowanie projektu pt. „Rola mikroRNA jako biomarkerów sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”. W dniu 20.09.2023 r. wniosek został rozpatrzony pozytywnie i otrzymał nr rejestracyjny 2023/07/X/NZ5/00637. Celem badania będzie ocena genetycznych oraz pozagenetycznych mechanizmów sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Hipoteza badawcza zakłada, że zmiany odczynowe stężeń mikroRNA specyficznych dla mięśni – MyomiRs, takich jak miR-1, miR-133, miR-206 i miR-499, wiążą się z rozwojem sarkopenii u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Badana grupa będzie składała się z 46 mężczyzn w wieku od 40 do 80 lat z PChN i eGFR 15-29 ml/min/1,73 m² (23 mężczyzn z rozpoznaną sarkopenią oraz 23 mężczyzn bez sarkopenii). Pacjenci zostaną sparowani pod względem wieku. Uczestnikami badania będą pacjenci z Poradni Nefrologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego – Narodowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Przyczyną włączenia do badania jedynie mężczyzn jest obserwacja, że hypogonadyzm związany z obniżonym stężeniem testosteronu jest jedną z przyczyn sarkopenii w PChN. Co więcej, hypogonadyzm w PChN nasila powikłania sercowo-naczyniowe. Kryteriami włączenia do badania będą: pisemna zgoda na udział w projekcie badawczym, wiek od 40 do 80 lat oraz PChN w stadium G4 z eGFR 15-29 ml/min/1,73 m². Kryteriami wykluczającymi z badania będą: brak zgody na udział w badaniu, wiek poniżej 40 i powyżej 80 lat, eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oraz eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², kliniczne objawy infekcji, obecność w ciele części metalowych, wysiłek fizyczny i nadmierne spożycie alkoholu dzień przed badaniem.

Ryzyko sarkopenii będzie ocenione za pomocą zwalidowanej polskiej wersji Mini Kwestionariusza Oceny Ryzyka Sarkopenii (PL-MSRA-7) [38]. Całkowita liczba punktów ≤ 30 w PL-MSRA-7 wskazuje na ryzyko sarkopenii. Ocena siły mięśniowej zostanie wykonana za pomocą pomiaru siły ścisku dłoni z użyciem skalibrowanego dynamometru. Sarkopenia będzie oceniona jako prawdopodobna, gdy siła ścisku dłoni wynosić będzie < 27 kg. Masa mięśni szkieletowych będzie mierzona za pomocą analizy impedancji bioelektrycznej (BIA) przy użyciu monitora składu ciała *Body Composition Monitor* (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Niemcy). Pacjenci będą pozostawać w pozycji leżącej, a elektrody będą umieszczone w konfiguracji tetrapolarnej (na jednej ręce i jednej stopie). Masa mięśni szkieletowych zostanie obliczona przy użyciu równania BIA autorstwa Janssena i jego współpracowników: masa mięśni szkieletowych (kg) = $([\text{wzrost}^2/\text{opór BIA} \times 0,401] + 3,825 - [\text{wiek} \times 0,071]) + 5,102$, gdzie wzrost jest mierzony w centymetrach, opór jest mierzony w omach, wiek jest mierzony w latach [39]. Masa mięśni szkieletowych zostanie przedstawiona jako indeksowana do wzrostu (kg/m²). Obniżona masa mięśni szkieletowych zostanie rozpoznana, jeśli jej wartość indeksowana do wzrostu wyniesie < 7 kg/m². Sarkopenia zostanie rozpoznana, gdy zarówno siła ścisku dłoni, jak i masa mięśni szkieletowych, będą poniżej normy. Wysokość i masa ciała zostaną zmierzone przy użyciu wagi medycznej.

eGFR zostanie obliczone z równania CKD EPI (2021): $eGFR_{cr} = 142 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1,200}$ x 0,9938Wiek, gdzie: Scr = standaryzowane stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dL, $\kappa = 0,9$, $\alpha = -0,302$, $\min(Scr/\kappa, 1)$ oznacza mniejszą wartość Scr/ κ lub 1, $\max(Scr/\kappa, 1)$ oznacza większą z wartości Scr/ κ lub 1, Wiek (lata) [40].

Wykonane zostanie badanie echokardiografii przezklatkowej przy użyciu sondy konweksowej współpracującej z aparatem ultrasonograficznym Logiq P6 (GE Healthcare, Seoul, Korea). Pomiar echokardiograficzny zostaną wykonane na podstawie wytycznych *European Association of Cardiovascular Imaging*.

Próbki krwi zostaną pobrane po okresie 12-godzinnego nocnego przebywania na czczo. Osoczone stężenia testosteronu, kreatyniny, albuminy, glukozy, insuliny, hemoglobiny, całkowitego cholesterolu, zostaną zbadane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego. Pomiar osoczowych stężeń mikroRNA, takich jak: miR-1, miR-133, miR-206 i miR-499 zostaną wykonane w Laboratorium Onkologii Molekularnej i Terapii Innowacyjnych Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego przy użyciu metody *real-time PCR*. Leptyna, miostatyna, IGF-1 i TNF- α będą badane za pomocą testów ELISA.

W grupach pacjentów z rozpozną sarkopenią i bez sarkopenii zostaną zastosowane statystyki opisowe. W zakresie zmiennych ciągłych do porównania między grupą badaną i grupą kontrolną zostanie wykorzystany test t-Studenta dla danych sparowanych lub test Wilcozona, w zależności od spełnienia założeń. Zmienne dichotomiczne zostaną porównane za pomocą testu McNemary i analizy Mantela-Heanszela dla danych sparowanych. W celu zbadania zależności między badanymi parametrami w grupie pacjentów z rozpozną sarkopenią zostanie przeprowadzona analiza korelacji z zastosowaniem współczynnika korelacji Pearsona lub Spearmana (w zależności od spełnienia założeń). Kryterium istotności statystycznej będzie miało wartość $p < 0,05$.

Uzyskane wyniki zostaną porównane pomiędzy grupami pacjentów z rozpozną sarkopenią i bez sarkopenii. Ponadto wyniki projektu dostarczą podstaw do przygotowania bardziej rozległych i ukierunkowanych badań naukowych z większą liczbą uczestników, w tym kobiet w różnych stadiach PChN, dotyczących nowych potencjalnych mechanizmów sarkopenii w PChN. Pomimo poszerzającej się wiedzy na temat przyczyn sarkopenii w PChN możliwości zapobiegania i leczenia utraty masy mięśniowej są wciąż niewystarczające. Dotychczas nie do końca wiadomo dlaczego pacjenci różnią się intensywnością utraty masy mięśniowej oraz dlaczego sarkopenia u jednych pacjentów z taką samą wartością eGFR jest obecna, a u innych nie. Wyniki badania być może przybliżą zrozumienie przyczyn sarkopenii w PChN. Ponadto, połączenie wiedzy kardiologicznej i nefrologicznej jest bardzo wartościowe dla poszukiwania przyczyn sarkopenii, ponieważ utrata masy mięśniowej w PChN wpływa na progresję niewydolności serca, ale również niewydolność serca, która jest częstym powikłaniem sercowo-naczyniowym w PChN, nasila sarkopenię.

Ograniczeniem niniejszego badania jest relatywnie mała wielkość próby, wybór pacjentów tylko jednej płci i tylko w zaawansowanym stadium niewydolności nerek oraz selekcja jedynie wybranych miRNA. Jednoczasowy plan badania (badanie przekrojowe) uniemożliwia śledzenie rozwoju sarkopenii u pacjentów początkowo z prawidłową masą i siłą mięśniową. W celu wyeliminowania powyższych ograniczeń na podstawie wyników obecnego badania, planowane jest jego powtórzenie na większej próbie i z udziałem kobiet, a także przeprowadzenie prospektywnych kohortowych około 3-letnich badań pacjentów w różnych, również mniej zaawansowanych stadiach niewydolności nerek. Badanie takie powinno zawierać 6-miesięczną ocenę parametrów ukierunkowanych na potencjalną rolę miRNA jako modulatorów stanu odżywienia, masy mięśniowej, siły mięśniowej, jak również progresji PChN. W przyszłości planowane jest rozszerzenie panelu miRNA na miRNA specyficzne dla tkanki serca, co umożliwiłoby poszukiwanie nowych związków pomiędzy sarkopenią i powikłaniami sercowo-naczyniowymi u pacjentów z PChN.

Piśmiennictwo

1. Ammirati AM. Chronic Kidney Disease. *Rev. Assoc. Med. Bras*, 2020; 66, 3-9. doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.3
2. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J. Nutr*, 1997; 127, 990-991. doi: 10.1093/jn/127.5.990S
3. Lynch GS. Therapies for improving muscle function in neuromuscular disorders. *Exerc. Sport Sci. Rev*, 2001; 29, 141-148. doi: 10.1097/00003677-200110000-00002
4. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC, Amodeo C, Cuppari L, Kamimura MA. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2015; 30, 1718-1725. doi: 10.1093/ndt/gfv133
5. D'Alessandro C, Piccoli GB, Barsotti M, Tassi S, Giannese D, Morganti R, Cupisti A. Prevalence and Correlates of Sarcopenia among Elderly CKD Outpatients on Tertiary Care. *Nutrients*, 2018; 10, 1951. doi: 10.3390/nu10121951
6. Slee A, McKeaveney C, Adamson G, Davenport A, Farrington K, Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Mallett J, Maxwell AP, Mullan R, et al. Estimating the Prevalence of Muscle Wasting, Weakness, and Sarcopenia in Hemodialysis Patients. *J. Ren. Nutr*, 2020; 30, 313-321. doi: 10.1053/j.jrn.2019.09.004
7. Cruz-Jentoft AJ, Glistan B, Jrgen B, Yves B, Olivier B, Tommy C, Cyrus C, Francesco L, Yves R, Aihie SA, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 2019; 48, 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
8. Wilkinson TJ, Miksza J, Yates T, Lightfoot CJ, Baker LA, Watson EL, Zaccardi F, Smith AC. Association of sarcopenia with mortality and end-stage renal disease in those with chronic kidney disease: a UK Biobank study. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021; 12, 586-598. doi: 10.1002/jcsm.12705
9. Nixon AC, Bampouras TM, Pendleton N, Woywodt A, Mitra S, Dhaygude A. Frailty and chronic kidney disease: Current evidence and continuing uncertainties. *Clin. Kidney J*, 2017; 11, 236-245. doi: 10.1093/ckj/sfx134
10. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh KA. Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*, 2020; 49, 202-211. doi: 10.1159/000504240

11. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin. Dial.*, 2010; 23, 498-509. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00784.x
12. Deger SM, Sundell MB, Siew ED, Egbert P, Ellis CD, Sha F, Izkizler TA, Hung AM. Insulin resistance and protein metabolism in chronic hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.*, 2013; 23, 59-66. doi: 10.1053/j.jrn.2012.08.013
13. Molina P, Carrero JJ, Bover J, Chauveau P, Mazzaferro S, Torres PU. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017; 8, 686-701. doi: 10.1002/jcsm.12218
14. Rabkin R, Sun DF, Chen Y, Tan J, Schaefer F. Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr. Nephrol.*, 2005; 20, 313-318. doi: 10.1007/s00467-004-1713-8
15. Carrero JJ, Witasz P, Stenvinkel P, Qureshi AR, Heimbürger O, Bárány P, Suliman ME, Anderstam B, Lindholm B, Nordfors L, et al. Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010; 25, 901-906. doi: 10.1093/ndt/gfp587
16. House AA, Wanner C, Sarnak M.J, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, Kasiske BL, Deswal A, DeFilippi CR, Cleland JGF, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference *Kidney Int.*, 2019; 95, 1304-1317. doi: 10.1016/j.kint.2019.02.022
17. Delafontaine P, Yoshida T. The renin-angiotensin system and the biology of skeletal muscle: mechanisms of muscle wasting in chronic disease states. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 2016; 127, 245-258
18. Kara M, Kara Ö, Ceran Y, Kaymak B, Kaya TC, Çıtır BN, Durmuş ME, Durmuşoğlu, E, Razaq S, Doğan Y, et al. Sarcopenia Assessment in Hypertension: The SARA Study. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2023; 102, 130-136. doi: 10.1097/PHM.0000000000002045
19. Lee CT, Risom T, Strauss WM. Evolutionary conservation of microRNA regulatory circuits: an examination of microRNA gene complexity and conserved microRNA-target interactions through metazoan phylogeny. *DNA Cell Biol.*, 2007; 26, 209-218. doi: 10.1089/dna.2006.0545
20. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2014; 15, 509-524. doi: 10.1038/nrm3838
21. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004; 116, 281-297. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5
22. Srivastava S, Rathor R, Singh SN, Suryakumar G. Emerging role of MyomiRs as biomarkers and therapeutic targets in skeletal muscle diseases. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2021; 321, 859-875. doi: 10.1152/ajpcell.00057.2021
23. Ma G, Wang Y, Li Y, Cui L, Zhao Y, Zhao B, Li K. MiR-206, a key modulator of skeletal muscle development and disease. *Int. J. Biol. Sci.*, 2015; 11, 345-352. doi: 10.7150/ijbs.10921
24. Gonçalves TJM, Armand AS. Non-coding RNAs in skeletal muscle regeneration. *Noncoding RNA Res.*, 2017; 2, 56-67. doi: 10.1016/j.ncrna.2017.03.003
25. Liu N, Williams AH, Maxeiner JM, Bezprozvannaya S, Shelton JM, Richardson JA, Bassel-Duby R, Olson EN. miR-206 promotes skeletal muscle regeneration and delays progression of Duchenne muscular dystrophy in mice. *J. Clin. Invest.*, 2012; 122, 2054-2065. doi: 10.1172/JCI62656
26. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm P, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? *J. Nephrol.*, 2021; 34, 1347-1372. doi: 10.1007/s40620-020-00840-y
27. Molfino A, Chiappini MG, Laviano A, Ammann T, Bollea MR, Alegiani F, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M. Effect of intensive nutritional counseling and support on clinical outcomes of hemodialysis patients. *Nutrition*, 2012; 28, 1012-1015. doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.008
28. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud.*, 2016; 2:27. doi: 10.1186/s40814-016-0067-x
29. Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, Araujo de Carvalho I, Thiyagarajan JA, Bautmans I, Bertière MC, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.*, 2016; 16:170. doi: 10.1186/s12877-016-0349-4
30. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, Der G, Gale CR, Inskip HM, Jagger C, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One*, 2014; 9:e113637. doi: 10.1371/journal.pone.0113637
31. Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J. Intern. Med.*, 2016; 31, 643-650. doi: 10.3904/kjim.2016.015
32. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beuchet O, Bonnefoy M, Cesari M, Donini LM, Guyonnet SG, Inzitari M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J. Nutr. Health Aging*, 2009; 13, 881-889. doi: 10.1007/s12603-009-0246-z
33. Kon SS, Patel MS, Canavan JL, Clark AL, Jones SE, Nolan CM, Cullinan P, Polkey MI, Man WD. Reliability and validity of 4-metre gait speed in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2013; 42, 333-340. doi: 10.1183/09031936.00162712
34. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, Takeuchi T, Goto M, Ogura T, Nakamura S, Kakimoto, K, Miyazaki, T, Nishiguchi S, et al. Screening Tools for Sarcopenia. *In Vivo* 2021, 35, 3001-3009. doi: 10.21873/in vivo.12595
35. Björkman M, Jyväkorpi SK, Strandberg TE, Pitkälä KH, Tilvis RS. Sarcopenia Indicators as Predictors of Functional Decline and Need for Care among Older People. *J. Nutr. Health Aging*, 2019; 23, 916-922. doi: 10.1007/s12603-019-1280-0
36. Kim S, Kim M, Won CW. Validation of the Korean version of the SARC-F questionnaire to assess sarcopenia: Korean frailty and aging cohort study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2018; 19, 40-45. doi: 10.1016/j.jamda.2017.07.006
37. Malmstrom TK, Morley J.E. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2013; 14, 531-532. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.018
38. Krzywińska-Siemaszko R, Deskur-Śmielecka E, Styszyński A, Wiecezowska-Tobis, K. Polish Translation and Validation of the Mini Sarcopenia Risk Assessment (MSRA) Questionnaire to Assess Nutritional and Non-Nutritional Risk Factors of Sarcopenia in Older Adults. *Nutrients*, 2021; 13:1061. doi: 10.3390/nu13041061
39. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical

-
- impedance analysis. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2000; 89, 465-471. doi: 10.1152/jappl.2000.89.2.465
40. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, Mendu ML, Miller WG, Moxey-Mims MM, Roberts GV, et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2022; 79, 268-288. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.08.003



NIUDANA INDUKCJA PORODU. PREDYKTORY CIĘCIA CESARSKIEGO

Failed labour induction. Predictors for CS



Anna Małgorzata Maliszewska¹, Aleksandra Warska², Janusz Sierdziński³, Barbara Joanna Bałan⁴

1. Poradnia Ginekologiczno-Położnicza, SZPZLO Warszawa, Białołęka-Targówek, Polska
2. Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Mazowiecki Szpital Bródnowski, Polska
3. Zakład Informatyki Medycznej i Telemedycyny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
4. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych, Alergologii i Immunologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Anna Małgorzata Maliszewska -  0000-0003-0254-9542

Streszczenie:

Wprowadzenie i cel: Obecnie 30% porodów jest indukowanych. Celem badania było zbadanie czynników wpływających na nieudaną indukcję porodu.

Materiał i metody: Badaniem objęto retrospektywnie 214 indukcji porodu przeprowadzonych w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym Szpitala Solec w Warszawie w okresie od stycznia do grudnia 2019. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej przy użyciu systemu SAS.

Wyniki: Nieudana indukcja porodu wystąpiła u 28.97% pacjentek. Ryzyko nieudanej indukcji porodu jest powiązane z pierworództwem ($p = 0,0015$), nadciśnieniem tętniczym ($p = 0,0067$) i ciążą po terminie ($p = 0,0067$), BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ ($p = 3500 \text{ g}$ (95% CI: 3448-3655)), zastosowaniem dinoprostonu w preindukcji ($p = 0,005$) lub indukcji porodu prostaglandynami ($p = 0,003$).

Wnioski: Najsilniejszym predyktorem nieudanej indukcji porodu jest pierworództwo.

Abstract:

Introduction and objective: Every third labour is induced currently. The aim of the study was to evaluate factors predicting a failed labour induction (IOL).

Material and methods: This was a retrospective cohort study of 214 labour inductions conducted at Gynecology and Obstetrics Ward of Solec Hospital in Warsaw from January to December 2019. The obtained data were statistically analyzed using the SAS system.

Results: The failed induction of labour occurred in 28.97% women undergoing the induction. The risk factors associated with this failure and caesarean delivery (CS) included primiparity ($p = 0,0015$), arterial hypertension during pregnancy ($p = 0,0067$), post-term pregnancy ($p = 0,0067$), BMI of the patient $> 35 \text{ kg/m}^2$ ($p = 3500 \text{ g}$ (95% CI: 3448-3655)), using dinoprostone in cervical ripening ($p = 0,005$) and using prostaglandins in IOL ($p = 0,003$).

Conclusions: The strongest predictor for failed labour induction is primiparity.

Słowa kluczowe: cięcie cesarskie, indukcja porodu, rodność, indukcja po terminie, dinoproston.

Keywords: caesarean section, labour induction, parity, postdates induction, dinoprostone.

DOI 10.53301/lw/173392

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.07.2023

Zaakceptowano do druku: 05.10.2023

Autor do korespondencji:

Anna Małgorzata Maliszewska
Poradnia Ginekologiczno-Położnicza, SZPZLO
Warszawa, Białołęka-Targówek
e-mail: anja_z@o2.pl

Wstęp

Liczba porodów indukowanych wzrasta, co związane jest z rozwojem perinatologii. Według danych brytyjskich

w 2010 r. stanowiły one ok. 20% wszystkich porodów, obecnie – 30-40% [1]. Indukcja porodu znana jest od czasów antycznych – Hipokrates opisywał drażnienie brodawek sutkowych i mechaniczne rozszerzanie kanału

szyjki macicy jako metody wywoływania porodu, a Soranos z Efezu wymieniał również amniotomię jako metodę indukcji. Najczęstsze wskazania do wywołania czynności porodowej przed jej spontanicznym rozpoczęciem obejmują: ciążę po terminie, przedwczesne pęknięcie błon płodowych po 37. tygodniu ciąży, podejrzenie dużej masy lub hipotrofii płodu, nieprawidłowe wyniki badania stanu płodu, ciążę powikłaną cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym czy cholestazą.

Cel

Celem badania było określenie, czy istnieją czynniki predysponujące do nieskutecznej indukcji porodu oraz czy wskazania do indukcji, rodność, wiek, BMI, masa i płeć płodu, zastosowana metoda preindukcji lub indukcji wpływają na przebieg indukcji porodu.

Materiał i metody

Retrospektywnie przeanalizowano przebieg indukcji porodu u 214 zakwalifikowanych do tej procedury pacjentek w 2019 r. na Oddziale Ginekologii i Położnictwa Szpitala Solec w Warszawie. Charakterystykę grupy badanej przedstawia Tabela 1. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej przy użyciu systemu SAS.

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej.

Wiek ciążowy	≥ 24 tyg.
Najczęstsze wskazania do indukcji	Ciąża po terminie 35,98% PROM 19,15% GDM 17,28%
Wiek pacjentki	30,6 lat (CI 95%: 29,972-31,234)
Pierworódki	61,2% (131/214)
Droga porodu	Poród naturalny 152 (71,03%) Cięcie cesarskie 62 (28,97%)
Najczęstsze wskazania do porodu operacyjnego	Zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu 59,67% (37/62) Brak postępu porodu 20,96% (13/62)

Wyniki

Skuteczna indukcja porodu zależy od rodności pacjentki. Ryzyko cięcia cesarskiego jest największe u pierworódek. W badanej grupie 85,48% nieudanych indukcji stanowiły pierworódki. U wieloródek odsetek porodów drogami natury wyniósł 89,15%. Uzyskane wyniki były istotne statystycznie ($p < 0,05$) – Tabela 2.

Tabela 2. Droga porodu w zależności od rodności.

Droga porodu	Poród numer						
	Poród I	Poród II	Poród III	Poród IV	Poród V	Poród VI	Razem
CC	53	6	1	1	1	0	62
	40,46%	10,91%	5,0 %	25,0%	33,33%	0%	28,97%
PSN	78	49	19	3	2	1	152
	59,54%	89,09%	95,0 %	75,0%	66,67%	100 %	71,03%
Razem	131	55	20	4	3	1	214
	61,21%	27,70%	9,35%	1,87%	1,40%	0,47%	100%

W przeprowadzonym badaniu nie wykazano związku między wiekiem pacjentki a przebiegiem indukcji porodu. Odsetek cięć cesarskich jest proporcjonalny do odsetka pierworódek w danej grupie wiekowej, co obrazuje Tabela 3. Wśród pierworódek zaobserwowano związek wieku matki z drogą porodu – ryzyko nieudanej indukcji porodu wzrasta dla kobiet ≥ 30 lat ($p < 0,05$).

Tabela 3. Wiek i rodność a droga porodu.

Wiek	Odsetek cięć cesarskich	Odsetek pierworódek
18-19 lat	100%	100%
20-24 lata	26,30%	82%
25-29 lat	32,40%	82%
30-34 lata	30,00%	53%
35-39 lat	20,68%	30%
40-44 lata	10,00%	22%

Średnie BMI w grupie badanej wynosiło 29,707 kg/m² (CI 95%: 29,174-30,239) i było istotnie wyższe w grupie pacjentek, które urodziły drogą cięcia cesarskiego w porównaniu do indukcji zakończonych porodem naturalnym – 31,031 kg/m² (CI 95%: 29,941-32,121) vs. 29,166 kg/m² (CI 95%: 28,577-29,756) – przedstawia to Rycina 1. Zarówno u pierworódek, jak i u wieloródek widać istotny wpływ nadmiernego wzrostu masy ciała na nieskuteczną indukcję porodu ($p < 0,05$).

Rycina 1. Droga porodu w zależności od indeksu BMI.

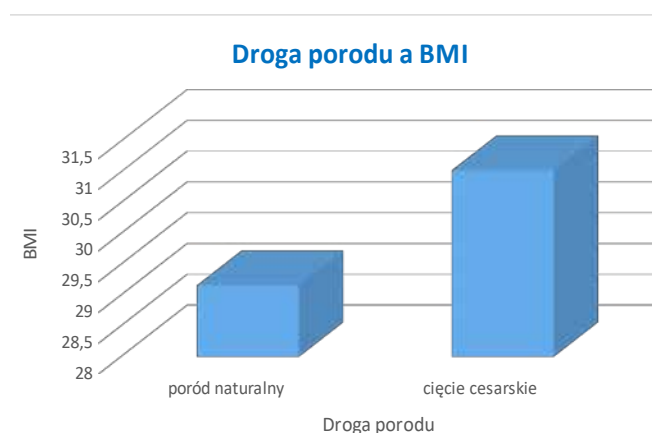


Tabela 4. Droga porodu a wskazania do indukcji.

