



WSPÓŁCZESNE
PROBLEMY
NAUK MEDYCZNYCH
WYBRANE ZAGADNIENIA

REDKACJA

URSZULA STRUGAŁA
KINGA MOZGIEL-WIECHA
MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

WSPÓŁCZESNE
PROBLEMY NAUK MEDYCZNYCH -
WYBRANE ZAGADNIENIA

REDAKCJA

URSZULA STRUGAŁA
KINGA MOZGIEL-WIECHA
MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA



WSPÓŁCZESNE
PROBLEMY
NAUK MEDYCZNYCH
WYBRANE ZAGADNIENIA

REDKACJA

URSZULA STRUGAŁA
KINGA MOZGIEL-WIECHA
MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

REDAKCJA NAUKOWA

PRZEWODNICZĄCY KOMITETU REDAKCYJNEGO: URSZULA STRUGAŁA
WICEPRZEWODNICZĄCY KOMITETU REDAKCYJNEGO: KINGA MOZGIEL-WIECHA
SEKRETARZ KOMITETU REDAKCYJNEGO: MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA

REDAKCJA TECHNICZNA

SEBASTIAN TRACZYK, DANIEL DYLEWSKI, RAFAŁ STACHYRA

RECENZENCI

PROF. DR HAB. N. FARM. GRAŻYNA BIAŁA
DR HAB. INŻ. ELŻBIETA SIKORA, PROF.PK
DR N. O ZDR. PIOTR MICHALSKI
DR N.MED. IWONA ADAMSKA-KUŻMICKA
DR N. MED. HALINA PIECEWICZ – SZCZĘSNA
DR WERONIKA GORAJ
DR N. MED. PAWEŁ KICIŃSKI
DR N. O KUL. FIZ. DOMINIKA NARLOC

KOREKTA I SKŁAD

DIANA ŁUKOMIAK

KAROL ŁUKOMIAK

PROJEKT OKŁADKI

ALICJA DŁUŻEWICZ

PUBLIKACJA POWSTAŁA POD PATRONATEM
INTERDYSCYPLINARNEGO STUDENCKIEGO KOŁA NAUKOWEGO
PROMOCJI ZDROWIA CM UMK

© COPYRIGHT BY AUTHORS & ARCHAEGRAPH

ISBN: 978-83-66709-94-2

WERSJA ELEKTRONICZNA DOSTĘPNA NA STRONIE INTERNETOWEJ WYDAWCY:

www.archaeograph.pl

ORAZ W REPOZYTORIUM CYFROWYM BIBLIOTEKI NARODOWEJ
I PROFILACH AUTORÓW W INTERNETOWYCH SERWISACH NAUKOWYCH

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ 2021

SPIS TREŚCI

Przedmowa	7
Groźne powikłania COVID-19 u dzieci-PIMS (Monika Waćławska, Marcelina Waćławska, Piotr Bernacki, Radosław Bernacki, Gabriela Jaworska, Dawid Balicki, Witold Zardzewiały, Adrianna Janik, Jarosław Drabik, Yelizavetta Natochina).....	9
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), a inne choroby autoimmunologiczne. Nowe ryzyko dla cywilizacji (Jarosław Drabik, Yelizaveta Natochina, Gabriela Jaworska, Dawid Balicki, Witold Zardzewiały, Radosław Bernacki, Piotr Bernacki).....	23
Ocena ciężkości przebiegu COVID-19 u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 2 (Aleksandra Chałupnik, Aleksandra Borkowska, Anna Sobstyl, Zuzanna Chilimoniuk, Maciej Dobosz, Grzegorz Mizerski).....	43
Wybrane zastosowania embolizacji w ginekologii (Kamil Bałabuszek, Paulina Kozioł).....	57
Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego - cechy kliniczne, problematyczne postępowanie diagnostyczne oraz możliwe leczenie jako problem współczesnych czasów (Gabriela Jaworska, Dawid Balicki, Witold Zardzewiały, Radosław Bernacki, Piotr Bernacki, Marcelina Waćławska, Adrianna Janik, Marzena Furtak-Niczyporuk).....	69

**Nowe metody leczenia i profilaktyki raka płuca
nadzieją dla chorych**

(Karolina Nalewaj, Izabela Chmielewska, Paweł Krawczyk,
Janusz Milanowski)..... 85

**Inaktywacja genów CDKN2A I CDKN2B
w ostrej białaczce limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych**

(Anna Mroczek-Bałabuszek, Paulina Skowera,
Monika Lejman)..... 97

**Galleria mellonella jako model w badaniach in vivo
nad patogenezą, profilaktyką i