Droga porodu	Wskazania do indukcji								
	Po terminie	PROM	GDM	PIH, NT	Słabsze ruchy	Duża masa	IUFD	Inne	Razem
CC	30	9	9	10	1	1	0	2	62
	38,96%	21,95%	24,32%	52,63%	12,50%	16,67%	0,0%	9,52%	28,97%
PSN	47	32	28	9	7	5	5	19	152
	61,04%	78,05%	75,68%	47,37%	87,50%	83,33%	100,0%	90,48%	71,03%
Razem	77	41	37	19	8	6	5	21	214
	35,98%	19,16%	17,29%	8,88%	3,74%	2,80%	2,34%	9,81%	100%

Wskazania do indukcji porodu mają wpływ na jej przebieg ($p = 0,0067$). W badanej grupie z największym ryzykiem porodu operacyjnego wiązały się: nadciśnienie tętnicze u rodzącej – odsetek cięć cesarskich wyniósł w tej grupie 52,6% i indukcja z powodu ciąży po terminie – odsetek cięć cesarskich – odpowiednio 38,96%. Natomiast w przypadku innych analizowanych wskazań do indukcji kończyła się ona powodzeniem u ponad 75% pacjentek. Masa płodu wpływa na przebieg indukcji porodu. Ryzyko cięcia cesarskiego wzrasta, jeśli masa płodu wynosi ponad 3500 g (95% CI: 3448-3655). W badanej grupie w przypadku nieudanej indukcji porodu masa noworodków była istotnie wyższa niż dla porodów drogami natury – przedstawia to Tabela 5.

Tabela 5. Masa urodzeniowa noworodka a droga porodu.

Droga porodu	Masa noworodka
Poród naturalny	3403,158 (CI 95%: 3448,427-3655,121)
Cięcie cesarskie	3551,774 (CI 95%: 3300,909-3505,407)

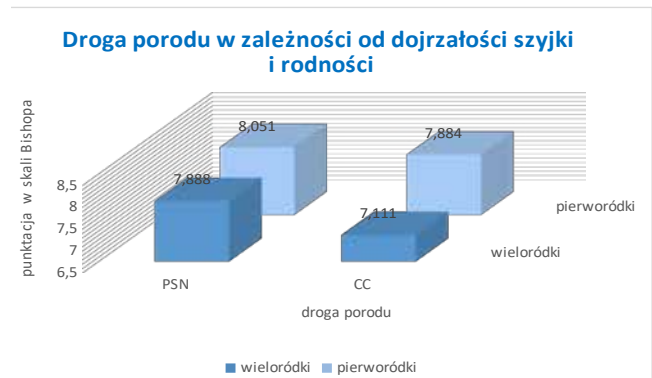
W przeprowadzonym badaniu nie wykazano wpływu płci płodu na przebieg indukcji porodu – wyniki zawiera Tabela 6.

Tabela 6. Droga porodu w zależności od płci płodu.

Płeć	Razem	Cięcie cesarskie	Poród naturalny
Syn żywy	118	34 (29%)	84 (71%)
Córka żywa	91	28 (31%)	63 (69%)

Stopień dojrzałości szyjki macicy wpływa na przebieg indukcji porodu ($p=0,0005$). U wieloródek poród zakończył się drogami natury przy punktacji średnio 7,888 w skali Bishopa, a cięciem cesarskim przy punktacji 7,111. U pierworódek natomiast odpowiednio: 8,051 – poród drogą pochwową i 7,884 – poród operacyjny (rycina 2). Jeśli szyjka macicy była dojrzała i nie wymagała preindukcji, indukcja porodu była skuteczna w 80,6%.

Rycina 2. Punktacja w skali Bishopa i droga porodu w zależności od rodności.



Zastosowana metoda preindukcji wpływa na przebieg indukcji porodu. W omawianym badaniu największy odsetek nieudanych indukcji porodu zaobserwowano po zastosowaniu dinoprostonu. Wyniki są istotne statystycznie ($p=0,0005$). Przedstawiono je w Tabeli 7.

Tabela 7. Metoda preindukcji a droga porodu.

Metoda preindukcji	Droga porodu	
	Poród siłami natury	Cięcie cesarskie
cewnik Foleya	62,5 %	37,5%
dinoproston	36,842 %	63,157 %
mizoprostol	71,428 %	28,571 %
bez preindukcji	80,645 %	19,354 %

Przebieg indukcji porodu zależy od zastosowanej metody indukcji – dane przedstawia Tabela 8. W przedstawionym badaniu najwyższy odsetek nieudanych indukcji porodu uzyskano po zastosowaniu prostaglandyn ($p=0,003$).

Tabela 8. Metoda indukcji a droga porodu.

Metoda indukcji	Poród naturalny	Cięcie cesarskie
oksytocyna	74,603 %	25,396 %
amniotomia	69,902 %	30,097 %
prostaglandyny	46,153 %	53,846 %

Zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu była w omawianym badaniu najczęstszą przyczyną ukończenia indukcji porodu drogą operacyjną. Z tego powodu

Tabela 9. Wskazania do cięcia cesarskiego w trakcie indukcji porodu.

Droga porodu	Wskazania do cięcia cesarskiego								
	Brak	Zagraż. Zamartwica	Brak postępu I okres	Brak postępu II okres	Zagraż. Infekcja	Wysokie proste /Ułoż. Odgięciowe	Zagraż. Rzucawka	Inne	Razem
CC	0	37	7	6	5	4	2	1	62
	0,00	59,68%	11,29%	9,68%	8,06%	6,45%	3,23%	1,61%	28,97 %
PSN	148	3	0	1	0	0	0	0	152
	69,16%	1,40%	0,00%	0,47%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	71,03%
Razem	148	40	7	7	5	4	2	1	214
	69,16%	18,69%	3,27%	3,27%	2,34%	1,87%	0,93%	0,47%	100 %

wykonano 59,68% cięć cesarskich. Dane są istotne statystycznie ($p < 0,0001$) – Tabela 9.

Na podstawie przeprowadzonego badania ryzyko nieskutecznej indukcji porodu wzrasta u pierworódek ($p = 0,0015$), zwłaszcza w wieku powyżej 30 lat, wzrasta również przy BMI pacjentki $> 35 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,05$) i u pacjentek indukowanych z powodu nadciśnienia tętniczego ($p = 0,0067$) i ciąży po terminie ($p = 0,0067$). Ryzyko cięcia cesarskiego jest wyższe przy braku dojrzałości szyjki macicy ($p = 0,0005$), po zastosowaniu dinoprostonu w preindukcji ($p = 0,005$) lub indukcji porodu prostaglandynami ($p = 0,003$), a także jeśli masa płodu wynosi ponad 3500 g (95% CI: 3448-3655).

Dyskusja

W przedstawionej analizie wykazano silny związek pomiędzy nieudaną indukcją porodu a pierworódtwem. Podobne wyniki uzyskali Marconi i wsp. oraz Mohammed i wsp., wskazując na rodność jako najistotniejszy czynnik ryzyka cięcia cesarskiego w trakcie indukcji porodu [2, 3]. Dorwał i wsp. przedstawiła w swoim badaniu, że rodność pacjentki jest głównym czynnikiem wpływającym na niepowodzenie indukcji porodu ($p < 0,001$) [4]. Mestrop i wsp. stwierdził w swoim badaniu istotny związek rodności, indeksu BMI i nadciśnienia tętniczego z przebiegiem indukcji porodu [5].

Wiek rodzącej wpływa na wynik indukcji porodu. Claramonte Nieto wykazała istotny wzrost ryzyka cięcia cesarskiego podczas indukcji porodu u kobiet ≥ 35 . roku życia, wzrastający wraz z wiekiem i wynoszący dla rodzących w wieku 40-44 lata OR 1,79 (95% CI 1,50-2,14), a dla kobiet w wieku ≥ 45 lat odpowiednio OR 3,95 (95% CI 2,66-5,98) [6]. Podobne wyniki uzyskała Marconi i wsp., porównując drogę porodu u pierworódek i wieloródek – dla pierworódek ryzyko cięcia cesarskiego wzrasta stopniowo > 30 . roku życia i podwaja się w wieku ≥ 40 lat, natomiast u wieloródek ryzyko wzrasta dwukrotnie dopiero dla kobiet w wieku ≥ 40 lat w porównaniu do rodzących w wieku 25-29 lat [2]. Natomiast Kwayke-Ackah i wsp. w swoim badaniu nie wykazała wpływu wieku na drogę porodu u pierworódek [7].

W przeprowadzonym badaniu widać wzrost odsetka cięć cesarskich wraz ze wzrostem BMI niezależnie od rodności. Według Levine najsilniejszym czynnikiem niekorzystnym rokowniczo dla udanej indukcji porodu jest otyłość

III stopnia /BMI ≥ 40 / [8]. Taoudi i wsp. w swojej pracy wykazała, że u otyłych kobiet cięcie cesarskie wykonywane jest czterokrotnie częściej niż u pacjentek z prawidłową masą ciała [9]. Batinelli i wsp. nie powiązała natomiast wzrostu ryzyka cięcia cesarskiego z otyłością pacjentki [10]. Z kolei Menichini i wsp. nie stwierdziła różnicy w odsetku porodów operacyjnych w zależności od otyłości ciężarnej, ale odnotowała wydłużenie I okresu porodu i łącznego czasu indukcji przy BMI ≥ 30 [11].

W opisywanej analizie wykazano związek pomiędzy nieudaną indukcją porodu a nadciśnieniem tętniczym w ciąży i ciążą trwającą ≥ 41 tygodni, uzyskując w tych grupach najwyższy odsetek cięć cesarskich – odpowiednio 52,63% i 38,96%. Również Mebratu i wsp. oraz Mestrop i wsp. wskazują na nadciśnienie wiktające ciążę jako przyczynę nieudanej indukcji porodu [5, 12]. Z kolei Tarimo i wsp. jako niezależne czynniki zakończenia indukcji porodu operacyjnie wymienił pierwszy poród (RR = 1,46; 95% CI: 1,18-1,81) i ciążę po terminie (RR = 1,45; 95% CI: 1,09-1,93) [13]. McCoy i wsp. stwierdziła istotnie zwiększone ryzyko cięcia cesarskiego u pacjentek ≥ 41 tygodniu ciąży w porównaniu do kobiet w 37,0-40,6 tygodniu ciąży (46,8% vs. 26,0%, $p < 0,001$) [14]. Zhao i wsp. wykazał najwyższy odsetek udanych indukcji porodu w 39. tygodniu ciąży, zmniejszający się wraz z późniejszym wiekiem ciążowym z powodu objawów zagrożenia płodu [15].

W pracy stwierdzono wpływ masy płodu na przebieg indukcji porodu. Beshir i wsp. w swoim badaniu uznał masę < 3500 g za czynnik predykcyjny porodu drogami natury podczas indukcji [16]. Związek pomiędzy nieskuteczną indukcją porodu a masą płodu > 3500 g wykazał także Tarimo i wsp. [13]. Z kolei Li i wsp. nie stwierdziła wpływu masy płodu na przebieg indukcji porodu [17].

W przedstawionej analizie wykazano związek pomiędzy dojrzałą szyjką macicy a skuteczną indukcją porodu. Hosoya i wsp. stwierdził udaną indukcję porodu przy punktacji w skali Bishopa > 6 pkt. [18]. Także Dorwał wykazała zależność pomiędzy dojrzałością szyjki macicy a przebiegiem indukcji porodu [4]. Z kolei Dîră i wsp. w swoim badaniu nie stwierdzili związku pomiędzy uzyskaną punktacją w skali Bishopa a drogą porodu do ukończenia 41. tygodnia ciąży. Po tym czasie zaobserwowali, że im wyższa punktacja w skali Bishopa, tym większe szanse na poród drogami natury [19].

Najczęstszymi wskazaniami do cięcia cesarskiego w omawianym badaniu była zagrażająca, wewnątrzmaciczna zamartwica płodu – w 17,2% indukcji (59,68% cięć cesarskich), a następnie brak postępu porodu – odpowiednio 6,07% (20,97% cięć cesarskich). W literaturze dane są rozbieżne: Senanayake i wsp. wykazał objawy zagrożenia płodu jako wskazanie do porodu operacyjnego u 58,3% poddanych indukcji pierworódek i u 60,5% wieloródek, a brak postępu porodu był przyczyną cięcia cesarskiego w 25,9% przypadków [20]. Z kolei Quach i wsp., badając grupę niemalże 3000 kobiet poddanych indukcji porodu, częściej obserwował jako wskazanie do cięcia cesarskiego brak postępu porodu (10,5%) w porównaniu do zagrażającej, wewnątrzmacicznej zamartwicy płodu (7,6%) [21]. Także Mayne i wsp. wykazała, że najczęstszą przestanką do cięcia cesarskiego w czasie indukcji jest brak postępu porodu [22]. Natomiast Zhao i wsp. stwierdził, że wśród pacjentek poddanych indukcji porodu najczęstszym wskazaniem do cięcia cesarskiego jest stan zagrożenia płodu [15].

W przedstawionej analizie preindukcja porodu przy zastosowaniu dinoprostonu najczęściej kończyła się porodem operacyjnym – odsetek cięć cesarskich wyniósł 63,16% ($p=0,0005$). Przebieg indukcji porodu przy użyciu mizoprostolu lub dinoprostonu rozpatrywała Jolivet i wsp. [23]. Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdziła, że zastosowanie dinoprostonu jest związane z istotnie wyższym ryzykiem ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego w porównaniu z mizoprostolem ($aOR = 2,44$; $p = 0,003$). Natomiast de Vaan i wsp. w metaanalizie obejmującej 104 badania wykazała porównywalny odsetek skutecznych indukcji dla cewników doszyjkowych i dinoprostonu oraz nieznacznie zwiększone ryzyko cięcia cesarskiego po zastosowaniu cewnika w odniesieniu do mizoprostolu [24]. Z kolei Młodawski i wsp. wykazał w swojej analizie zwiększone ryzyko cięcia cesarskiego i nieprawidłowego zapisu KTG dla mizoprostolu w porównaniu do cewnika doszyjkowego [25]. Odmienne wyniki przedstawiła Blanc-Petitjean i wsp., uzyskując najwyższy wskaźnik porodów operacyjnych po zastosowaniu cewnika [26].

Przebieg indukcji porodu zależy od zastosowanej metody – w przedstawionym badaniu najwyższy odsetek porodów operacyjnych wystąpił po zastosowaniu prostaglandyn. Podobne wyniki uzyskał Al-Hafez i wsp. – największy odsetek cięć cesarskich był w grupie pacjentek indukowanych prostaglandynami w stosunku do innych metod obejmujących wlew oksytocyny i amniotomię (25,5% vs. 14,8%, $AOR 1,80$; $1,07-3,02$) [27]. Z kolei Kerr i wsp. wykazał niższe ryzyko porodu operacyjnego po użyciu mizoprostolu – zarówno w odniesieniu do dinoprostonu ($RR 0,84$, $95\% CI 0,78-0,90$), jak i oksytocyny ($RR 0,67$, $95\% CI 0,50-0,90$) [28]. Natomiast Wei i wsp. w swojej analizie zaobserwował niższy wskaźnik cięć cesarskich po zastosowaniu dinoprostonu w porównaniu do oksytocyny wśród pacjentek z punktacją 0-3 w skali Bishopa. Przy dojrzałości szyjki ocenianej na 4-6 punktów w skali Bishopa obie metody są równorzędne [29]. Zhang i wsp. porównywał mizoprostol i oksytocynę w indukcji porodu, wykazując niższy odsetek cięć cesarskich po zastosowaniu mizoprostolu odpowiednio 11,5% vs. 25,2% [30].

Piśmiennictwo

1. Community and Mental Health Team ND. NHS Maternity Statistics, England 2020-2021 [Internet]. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/nhs-maternity-statistics/2020-21>
2. Marconi AM, Manodoro S, Cipriani S, Parazzini F. Cesarean section rate is a matter of maternal age or parity? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022; 35: 2972-5
3. Mohammed M, Oumer R, Mohammed F, Walle F, Mosa H, Ahmed R, et al. Prevalence and factors associated with failed induction of labor in Worabe Comprehensive Specialized Hospital, Southern Ethiopia. *PLoS One*, 2022; 17: e0263371
4. Dorwal M, Yadav G, Singh P, Kathuria P, Gothwal M, Ghuman NK, et al. Deriving a prediction model for emergency cesarean delivery following induction of labor in singleton term pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023; 160: 698-706
5. Metrop M, Leblanc F, Cailliau E, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Garabedian C, et al. Prognostic factors for successful induction of labor in intrauterine growth restriction after 36 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022; 276: 213-8
6. Claramonte Nieto M, Mula Used R, Castellet Roig C, Rodríguez I, Rodríguez Melcon A, Serra Zantop B, et al. Maternal and perinatal outcomes in women ≥ 40 years undergoing induction of labor compared with women < 35 years: Results from 4027 mothers. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022; 48: 2377-84
7. Kwayke-Ackah G, Burger A, de la Vega G, Kainz G, Rochon M, Quiñones JN. Influence of maternal age in mode of delivery after term induction of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022; 35: 1258-63
8. Levine LD, Downes KL, Parry S, Elovitz MA, Sammel MD, Srinivas SK. A validated calculator to estimate risk of cesarean after an induction of labor with an unfavorable cervix. *Am J Obstet Gynecol*, 2018; 218: 254.e1-254.e7
9. Taoudi F, Laamiri FZ, Barich F, Hasswane N, Aguenau H, Barkat A. Study of the Prevalence of Obesity and Its Association with Maternal and Neonatal Characteristics and Morbidity Profile in a Population of Moroccan Pregnant Women. *J Nutr Metab*, 2021; 2021: 6188847
10. Batinelli L, Serafini A, Nante N, Petraglia F, Severi FM, Messina G. Induction of labour: clinical predictive factors for success and failure. *J Obstet Gynaecol*, 2018; 38: 352-8
11. Menichini D, Monari F, Gemmellaro G, Petrella E, Ricchi A, Infante R, et al. Association of maternal body mass index and parity on induced labor stages. *Minerva obstetrics and gynecology*. 2022
12. Mebratu A, Assefa DG, Zeleke ED, Mengistu N, Woldesenbet TT, Aynalem A, et al. Failed induction of labor and associated factors among women delivered in Jigjiga University Sheik Hassan Yabare Referral Hospital: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*, 2022; 38: 1655-62
13. Tarimo CS, Mahande MJ, Obure J. Prevalence and risk factors for caesarean delivery following labor induction at a tertiary hospital in North Tanzania: a retrospective cohort study (2000-2015). *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020; 20: 173
14. McCoy J, Downes KL, Srinivas SK, Levine LD. Postdates induction with an unfavorable cervix and risk of cesarean. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019; 32: 2874-8
15. Zhao Y, Flatley C, Kumar S. Intrapartum intervention rates and perinatal outcomes following induction of labour compared to expectant management at term from an Australian

- perinatal centre. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2017; 57: 40–8
16. Beshir YM, Kure MA, Egata G, Roba KT. Outcome of induction and associated factors among induced labours in public Hospitals of Harari Regional State, Eastern Ethiopia: A two years' retrospective analysis. *PLoS One*, 2021; 16: e0259723
 17. Li P-C, Tsui WL, Ding D-C. The Association between Cervical Length and Successful Labor Induction: A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*, 2023; 20
 18. Hosoya S, Maeda Y, Ogawa K, Umehara N, Ozawa N, Sago H. Predictive factors for vaginal delivery by induction of labor in uncomplicated pregnancies at 40-41 gestational weeks: A Japanese prospective single-center cohort study. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023
 19. Dîră L, Drăgușin RC, Șorop-Florea M, Tudorache Ș, Cara ML, Iliescu DG. Can We Use the Bishop Score as a Prediction Tool for the Mode of Delivery in Primiparous Women at Term Before the Onset of Labor? *Curr Health Sci J*, 2021; 47: 68–74
 20. Senanayake H, Piccoli M, Valente EP, Businelli C, Mohamed R, Fernando R, et al. Implementation of the WHO manual for Robson classification: an example from Sri Lanka using a local database for developing quality improvement recommendations. *BMJ Open*, 2019; 9: e027317
 21. Quach D, Ten Eikelder M, Jozwiak M, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KWM, Mol BW, et al. Maternal and fetal characteristics for predicting risk of Cesarean section following induction of labor: pooled analysis of PROBAAT trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2022; 59: 83–92
 22. Mayne L, Liu C, Tanaka K, Amoako A. Caesarean section rates: applying the modified ten-group Robson classification in an Australian tertiary hospital. *J Obstet Gynaecol [Internet]*. 2022; 42: 61–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33938362>
 23. Jolivet S, Delavallade M, Giraud A, Chauleur C, Raia-Barjat T. Mode of delivery after labor induction with vaginal dinoprostone versus oral misoprostol for women with unfavorable cervix at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2023; 285: 7–11
 24. de Vaan MD, Ten Eikelder ML, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KW, et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023; 3: CD001233
 25. Młodawski J, Młodawska M, Plusajska J, Galuszczyńska J, Glijer K, Gluszek S. Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction - single center retrospective observational study of obstetrical outcome. *Ginekol Pol*, 2020; 91: 700–3
 26. Blanc-Petitjean P, Carbonne B, Deneux-Tharoux C, Salomé M, Goffinet F, le Ray C, et al. Comparison of effectiveness and safety of cervical ripening methods for induction of labour: A population-based study using coarsened exact matching. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2019; 33: 313–22
 27. Al-Hafez L, Bicocca MJ, Chauhan SP, Berghella V. Prostaglandins for induction in pregnancies with fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2022; 4: 100538
 28. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, et al. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021; 6: CD014484
 29. Wei Y, Li X, Zhang Y, Guo Y, Yin B, Chen D, et al. Comparison of Dinoprostone and Oxytocin for the Induction of Labor in Late-Term Pregnancy and the Rate of Cesarean Section: A Retrospective Study in Ten Centers in South China. *Med Sci Monit*, 2019; 25: 8554–61
 30. Zhang C, Jiang H, Kong L, Feng Y, Zhou L. Labor induction in term gravidas with prelabor rupture of membranes and unfavorable cervix: Oxytocin versus vaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022



MICROBIOME IN PANCREATIC FLUID – PRELIMINARY ANALYSIS OF PANCREATIC CYSTIC LESIONS



Praveen Malik¹, Ewa Tyczkowska-Sieroń², Adam Durczyński¹, Piotr Hogendorf¹, Aleksander Skulimowski³, Michał Właźlak¹, Janusz Strzelczyk¹, Anna Grzegory¹

1. Department of General and Transplant Surgery, N. Barlicki Memorial Clinical Hospital, Medical University of Lodz, Polska
2. Department of Experimental Physiology, Medical University of Lodz, Polska
3. II Department of Oncological Surgery, Breast Diseases Subdivision, Lower Silesian Center of Oncology, Pulmonology and Hematology, Polska

Praveen Malik – 0000-0002-8769-6631
 Ewa Tyczkowska-Sieroń – 0000-0002-6725-1301
 Adam Durczyński – 0000-0003-2999-5454
 Piotr Hogendorf – 0000-0002-4458-0145
 Aleksander Skulimowski – 0000-0003-1968-7191
 Michał Właźlak – 0000-0002-4946-387X
 Janusz Strzelczyk – 0000-0003-3438-9512
 Anna Grzegory – 0000-0003-4470-3659

Abstract:

Introduction and objective

One of the main precursory lesions for pancreatic carcinoma is pancreatic cystic neoplasm. Differentiation between the various types of cysts is a clinical challenge. The microbiome colonizing the pancreatic cyst fluid is mostly unknown. The aim of the study was microbiological assessment of pancreatic cysts compared with biochemical parameters and histopathological results.

Material and methods

30 patients with pancreatic cysts undergoing surgery in 2022-2023 at the Department of General and Transplant Surgery, Medical University of Lodz, were enrolled in the study. Preoperative biochemical levels of blood parameters were analysed. Bacterial culture results were taken from the nasal vestibule, the skin of the groin, as well as from cyst fluid and bile (in case of cholecystectomy) and histopathological reports were analysed.

Results

Mean age was 58.77 ± 13.56 years. 10 patients (33.3%) had malignant lesions. Nine patients (30%) had positive cultures from cyst fluid. 6 of them had malignant conditions. *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecium* *Staphylococcus spp.* were found. In the malignant group, patients were statistically significantly older (68.40 ± 5.70 y vs. 53.95 ± 13.86 y, $p=0.004$), tumour diameters were smaller (4.00 ± 2.00 cm vs. 8.50 ± 5.77 cm, $p=0.003$) and CA 19-9 level were higher (100.22 ± 186.46 ng/ml vs. 12.35 ± 16.08 ng/ml, $p=0.045$) than in a benign group.

Conclusions

The occurrence of specific types of bacteria in patients with malignant pancreatic cysts appears to be of significant clinical importance. Further studies are needed.

Keywords: pancreatic cystic neoplasm, microbiome, pancreatic cancer, bacterial culture.

DOI 10.53301/lw/174341

Received: 2023.09.26

Accepted: 2023.10.20

Corresponding author:

Anna Grzegory
 Department of General and Transplant Surgery, N. Barlicki Memorial Clinical Hospital, Medical University of Lodz, Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź
 e-mail: an.grzegory@gmail.com

Introduction

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is one of the most aggressive neoplasms. One of the main precursory lesions for PDAC are pancreatic cystic neoplasms (PCNs), including mucinous cystic neoplasm (MCN), intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) and serous cystic neoplasm (SCN) [1, 2].

Due to the development of imaging techniques, the frequency of detection of pancreatic cystic tumors is increasing. It is estimated that pancreatic cystic tumors occur in 2% to 45% of the population [3]. Cystic lesions in the pancreas occur far more often than has been previously estimated [4].

Despite the novel diagnostic tools, differentiation between the various types of PCN is a significant clinical challenge [5]. The accuracy of identifying a specific type of pancreatic cystic tumor is between 40% and 95% for magnetic resonance imaging (MRI/MRCP) and between 40% and 81% for computer tomography (CT) [3]. Also, endoscopic ultrasonography (EUS) is not an optimal method to identify the type of pancreatic cystic tumor. Cytological analysis of the fluid from the cyst has 42% sensitivity and 99% specificity in differentiating mucinous and nonmucinous pancreatic cystic lesions [3].

As mentioned before, pancreatic cysts harbor the potential to develop into cancer. Currently, there are no optimal tools for this risk stratification, and identifying cysts that require complicated surgical treatment remains a challenge in this field. The risk of postoperative complications following pancreatic surgery is associated with a 30-40% morbidity rate and a 3-10% mortality rate [6]. Hence, the decision to operate should be clearly justified by medical indicators, such as cancer diagnosis or high risk of this cancer.

The microbiome colonizing the pancreatic cyst fluid is mostly unknown. However, some of the microbiomes with potentially detrimental functions residing in the pancreatic cystic fluid may contribute to the neoplastic process [7]. A comprehensive understanding of this phenomenon for pancreatic cancer development in pancreatic cysts is of great clinical significance.

Aim

The aim of the study was the microbiological assessment of pancreatic cysts in comparison with biochemical parameters and histopathological results.

Material and methods

The data of 30 patients with pancreatic cysts, aged 27 to 76 years, who underwent surgery in 2022 to 2023 year at the Department of General and Transplant Surgery, Medical University of Lodz, were analysed retrospectively. Informed signed consent for the operation and use of the data was obtained from all these patients. The bioethical commission of Medical University of Lodz approved this retrospective study (Number RNN/04/23/KE dated 10th of January 2023)

Preoperatively blood levels of hemoglobin, amylase, lipase, CRP, cancer markers (CA 19-9, CA 15-3, CEA, CA 125, AFP) and leukocytosis were measured. Before surgery, cultures were also taken from the nasal vestibule and the skin of the groin.

During the surgery samples of pancreatic cyst fluid and bile (in case of cholecystectomy) were taken for microbiological analysis. These samples for testing were taken in a 5 ml syringe with a 5 mm needle (*ex vivo*). Bacterial cultures were performed in the bacteriology laboratory of Barlicki Teaching Hospital in Lodz. Histopathological reports were also included and studied.

Statistical analysis was performed with the use of commercially available statistical software package (Statistica 13.1 for Windows; StatSoft Poland Ltd.).

Continuous variables were expressed as mean \pm SD, median, and minimum–maximum values. The normal distribution was verified with the Shapiro-Wilk test. The data was compared for statistical analysis using Student's t-test to evaluate differences between quantitative variables following a Gaussian distribution. Variables following a non-parametric distribution were compared with the Mann-Whitney test. Categorical data analysis was done using the Chi 2 test. Alpha < 0.05 was set as a threshold of statistical significance.

Microbiological procedures

Samples of bile and pancreas cyst fluid (PCF) were used for microbiological examinations. The inoculations were performed according to the EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) guidelines (eucast.org). Tested specimens were inoculated onto Columbia agar with 5% sheep blood medium (bioM4rieux, Marcy l'Etoile, France) that supports growth of a variety of bacteria, MacConkey agar with crystal violet (bioM4rieux, Marcy l'Etoile, France) which allows growth of only Gram-negative bacteria, and Sabouraud gentamicin chloramphenicol 2 agar (bioM4rieux, Marcy l'Etoile, France) which allows growth of fungi. The inoculations on Columbia agar and MacConkey agar were incubated at 35°C for up to 2 days, whereas the inoculations on Sabouraud agar were incubated at 35°C for up to 7 days. Bacterial and fungal species identification and susceptibility testing were performed using a VITEC®2 Compact (bioM4rieux, Inc. Hazelwood, MO, USA).

Results

A total of 30 adult patients (18 female and 12 male) were included in the study. Baseline variables are shown in Table 1.

Among patients who had surgery, 11 (36.6%) underwent distal pancreatectomy with splenectomy, 3 (10%) patients underwent Whipple pancreatoduodenectomy, 5 (16.6%) patients palliative surgery, 2 (6.6%) enucleation of the tumor, 4 (13.2%) operative percutaneous drainage and 5 (16.6%) patients anastomosis of the pancreatic cyst with the small intestine. Cholecystectomy was performed in 10 (33.3%) patients.

Table 1. Baseline variables in the studied group.

Variable	mean±SD	Median (IQR)	min	max
Age	58.77±13.56	62.50(47.00-68.00)	27.00	76.00
Size of tumor (cm)	7.00±5.27	6.50(3.00-10.00)	2.00	30.00
CA 19-9 (U/ml)	41.64±112.85	7.90(5.70-18.70)	0.80	567.10
CA 15-3 (U/ml)	42.32±134.93	12.70(6.10-16.70)	3.70	599.00
CA 125 (U/ml)	13.78±14.35	8.80(6.00-14.00)	4.60	65.60
CEA (ng/ml)	3.34±7.25	1.25(0.90-2.80)	0.40	35.10
AFP (ng/ml)	3.92±2.92	2.65(2.00-4.90)	0.90	10.10
Hb (g/dl)	13.26±1.65	13.50(12.60-14.00)	9.10	16.50
WBC (x103 /μl)	7.86±3.75	6.80(5.40-9.10)	3.60	20.10
CRP (mg/l)	15.89±42.69	2.45(1.30-6.70)	0.20	204.50
Amylase (IU/l)	80.04±111.58	51.00(35.00-94.00)	19.00	593.00
Lipase (U/l)	55.10±62.52	29.00(15.00-67.00)	4.00	277.00
Days of hospitalisation	12.27±6.67	9.00(8.00-17.00)	3.00	27.00

CA - cancer antigen, CEA - carcinoembryonic antigen, AFP - alpha fetoprotein, Hb - haemoglobin, WBC - white blood cell count, CRP - C-reactive protein, SD - standard deviation, IQR - interquartile range

Mean age was 58.77 years (SD 13.56 years). The mean diameter of the tumor was 7,00±5,27 cm. In 5 patients (16.6%) the cyst was localized in the head of the pancreas, in 11 patients (36.6%) in the corpus, and in 14 patients (46.6%) in the tail of the pancreas. In the postoperative examination, 10 patients (33.3%) had malignant lesions while the rest of the 20 patients (66.7%) had benign cysts (Table 2).

Three patients (10%) had negative culture taken from the nasal vestibule. In the rest participants 24 had *Staphylococcus epidermidis*, three had *Staphylococcus aureus* MSSA and two patients had *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*.

Table 2. Histopathological results.

Type of tumor	Number of patients	Malignant
Pseudocyst	9	No
Inflammatory tumor	1	No
Choledochal cyst	1	No
Cystic pancreatic adenocarcinoma	4	Yes
IPMN without dysplasia	4	No
IPMN with neuroendocrine tumor G1	1	Yes
IPMN with moderate grade dysplasia	1	Yes
IPMN with high grade dysplasia	2	Yes
IPMN with carcinoma	1	Yes
Cystic neuroendocrine tumor G1	1	Yes
MCN without dysplasia	3	No
MCN with low grade dysplasia	1	No
SCN	1	No

IPMN - intraductal papillary mucinous neoplasm, G1 - grade 1, MCN - mucinous cystic neoplasm, SCN - serous cystic neoplasm

In the skin of the groin three cultures were negative, in twenty-four cases *Staphylococcus epidermidis* was found, in three *Staphylococcus aureus* and in one case *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* was detected.

Four patients out of ten undergoing cholecystectomy had positive culture: in three cases *Escherichia coli*, in one *Klebsiella pneumoniae*, in one *Enterobacter cloacae* and in one *Enterococcus faecium* VRE (Vancomycin-Resistant *Enterococcus* resistant to ampicillin, imipenem, levofloxacin).

Nine patients had positive culture from the cyst fluid: one *Corynebacterium*, one *Klebsiella pneumoniae*, one *Staphylococcus aureus*, one *Staphylococcus epidermidis*, one *Enterobacter cloacae*, one *Enterococcus faecalis*, one *Escherichia coli*, one *Enterococcus faecium* VRE, one *Staphylococcus capitis* and one *Staphylococcus haemolyticus*.

Patients were divided into the benign and malignant cyst group according to the postoperative histopathological result and into positive and negative culture group according to bile and pancreatic cyst fluid culture result. In the group of benign cyst tumor diameter was larger than in malignant group (8.50±5.77 cm vs. 4.00±2.00 cm, p=0.003). The difference was statistically significant. In malignant group patients were older than in benign group (68.40±5.70 y vs. 53.95±13.86 y, p=0.004). CA 19-9 level was higher in malignant group than in benign group (100.22±186.46 U/ml vs. 12.35±16.08 U/ml, p=0.045), which was statistically significant. In negative culture group AFP level was statistically significantly higher than in positive culture group (4.56±2.99 ng/ml vs. 1.68±0.84 ng/ml, p=0.038).

Discussion

In the current study, it was established that 9 out of 30 (30%) patients' PCF samples harbored a microbiome. It is especially worth noting that 6 of these patients had malignant conditions (Table 3).

Table 3. Microbiome and tumors.

	Microbiome found in PCF (Pancreatic Cystic Fluid)	Neoplasm (Benign/ Malignant)
1	Corynebacterium	Benign
2	Klebsiella pneumoniae	Benign
3	Enterobacter cloacae resistant to amoxicillin, clavulanic acid, cefuroxime axetil	Malignant
4	Enterococcus faecalis susceptible to ampicillin, gentamicin HC, teicoplanin, vancomycin, linezolid, Escherichia coli resistant to amoxicillin, clavulanic acid mic 16	Malignant
5	Staphylococcus epidermidis resistant to erythromycin and clindamycin	Malignant
6	Staphylococcus capitis not resistant	Malignant
7	Enterococcus faecium HLAR linezolid mic 2	Benign
8	Staphylococcus aureus	Malignant
9	Staphylococcus haemolyticus tetracycline mic 2, tigecycline mic 0.25, vancomycin mic 2	Malignant

mic - minimum inhibitory concentration

A total of 10 patients out of 30 had malignant conditions and in 4 (out of 10) no microbiota was found in their PCF.

In a previous study [7], *Bacillus*, *spp. Fusobacterium*, *Acinetobacter spp.*, *Anaerococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Faecal bacterium*, and *Shigella* (among other) were confirmed in the PCF. Patients with both malignant and benign cysts (IPMN, pseudocysts, MCM, and SCA) participated in this study. Likewise, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia spp.*, and *Faecal bacterium* were found in the group of patients in this study.

So far, the human gut microbiome was suggested to be an important environmental factor linked to the development of different intestinal and extra-intestinal malignancies [8-10]. In the stomach, *Helicobacter pylori* can initiate a cascade of molecular events finally leading to cancer. In the colon, *Fusobacteria nucleatum* has been linked to the mucosal dysplasia [10].

Furthermore, *Fusobacterium nucleatum* was found in pancreatic cyst fluid [7, 11] and was associated with the transformation of LGD (low-grade dysplasia) IPMN to HGD (high-grade dysplasia). *F. nucleatum* is a gram-negative, anaerobic oral bacteria that commonly resides in saliva. Equally, we found presence of well-known group of bacteria *Staphylococcus* in fluid of pancreatic cysts with malignant potential.

Only few studies worldwide have demonstrated that bacteria in the pancreatic fluid can render cancer chemotherapy less efficient since it can metabolize anti-cancer drugs [12, 13]. In a previous study on mice, the pancreatic cancer became resistant to gemcitabine [14], a commonly used drug in many countries for the treatment of PDAC. Various bacteria, including, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumonia*, and *Escherichia Coli* responsible for this resistance were found in the examined pancreatic microbiome. These studies highlight the significance and importance of further analysis of the microbiome in pancreatic lesions.

Conclusion

In our one-centre retrospective study, the confirmed presence of specific types of bacteria in patients with malignant pancreatic cysts appears to be of significant

clinical importance. Further studies to assess pancreatic cysts microbiomes and its influence on cancerogenesis are needed.

References

- Matthaei H, Schulick RD, Hruban RH, Maitra A. Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2011; 8 (3): 141-150. doi:10.1038/nrgastro.2011.2
- Wu BU, Sampath K, Berberian CE, et al. Prediction of Malignancy in Cystic Neoplasms of the Pancreas: A Population-Based Cohort Study. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013; 109 (1): 121-129. doi:10.1038/ajg.2013.334
- European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*, 2018 May; 67 (5): 789-804. doi:10.1136/gutjnl-2018-316027
- Van Huijgevoort NCM, del Chiaro M, Wolfgang CL, et al. Diagnosis and management of cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019 Nov; 16 (11): 676-689. doi:10.1038/s41575-019-0195-x
- Raman A, Lennon, AM. Cyst Fluid Biomarkers - Diagnosis and Prediction of Malignancy for Cystic Lesions of the Pancreas. *Visceral Medicine*, 2018; 34 (3): 178-181. doi:10.1159/000490137
- Gouillat C, Gigot, JF. Pancreatic surgical complications--the case for prophylaxis. *Gut*, 2001 Dec; 49 (Supplement 4): iv29-iv35. doi:10.1136/gut.49.suppl_4.iv29
- Li, S, Fuhler, GM, BN, N, Jose, T.. Pancreatic cyst fluid harbors a unique microbiome. *Microbiome*, 2017; 5 (1). doi:10.1186/s40168-017-0363-6
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010; 464 (7285): 59-65. doi: 10.1038/nature08821
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 2011; 473 (7346): 174-180. doi: 10.1038/nature09944
- Konstantinov SR, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP. Functional genomic analyses of the gut microbiota for CRC screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013; 10 (12): 741-745
- Alkharaan H, Lu L, Gabarrini G, et al. Circulating and Salivary Antibodies to *Fusobacterium nucleatum* Are Associated With Cystic Pancreatic Neoplasm Malignancy. *Front Immunol*,

- 2020 Aug 28; 11: 2003. doi: 10.3389/fimmu.2020.02003
12. Halimi A, Gabarrini G, Sobkowiak MJ, et al. Isolation of pancreatic microbiota from cystic precursors of pancreatic cancer with intracellular growth and DNA damaging properties. *Gut Microbes.*, 2021 Jan-Dec;13 (1): 1983101. doi: 10.1080/19490976.2021.1983101
 13. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov.*, 2018; 8 (4): 403. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-1134
 14. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science.*, 2017; 357 (6356): 1156. doi: 10.1126/ science.aah5043



TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE U STARSZEGO CHOREGO Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW, SEPSĄ ORAZ ZAPALENIEM OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH O ETIOLOGII *LISTERIA MONOCYTOGENES*



Diagnostic and therapeutic difficulties in an elderly patient with rheumatoid arthritis, sepsis and *Listeria monocytogenes* meningitis

Katarzyna Malinowska¹, Stanisław Niemczyk², Anna Wojtecka², Daniel Pałka³

1. Zespół Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Endokrynologii Mazowieckiego Szpitala Bródnowskiego, Mazowiecki Szpital Bródnowski, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska
3. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Neurologii, Polska

Streszczenie: *Listeria monocytogenes* to Gram-dodatnia wewnątrzkomórkowa bakteria z rodziny *Corynebacteriaceae* o kształcie pałeczki, względnie beztlenowa, powszechnie występująca w środowisku. *Listeria monocytogenes* jest bakterią wywołującą chorobę zwaną listeriozą i mogącą przebiegać od łagodnych infekcji ulegających samoograniczeniu, do ciężko przebiegających zakażeń zagrażających życiu. Przedstawiamy przypadek 81-letniego pacjenta z zaburzeniami świadomości przyjętego do Kliniki Nefrologii z podejrzeniem urosepsy. Chory leczony był immunosupresyjnie metotreksatem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. Pacjent nie prezentował objawów oponowych, wysoko gorączkował, a obraz kliniczny w chwili przyjęcia był niejasny. Zarówno w wykonanych posiewach krwi, jak i płynu mózgowo-rdzeniowego zidentyfikowano *Listerię monocytogenes*. Pomimo prowadzonej intensywnej antybiotykoterapii stan pacjenta nie poprawiał się. Z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej wymagał wspomaganie mechanicznego czynności oddechowej i kontynuacji opieki przez 33 dni w Klinicznym Oddziale Intensywnej Terapii, a po ekstubacji – dalszej rehabilitacji i leczenia w Zakładzie Opiekuńczo-Lecznym (ZOL). Przytoczony przypadek chorego pokazuje trudności diagnostyczne i terapeutyczne jakie stanowi zakażenie *Listerią monocytogenes* u osoby w starszym wieku leczonej immunosupresyjnie.

Abstract: *Listeria monocytogenes* is a gram-positive, intracellular bacterium of the family *Corynebacteriaceae*, it is rod-shaped, relatively anaerobic, and ubiquitous in the environment. *Listeria monocytogenes* is the bacterium that causes a disease called listeriosis that may take place under the form of mild, self-limiting infections or severe, life-threatening ones. In this article, we present the case of an 81-year-old patient with impaired consciousness, admitted to the Department of Nephrology with suspected urosepsis. The patient was treated with immunosuppressant (methotrexate) due to rheumatoid arthritis. He did not present meningeal symptoms, had a high fever, and his clinical status during admission was unclear. *Listeria monocytogenes* was identified in both blood and cerebrospinal fluid cultures. Despite intensive antibiotic therapy, the patient's condition did not improve. Due to circulatory and respiratory failure, he required mechanical respiratory support and continues 33 days care in the Clinical Intensive Care Unit, and after extubation - further rehabilitation and treatment in the Nursing and Treatment Institution (ZOL). The presented case of the patient shows the diagnostic and therapeutic difficulties of *Listeria monocytogenes* infection in an elderly person treated with immunosuppressive therapy.

Słowa kluczowe: sepsa, immunosupresja, listerioza, *Listeria monocytogenes*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Keywords: sepsis, immunosuppression, listeriosis, *Listeria monocytogenes*, meningitis.

DOI 10.53301/lw/163578

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.03.2023

Zaakceptowano do druku: 25.04.2023

Autor do korespondencji:

Katarzyna Malinowska
Zespół Chorób Wewnętrznych, Diabetologii
i Endokrynologii Mazowieckiego Szpitala
Bródnowskiego, Warszawa
e-mail: kamarciniuk@gmail.com

Wstęp

Listerioza jest rzadką chorobą zakaźną wywołowaną przez bakterię *Listeria monocytogenes*. Naturalną niszą środowiskową dla tej bakterii jest gleba, która stanowi punkt wyjścia dla transmisji do roślin i zwierząt. Zabiegi

rolnicze pełnią istotną rolę w obiegu bakterii w środowisku [1]. *Listeria* zasiedla przewód pokarmowy, czyniąc niektóre zwierzęta i ok. 5% populacji ludzkiej bezobjawowymi nośicielami. Do zarażenia dochodzi zwykle drogą pokarmową przez spożycie zanieczyszczonej żywności, rzadziej przez uszkodzoną skórę, błony śluzowe

układu oddechowego, spojówki, łożysko, bądź kanał rodny podczas porodu [2]. Wśród najczęściej skażonych produktów znajdują się mleko niepasteryzowane, sery, ryby wędzone, jaja, wieprzowina, mrożonki, surowe owoce i warzywa, wyroby garmażeryjne. Wielkość zakaźnej dawki zależy od wieku, płci (w grupie powyżej 65 lat częściej chorują mężczyźni), stanu zdrowia gospodarza, rodzaju żywności zanieczyszczonej *L. Monocytogenes* [3]. U zdrowych ludzi schorzenie przebiega jak infekcja grypopodobna, dodatkowo pojawiają się bóle stawów, senność, wymioty i umiarkowana biegunka [1, 2]. Ciężki przebieg zakażenia dotyczy zwykle osób z upośledzonym układem odpornościowym na skutek choroby, ciąży, a często w wyniku przyjmowania leków immunosupresyjnych. Rozwijają się wówczas sepsa, neuroinfekcje, a w części przypadków stwierdza się obecność mikroopni w mózgu. Zakażenie może dotyczyć także oka, skóry, kości, stawów, mięśnia sercowego, wsierdza, węzłów chłonnych, otrzewnej, wątroby (zapalenie, ropnie) [2, 4, 5]. Objawy choroby mogą wystąpić już po 2 dniach oraz nawet dopiero po ponad 2 miesiącach od zakażenia [2].

Opis przypadku

81-letni pacjent z przewlekłą chorobą nerek (PChN), cukrzycą typu 2. leczoną lekami doustnymi, reumatoidalnym zapaleniem stawów (brak dokumentacji, z wywiadu od rodziny informacja o aktualnym leczeniu metotreksatem), został przywieziony do SOR przez Zespół Ratownictwa Medycznego z powodu zaburzeń świadomości. Chory po nocy nie opuścił swojego pokoju i został znaleziony na podłodze, w stanie ciężkim, nieprzytomny, nie ustalono jak długo pozostawał w tym stanie. W wykonanych badaniach stwierdzono: podwyższone markery infekcyjne (leukocytoza $24,9 \times 10^9/l$ z rozmazem neu-

trofilowym, CRP: 23,5 mg/dl, stężenie prokalcytoniny (PCT) 2,91 ng/ml), upośledzona funkcja nerek (kreatynina: 3,0 mg/dl), stwierdzono wykładniki rhabdomyolizy (CK: 4385), INR wynosiło 2, w badaniu ogólnym moczu stwierdzono leukocyturię. W badaniu tomograficznym (TK) głowy nie stwierdzono cech krwawienia śródczaszkowego, badanie wykazało w istocie białej hipodensyjne zmiany ogniskowe oraz okołokomorowo rozlane obszary hipodensyjne, układ komorowy niesymetryczny, nieprzemieszczony, poszerzony. Konsultowano pacjenta neurologicznie – nie stwierdzono objawów oponowych ani ogniskowych objawów neurologicznych. Chorego przyjęto do Kliniki Nefrologii z podejrzeniem urosepsy. Przy przyjęciu pacjent pozostawał wydolny krążeniowo i oddechowo ale w ograniczonym kontakcie słowno-logicznym, gorączkował do prawie 39°C. Niezwłocznie włączono szerokospektralną antybiotykoterapię meropenemem i ciprofloksacyną. W dniu przyjęcia chory doznał pierwszego napadu padaczkowego, stan pacjenta pogarszał się, utrzymywała się gorączka. Dołączono do leczenia metronidazol w celu profilaktyki zachyłstowego zapalenia płuc. Wykonano nakłucie lędźwiowe z pobraniem PMR do badania ogólnego, które wykazało obecność białka (167,6 mg/dl), podwyższonej cytozy ($70/uL$ – komórki jednojądrzaste 57,1%, komórki wielojądrzaste 42,9%), glukozę w granicach normy (66 mg/dl). W posiewie płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi zidentyfikowano *Listeria monocytogenes*. Konsultowano chorego ze specjalistą chorób zakaźnych, do meropenemu dołączono ampicylinę. Pomimo prowadzonego leczenia przeciwpadaczkowego obserwowano napady drgawek i bezdechy. Chorego zaintubowano, zastosowano wspomaganie oddechu respiratorem, włączono wlew noradrenaliny i przekazano chorego do dalszego leczenia na Oddziale Intensywnej Terapii. W wyniku leczenia notowano spa-

Rycina 1, 2. TK głowy pacjenta w momencie przyjęcia do szpitala.



dek parametrów zapalnych, kontrolne posiewy krwi były jałowe. Mimo ustąpienia cech infekcji nie uzyskano powrotu kontaktu słowno-logicznego. Po kilkumiesięcznej hospitalizacji pacjenta oddychającego wydolnie przez tracheostomię oraz stabilnego krążeniowo, żywionego przez PEG, przekazano do ZOL celem dalszej opieki i pielęgnacji.

Omówienie

W ostatnich latach w Polsce obserwuje się systematyczny wzrost zakażeń *Listeria monocytogenes* [3]. Sepsa i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych to najczęściej występujące formy listeriozy [6]. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu stanowi aż 70-97% infekcji powodowanych przez *Listerię* u ludzi. Zdolność tej bakterii do wywoływania obu infekcji zarówno mózgu, jak i ostrego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, różni ją od innych patogenów odpowiadających za zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (jak *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* oraz *Haemophilus influenzae*), natomiast wykazuje pewne podobieństwo w tym względzie do patogenności *Mycobacterium tuberculosis* [7]. W badaniach przeprowadzonych przez Brouwer i wsp., obejmujących 30 immunoniekompetyentnych lub w wieku powyżej 50 lat pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *L. Monocytogenes*, wykazano, że tylko 43% (13 z 30 badanych) chorych z dodatnim posiewem płynu mózgowo-rdzeniowego wykazywało klasyczną triadę objawów: gorączkę, sztywność karku, zaburzenia świadomości. Z drugiej strony badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało obecność bakterii *L. monocytogenes* tylko w przypadku 24% badanych, co stanowi znacząco niższy odsetek w porównaniu z neuroinfekcjami powodowanymi innymi patogenami (80% chorych) [8]. Potwierdzeniem powyższych badań jest przytoczony przypadek – pacjent nie prezentował objawów oponowych, co spowodowało zwłokę w procesie diagnostycznym.

Mechanizm jednoczesnego zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych może być dwojaki: infekcja może się szerzyć poprzez przekroczenie bariery krew-mózg lub poprzez dalsze rozprzestrzenianie się zakażenia ośrodkowego układu nerwowego [7]. Śmiertelność w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu listeriozy wynosi 30-40% [9]. Następstwa neurologiczne występują u ok. 15% wyleczonych [9]. Innym, nieco rzadziej występującym skutkiem neurolisteriozy są ropnie mózgu (ok. 10%) – typowo lokalizują się one w okolicach podkorowych, wzgórzu, moście i rdzeniu [7]. Zapalenie mózgu i pnia mózgu objawia się postępującą dysfunkcją pnia mózgu. Etap początkowy (pierwsze doby) zakażenia objawia się bólami głowy, pogorszeniem samopoczucia, nudnościami i wymiotami, następnie w kolejnym etapie dochodzi do uszkodzenia nerwów czaszkowych, pojawiają się objawy mózdzkowe, niedowład, zaburzenia czucia, objawy oponowe. Co zaskakujące, zakażenie pnia mózgu występuje głównie u chorych bez czynników predysponujących [7]. Często zmianom w ośrodkowym układzie nerwowym towarzyszą zaburzenia zachowania oraz ataki padaczkowe [2]. Antybiotykoterapia z wyboru to dożylnie stosowana ampicylina lub amoksycylina. Alternatywnie stosuje się sulfametaksazol (u chorych uczu-

lonych na penicyliny), wankomycynę, meropenem, linezolid, rifampicynę [5, 10]. Większość szczepów wykazuje oporność na cefalosporyny i fosfomycynę, zdarzają się także szczepy odporne na: ampicylinę, wankomycynę, gentamycynę, klindamycynę, tetracyklinę, makrolidy, ciprofloksacynę i inne [5]. U pacjentów z zaburzeniami odporności komórkowej stosuje się wankomycynę z ceftriaksonem i ampicyliną [6]. Zakażenie wystąpiło u chorego, ponieważ miał w chwili zachorowania poważne obciążenia sprzyjające infekcjom oportunistycznym. Pacjent był w starszym wieku, leczony z powodu RZS metotreksatem, chorował na cukrzycę typu 2.

Zakażenia *Listerią* podlegają w Polsce obowiązkowi zgłaszania [4]. W 2018 r. zarejestrowano 131 zakażeń (99,2% wymagało hospitalizacji), podczas gdy kilka lat wcześniej (2010 r.) było ich znacznie mniej – tylko 64 chorych [11].

Podsumowanie

Diagnostyka neuroinfekcji u osób w wieku podeszłym w oddziale chorób wewnętrznych jest trudna, co ma związek z występowaniem zaburzeń świadomości w przebiegu różnorodnych chorób, w tym infekcyjnych i metabolicznych (np. encefalopatia w sepsie). Objawy takie jak majaczenie lub śpiączka, bez objawów ubytkowych, mogą wyprzedzać rozpoznanie sepsy o 1-2 doby i nie wynikają z bezpośredniego zakażenia OUN, ale stanowią efekt wielu mechanizmów, m.in.: wpływu cytokin zapalnych, mikrouszkodzeń mózgu, zaburzeń mikrokrążenia, krążenia mózgowego, neuroprzeżywania, itd. [9]. Przytoczony przypadek sugeruje potrzebę rozważenia również rzadkich czynników etiologicznych takich jak *listeria monocytogenes* w diagnostyce różnicowej infekcji przebiegających z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie u pacjentów starszych i z upośledzeniem odporności.

Piśmiennictwo

1. Vivant AL, Garmyn D, Piveteau P. *Listeria monocytogenes*, a down-to-earth pathogen, *Front Cell Infect Microbiol*, 2013; Nov 28; 3: 87. doi: 10.3389/fcimb.2013.00087. eCollection 2013
2. Godziszewska S, Musioł E, Duda I. Listerioza – niebezpieczna choroba zakaźna. Listeriozowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – opis przypadku. *Ann.Acad. Med. Siles*, 2015; 69, 118-124
3. Kołakowska A, Madajczak G. Pałeczki *Listeria Monocytogenes* w zakażeniach ludzi; Pracownia Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Przewodu Pokarmowego Bakteriologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny. *Przegląd Epidemiologiczny*, 2011; 65, 57-62
4. Lekan M, Pawłowska B. Listerioza wrodzona i jej konsekwencje. Prezentacja przypadku klinicznego. *Curr Probl Psychiatri*, 2011; 12 (4): 479-482
5. Lewańska M, Godela A, Myga-Nowak M. Listerioza współczesne Postrzeżenie Zagrożenia Epidemiologicznego. *Post. Mikrobiol*, 2018; 57, 2, 106-116
6. Yildiz O, Aygen B, Duygu E, et al. Sepsis and Meningitis due to *Listeria Monocytogenes*, 2007; Jun 30; 48 (3): 433-439. Published online, 2007 Jun 20. doi: 10.3349/yjm.2007.48.3.433

7. Disson O, Lecuit M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes* Virulence, 2012 Mar-Apr; 3 (2): 2 13-21. doi: 10.4161/viru.19586. Epub 2012 Mar 1
8. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB, et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. Clin Infect Dis, 2006 Nov 15; 43 (10): 1233-8. doi: 10.1086/508462. Epub 2006 Oct 10.
9. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, Merritt. Neurologia, wyd 13, tom 1: 552-553
10. Rogalla D, Bomar A. *Listeria Monocytogenes*. StatPearls Publishing, 2020 Jan
11. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego KOROUN. Listerioza w Polsce w latach 2011-2021 (<https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2022/02/Listerioza-w-Polsce-w-latach-2011-2021.pdf>)



A RARE CASE OF HERPES ZOSTER OPHTHALMICUS WITH THE ONSET PRESENTING AS HEADACHE



Julia Mikulska, Katarzyna Lewczuk

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

Julia Mikulska –  0009-0003-7452-8983

Abstract: The article presents a rare case of herpes zoster ophthalmicus with headache as a first symptom, and discusses clinical presentation, diagnosis and treatment in the context of clinical experience and published literature.

Keywords: herpes zoster virus ophthalmicus, varicella-zoster virus ophthalmicus.

DOI 10.53301/lw/166150

Received: 2023.04.19

Accepted: 2023.05.15

Corresponding author:

Julia Mikulska

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

e-mail: julia.mikulska@optykunikulscy.pl

Introduction

Herpes zoster ophthalmicus (HZO) is an eye infection caused by localised reactivation of latent varicella-zoster virus (VZV), also known as human herpesvirus 3 (HHV-3), present in the sensory ganglion and extending along ophthalmic branch of the fifth cranial (trigeminal) nerve [1]. HZO develops in approximately 10 to 25 percent of all treated cases of herpes zoster infection, but affects 50 percent of all cases when the antiviral treatment is not readily available [2, 3]. The first exposure to the virus causes primary infection, which is chickenpox occurring mostly in children [4]. Afterwards, VZV is maintained in the latent state by VZV-specific T cell-mediated immunity and is reactivated under favourable conditions of decreased immunity due to infection, age, treatment with immunosuppressants, or inflammation [5]. After reactivation, VZV is highly contagious, and may be transmitted via aerosols or by direct contact with infected tissues [1, 2, 4].

Prodromal symptoms are usually present, including pain or tingling in the forehead, fever, headache, malaise and chills. The initial and characteristic symptom is unilateral hyperesthesia or paraesthesia of the skin within the affected area. This area is then covered by the rash which evolves through the macular, papular, vesicular, and pustular stages before it scabs over [3]. Other common HZO symptoms include painful and severe eyelid and corneal oedema, ocular pain, conjunctival, episcleral, and circumcorneal conjunctival hyperaemia (ciliary flush) and photophobia [6]. HZO may affect all eye tissues and structures, causing keratitis, scleritis, uveitis, trabeculitis, choroiditis, acute retinal necrosis, optic neuritis, nerve palsies, and cavernous sinus thrombosis [3].

Clinical diagnosis of HZO is based on history, and findings on physical and slit-lamp examination. In rare cas-

es, viral cultures, polymerase chain reaction (PCR), and antibody testing, are required for diagnosis. Other tests, such as tonometry and corneal esthesiometry, may also be needed to assess the risk of complications [6].

Treatment is based on topical and if needed systemic antiviral agents, such as acyclovir, valacyclovir, and famciclovir. Mydriatics and topical corticosteroids are also in use [2].

Below is presented a case of patient with HZO with an unusual initial presentation.

Case report

A 77-year-old generally healthy man attended the Emergency Department (ED) late at night with unspecific, generalised headache and mild pain in his right eye which persisted for 2 days. He denied history of any recent injury or accident. He had lost his left eye as a result of a childhood injury, and had an ocular prosthesis in the left orbit.

On an ocular examination, the best corrected visual acuity (BCVA) in the right eye was 20/25, the intraocular pressure (IOP) was 19 mmHg with full visual field and normal eye movements, not limited by pain. In the slit lamp biomicroscopy, the bulbar conjunctiva was pale, the cornea was transparent, smooth and clean. The anterior chamber was quiet. The pupil was mildly dilated, with normal pupillary reflex. The lens showed a degree of opacity and was otherwise normal. The fundus exam revealed an orange-pink optic disc with distinct, smooth margins and cup to disc ratio of 0.9, vasculature adequate for age, attached retina and absent foveal reflex.

The unremarkable ocular examination prompted a neurological consultation and another ophthalmic examination to ascertain any new signs and symptoms occurring overnight. The patient left the ED in the morning pain-free, but he returned 3 days later with palpebral oedema and erythematous vesicular rash on the right side of his forehead and right eyelids, but without visual impairment. He was initially prescribed oral acyclovir 800 mg p.o. 5 times a day and instructed to clean the skin lesions with skin disinfectant and apply ichthammol ointment twice a day. He was also admitted as an inpatient to the dermatology ward due to facial involvement with fluid-filled vesicles typical of HZO. As the laboratory tests revealed serum level of C-reactive protein (CRP) of 3.0 mg/dl (the upper normal limit is 0.8) and procalcitonin (PCT) of 0.21 ng/mL, oral acyclovir was substituted with intravenous injection at 10 mg/kg and oral doxycycline 200 mg once a day. Another 3 days later, in another ophthalmic examination, palpebral oedema was still visible, alongside blepharostenosis, with fully preserved eye movements. Topical medications were added, including ofloxacin eyedrops, vitamin A eye ointment and sulfathi-azole ointment for external use.

On day 9. following the initial visit, corneal epithelial defects were identified on slit lamp biomicroscopy without other abnormalities. On day 12. following the initial visit, the man was discharged home on oral acyclovir 800 mg to be taken 5 times a day for the next 12 days and ofloxacin eyedrops as well as vitamin A eye ointment to be applied 4 times a day. Detailed recommendations were provided regarding skin care regimen to be followed twice a day, including cleaning all skin lesions with skin disinfectant and applying ichthammol ointment. An emollient cream was recommended for the face and head skin, alongside the recommendation to use sun protection, ensure proper hydration and nutrition. Follow-up ophthalmology and neurology appointments were also scheduled.

The eye examination on day 19. following the initial ED visit was largely unremarkable, except for mild corneal oedema visible in slit lamp biomicroscopy. Topical treatment was modified to corneal dehydration eyedrops 4 times a day and hydrocortisone eyedrops twice a day. Additionally, the neurologist diagnosed the patient with postherpetic neuralgia, prescribing a combination of tramadol (37.5 mg) and paracetamol (325 mg) PRN, as well as gabapentin (400 mg once a day) for pain relief. The most recent ophthalmology follow-up appointment only yielded the diagnosis of blepharitis, so dexpanthenol-containing eye drops were prescribed to be used 3 to 4 times per day.

Discussion

The typical course of HZO seen in most cases of latent virus reactivation in the trigeminal ganglia causes flu-like symptoms of fatigue, malaise and low-grade fever, which precede the onset of skin rash by even a week. In some cases, however, HZO may start with headache (generalised or cluster), without the above prodromal symptoms. This was the case with our patient, and a few similar cases have been published to date, both in children and adults [7, 8].

While not uncommon itself, HZO has some detrimental consequences, which makes it a potentially dangerous infection. If detected late, it may lead to chronic ocular inflammation, disabling pain as the infection spreads along the ophthalmic branch of the nerve and even vision loss [6]. In the presented case, our key objective was to prevent vision loss, as the man's only eye was affected, so the treatment decisions were made accordingly.

The aim of treatment in HZO is three-fold and includes managing the acute viral infection, controlling the acute pain, and preventing postherpetic neuralgia [5]. The standard antiviral treatment, involving oral acyclovir administered at the dose of 800 mg five times a day, should be continued for 7 to 10 days [2]. Intravenous acyclovir is recommended especially in immunocompromised patients [9]. In the reported case the decision to switch from oral to intravenous acyclovir was guided by the need to protect the only eye of the patient and it, indeed, prevented potentially damaging ocular manifestations. If the treatment is commenced within the first 72 hours following the onset of symptoms, it may accelerate rash resolution, reduce pain, limit the spread of the virus, lead to a milder postherpetic neuralgia, or prevent it, as well as decrease the risk of dendritic and stromal keratitis, and anterior uveitis [5]. In some cases, antibiotics are administered to prevent secondary bacterial infection. This was true in the above case – topical ofloxacin and oral doxycycline were used, considering the patient's age and the fact that it was his only eye. Topical and systemic corticosteroids may be used in cases with favourable risk to benefit ratio [6]. Their effect is two-fold, as not only do they help to control inflammatory response to VZV infection, but additionally become a part of pain management strategy. In line with that, the above patient was treated with hydrocortisone eyedrops to help manage his ocular pain.

Pain in HZO, both acute and chronic, can be really debilitating, affecting the quality of life to a degree comparable to myocardial infarction, major depression, or type 2 diabetes mellitus [10]. Acute pain is managed with local agents. However, topical anaesthetics should not be prescribed due to their corneal toxicity [2]. Oral analgesics may also be needed. The described patient experienced pain of headache as his first (and main symptom) followed by neuralgia. Pain management was, therefore, used accordingly and neurology referral was made early.

Neurology follow-up plays an important role, due to possible postherpetic neuralgia which affects approximately 7 percent of all patients with HZO [5]. It involves constant or intermittent pain in the distribution of the affected dermatome, which may last for months to years, generally improving with time [3]. It is seen more often in older patients and those with pronounced prodromal symptoms, which means that the male discussed above met only one of those criteria, as he did not report the usual prodromal non-specific symptoms of developing infection. In some cases, HZO may lead to cranial nerve palsies, typically involving the third, fourth, and sixth cranial nerve [5, 11]. Treatment involves topical capsaicin cream, analgesics, tricyclic antidepressants and, sometimes, anticonvulsants [11]. Treatment of our patient reflects those principles, too.

It is generally believed that the age and immune status predispose people to develop HZO and its sequelae, as well as affect their severity [12]. However, the paper by Campos et al. [7], who reported HZO followed by postherpetic neuralgia and two severe flare-ups, in an immunocompetent 8-year-old girl, appears to demonstrate that it is not always the case. Similarly, the research suggests that the prevalence of HZO in females is higher than in males [13]. Our patient is a male, and while he falls into the age category where shingles would be normally included in differential diagnosis granted the typical presentation, he did not have any significant underlying diseases making him unusual in this age group. This suggests the need for vigilance to identify cases with more 'atypical' presentations.

Conclusions

Each suspicion of HZO, in primary care or elsewhere, should prompt an urgent ophthalmology referral, as the involvement of an ophthalmologist is crucial. Physicians need to be vigilant, as the presentations may vary on onset. Rapid treatment commencement may help to avoid vision-threatening and neurological sequelae. Patients with HZO require interdisciplinary care and regular follow-up appointments.

References

- Pitton Rissardo J, Fornari Caprara AL. Herpes Zoster Oticus, Ophthalmicus, and Cutaneous Disseminated: Case Report and Literature Review. *Neuroophthalmology*, 2018; 43 (6):407-410. doi:10.1080/01658107.2018.1523932
- Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician*, 2002; 66 (9):1723-1730
- Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology*, 2008; 115 (2 Suppl): 3-12. doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.009
- Cohen EJ, Jeng BH. Herpes Zoster: A Brief Definitive Review. *Cornea*, 2021; 40 (8): 943-949. doi:10.1097/ICO.0000000000002754
- Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician*, 2000; 61 (8): 2437-2448
- Minor M, Payne E. Herpes Zoster Ophthalmicus. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 25, 2022
- Marco Campos S, Tormo Alcañiz MT, Vilaplana Mora I, Almiñana Almiñana AJ, Angelats Romero CM. Debut de herpes zóster oftálmico como cefalea intensa [Herpes Zoster Ophthalmicus presenting as acute headache]. *Andes Pediatr*, 2022; 93 (2): 270-275. doi:10.32641/andespediatr.v93i2.3678
- Parajuli S. Ocular Causes of Headache in Patients Presenting To a Sub-Urban Eye Hospital. *J Ophthalmol Adv Res*, 2021; 2 (1): 1-9. doi:10.46889/JOAR.2021.2105
- Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Mayo Clin Proc*, 2009; 84 (3): 274-280. doi:10.1016/S0025-6196(11)61146-4
- Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D, White CJ. Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. *Neurology*, 1995; 45: 52-3
- Kanski JJ. Herpes zoster ophthalmicus. In: Kanski JJ, Nischal KK, Milewski SA, eds. *Ophthalmology: clinical signs and differential diagnosis*. Philadelphia: Mosby; 1999
- Ghaznawi N, Virdi A, Dayan A, et al. Herpes zoster ophthalmicus: comparison of disease in patients 60 years and older versus younger than 60 years. *Ophthalmology*, 2011; 118 (11): 2242-2250. doi:10.1016/j.ophtha.2011.04.002
- Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*, 2020; 7 (1): ofaa005. doi:10.1093/ofid/ofaa005



PNEUMATOCELE U PACJENTA Z COVID-19

Pneumatocele in COVID-19 patient



Maciej Mawlichanów¹, Maciej Walędziak¹, Paulina Tatara² Andrzej Kwiatkowski¹, Rafał Sokołowski³, Sebastian Czarkowski⁴, Artur Maliborski⁴

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Metabolicznej i Torakochirurgii, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Dermatologiczna, Polska
3. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Polska
4. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Radiologii Lekarskiej, Polska

Streszczenie: Pacjent z chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19) w szpitalu tymczasowym zaprezentował objawy nagłej niewydolności oddechowej, co w badaniach obrazowych wskazywało na odmę opłucnową jako przyczynę. Interwencja torakochirurgiczna, polegająca na drenażu jamy opłucnej, początkowo przyniosła pożądany efekt, ale tylko na krótki czas. W kolejnych dniach powstały nowe komory odmy opłucnowej wymagające drenażu, jak się okazało w tomografii komputerowej, z powodu pneumatocele. Drenaż zagrażającej życiu odmy opłucnowej jest minimalnie inwazyjną i wystarczającą procedurą leczenia COVID-19, a tomografia komputerowa powinna być standardem w przypadku objawów niewydolności oddechowej u już zdrenowanych pacjentów.

Abstract: A patient with coronavirus disease-2019 (COVID-19) treated in a temporary hospital presented symptoms of sudden respiratory failure, which in imaging studies indicated pneumothorax as the cause. The thoracic surgical intervention involving drainage of the pleural cavity initially brought the desired effect, but only for a short time. In the following days, new pneumothorax chambers requiring drainage were formed, due to pneumatocele as it turned out on CT scan. Drainage of life-threatening pneumatocele pneumothorax is a minimally invasive and sufficient treatment procedure in COVID-19, and computed tomography should be a standard for symptoms of respiratory failure in already drained patients.

Słowa kluczowe: torakochirurgia, covid-19, odma opłucnowa, pneumatocele.

Keywords: thoracic surgery, covid-19, pneumothorax, pneumatocele.

DOI 10.53301/lw/168708

Praca wpłynęła do Redakcji: 12.05.2023

Zaakceptowano do druku: 23.06.2023

Autor do korespondencji:

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

Wstęp

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 od początku pandemii było wyzwaniem interdyscyplinarnym. Opublikowano wiele prac, w tym opisów przypadków, nakreślając na bieżąco aktualizowane wytyczne leczenia internistycznego choroby *coronavirus disease 2019* (COVID-19). W przypadku konieczności interwencji torakochirurgicznej nie określono schematu postępowania, lecz publikowano jedynie opisy przypadków [1].

Pneumatocele to komory powietrzne mogące tworzyć się *de novo* podczas zapalenia płuc i predysponować do tworzenia się komór odmowych [2]. Ich pochodzenie nie jest do końca znane, a niektórzy autorzy twierdzą, że są one efektem martwicy ściany dróg oddechowych [3]. W badaniach retrospektywnych spontaniczna odma

opłucnowa występuje u 1% hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 i około 2% pacjentów z COVID-19 przebywających na Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) [4, 5].

Znaleziono tylko kilka opisów przypadków na świecie u pacjentów nieintubowanych, niepoddawanych stałemu dodatniemu ciśnieniu w drogach oddechowych (CPAP), u których wystąpiła samoistna odma opłucnowa, ale po zastosowaniu leczenia zachowawczego lub poddaniu drenażowi ustępowała, a pacjent w ciągu kilkunastu dni opuszczał szpital [1, 6, 7].

Opisywany przypadek znacznie różnił się od dotychczas opublikowanych i zwraca uwagę na niestandardowy przebieg choroby oraz wskazuje na dynamikę postępowania choroby COVID-19.

Opis przypadku

45-letni pacjent, nieszczepiony przeciwko COVID-19, zgłosił się do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego z powodu nasilenia duszności w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 potwierdzonego testem antygenowym przed dwoma dniami. Objawy chorobowe obejmowały kaszel, ból gardła i gorączkę do 38,5 stopni Celsjusza utrzymującą się od 10 dni. W wywiadzie: nadciśnienie tętnicze leczone lekami walsartan i bisoprolol, nadwaga *Body Mass Index* (BMI) 28,63 kg/m² (otyłość brzuszna). Przy przyjęciu w stanie ogólnym średnim, z zachowanym kontaktem słowno-logicznym, saturacja w pulsoksymetrii bez tlenoterapii wynosiła 80%, częstość oddechów 20/min, ciśnienie tętnicze krwi 129/87 mmHg, tętno 97/min. W badaniach laboratoryjnych: niewielka elewacja parametrów zapalnych bez leukocytozy, neurocytoza, limfopenia, eozynofilia. Parametry wątrobowe, koagulogram i produkty degradacji fibryny były w zakresach referencyjnych. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej ze wzmocnieniem kontrastowym opisywano obraz matowej szyby, 65% zajęcia miąższu płucnego procesem chorobowym (skala COVID 16/25). Nie stwierdzono cech zatorowości płucnej. Po zastosowaniu tlenoterapii biernej saturacja wynosiła 88%. Wdrożono leczenie lekami: Remdesivir, Ceftriakson, Dexametazon, a następnie - przy braku poprawy klinicznej - włączono Tazobactam i Piperacyline, Ciprofloksacyne, Baricytynib. Farmakoterapia była zgodna z wytycznymi obowiązującymi w tamtym czasie. W trakcie całej hospitalizacji stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową.

Pierwszego dnia leczenia u pacjenta wystąpił spadek saturacji do 80% przy średnim stanie klinicznym. Pacjent zgłaszał duszność i osłabienie. Przy częstości oddechów 15/min, wdrożono leczenie wysokoprzepływową terapią donosową (HFNOT) o przepływie 60 l/min i uzyskano zadowalającą saturację z pulsoksymetrii 94%. Po 14 dniach zmieniono tlenoterapię na maskę prostą.

Rycina 1. Zdjęcie RTG przed założeniem drenu.



W dniu wypisu – w 25. dobie leczenia – pacjent zgłosił opasający ból po prawej stronie klatki piersiowej i duszność. W badaniu osłuchowym nad prawym płucem obecne wyraźne ściszenie szmeru. Częstość oddechów wynosiła do 40/min a saturacja równała się 80%. W badaniach laboratoryjnych peptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP) 1227 pmol/L [68-112 pmol/L]. W wykonanym pilnie RTG klatki piersiowej opisano płaszcz odmy o szerokości 80 mm. Wykonano drenaż prawej jamy opłucnej, uzyskano poprawę stanu klinicznego, a w badaniu osłuchowym słyszalny szmer pęcherzykowy nad prawym płucem. Saturacja wynosiła 96%, zaś częstość oddechów spadła do 20/min.

Rycina 2. Zdjęcie RTG po założeniu drenu.

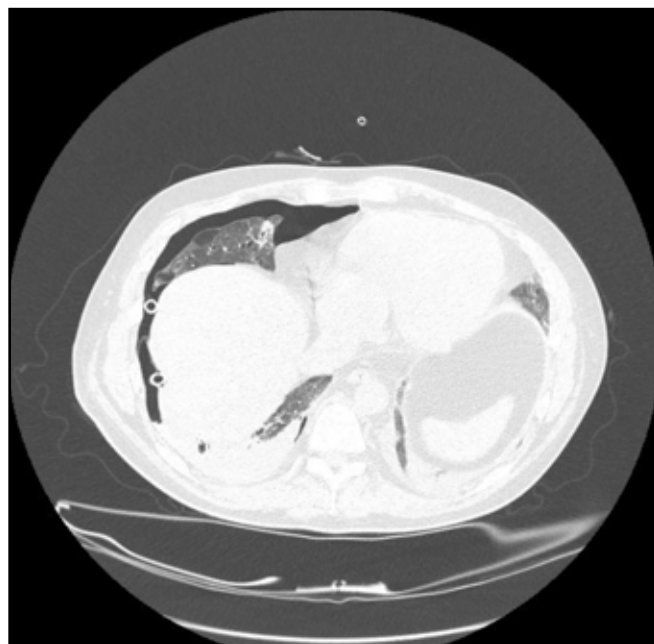
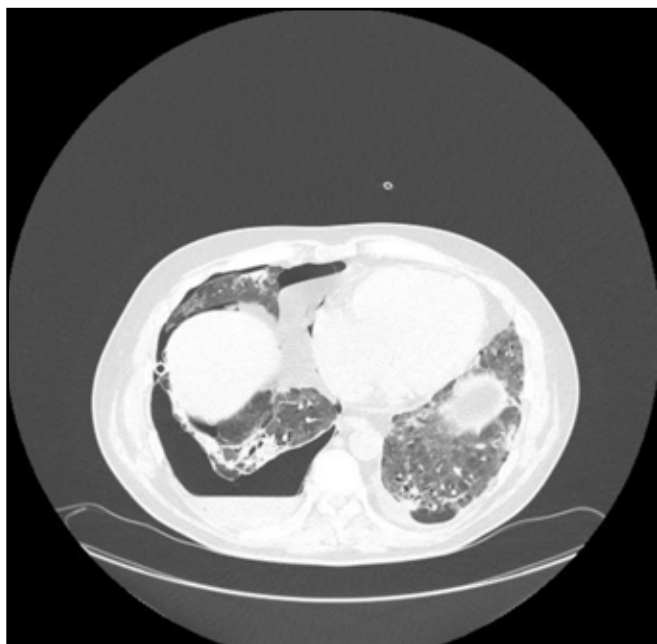


W trakcie dalszej obserwacji nastąpiło ponowne pogorszenie stanu zdrowia z desaturacją do 80%. Wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, w wyniku której opisano komorę odmową, która nie została objęta zasięgiem drenu założonego 3 dni wcześniej oraz liczne mniejsze komory powietrzne. Założono drugi dren do prawej jamy opłucnej w linii pachowej tylnej i uzyskano poprawę stanu klinicznego, a saturacja z pulsoksymetrii równała się 95%.

Po 9 dniach od założenia pierwszego drenu stan pacjenta był na tyle zadowalający, że zdecydowano o usunięciu obu drenów.

Cztery dni później w badaniu przedmiotowym stwierdzono ściszenie szmeru nad prawym płucem w linii pachowej tylnej, przy względnie dobrym stanie klinicznym bez innych przedmiotowych odchyliń. Wykonano badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, uwiadczniając komorę odmową o szerokości 100 mm. Zdecydowano o przetransportowaniu pacjenta do ośrodka referencyjnego z zapleczem torakochirurgicznym, gdzie wykonano ponowny drenaż klatki piersiowej po stronie prawej.

Rycina 3. Badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej pacjenta.



A) Widoczny dren oraz komora odmowa tylna-boczna, tworzące się pneumatocele. B) Stan po założeniu drugiego drenu do jamy opłucnowej, widoczne liczne pneumatocele.

Po 14 dniach obserwacji w ośrodku referencyjnym pacjent w stanie ogólnym dobrym opuścił szpital z zastawką Heimlicha (zastawką jednokierunkową zapobiegającą powrotowi treści z dołączonym workiem). Podczas wizyty kontrolnej w poradni chirurgicznej nie uwidoczniiono cech odmy w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej i usunięto zastawkę jednokierunkową.

Pacjent pozostaje pod opieką poradni.

Wnioski

Opisywana sytuacja miała miejsce w szpitalu tymczasowym „covidowym”, w którym dyżurowali lekarze różnych specjalności i nie zawsze obecny był chirurg. Codzienne osłuchiwanie pacjenta, analiza stanu zdrowia i wydolności oddechowej, niezależnie od wykonywanej specjalności lekarskiej, w szybki i prosty sposób doprowadziło do postawienia rozpoznania odmy jeszcze przed wykonaniem badań obrazowych. Opis przypadku sugeruje, iż w sytuacji braku postępu leczenia pacjenta po drenażu jamy opłucnowej, można podejrzewać obecność pneumatocelei. Wykonanie tomografii komputerowej wyjaśniło przyczynę pierwotnego niepowodzenia leczenia. Pneumatocele mogą stanowić duże wyzwanie podczas leczenia pacjenta zakażonego SARS-CoV-2 i należy je podejrzewać u pacjentów z COVID-19, gdy pojawia się odma opłucnowa.

Dyskusja

W opisie tego przypadku nowotworzące się liczne pneumatocele predysponowały do tworzenia relatywnie dużych komór odmowych, które wymagały interwencji chirurgicznych, a których nie można było zaopatrywać kolejno nowymi drenami. Komory odmowe znacząco

wpływały na stan kliniczny pacjenta. Niektórzy z autorów twierdzą, że pneumatocele tworzą się w przypadku stosowania inwazyjnej tlenoterapii, jednakże w naszym ośrodku nie zaobserwowano tego trendu [6, 8-10]. Leczenie zachowawcze przynosi dobre efekty u chorych, którzy nie prezentują objawów niewydolności układu oddechowego, zaś nasz pacjent wymagał interwencji ratunkowej [8, 10]. Leczenie operacyjne torakoskopowe nie jest standardem i zarezerwowane jest dla niewielkiej liczby pacjentów [7]. Należy szukać rozwiązań małoinwazyjnych i drenaż jamy opłucnowej wydaje się takim być, co dowodzi powyższy opis przypadku.

Piśmiennictwo

1. Brahmbhatt N, Tamimi O, Ellison H, et al. Pneumatocele and cysts in a patient with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JTCVS Tech*, 2020; 4: 353-355. doi:10.1016/j.jtct.2020.08.047
2. DiBardino DJ, Espada R, Seu P, Goss JA. Management of complicated pneumatocele. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003 Sep;126 (3): 859-61. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00367-2. PMID: 14502169
3. Quigley MJ, Fraser RS. Pulmonary pneumatocele: pathology and pathogenesis. *AJR Am J Roentgenol*, 1988 Jun; 150 (6): 1275-7. doi: 10.2214/ajr.150.6.1275. PMID: 3259364
4. Chen NS, Zhou M, Dong X, Qu JM, Gong FY, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 507-13
5. Yang XB, Yu Y, Xu JQ, Shu HQ, Xia JA, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8 (5): 475-81
6. Hampson F, Salih W, Helm J. Development of a Large

- Pneumatocele in a Patient Recovering from COVID-19 Pneumonitis. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2021 Jun 28; 8 (7): 002605. doi: 10.12890/2021_002605. PMID: 34268263; PMCID: PMC8276921
7. McCann C, Shoeib M, Rashid MI, Kostoulas N. Pneumatocele formation following COVID-19 pneumonia. Is there a role for surgical intervention? *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, December 2021. doi:10.1177/02184923211059866
 8. Serebrisky D, Atlas, AB Boyer, D. Pneumatocele. Medscape Accessed, 2021 <https://emedicine.medscape.com/article/1003289-overview>
 9. Al-Ghafri M, Al-Hanshi S, Al-Ismaily S. Two cases of pneumatoceles in mechanically ventilated infants. *Oman Med J*, 2015 Jul; 30: 299–302
 10. Jamil A, Kasi A. Pneumatocele [Updated 2021 Aug 11]. StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021 Jan



GIANT ANEURYSM OF THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY TREATED BY EFFECTIVE EMBOLIZATION



Aleksandra Pogoda-Wesołowska¹, Krzysztof Brzozowski², Arkadiusz Zegadło², Dominika Wrzesień¹, Adam Stępień¹

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Neurologiczna, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Radiologii Lekarskiej, Polska

Abstract: Giant aneurysms (GA) of middle cerebral artery (MCA) are rare and account for approximately 0.5-4.8% of intracranial artery aneurysms. Early diagnosis of brain GA is critical. Classic digital subtraction angiography (DSA) with the option of three-dimensional rotational angiography remains the “gold standard” in the diagnosis of intracranial aneurysms, including GA. The primary goal of brain GA treatment is to permanently exclude the aneurysm from the circulation while preserving the flow in the candelabra. The secondary goal is to stop the growth of the aneurysm and reduce the ‘mass effect’ symptoms it causes. Despite new endovascular techniques and advances in microsurgery, the treatment of GA MCA is still a therapeutic challenge. There are only a few reports in the literature describing cases of patients diagnosed with GAs of MCA and evaluating various treatment methods. In this article, we present the case of a 78-year-old patient with GA of the right MCA, who underwent effective embolization of the active part of the aneurysm.

Keywords: embolization, case report, endovascular treatment, middle cerebral artery, giant aneurysm.

DOI 10.53301/lw/171872

Received: 2023.07.30

Accepted: 2023.09.05

Corresponding author:

Aleksandra Bernadeta Pogoda-Wesołowska
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Neurologiczna, Warszawa
e-mail: olapogodaa@gmail.com

Introduction

Intracranial artery aneurysms are the most common type of cerebral vascular malformations [1]. They occur in 2.8% (95% CI, 2.0-3.9%) of the human population and in 85% of cases are located in the anterior part of the arterial circle of Willis [2-4].

Proven risk factors for the occurrence and rupture of intracranial aneurysms include age, female gender, smoking, alcoholism, hypertension, hyperlipidemia, hyperglycemia, family history of polycystic kidney disease or subarachnoid hemorrhage (SAH), as well as the presence of aneurysms in at least two relatives [5-6]. Other risk factors for the development of aneurysms include connective tissue disorders such as Ehlers-Danlos syndrome, head injury, infection or birth defects. In addition, it has been shown that the presence and intensity of the inflammatory process may be more important in the process of aneurysm rupture than its size and location [7].

Symptoms of aneurysms may suggest the presence of a brain tumor, resulting from the mass effect (headaches and dizziness, seizures, nausea and vomiting, visual disturbances, or symptoms of focal damage to the central nervous system (CNS) i.e. cranial nerve palsy, hemiparesis, dysphagia or aphasia), especially with large or giant aneurysms (GA) [8].

GA of middle cerebral artery (MCA) with a diameter greater than 2.5 cm are rare and account for approximately 0.5-4.8% of all diagnoses [9-13]. They can develop de novo in defective areas of the internal elastic lamina or evolve from smaller aneurysms under constant hemodynamic stress [14]. Most of them are saccular type. The pathogenesis of intracranial aneurysms are influenced by a number of risk factors, including genetic variables as proven by higher frequency of aneurysms in some hereditary diseases, including polycystic kidney disease and familial aggregation [15]. Familial aneurysms account 5.1% in population of giant aneurysms [16]. The study of Khurana et al. showed that all patients with large ruptured aneurysm were heterozygous for the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) [17]. However, a study conducted by Huttunen et al. showed no correlation between aneurysm size and rupture age, suggesting that aneurysm size is mainly a consequence of hemodynamic stress [18].

Early diagnosis of brain GA is critical. In brain computed tomography (CT), GA appears as a well-circumscribed, circular or lobular, slightly hyperdense lesion, often manifesting a “mass effect” [14]. CT in the vascular option with the use of contrast (angio-CT) is the most frequently performed examination in the diagnosis of intracranial aneurysms. However, classic digital subtraction angiography (DSA) with the option of three-dimensional

rotational angiography remains the “gold standard” in the diagnosis of intracranial aneurysms [19].

The primary goal of brain GA treatment is to permanently exclude the aneurysm from the circulation while preserving the flow in the candelabra. The secondary goal is to stop the growth of the aneurysm and reduce the ‘mass effect’ symptoms it causes.

Despite new endovascular techniques and advances in microsurgery, the treatment of GA MCA is still a therapeutic challenge, which is additionally often complicated by technical difficulties, such as the fusiform shape, thrombi in the aneurysm sac, atherosclerosis and calcification of the arterial walls, the presence of candelabra or involvement of the M1 segment [20-21].

In this article, we present the case of a 78-year-old patient with GA of the right MCA, who underwent effective embolization of the active part of the aneurysm.

Case report

The 78-year-old patient was admitted urgently to the Neurological Clinic of the Military Institute of Medicine - National Research Institute (MIM-NRI) in July 2022 due to speech disorders, impaired coordination and balance, psychomotor retardation and periodic problems with concentration and memory. Symptoms started about a year earlier and gradually worsened. The ambulatory performed CT examination of the brain showed partially hyperdense, focal lesion in the middle cranial fossa size of 59 x 54 x 55 mm, containing annular calcifications. It infiltrated the sphenoid bone and the left temporal bone and caused a “mass effect” [Fig. 1 A]. The patient was under the constant care of the Surgical Clinic due to an aneurysm dilatation of the abdominal aorta to 45 mm at a length of 6 cm below the origin of the renal arteries. The past medical history also included hypertension, hyperlipidemia, prostatic hyperplasia, status after surgical treatment of glaucoma and cataracts (2021), status after surgical treatment of the cervical spine (1997).

The neurological examination on admission showed central paresis of facial nerve on the left side (the patient could not precisely determine the time of onset of the symptom), slight dysarthria and insecurity during gait. Magnetic resonance imaging (MRI) examination of the brain, performed during hospitalization, revealed a GA of the right MCA in the middle cranial fossa size of 63x50mm in transverse dimensions and 54 mm in longitudinal dimensions, causing a “mass effect” with swelling of the brain tissue up to 25 mm wide [Fig. 1 B-F]. In addition, multifocal vascular brain injury has been described. After consultation with an interventional radiologist the brain DSA including a 3D examination of the right ICA was performed. Its result confirmed the presence of the GA right MCA [Fig. 2 A]. The aneurysm was completely filled with thrombi and calcifications with an active aneurysm neck, the size of which was 5.8 x 3.8 mm. The right MCA and its candelabras were lifted up and profiled by the mass of the aneurysm. The patient was consulted by an ophthalmologist - no edema of the optic discs was found during the examination of the fundus. He did not require antiplatelet therapy before the procedure, be-

cause the implantation of a brain stent was not planned. After cardiological consultation and modification of anti-hypertensive treatment on July 7 2022 the embolization of the active part of the right MCA segment M1/2 aneurysm with the use of cerebral embolization spirals was performed in the Interventional Radiology Laboratory of the MIM-NRI [Fig. 2 B-C]. The course of the procedure was without complications. After embolization, the patient was recommended to control blood pressure and take statins. The patient was consulted by neurosurgeon and qualified for surgical treatment: resection of the aneurysm by craniotomy.

During hospitalization, patients was treated with anti-edematous drugs (dexamethasone and mannitol). Due to the EEG recording with single sharp waves with a slow one in the right temporal region, he received also anti-epileptic treatment (sodium valproate). In good general condition patient was discharged home with the recommendation to take antiepileptic treatment and perform a blood pressure 24hours monitoring before the planned neurosurgical procedure.

In October 2022. the patient was admitted to the Neurosurgical Clinic of the MIM-NRI. On admission, the patient was in good neurological condition; Glasgow Coma Scale (GCS) score at 15 points, discrete central paresis of the left facial nerve was observed. Due to the sustained significant improvement in the patient's functioning and the fact that the active part of the aneurysm was properly embolized, as well as because of the high risk of surgical treatment, surgery was finally abandoned. The follow-up cerebral arteriography was recommended in about 6 months. In November 2022 the patient underwent a follow-up visit at the Neurological Clinic of the MIM-NRI. During the visit, the patient's condition and mood were good, he did not report any new ailments, however, a discreet central paresis of the left facial nerve persisted. The follow-up MRI examination with contrast was recommended, as well as angio-MR, in which embolization coils were visualized in the neck of the aneurysm. There was no flow signal or contrast within the aneurysm [Fig 3 D-F]. No significant dynamics in the size of the aneurysm sac was observed. In May 2023 the patient was admitted to the Neurosurgical Clinic of the MIM-NRI for follow-up DSA. On admission, the patient was in good neurological condition, discrete central paresis of the left facial nerve was still present. From puncture of the right radial artery under local anesthesia, a selective angiography of the right cerebral hemisphere was performed, revealing an image comparable to the postoperative examination in July 2022. This confirmed that good effect of the treatment was maintained. Due to the correct embolization of the active part of the aneurysm, lack of progression of changes in the radiological image and stable clinical condition of patient, conservative treatment and regular neurological/neurosurgical follow-up visits were recommended.

Figure 1. Baseline imaging examinations. (A) The brain CT scan from 27 June 2022 showed the presence of a pathological mass in the middle cranial fossa of the right brain hemisphere. MRI examination performed on 29 June 2022 revealed a GA with size of 63 x 54 x 50.1 mm with a layered thrombus. (B) Sequence Ax T2 FLAIR, (C) +C ax3DT1, (D) Obl.3D SWAN, (E) Obl. sag T2 Prope, (F) Obl.cor.T2 Prope. (B) MRI showing lesion morphology, (C) nature of vascularization, (D) presence of hemoglobin deposits, (E, F) size and location.

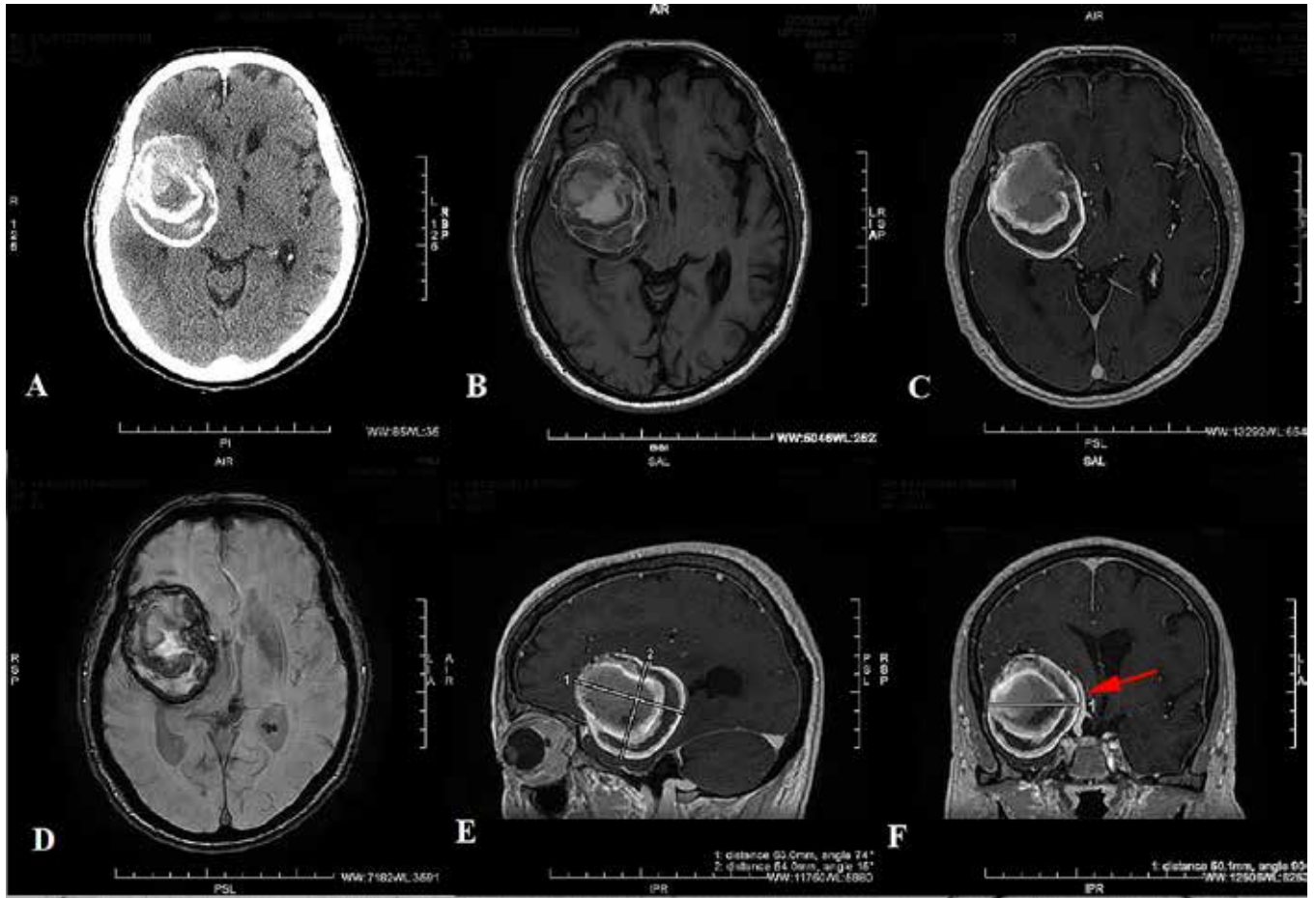


Figure 2. Classic digital subtraction angiography examination. A) The A-P projection shows the 'mass effect' of the GA in the form of ICA and MCA modeling on the GA bag. (B) Administration of a contrast agent through a microcatheter to the active part of the aneurysm. (C) Condition after coil embolization of the active part of the aneurysm.

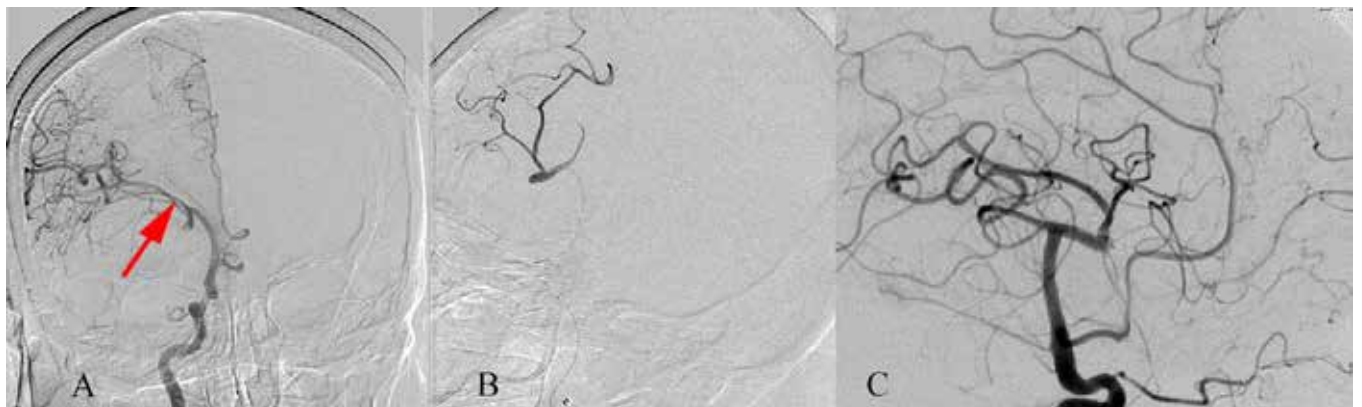
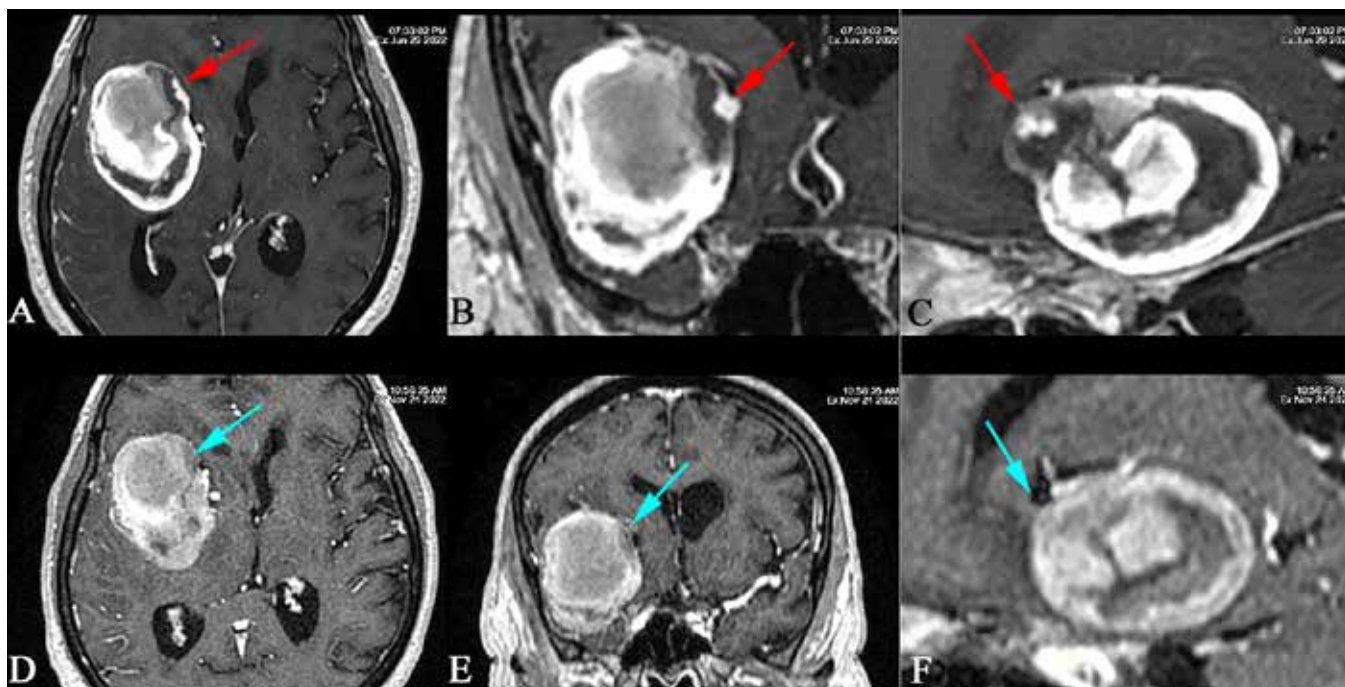


Figure 3. MRI examination with intravenous contrast agent, T1-weighted sequences in axial (A, B), coronalis (B, D) and sagittal (C, F) projections. GA replenishment site from the RMCA side in the MRI from 29 June 2022 was marked with a red arrows (A, B, C). The follow up MRI examination performed on 24 November 2022 showed effective embolization of the active part of GA marked with blue arrows (D, E, F).



Discussion

The dominant clinical symptoms in patients with GAs (i.e. headaches, seizures and features of focal CNS damage) are related to the mass effect [22]. In addition, the large size of GAs, their irregular shape, heterogeneous enhancement and edema of the brain tissue visible around the lesion, may often be misinterpreted as a brain tumor in imaging tests such as CT or MRI.

Untreated intracranial GAs have a 5-year mortality rate > 80% due to the high risk of subarachnoid hemorrhage and the progressive mass effect [14]. The aim of treatment of intracranial aneurysms is to exclude them from the circulation and protect the patient against recurrent hemorrhage, i.e. the consequences of intracranial bleeding. Currently, there are two methods of treatment available such as surgery and endovascular treatment, which can be performed together or separately [8].

Endovascular treatment requires appropriate equipment - angiograph, as well as catheters and microcatheters of very small dimensions. Endovascular aneurysm embolization procedures are performed with the use of X-rays and iodine contrast agents. This method consists in inserting an appropriate set of microcoils inside the aneurysm sac and filling it with special coils or dedicated devices to exclude the aneurysm from the cerebral circulation. Currently, stents are used to redirect the blood and reduce blood flow to the aneurysm. There are also methods of combining both coils and stents simultaneously in the procedure. In case of the use of brain stents, the patient should take double antiplatelet therapy (clopidogrel+ acetylsalicylic acid or brilique + acetylsalicylic acid) to prevent clotting in the implanted stent. In our

case, there was no such need, because only embolization coils were used. After excluding the aneurysm from the circulation, anticoagulation can be used in the case of, among others, cardiac indications, e.g. atrial fibrillation. Results from research conducted by Hanada et al. suggest that in patients requiring oral anticoagulants, direct oral anticoagulant (DOACs) may be more beneficial than vitamin K antagonists (VKA) for preventing stroke occurrences after endovascular treatment [23].

Considering their large size, localization and morphology (absence of aneurysm neck and dependent distal vessels), GAs pose a technical challenge and still cause great difficulties during endovascular procedures. These are aneurysms with the highest rate of recanalization and often require repeated treatment, frequently incomplete and complicated, both during and after the procedure [24]. In addition, although cerebral arteries are relatively constant in their anatomy, there are individual differences that should be kept in mind before treatment.

There are only a few reports in the literature describing cases of patients diagnosed with GAs of MCA and evaluating various treatment methods. Sadik et al. described a fusiform, partially thrombotic MCA aneurysm of more than 8 cm in size, in a patient who died after an exploratory craniotomy [25]. Drake noted that among 9 cases of GAs neurosurgical treatment published in the years 1965-1977 by various authors, 4 patients (44%) died [26]. In recent reports, in which microsurgical treatment was preferred, postoperative complications occurred in 23.3%-60% of patients [9, 11]. In study by Pilipenko et al. aneurysm clipping was the most common therapeutic intervention, followed by bypass surgery and endovascular treatment [27]. Neurological deterioration in

the perioperative period was observed in 50.9% of patients, and mortality was 1.8%. Complete closure of the aneurysm was achieved in 78.2%. The long-term outcome was favorable in 76.9% of patients. Mortality including long-term follow-up was 9.4%. Recurrent GAs MCA after surgery was observed in 3.6% of patients. The most common complication was acute ischemic stroke (AIS) (80% of cases). Park et al. also showed, that AIS was the most common complication associated with neurosurgical treatment of GAs MCA [9]. In their study aneurysm clipping was the most common therapeutic method, followed by vascular bypass and endovascular treatment. 60% of patients experienced one or more procedural and/or SAH-related complications. According to various authors, AIS in the postoperative period after GAs MCA treatment occurred in 14–25% [9, 12, 28-29].

After surgical treatment, the size of GA may be stable or increase over time. Therefore, each growing residual aneurysm should be considered an indication for a second intervention [9, 30].

Prior to initiating therapeutic management, it should be individually tailored to each clinical case, taking into account the risk factors for adverse outcomes. The decision on the choice of treatment should be preceded by an analysis of clinical condition, the results of imaging examinations and the experience of treating team. In the case of patient described in this article, the probability of an adverse outcome of the neurosurgical procedure outweighed the long-term risk of aneurysm rupture. In addition, the patient's good clinical condition and advanced age were the main reasons for abandoning surgery in favor of endovascular treatment.

As mentioned earlier, the patient was under constant care of the Surgical Clinic due to an aneurysm dilatation of the abdominal aorta. A study conducted by Rouchaud et al. showed, that prevalence of associated intracranial aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms was 11.8% (128/1081) [31]. There was a slight association between abdominal aortic aneurysm size and the prevalence of intracranial aneurysms. There was no significant association between the locations of aortic and intracranial aneurysms. Similarly, a study by Erben et al. showed that the co-prevalence of intracranial aneurysms among patients with abdominal aortic aneurysms was more than three times the rate seen in patients without abdominal aortic aneurysms [32]. In addition, Kurtelius et al. found, that prevalence of aortic aneurysms is increased significantly in patients with fusiform intracranial aneurysms and slightly in patients with saccular intracranial aneurysms [33]. The authors recommend screening patients with fusiform intracranial aneurysms for aortic aneurysms. However, based on our observations, the percentage of such cases is small. According to opinion of vascular surgeons of the MIM-NRI, screening for CNS aneurysm is not normally performed in patients with history of aortic aneurysm. In the case of coexistence of aneurysms in different locations, periodic imaging tests, e.g. angio-CT or Doppler ultrasound, should be performed.

Based on previous reports from the medical literature, case reports of the occurrence and treatment of GA

still belong to casuistry. Currently, the main challenges requiring further research are introduction of new precise diagnostic methods for the assessment of collateral flow and long-term evaluation of both endovascular treatment results and combination methods. Careful follow-up of patients in the long term after surgery and control angiographic examinations are very important. The relative rarity of GA MCA necessitates multicenter studies and published case reports. Such work could increase the reliability of the collected data and improve patients' outcomes.

References

1. Knap D, Partyka R, Zbroszczyk M, Korzekwa M, Zawadzki M, Gruszczyńska K, Baron J. Tętniaki mózgu - współczesne metody leczenia wewnątrznaczyniowego, 26 Polski Przegląd Neurologiczny, 2010; tom 6, nr 1
2. Kumar VC R., Robbins S. Patologia. Wrocław 2005
3. Mascitelli JR, Moyle H, Oermann EK, et al. An update to the Raymond-Roy Occlusion Classification of intracranial aneurysms treated with coil embolization. *J Neurointerv Surg.* Jul 2015; 7 (7): 496-502
4. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* Jul 2011; 10 (7): 626-636
5. Raaymakers TW. Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS Study Group. *Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage. Neurologym.* Sep 22 1999; 53 (5): 982-988
6. Krings T, Mandell DM, Kiehl TR, et al. Intracranial aneurysms: from vessel wall pathology to therapeutic approach. *Nat Rev Neurol.* Sep 20 2011; 7 (10): 547-559
7. Zhang HF, Zhao MG, Liang GB, Song ZQ, Li ZQ. Expression of pro-inflammatory cytokines and the risk of intracranial aneurysm. *Inflammation.* Dec 2013; 36 (6): 1195-1200
8. Al Shamy A.M., Alsahafi M.D., Alghamdi M.A., Alshamrani A.A., Filfilan R.A. Giant Serpentine Cerebral Aneurysm of the Middle Cerebral Artery: Case Report. *Open Journal of Medical Imaging.* Vol.7 No.1, March 2017
9. Park W, Chung J, Ahn JS, Park JC, Kwun BD. Treatment of large and giant middle cerebral artery aneurysms: risk factors for unfavorable outcomes. *World Neurosurg.* 2017; 102: 301-312
10. Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M, Vapalahti M. Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. *Neurosurgery.* 1996; 38: 2-11
11. Rodríguez-Hernández A, Sughrue ME, Akhavan S, Habdank-Kolaczowski J, Lawton MT. Current management of middle cerebral artery aneurysms: surgical results with a clip first policy. *Neurosurg.* 2013; 72: 415-427
12. Kivipelto L, Niemela M, Meling T, Lehecka M, Lehto H, Hernesniemi J. Bypass surgery for complex middle cerebral artery aneurysms: impact of the exact location in the MCA tree. *J Neurosurg.* 2014; 120: 398-408
13. Nurminen V, Lehecka M, Chakrabarty A, et al. Anatomy and morphology of giant aneurysms - angiographic study of 125 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien).* 2014; 156: 1-10
14. Giant intracranial aneurysm of the right middle cerebral artery Kunal Kulkarni, Afroze Khan, Zishan Sheikh, Abbas Khan, Ramesh Nair QJM: An International Journal of

- Medicine, Volume 106, Issue 4, April 2013; 375–376
15. Roos YB, Pals G, Struycken PM, Rinkel GJ, Limburg M, Pronk JC, et al. Genome-wide linkage in a large Dutch consanguineous family maps a locus for intracranial aneurysms to chromosome 2p13. *Stroke*, 2004; 35: 2276–81
 16. Derrey S, Penchet G, Thines L, Lonjon M, David P, Emery E, et al. French collaborative group series on giant intracranial aneurysms: current management. *Neurochirurgie*, 2014
 17. Khurana VG, Sohni YR, Mangrum WI, McClelland RL, O’Kane DJ, Meyer FB, et al. Endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism: a putative genetic marker differentiating small versus large ruptured intracranial aneurysms. *Stroke*, 2003; 34: 2555–9
 18. Huttunen T, von und zu Fraunberg M, Frosen J, Lehecka M, Tromp G, Helin K, et al. Saccular intracranial aneurysm disease: distribution of site, size, and age suggests different etiologies for aneurysm formation and rupture in 316 familial and 1454 sporadic eastern Finnish patients. *Neurosurgery*, 2010; 66: 631–8
 19. Lan J, Fu Z, Zhang J, Ma C, Cao C, Zhao W, Jiang P, Chen J, Giant Serpentine Aneurysm of the Middle Cerebral Artery. *World Neurosurgery*, 2018; 31201-4
 20. Andaluz N, Zuccarello M. Treatment strategies for complex intracranial aneurysms: review of a 12- year experience at the University of Cincinnati. *Skull Base*, 2011; 21: 233-241
 21. Hanel RA, Spetzler RF. Surgical treatment of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 2008; 62 (6 suppl): 1289-1299
 22. Finlay HM, Whittaker P, Canham PB. Collagen organization in the branching region of human brain arteries. *Stroke*, Aug 1998; 29 (8): 1595-1601
 23. Hayatsura Hanada,1,2 Kouhei Nii,1,2 Kimiya Sakamoto,1 Ritsuro Inoue,1 Yoko Hirata,1 Kodai Matsuda,1 Jun Tsugawa,3 Sho Takeshita,3 Sachiko Shirakawa,3 and Toshio Higashi1,2; Analysis of Cerebrovascular Events after Coil Embolization of Unruptured Cerebral Aneurysms in Patients Taking Anticoagulants. *Journal of Neuroendovascular Therapy Advance* Published Date: January 13, 2023
 24. Marques-Sanches P, et al. Aneurysms of The Middle Cerebral Artery Proximal Segment (M1), Anatomical and Therapeutic Considerations · Revision of A Series. Analysis of a series of the pre bifurcation segment aneurysms. *Asian J Neurosurg*, 2010
 25. Sadik AR, Budzilovich GN, Shulman K. Giant aneurysm of middle cerebral artery: a case report. *J Neurosurg*, 1965; 22: 177-181
 26. Drake CG. Giant intracranial aneurysms: experience with surgical treatment in 174 patients. *Clin Neurosurg*, 1979; 26: 12-95
 27. Pilipenko Y, Eliava S, Abramyan A, Grebenev F, Birg T, Kheireddin A, Shekhtman O and Arustamyan S. Giant Middle Cerebral Artery Aneurysms: A 55-Patient Series. *World Neurosurgery*, 2021; 155: e727-e737
 28. Zhu W, Liu P, Tian Y, et al. Complex middle cerebral artery aneurysms: a new classification based on the angioarchitecture and surgical strategies. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013; 155: 1481-1491
 29. Natarajan SK, Zeeshan Q, Ghodke BV, Sekhar LN. Brain bypass surgery for complex middle cerebral artery aneurysms: evolving techniques, results, and lessons learned. *World Neurosurg*, 2019; 130: e272-e293
 30. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg*, 1999; 91: 396-401
 31. Rouchaud A, Brandt A, Rydberg R, Kadirvel K, Flemming, Kallmes D, Brinjikja W, Prevalence of Intracranial Aneurysms in Patients with Aortic Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016 Sep; 37 (9): 1664–1668
 32. Erben Y, Da Rocha-Franco JA, Ball CT, Barrett KM, Freeman WD, Lin M, Tawk R, Huang JF, Vibhute P, Oderich G, Miller DA, Farres H, Davila V, Money SR, Meltzer AJ, Hakaim AG, Brott TG, Meschia JF. Prevalence of Intracranial Aneurysms in Patients with Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysms: A Multicenter Experience. *Int J Angiol*, 2020; 29 (04): 229-236
 33. Kurtelius A, Vääntti N, Jahromi BR, Tähtinen O, Manninen H, Koskenvuo J, Tulamo R, Kotikoski S, Nurmonen H, Kämäräinen O-P, Huttunen T, Huttunen J, von und zu Fraunberg M, Koivisto T, Jääskeläinen JE, Lindgren AE. Association of Intracranial Aneurysms With Aortic Aneurysms in 125 Patients With Fusiform and 4253 Patients With Saccular Intracranial Aneurysms and Their Family Members and Population Controls. *J Am Heart Assoc*, 2019 Sep 17; 8 (18): e013277



PRZYPADEK ZAKAŻENIA UOGÓLNIONEGO O ETIOLOGII *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* JAKO PRZYKŁAD KONIECZNOŚCI ROZSZERZENIA PODEJŚCIA DIAGNOSTYCZNEGO W ŚWIETLE WZMOŻONEJ EMIGRACJI I OPIEKI NAD PACJENTEM Z ZAGRANICY



Generalized *Haemophilus influenzae* infection as an example of the need to expend diagnostic procedures in light of increased emigration and medical care of a foreigner

Kinga Marlena Pachowska, Kamila Gołębiowska, Joanna Milart, Zuzanna Karczmarek, Agata Będzichowska, Bolesław Kalicki

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

Kinga Marlena Pachowska – 0009-0004-5389-0817
Bolesław Kalicki – 0000-0003-1606-5100

Streszczenie: Posocznica (sepsa, zakażenie uogólnione) jest schorzeniem zagrażającym życiu. Aktualnie dzięki powszechności szczepień ochronnych obserwuje się coraz rzadsze występowanie uogólnionych zakażeń w Polsce, w tym wywołanych przez *Haemophilus influenzae*. W związku z wybuchem konfliktu zbrojnego w Ukrainie, zwiększaniem się odsetka niezaszczepionych dzieci ukraińskich oraz ich migracją, należy jednak spodziewać się wzrostu liczby zachorowań o tej etiologii. W poniższym artykule przedstawiono przypadek kliniczny 15-miesięcznego chłopca narodowości ukraińskiej z objawami infekcji dróg oddechowych, szczepionego zgodnie z ukraińskim kalendarzem szczepień, u którego w toku postępowania diagnostycznego wykryto posocznicę o etiologii *Haemophilus influenzae*. Wczesne postawienie rozpoznania oraz zastosowanie szerokospektralnej antybiotykoterapii przyczyniły się do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego i uniknięcia ciężkich powikłań związanych z przebiegiem posocznicy.

Abstract: Sepsis (also known as bloodstream infection or generalized infection) is a life-threatening condition. Currently, thanks to the widespread use of vaccinations, the occurrence of generalized infections, including those caused by *Haemophilus influenzae*, is becoming increasingly rare. However, due to the outbreak of armed conflict in Ukraine, the increasing percentage of unvaccinated Ukrainian children, and their migration, an increase in the number of cases with this etiology can be expected. In the following article, a clinical case of a 15-month-old Ukrainian boy with symptoms of respiratory tract infection is presented. The child was vaccinated according to the Ukrainian vaccination schedule, and during the diagnostic process, sepsis caused by *Haemophilus influenzae* was detected. Early diagnosis and the use of broad-spectrum antibiotic therapy contributed to therapeutic success and the prevention of severe complications associated with sepsis.

Słowa kluczowe: posocznica, szczepienie, haemophilus influenzae.

Keywords: sepsis, vaccination, haemophilus influenzae.

DOI 10.53301/lw/173030

Praca wpłynęła do Redakcji: 02.08.2023

Zaakceptowano do druku: 28.09.2023

Autor do korespondencji:

Kinga Marlena Pachowska
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii
Dziecięcej, Warszawa
e-mail: kinga.pachowska@interia.pl

Wstęp

Sepsę (posocznicę) definiujemy jako zespół objawów klinicznych uogólnionej reakcji zapalnej – SIRS (ang. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) – w następstwie potwierdzonego bakteriologicznie lub prawdopodobnego zakażenia.

Do najczęstszych patogenów wywołujących sepsę należą koagulazo-ujemny *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, a także coraz mniej powszechne dzięki stosowaniu szczepień populacyjnych: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* oraz *Streptococcus pneumoniae* [1].

Metaanaliza badań epidemiologicznych dotyczących posocznicy dziecięcej wykazała, że globalna roczna zapadalność na posocnicę wynosi 48/100.000 dzieci, a na ciężką posocnicę – 22/100.000. Śmiertelność wśród dzieci wynosi 1-5 % dla posocznicy i 9-20 % dla ciężkiej posocznicy [2].

Po wprowadzeniu w 2007 r. do Polskiego Programu Szczepień Ochronnych obowiązkowego szczepienia dzieci w 1. i 2. roku życia przeciw *H. influenzae*, odnotowano spadek występowania inwazyjnej choroby o tej etiologii [3, 4]. Potwierdza to raport Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN), według którego w 2022 r. zarejestrowano łącznie 90 przypadków inwazyjnej choroby wywołanej przez *H. influenzae* [4].

Celem pracy jest przedstawienie przypadku 15-miesięcznego chłopca pochodzenia ukraińskiego z zakażeniem uogólnionym wywołanym przez Gram-ujemną bakterię *Haemophilus influenzae*, z brakiem wiarygodnego potwierdzenia o szczepieniu.

Opis przypadku

15-miesięczny chłopiec narodowości ukraińskiej został przyjęty do Kliniki z powodu gorączki do 38,8°C od 3 dni, z towarzyszącym kaszlem i katarzem. Z dostępnej dokumentacji wynikało, że był szczepiony zgodnie z ukraińskim kalendarzem szczepień, w tym przeciwko *Haemophilus influenzae*.

Przy przyjęciu chłopiec był w stanie ogólnym ciężkim. W badaniu przedmiotowym z odchyłen stwierdzono obfitą wydzielinę w jamach nosa, wyczuwalne pojedyncze, drobne węzły chłonne szyjne, zaczerwienione gardło, rozpalnione migdałki. Nad polami płucnymi osłuchowo stwierdzono zaostrzenie szmeru pęcherzykowego, pojedyncze świsty, wydłużoną fazę wydechu, opukowo obniżone granice płuc, obserwowano także cechy duszności: SpO₂ 86%, zaciąganie przyczepów przepony i przestrzeni międzyżebrowych. Z uwagi na występującą w tamtym okresie sytuację epidemiologiczną wykonano testy antygenowe w kierunku grypy, COVID-19 oraz RSV, których wyniki były ujemne.

Tabela 1. Wyniki badań krwi pacjenta w trakcie hospitalizacji.

Parametr	Wartość przy przyjęciu	Wartość po 10 dniach leczenia	Norma dla wieku
WBC [x10 ⁹ /l]	9,78	9,67	6,0 - 17,5
Neu [x10 ³ /μl]	7,75	2,98	1,5 - 8,0
CRP [mg/dl]	10,9	0,5	< 0,8
PCT [ng/ml]	33,61	0,20	≤ 0,046
Odczyn Biernackiego [mm]	31	-	8
AST [U/l]	84	-	60
LDH [U/l]	1015	351	370
Troponina [ng/l]	11,4	-	< 14,0
NT-proBNP [pg/ml]	423,1	-	31 - 675
CK [U/l]	113	-	38 - 171
CK- MB [U/l]	36	-	0 - 25

W badaniach wykonanych po przyjęciu stwierdzono wysokie wykładniki stanu zapalnego (CRP 10,9 mg/dl, PCT 33,61 ng/ml) oraz podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej i dehydrogenazy mleczanowej (AST 84 U/l, LDH 1015U/l). Wykładniki funkcji nerek pozostawały w normie. Nie stwierdzono cech zapalenia mięśnia sercowego (Tabela 1). Zapis EKG był w normie dla wieku. W badaniu ogólnym moczu pobranym drogą cewnikowania stwierdzono leukocyturię 30,2/μl przy normie do 13,2/μl ze skupiskami leukocytów 5,3/μl. Posiew moczu okazał się jałowy.

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej uwidoczniło się zagęszczenia miąższowe w polu dolnym i górnym płuca prawego oraz odwnękowo w polu górnym płuca lewego i zasercowo oraz poszerzenie wnęk płucnych, prawdopodobnie o charakterze węzłowym (Rycina). W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie wykryto nieprawidłowości w zakresie narządów mięszo- wych.

Rycina. Rentgen klatki piersiowej pacjenta – pozycja AP (źródło WIM-PIB).



W związku z ciężkim stanem ogólnym chłopca i septycznymi wykładnikami stanu zapalnego, po uprzednim zabezpieczeniu posiewu krwi, do leczenia włączono antybiotyki o szerokim spektrum działania: ceftriakson w dawce 100 mg/kg masy ciała w 1 dawce dobowej oraz amikacynę w dawce 15 mg/kg masy ciała w dwóch dawkach podzielonych.

W drugiej dobie hospitalizacji u chłopca wystąpiły: sztywność karku, dodatni objaw Brudzńskiego dolny, dodatni objaw Kerniga oraz ogólne wzmoczenie napięcia mięśniowego. W badaniu okulistycznym wykluczono obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Pobrano płyn mózgowo-rdzeniowy, w którego morfologii i badaniu ogólnym, nie stwierdzono nieprawidłowości (Tabela 2). W posiewie wyhodowano *Staphylococcus auricularis* (najprawdopodobniej zanieczyszczenie próbki). W piątej dobie hospitalizacji otrzymano wynik posiewu krwi, w którym wyhodowano bakterię *Haemophilus influenzae* wrażliwą na zastosowane leczenie (Tabela 3).

Tabela 2. Wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

Parametr	Wynik pacjenta	Norma dla wieku
Barwa	wodojasny	wodojasny
Przejrzystość	zupełna	zupełna
Cytoza [/uL]	5	≤ 5
Białko [mg/dl]	16,3	15-45
Glukoza [mg/dl]	81	40-80
Sód [mmol/l]	134	130-150
Potas [mmol/l]	2,5	2,8-4,1
Chlorki [mmol/l]	114	> 117

Tabela 3. Antybiogram oraz wrażliwość *H. influenzae* na poszczególne antybiotyki.

Antybiogram	Mechanizm oporności
Ampicillin	Wrażliwy MIC: 0,50
Ciprofloxacin	Wrażliwy MIC: 0,016
Meropenem	Wrażliwy MIC: 0,25
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	Oporny MIC: 32
Cefotaxime	Wrażliwy MIC: 0,023

W kolejnych dniach hospitalizacji stan kliniczny dziecka stopniowo się poprawiał. W badaniu przedmiotowym obserwowano normalizację napięcia mięśniowego oraz ustępowanie cech duszności (w leczeniu stosowano prednizolon w dawce 1 mg/kg masy ciała przez 3 dni). Po 10 dniach obserwowano normalizację parametrów laboratoryjnych w badaniach krwi.

Po zakończeniu 11. doby antybiotykoterapii z uwagi na dobry stan ogólny chłopca wypisano do domu.

Omówienie

Posocznica jest schorzeniem zagrażającym życiu, dlatego w procesie diagnostycznym ważne jest szybkie postawienie właściwego rozpoznania oraz wczesne podjęcie leczenia, co znacząco wpływa na rokowanie [5, 6].

Podstawową zasadą w leczeniu sepsy jest antybiotykoterapia celowana. Biorąc po uwagę fakt, iż w początkowej

fazie choroby czynnik etiologiczny na ogół nie jest znany, konieczne jest zastosowanie empirycznej agresywnej antybiotykoterapii o jak najszerszym zakresie działania przeciwbakteryjnego, z następczą ewentualną modyfikacją leczenia po otrzymaniu wyników posiewów [6].

Dzięki wczesnym wdrożeniu empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego ceftriaksonem i amikacyną w pierwszej dobie hospitalizacji, opisywany przypadek posocznicy o etiologii *H. influenzae* zakończył się sukcesem terapeutycznym. W diagnostyce różnicowej uwzględniano między innymi jednostki chorobowe takie jak: posocznica o innej etiologii bakteryjnej, posocznica wirusowa, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu czy krwawienie śródczaszkowe.

Omawiając powyższy przypadek należy wziąć pod uwagę aktualny system opieki zdrowotnej w Ukrainie oraz stosunek ukraińskiego społeczeństwa do szczepień.

W 2006 r., w Ukrainie wprowadzono dwie monowalentne skoniugowane szczepionki przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b Hib (Hiberix; GlaxoSmithKline, Middlesex, United Kingdom i ActHib; Sanofi Pasteur). W latach 2007-2008 rząd zakupił dodatkowo czterowalentną skoniugowaną szczepionkę DTaP-Hib (TetraHib; Sanofi Pasteur) do rutynowego stosowania u niemowląt [7].

Mimo iż szczepionki objęte krajowym programem szczepień w Ukrainie są dostarczane bezpłatnie do przychodni i klinik, to, niestety, jeszcze przed wybuchem konfliktu zbrojnego, wskaźniki szczepień w tym kraju należały do najniższych w Europie [8].

Postawy społeczne, powszechna niechęć do szczepień, rozpowszechnianie dezinformacji o szczepionkach w mediach społecznościowych, brak zaufania publicznego do władz ukraińskich, problemy z dostawami szczepionek, stale przyczyniają się do niskiego rozpowszechnienia szczepień w Ukrainie [8, 9]. Znaczący wpływ na opisywany problem może mieć również inwazja wojsk rosyjskich – według UNICEF około 40% częściowo zaszczepionych lub niezaszczepionych dzieci żyje w krajach dotkniętych różnego rodzaju konfliktami [9].

Według WHO zasięgi szczepień w Ukrainie stale spadają poniżej docelowych progów wymaganych do ustanowienia odporności zbiorowiskowej [8]. Odsetek dzieci ukraińskich po pełnym cyklu szczepień przeciwko Hib spadł dramatycznie z 83% w 2013 r. do 39% w 2017 r. [9]. Dodać należy również niewiarygodne wpisy w dokumentacji medycznej w społeczeństwie nieufnym wobec szczepień.

Uwzględniając powyższe dane, w trakcie procesu diagnostycznego dzieci pochodzenia ukraińskiego należy zachować czujność, pomimo posiadania dokumentacji potwierdzającej szczepienie przeciwko *Haemophilus influenzae*.

Podsumowanie

Diagnostując pacjentów z zagranicy należy rozważać inną możliwą etiologię zakażenia, niż wskazywałaby na to aktualna sytuacja epidemiologiczna w Polsce. Postępowa-

nie w przypadku posocznicy u pacjentów pediatrycznych wymaga monitorowania stanu pacjenta i wnikliwej analizy badań ze względu na dużą i szybką zmienność parametrów życiowych. Wczesne postawienie właściwego rozpoznania i dokładna diagnostyka pozwalają na wdrożenie intensywnego leczenia. Prawidłowe postępowanie terapeutyczne, wynikające z obowiązujących standardów pozwala na efektywne leczenie sepsy i znaczną redukcję częstości powikłań.

Piśmiennictwo

1. Lissauer T, Carol W. *Pediatrics*. wyd. 5, Elsevier
2. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, i wsp.: The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir. Med*, 2018; 6 (3): 223–230
3. Główny Inspektor Sanitarny (gis.gov.pl)
4. Skoczyńska A, Gołębiowska A, Wróbel-Pawelczyk I, Kiedrowska M, Ronkiewicz P, Kuch A, Błaszczuk K, Hryniewicz W. Zakażenia inwazyjne *Haemophilus influenzae* w Polsce w latach 1997- 2022 (dane KOROUN), 2022
5. Hermann B, Piątkowski M, Mędrzycka-Dąbrowska W, Gaworska-Krzemińska A, Basiński A. Wstrząs septyczny u dzieci – rozpoznawanie i postępowanie we wczesnej fazie. *Septic shock in children – recognition and management at an early stage*, Via Medica
6. Buda P, Grenda R. (red.) *Poradnik dyżuranta*. *Pediatrics*, Warszawa 2021; wyd. 2
7. Pilishvili T, Chernyshova L, Bondarenko A, Lapiy F, Sychova I, Cohen A, Flannery B, Hajjeh R. Evaluation of the effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine introduction against radiologically-confirmed hospitalized pneumonia in young children in Ukraine. *J Pediatr*, 2013 Jul; 163 (1 Suppl): 12-8 doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773588/>
8. Troiano G, Torchia G, Nardi A. Vaccine hesitancy among ukrainian refugees. *J Prev Med Hyg*, 2022 Dec; 63 (4): 566–572 doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.4.2774 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986985/>
9. Loboda A, Smiyan O, Popov S, Petrashenko V, Zaitsev I, Redko O, Zahorodnii M, Kasyan S. Child health care system in Ukraine. *Turk Pediatri Ars*, 2020; 55 (Suppl 1): 98–104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488189/>



XXVII MIĘDZYNARODOWY KONGRES POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO – ASPEKTY KARDIONEFROLOGICZNE KONFERENCJI

XXVII International Congress of the Polish Cardiac
Society – cardioneurological aspects of the conference



Katarzyna Romejko

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

Streszczenie: Tegoroczny Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego odbył się w Poznaniu w dniach 28-30 września 2023 r. Podczas kongresu kilka sesji poświęcono powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz przedstawiono aktualne możliwości prewencji i leczenia chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów.

Abstract: This year's International Congress of the Polish Cardiac Society took place in Poznań on September 28-30. During the congress, several sessions were dedicated to cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease. Current possibilities for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in this group of patients were presented.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, powikłania sercowo-naczyniowe, kongres.

Keywords: chronic kidney disease, cardiovascular complications, congress.

DOI 10.53301/lw/174183

Praca wpłynęła do Redakcji: 08.10.2023

Zaakceptowano do druku: 16.10.2023

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 28-30 września 2023 r. w Poznaniu odbył się XXVII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Spośród kilkudziesięciu sesji dotyczących aktualnych zagadnień kardiologii zachowawczej i interwencyjnej, prewencji, patomechanizmów i leczenia chorób sercowo-naczyniowych oraz nowych metod terapeutycznych, nie zabrakło tematów dotyczących powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Ponieważ powikłania sercowo-naczyniowe, takie jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca oraz miażdżyca i jej konsekwencje: choroba wieńcowa, choroba tętnic mózgowych i obwodowych, są główną przyczyną chorobowości i śmiertelności w grupie pacjentów z PChN, niezwykle istotne jest zrozumienie mechanizmów prowadzących do rozwoju tych powikłań. Świadomość i wiedza, że powikłania sercowo-naczyniowe u osób z PChN rozwijają się już we wczesnych stadiach niewydolności nerek i postępują bardzo intensywnie, szczególnie u pacjentów podczas terapii nerko-zastępczej, powinna skutkować bardziej wnikliwą kardiologiczną analizą pacjenta z upośledzoną funkcją nerek na każdym jej etapie, również we wczesnym stadium PChN. Dotyczy to także sytuacji odwrotnej: pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego powinni podlegać ocenie czynności nerek w zakresie osoczowego stężenia kreatyniny, eGFR i wskaźnika UACR. Ze względu na wydłużenie życia na świecie, w tym również w Polsce, sukcesywnie wzrasta liczba chorych z PChN, dlatego tak istotna w kompleksowej opiece nad chorym staje się

współpraca kardiologa z nefrologiem i odwrotnie. Nie zawsze i nie we wszystkich ośrodkach możliwa jest szybka konsultacja kardiologiczna lub nefrologiczna, dlatego niezbędna i pożądana staje się wiedza lekarza o patomechanizmach powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z PChN oraz o nowoczesnych możliwościach diagnostycznych i terapeutycznych tych powikłań.

O amyloidozie serca

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Kurpesa (Katedra i I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi) przedstawiła temat amyloidozy, choroby nierzadko rozpoznawanej w oddziałach nefrologicznych, a mogącej dotyczyć również serca. Amyloidoza polega na pozakomórkowym odkładaniu się nierozpuszczalnego białka o strukturze włóknikowej, co prowadzi do rozwoju niewydolności narządowej. Serce ulega zajęciu najczęściej w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich (AL) oraz amyloidozy transtyretynowej (ATTR) zarówno dziedzicznej (ATTRv), jak i typu dzikiego (ATTRwt). Amyloidoza z zajęciem serca zaliczana jest do kardiomiopatii restrykcyjnych i może prowadzić do rozwoju niewydolności serca, powikłań zakrzepowo-zatorowych, stenozy zastawki aortalnej, zaburzeń rytmu serca zarówno nadkomorowych takich jak migotanie przedsionków, ale również arytmii komorowych. Rozpoznanie amyloidozy serca opiera się na badaniach obrazowych i/lub biopsyjnych, jednak podejrzenie amyloidozy serca można postawić

już na podstawie spoczynkowego EKG. Podczas swojego wykładu pani profesor przedstawiła zmiany w EKG, które mogą towarzyszyć amyloidozie serca, co może ułatwić i przyspieszyć rozpoznanie tej choroby. Najczęstszą patologią w badaniu EKG u chorych z amyloidozą serca, którą obserwuje się u 60% pacjentów, jest niski woltaż zespołów QRS (LQRSV) w odprowadzeniach kończynowych, definiowany jako amplituda zespołów QRS ≤ 5 mm. LQRSV odzwierciedla zaawansowanie amyloidozy w sercu i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Przedstawione zostały zapisy EKG pacjentów z amyloidozą serca, z charakterystycznym niskim woltażem zespołów QRS w odprowadzeniach kończynowych, przy prawidłowych woltażach zespołów QRS w odprowadzeniach przedsercowych. Innymi patologiami w zapisach EKG jakie mogą wystąpić u chorych z amyloidozą serca są: brak prawidłowej progresji załamka R w odprowadzeniach przedsercowych i nieprawidłowości lewego przedsionka. Bardzo istotne w mojej ocenie było przedstawienie patomechanizmów brady- i tachyarytmii w przebiegu amyloidozy. Bradyarytmie mogą być spowodowane denerwacją włókien współczulnych przez złogi amyloidu oraz pogrubieniem miokardium w wyniku odkładania się amyloidu w tkance serca, co skutkuje zaburzeniem przepływu impulsów elektrycznych. Bardzo ciekawy wydaje się fakt, że liczne białka będące prekursorami amyloidu mogą wykazywać właściwości cytotoksyczne i nasilać stres oksydacyjny oraz apoptozę komórek w miokardium, a tym samym również prowadzić do bradyarytmii, w tym do choroby węzła zatokowego. Tachyarytmie również powstają na podłożu zwiększonej grubości mięśnia lewej komory w wyniku odkładania złogów amyloidu i włóknienia mięśnia serca. Migotanie przedsionków w przebiegu amyloidozy serca jest arytmia częsta. Powstaje w wyniku odkładania złogów amyloidu, rozwoju kardiomiopatii restrykcyjnej i upośledzonego napełnienia lewej komory, a w konsekwencji powiększania jam przedsionków. Arytmie komorowe również występują często u chorych z amyloidozą serca, od dodatkowych pojedynczych pobudzeń komorowych do częstoskurczów komorowych i migotania komór.

Powikłania sercowo-nerkowe

Choroba Fabry'ego jest rzadkim schorzeniem przebiegającym łącznie z zajęciem serca i nerek. Prof. dr hab. n. med. Marek Jastrzębski (I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej, Uniwersytet Jagielloński, Kraków) przedstawił ciekawy wykład dotyczący elektrokardiograficznych zmian w przebiegu choroby Fabry'ego. Choroba Fabry'ego jest spowodowana niedoborem α -galaktozydazy typu A, co skutkuje gromadzeniem się glikosfinglipidów w tkankach, w tym w tkance serca i nerek. Prowadzi to do rozwoju niewydolności obu tych narządów, dlatego, pomimo że choroba występuje z częstością około 1 na 40.000 żywych urodzeń, warto o niej pamiętać w kontekście wspólnych powikłań sercowo-nerkowych. Choroba Fabry'ego nefrologicznie manifestuje się białkomoczem i z czasem prowadzi do rozwoju zespołu nerczycowego. U pacjentów z chorobą Fabry'ego w spoczynkowym zapisie EKG nierzadko obserwowane są bloki przedsionkowo-komorowe wynikające z uszkodzenia łącza przedsionkowo-komorowego, skrócenie odstępu PQ i poszerzenie zespołu QRS. Skrócenie odstępu PQ oraz poszerzenie zespołu QRS mogą początkowo nasu-

wać podejrzenie zespołu preekscytacji. Dokładna przyczyna skrócenia odstępu PQ w chorobie Fabry'ego nie jest znana, przypuszcza się, że złogi glikosfinglipidów w miokardium mają zdolność szybszego przewodzenia impulsów z przedsionka do komór. Oprócz skrócenia odstępu PQ i poszerzenia zespołu QRS w zapisie EKG u pacjentów z chorobą Fabry'ego można również zaobserwować wysoki woltaż zespołów QRS oraz zaburzenia repolaryzacji.

Kolejną przedstawioną podczas kongresu chorobą, mogącą przebiegać z uszkodzeniem zarówno serca, jak i nerek, jest sarkoidoza. Sarkoidoza jest chorobą ziarniniakową o nieznanej etiologii, której charakterystyczną cechą jest gromadzenie się w miejscach procesu chorobowego limfocytów i makrofagów, które następnie przekształcają się w komórki nabłonkowe i tworzą nieserowaciejące ziarniniki. Wskutek wytwarzania $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ przez makrofagi dochodzi do hiperkalcemii i hiperkalciurii, co może prowadzić do rozwoju kamicy nerkowej i niewydolności nerek. Wykład o kardiologicznych powikłaniach sarkoidozy wygłosiła dr Michalina Krych (Klinika Wad Wrodzonych Serca, Narodowy Instytut Kardiologii, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa). Zajęcie serca w przebiegu sarkoidozy może dotyczyć do 20% pacjentów z rozpoznaną sarkoidozą i jest najczęstszą przyczyną nagłych zgonów w tej grupie chorych. W przebiegu sarkoidozy z zajęciem serca w zapisie EKG obserwuje się bloki przedsionkowo-komorowe, komorowe zaburzenia rytmu serca, zarówno pojedyncze dodatkowe pobudzenia komorowe, jak i częstoskurcze komorowe. Różnorodna jest morfologia zespołu QRS w sarkoidozie serca, częściej występuje RBBB, rzadziej LBBB oraz obserwuje się fragmentację zespołu QRS. Obecność fali epsilon w zapisie EKG u pacjentów z sarkoidozą serca może nasuwać podejrzenie arytmogennej kardiomiopatii prawej komory (AVRC). Zdarza się, że pacjenci z podejrzeniem AVRC okazują się chorymi z sarkoidozą z zajęciem serca, której rozpoznanie zostaje ostatecznie postawione na podstawie obrazu histopatologicznego biopsji tkanki serca. Zmiany odstępu ST-T, które mogą być typowe dla sarkoidozy to odwrócone załamki T, wydłużony odstęp T-peak-T-end oraz zmiany typowe dla niedokrwienia mięśnia serca.

Nerki a nadciśnienie tętnicze

Jedną z sesji kongresu poświęcono tematowi denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Podczas sesji prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz (Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa) przedstawił wykład dotyczący opornego nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego ocenia się na 10-20% w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza w populacji chorych z PChN. Rozpoznanie prawdziwie opornego nadciśnienia tętniczego opiera się na podstawie występowania wartości ciśnienia tętniczego powyżej 140/90 mmHg pomimo stosowania leków hypotensyjnych z trzech grup: inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) lub bloker receptora angiotensyny II (ARB), antagonisty wapnia oraz diuretyków. Nieprawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego musi być potwierdzona całodobowym pomiarem ciśnienia tętniczego przy uży-

ciu automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM) lub podczas pomiarów domowych. Należy również wykluczyć wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego oraz, co zostało kilkakrotnie podkreślone podczas wykładu, niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza.

Czynniki ryzyka prawdziwie opornego nadciśnienia tętniczego to wiek powyżej 70 lat, płeć żeńska, rasa czarna, nadmierne spożycie sodu i alkoholu, palenie tytoniu, otyłość, PChN, cukrzyca oraz obturacyjny bezdech podczas snu. Bardzo istotny i warty zapamiętania jest fakt występowania nadciśnienia tętniczego opornego u prawie 45% chorych z postacią umiarkowaną i ciężką obturacyjnego bezdechu podczas snu. W PChN, w szczególności w zaawansowanych jej stadiach, duże znaczenie w rozwoju opornego nadciśnienia tętniczego ma retencja sodu i płynów. Uszkodzenie śródbłonna naczyń spowodowane m.in. przez wzrost osoczowego stężenia cytokin zapalnych w otyłości, cukrzycy i PChN prowadzi do dysfunkcji śródbłonna, zwiększenia sztywności naczyniowej i upośledzenia czynności rozkurczowej naczynia, a tym samym do wzrostu ciśnienia tętniczego. Nielezione oporne nadciśnienie tętnicze skutkuje rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak choroba wieńcowa, choroba tętnic obwodowych, wzrasta ryzyko udaru mózgu. Ponadto w tej grupie pacjentów obserwuje się przerost mięśnia lewej komory i rozwój niewydolności serca, występowanie zaburzeń rytmu serca, takich jak: migotanie przedsionków, uszkodzenie nerek, albuminurię i rozwój PChN. Osoby z opornym nadciśnieniem tętniczym częściej mają obniżony nastrój, poczucie gorszej jakości życia oraz odczuwają upośledzoną jakość wykonywanej przez nich pracy. W leczeniu prawdziwie opornego nadciśnienia tętniczego podkreślono rolę spironolaktonu, który zmniejsza sztywność tętnic, chlortalidonu oraz klonidyny. Przedstawiono również obiecujące wyniki badania z baxdrostatem – inhibitorem syntazy aldosteronu oraz badanie Precision z zastosowaniem antagonisty receptora endoteliny – aprocitantanu.

Nowe wskazania do denerwacji nerek przedstawił prof. dr hab. n. med. Wojciech Wojakowski (Klinika Kardiologii i Chorób Strukturalnych Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice). Denerwację nerek można rozważyć u chorych z PChN w stadium G1-G3b z eGFR > 40 ml/min/1.73 m², po nieskuteczności intensyfikacji leczenia – dodanie spironolaktonu (przeciwwskazany u chorych z eGFR < 30 ml/min/1.73 m²), beta-blokera, alfa-1-blokera lub leku o ośrodkowym mechanizmie działania. Obecnie nie ma badań, które porównywałyby farmakologiczne leczenie nadciśnienia tętniczego z denerwacją tętnic nerkowych. Denerwacja nerek jest metodą umiarkowanie skuteczną, odpowiadającą dodaniu jednego leku hypotensyjnego. Istnieją trzy metody denerwacji nerek: denerwacja RF, ultradźwiękowa i chemiczna, z których najskuteczniejsze są denerwacja RF i ultradźwiękowa. Obserwowany efekt leczenia denerwacją RF jest stały. Dotychczasowa nieskuteczność denerwacji tętnic nerkowych wynikała z braku wykonywania ablacji włókien nerwowych dodatkowych tętnic nerkowych, które w przeszłości nie podlegały denerwacji. Trudność w ocenie skuteczności denerwacji tętnic nerkowych po zabiegu wynika w głównej mierze z braku klinicznych markerów skuteczności denerwacji bezpośrednio po zabiegu. Denerwacja nerek jest zabiegiem nieodwracalnym, pomimo

obserwowanego zjawiska reinerwacji, jednak włókna autonomiczne podlegają reinerwacji w mniejszym nasileniu i wolniej niż włókna naczynioruchowe. Denerwacja nerek jest uważana za metodę bezpieczną, o małym ryzyku okołozabiegowym. Głównymi powikłaniami denerwacji nerek są: zwiększenie natriurezy, zwężenie tętnicy nerkowej (występuje w mniej niż 1% przypadków) oraz niewielkie obniżenie eGFR.

Mikro jest makro

Ponieważ podczas kongresu odbywało się jednocześnie kilkanaście sesji, nie można było być na wszystkich wykładach, stąd trudno ocenić, które sesje były najciekawsze. Niewątpliwie jednak – w mojej ocenie – jednym z najważniejszych tematów jest problem mikrokrążenia wieńcowego, a sesję dotyczącą tego zagadnienia zatytułowano: „Mikro jest makro! O krążeniu wieńcowym słów kilka”. W sesji udział wzięli: prof. dr hab. n. med. Piotr Hoffman (Klinika Wad Wrodzonych Serca, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa), prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko (Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków), prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski (Klinika Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego), prof. dr hab. n. med. Piotr Rozentryt (Klinika Chorób Przewlekłych i Zagrożeń Cywilizacyjnych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu), prof. dr hab. n. med. Miłosz Jaguszewski (Pracownia Kardiologii Inwazyjnej, Oddział Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Krążenia Płucnego, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk, I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny). Zagadnienie to jest istotne nie tylko dla kardiologa, ale powinno być również znane nefrologom, ponieważ główną przyczyną chorobowości i śmiertelności w grupie pacjentów z PChN są powikłania sercowo-naczyniowe, które również dotyczą mikrokrążenia wieńcowego, a zgłaszane przez pacjentów dolegliwości bólowe w klatce piersiowej są częstym problemem w oddziałach nefrologicznych.

Tętnice wieńcowe składają się z nasierdziowych tętnic wieńcowych i sieci mikrokrążenia, a śródścienne arteriole o średnicy poniżej 100 μm są głównym regulatorem zaopatrzenia miokardium w tlen. Najczęstszą przyczyną niedokrwienia mięśnia sercowego jest miażdżycza tętnic wieńcowych. Niedokrwienie mięśnia serca może jednak wystąpić również przy prawidłowym obrazie nasierdziowych tętnic wieńcowych. Może się tak dzieć w wyniku skurczu tętnic nasierdziowych lub obecności mostków mięśniowych, które uciskając tętnicę nasierdziową, powodują jej zwężenie, co w warunkach spoczynku może nie dawać dolegliwości, jednak podczas wysiłku lub stresu emocjonalnego, czyli w stanach zwiększonego zapotrzebowania mięśnia serca na tlen, może wywoływać dolegliwości bólowe w klatce piersiowej. Patomechanizmami mikrokrążenia skutkującymi niedokrwieniem mięśnia serca jest skurcz naczyń mikrokrążenia, dysfunkcja śródbłonna, przebudowa tętniczek i zmniejszenie ich gęstości. Zaburzenia ruchomości naczyń mikrokrążenia mogą wynikać z nadmiernego skurczu naczyń mikrokrążenia (endotyp naczynioskurczowy) lub

mogą być skutkiem zaburzeń naczyniorozkurczowych (endotyp naczyniorozkurczowy). Zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego postępują wraz z wiekiem, nasilają się u pacjentów prowadzących siedzący tryb życia oraz u osób palących tytoń, postępują w stanach typowych dla nasilonego procesu zapalnego jakim jest otyłość, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, cukrzyca, PChN oraz układowe choroby zapalne i autoimmunologiczne. Dławica mikronacyniowa zwiększa ryzyko udaru mózgu, zawału mięśnia serca oraz zgonu. Rozpoznanie dławicy mikronacyniowej opiera się na występowaniu objawów niedokrwienia miokardium (dławicowe dolegliwości bólowe) i wykazania niedokrwienia miokardium (obrazowanie z oceną czynnościową) oraz na wykluczeniu istotnych zwężeń w tętnicach nasierdziowych (koronarografia, angio-CT) i wykazaniu dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (skurcz mikrokrążenia po acetylocholinie, zmiany odcinka ST w EKG oraz opór mikrokrążenia wieńcowego). Leczenie dławicy mikronacyniowej zależy od endotypu, ale zawsze podkreśla się konieczność redukcji masy ciała i zmianę stylu życia. W zaburzeniach naczynioskurczowych zastosowanie znajdują antagoniści kanału wapniowego i długodziałające nitraty, a u pacjentów z zaburzeniami naczyniorozkurczowymi stosuje się betaadrenolityki, ACE inhibitory oraz statyny. Leki metaboliczne znajdujące zastosowanie w dławicy mikronacyniowej to ranolazyna, nikorandil oraz trimetazydyna. Podczas sesji podkreślono również kardioprotekcyjny wpływ inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2), które zmniejszają objętość osocza i obwodowy opór nacyniowy, obniżając tym samym obciążenie wstępne i następcze. Przedstawiono również korzystny wpływ inhibitorów SGLT2 na przebudowę ściany serca poprzez zmniejszenie procesów zapalnych i włóknienia. Te korzystne kardioprotekcyjne działania inhibitorów SGLT2 również mogą wpływać na zmniejszenie objawów dławicowych. Podczas sesji przedstawiono również pracę zatytułowaną *Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs* (Physiol. Rev. 2023, 103, 31-276. doi: 10.1152/physrev.00028.2021) o korzystnej roli siarkowodoru również w układzie krążenia, skutkach jego nadmiaru i niedoboru.

Problemy kardiologiczne i dializoterapia

Jedna z sesji kongresu dotyczyła problemów kardiologicznych u chorych w okresie przeddializacyjnym oraz dializowanych. Podczas sesji swoje wystąpienia przedstawili: prof. dr hab. n. med. Ilona Kurnatowska (Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny, Łódź), prof. dr hab. n. med. Krzysztof Rzczuch (Instytut Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny, Wrocław), prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gajos (Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Uniwersytet Jagielloński, Kraków) oraz prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska (Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław). Pogorszenie funkcji nerek już we wczesnych stadiach PChN wpływa na szybszy rozwój powikłań sercowo-nacyniowych, które nasilają się wraz z progresją niewydolności nerek. Prowadzi to do wzrostu liczby zdarzeń sercowo-nacyniowych, hospitalizacji i zgonów. Wraz z wydłużaniem życia liczba osób z PChN sukcesywnie wzrasta.

Jednym z problemów kardiologa konsultującego chorego ze schyłkową niewydolnością nerek jest kwalifikacja do zabiegu przeszczepienia nerki. Warto pamiętać, że nie u wszystkich chorych ze schyłkową niewydolnością nerek konsultacja kardiologiczna jest wymagana. Jeśli pacjent z PChN kwalifikowany do przeszczepienia nerki ma prawidłowy wynik badania echokardiograficznego, nie ma zmian w spoczynkowym EKG i w badaniu rtg klatki piersiowej, ma poniżej 50 lat, jest dializowany krócej niż 2 lata, nie ma cukrzycy, nałogów oraz nie prezentuje objawów choroby niedokrwiennej serca i nie zgłasza zaburzeń rytmu serca, to taki chory nie wymaga konsultacji kardiologicznej przed przeszczepieniem nerki. Biorąc jednak pod uwagę fakt szybkości progresji powikłań sercowo-nacyniowych u chorych z PChN, pacjentów nie wymagających konsultacji kardiologicznej przed przeszczepieniem nerki jest niewielu.

Istotny problem u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek stanowią zaburzenia rytmu serca – w grupie chorych dializowanych migotanie przedsionków może występować z częstością nawet do 32%, obserwuje się również bradyarytmie i komorowe zaburzenia rytmu. Zaburzenia rytmu serca mogą być nasilone przez samą procedurę dializy związaną z szybkim usuwaniem nadmiaru potasu, z niskim stężeniem wapnia w płynie dializacyjnym, ze zbyt intensywną ultrafiltracją lub z alkalozą po dializie.

Nasilenie kalcyfikacji u chorych dializowanych sprawia, że zwapnienia zastawki aortalnej w tej grupie pacjentów występują dwukrotnie częściej i prowadzą dwukrotnie szybciej do rozwoju stenozy aortalnej niż w populacji ogólnej. Kalcyfikacja tętnic wieńcowych u chorych z PChN skutkuje częstszą koniecznością stosowania narzędzi dedykowanych do leczenia zwapnień podczas przeszłonnych interwencji wieńcowych (PCI), takich jak: aterektomia rotacyjna lub orbitalna, balony tnące, litotrypsja, laser, a często użycia kilku narzędzi. Pomimo technicznego zaawansowania możliwości terapeutycznych leczenia zwapnień w tętnicach wieńcowych należy pamiętać, że zabiegi PCI w tętnicach zwapniałych częściej są nieskuteczne oraz częściej prowadzą do powikłań w postaci perforacji nacynia. Nasilenie kalcyfikacji naczyń i zastawek u chorych dializowanych jest spowodowane zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, ale również stosowaniem antagonistów witaminy K, które intensyfikują kalcyfikację.

Istotnym problemem jest również podawanie kontrastu podczas badań obrazowych u chorych w okresie przeddializacyjnym lub dializowanych z zachowaną czynnością nerek. Profilaktyka pokontrastowego uszkodzenia nerek zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego powinna polegać na prawidłowym nawodnieniu chorego, preferuje się nawodnienie doustne, dożylnie podawanie płynów zalecane jest jedynie u chorych z dużym ryzykiem. Przed badaniem z zastosowaniem kontrastu należy unikać stosowania diuretyków pętlowych, mannitolu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ACEI, ARB, metforminy, aminoglikozydów oraz innych leków nefrotoksycznych. Nie ma danych na skuteczność działania teofiliny, fenoldopamu oraz dużych dawek statyn w celu zapobiegania ostremu pokontrastowemu uszkodzeniu nerek. Nie powinno się również wykonywać

profilaktycznego zabiegu hemodializy lub hemofiltracji w celu usunięcia środka kontrastowego, należy natomiast zwrócić uwagę na możliwość przeciążenia objętościowego chorego po podaniu kontrastu.

Jednoczesne zaburzenia sercowe i nerkowe

Ostatniego dnia kongresu jedną z sesji poświęcono jednoczesnemu występowaniu niewydolności serca i choroby nerek, a problem ten przedstawił: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Pawlaczyk (Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań), prof. dr hab. n. med. Ewa Straburzyńska-Migaj (I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań), prof. dr hab. n. med. Przemysław Leszek (Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa) oraz prof. dr hab. n. med. Jan Biegus (Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Chorób Serca, Wrocław). Podczas sesji przedstawiono podział i patomechanizm zespołów sercowo-nerkowych i nerkowo-sercowych, przy czym zauważono, że najprawdopodobniej w niedalekiej przyszłości zostanie wyodrębniony kolejny, 6 typ zespołu sercowo-nerkowego, którego przyczyną rozwoju jest cukrzyca.

Niewydolność serca wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania PChN, jak również PChN nasila ryzyko rozwoju niewydolności serca zarówno z zachowaną, jak i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory. Również podczas tej sesji zaznaczono, że PChN stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i występuje u prawie połowy pacjentów z niewydolnością serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej. Zgodnie z wytycznymi ESC 2021 dotyczącymi prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego pacjenci z PChN od stadium G3b są chorymi z wysokim lub bardzo wysokim 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. W ocenie ryzyka podkreślono rolę wskaźnika albumina/kreatynina (UACR), który służy oszacowaniu stopnia uszkodzenia bariery filtracyjnej kłębuszka i którego techniczne wykonanie jest bardzo proste. Zarówno obniżona wartość eGFR, jak również zwiększona albuminuria są niezależnie związane ze wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Lekami stosowanymi w niewydolności serca i w PChN są leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz inhibitory SGLT2. Skutkiem komplementarnego działania inhibitorów SGLT2 oraz ACEI lub ARB jest obniżenie ciśnienia w kłębuszkach nerkowych i redukcja albuminurii.

Podczas sesji przedstawione zostały sercowe i nerkowe mechanizmy działania inhibitorów SGLT2, takie jak: nasilenie glukozurii i natriurezy, redukcja wolemii, zmniejszenie aktywacji układu współczulnego, zmniejszenie przerostu mięśnia lewej komory, poprawa remodelingu i kurczliwości mięśnia serca oraz wspomniane wyżej zmniejszenie ciśnienia w kłębuszku nerkowym i w konsekwencji zmniejszenie albuminurii. Inhibitory SGLT2 obniżają ciśnienie w kłębuszku nerkowym poprzez nasilenie skurczu tętniczki doprowadzającej i najprawdopodobniej rozkurczu tętniczki odprowadzającej. Ponieważ inhibitory SGLT2 wykazują działanie nefroprotektoryjne i spowal-

niają progresję choroby nerek, to spodziewane pogorszenie eGFR po rozpoczęciu leczenia preparatami z tej grupy nie powinno być przyczyną ich odstawienia. Podczas sesji przedstawiono również mechanizmy działania leków z grupy ARNI, których jedynym przedstawicielem jest sakubitryl/walsartan. Sakubitryl hamuje enzym neprylizynę, która unieczynnia peptydy natriuretyczne, a walsartan blokuje działanie angiotensyny II. Skutkiem zahamowania neprylizyny jest zwiększone wydalanie sodu z moczem i nasilenie diurezy, hamowanie uwalniania reniny i aldosteronu, zmniejszenie aktywności układu współczulnego, hamowanie włóknienia i niekorzystnego remodelingu mięśnia serca, zmniejszenie oporu naczyniowego i sztywności tętnic. Nerkowy efekt działania ARNI wiąże się z wyższym stężeniem krążących peptydów natriuretycznych, poprawą przepływu krwi przez nerki i zwiększeniem wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Leki te wpływają również na funkcję podocytów, ich stosowanie ponadto umożliwia zmniejszenie dawki stosowanych diuretyków. Najczęściej stosowanymi diuretykami u chorych z PChN i niewydolnością serca są diuretyki pętlowe. Należy pamiętać, że diuretyków tiazydowych i blokerów receptora mineralokortykosteroidowego, które są często zalecane w niewydolności serca nie powinno się stosować u pacjentów z eGFR poniżej 30 ml/min/1.73 m². Podczas sesji przedstawiono finerenon – nowy niesteroidowy i selektywny antagonistę receptora mineralokortykosteroidowego – który obok inhibitorów RAAS oraz inhibitorów SGLT2 dołączył do leków działających nefroprotektoryjnie. Na podstawie danych przedklinicznych oraz wyników badania Fidelio-D-KD potwierdzono, że finerenon jest cząsteczką o dużej selektywności w stosunku do receptora mineralokortykosteroidowego, nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego, nie powoduje ginekomastii, związany jest z mniejszym ryzykiem hiperkaliemii oraz wykazuje równoważny rozkład w tkance serca i nerek. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC 2023 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN zaleca się stosowanie finerenonu celem zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca. U pacjentów z cukrzycą finerenon jest zalecany w celu zmniejszenia częstości występowania epizodów sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek jako uzupełnienie ACEi lub ARB gdy eGFR > 60 ml/min/1.73 m² oraz wskaźnik UACR ≥ 300 mg/g lub gdy eGFR wynosi 25-60 ml/min/1.73 m² i UACR ≥ 30 mg/g.

Podczas kongresu w sposób wyczerpujący przedstawiono wiele aspektów dotyczących aktualnych zagadnień z dziedziny kardionefrologii. Wielokrotnie podkreślano fakt, że powikłania sercowo-naczyniowe zaczynają się już we wczesnych stadiach niewydolności nerek, postępują wraz z obniżeniem eGFR i są główną przyczyną chorobowości i śmiertelności w PChN. Wobec wzrastającej liczby osób z PChN bardzo istotne jest połączenie wiedzy kardiologicznej i nefrologicznej celem zapobiegania, spowolnienia rozwoju i prawidłowego leczenia powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów, a tym samym wydłużenia życia i poprawy jego jakości. Podczas kongresu omawiano trudności oraz odmienności terapeutyczne leczenia powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN. Dzięki sposobności zadawania pytań ekspertom oraz dyskusji istniała możliwość wyjaśnienia wątpliwości i poprawy wiedzy.

Ryciny. XXVII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

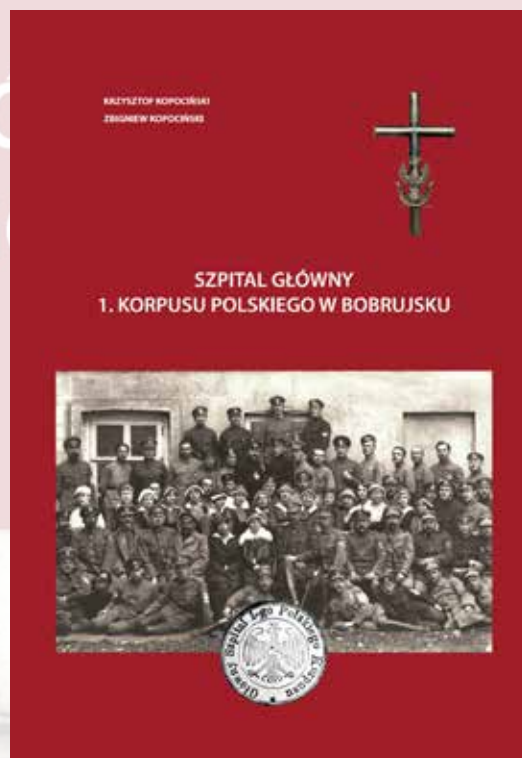


„Szpital Główny 1. Korpusu Polskiego w Bobrujsku”

„Publikacja wydana została w 105. rocznicę powstania Szpitala Głównego w Bobrujsku, czyli największej placówki służby zdrowia 1. Korpusu Polskiego gen. J. Dowbor-Muśnickiego. Uptyw wielu lat a także niesprzyjający klimat polityczny zarówno w okresie dwudziestolecia międzywojennego, szczególnie po majowym puczu 1926 r., jak i w okresie PRL, nie sprzyjały rzetelnej i obiektywnej prezentacji dokonań dowórczyków. Żaden z historyków nie przeprowadził wcześniej analizy całokształtu działalności Szpitala Głównego w Bobrujsku, toteż monografia nasza stanowi wypełnienie istniejącej luki badawczej. [...]

Szpital Główny w Bobrujsku w 1918 r. w otaczającym morzu szalejącej przemocy i anarchii, powstałym w wyniku czterech lat I wojny światowej a następnie dzikiej rewolucji bolszewickiej, był wyspą normalności, przyzwoitości i humanitaryzmu. Załoga placówki ratując życie i zdrowie polskich żołnierzy, ale także przedstawicieli innych narodowości, w tym jeńców wojennych, nawiązała do najchwalebniejszych tradycji polskiej wojskowej służby zdrowia z czasów powstania kościuszkowskiego czy listopadowego, zapisując kolejną kartę chwały dziejów sanitariatu wojskowego. Monografia niniejsza jest hołdem złożonym wszystkim załogom instytucji szeroko rozumianej służby zdrowia

1. Korpusu Polskiego, w szczególności Szpitala Głównego w Bobrujsku, które w skrajnie trudnych warunkach, ryzykując własne zdrowie i życie ratowały setki istnień ludzkich oraz zapobiegły wybuchowi potężnej epidemii chorób zakaźnych wśród żołnierzy 1. KP” – piszą o swojej monografii Autorzy.



Autorzy – bracia **dr n. med. Krzysztof Kopociński** i **dr n. med. Zbigniew Kopociński** – to lekarze, specjaliści chorób oczu, historycy medycyny. Absolwenci Wydziału Lekarskiego Wojskowej Akademii Medycznej im. gen. dyw. prof. Bolesława Szareckiego w Łodzi. Autorzy i współautorzy ponad stu publikacji naukowych i popularno-naukowych, w tym ośmiu monografii m.in. „105 Szpital Wojskowy w Żarach. Duma Ziemi Lubuskiej” (2014), „Lekarze szpitala wojskowego w Żarach” (2014), „Szpital wojskowy w Równem w latach 1919-1939” (2020), „Horka- łużycka Golgota służby zdrowia 2. Armii Wojska Polskiego” (2021), „Szpital Główny 1. Korpusu Polskiego w Bobrujsku” (2023).

Byli pomysłodawcami i wnioskodawcami nadania 105. Szpitalowi Wojskowemu w Żarach nazwy wyróżniającej „Kresowy”, co urzeczywistniło się decyzją Ministra Obrony Narodowej w październiku 2014 r. Działacze kresowi. Krzysztof jest prezesem Klubu Tarnopolan w Żarach, był także członkiem Zarządu Głównego Towarzystwa Miłośników Lwowa i Kresów Południowo-Wschodnich. Zbigniew jest prezesem żarskiego oddziału Stowarzyszenia Upamiętnienia Ofiar Zbrodni Ukraińskich Nacjonalistów.

Są inicjatorami i projektantami wielu kresowych miejsc pamięci, w tym m.in. tablicy dla upamiętnienia polskich lekarzy wojskowych z 3. Szpitala Okręgowego w Grodnie i 9. Szpitala Okręgowego w Brześciu nad Bugiem zamordowanych w ramach Zbrodni Katyńskiej (2007), posadzenia Dębu Pamięci i odsłonięcia tablicy ku czci zamordowanego przez NKWD ppłk. dr. Kazimierza Maciejewskiego w Żarach (2011), tablicy ku czci Sprawiedliwych Ukraińców w Żarach (2015), tablicy ku czci Lekarzy-Powstańców Warszawskich ze 105. Kresowego Szpitala Wojskowego w Żarach (2015), Krzyża Wołyńskiego na Cmentarzu Komunalnym w Żarach (2016), tablicy ku czci Prof. Bolesława Jałowego w Żarach (2018), nadania parkowi miejskiemu we Wrocławiu imienia mjr. prof. Lesława Węgrzynowskiego (2019).

Za swą działalność zostali uhonorowani m.in. „Buzdyganem 2016” – prestiżową nagrodą środowiska wojskowego, przyznawaną corocznie dla osób szczególnie zasłużonych dla Wojska Polskiego. W 2017 r. Światowy Kongres Kresowian przyznał im nagrody „Praemium Honoris Cresovianae” za wybitne zasługi w działalności na rzecz przywracania narodowej pamięci o polskich Kresach.

VI Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Biologii Medycznej

19-21 września 2024 r. odbędzie się VI Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Biologii Medycznej w Airport Hotel Okęcie przy ul. Komitetu Obrony Robotników 24 w Warszawie.

Będzie to tradycyjne spotkanie naukowców i klinicystów zajmujących się szeroko rozumianymi problemami Biologii Medycznej. Uczestnicy będą mieli okazję wysłuchać wykładów wybitnych przedstawicieli tej dyscypliny nauki i wymienić z nimi poglądy. Będzie to też okazja do przedstawienia swoich prac i nawiązania nowych kontraktów zawodowych i przyjacielskich.

Zarząd Polskiego Towarzystwa Biologii Medycznej powierzył organizację Zjazdu Wojskowemu Instytutowi Medycznemu – Państwowemu Instytutowi Badawczemu oraz Uniwersytetowi Warszawskiemu. Tradycyjnie zapraszamy bardzo serdecznie do aktywnego udziału w Zjeździe.

Z wyrazami szacunku,
Przewodniczący Komitetu Naukowego Konferencji
prof. Ewa Bulska i prof. Bolesław Kalicki

Program konferencji przewiduje:

- Wykład inauguracyjny VI Zjazdu PTBMed, który wygłosi prof. Ian E. Alexander (BMedSci, MBBS, PhD), profesor pediatrii i medycyny molekularnej oraz Dyrektor ds. Badań Laboratoryjnych i starszy specjalista w Szpitalu Dziecięcym w Westmead (Sydney, AU). Jest także szefem Zakładu Badań nad Terapią Genową, wspólnej inicjatywy Children's Medical Research Institute (CMRI) i The Sydney Children's Hospitals Network (SCHN), profesorem pediatrii i medycyny molekularnej na Uniwersytecie w Sydney oraz honorowym konsultantem w dziedzinie genetyki klinicznej w Westmead Hospital.
- Wykłady plenarne zaproszonych gości (30 min.)
- Doniesienia ustne (10 min.)
- Sesje plakatowe (wielkość plakatu 70-100 cm). Sesje plakatowe będą odbywać się w ciągu całego dnia; sesja plakatowa VARIA – czwartek, sesja plakatowa Młodych Naukowców – piątek.
- Sesje młodych pracowników naukowych (pracownik nauki do 35. roku życia) – doniesienia ustne (10 min.) lub plakat.



Organizatorzy Zjazdu:
Polskie Towarzystwo Biologii Medycznej,
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy,
Uniwersytet Warszawski
Wszystkie szczegóły dostępne są na stronie Zjazdu:
<https://wimcon.wim.mil.pl/VI-Zjazd-Naukowy-PTBM/>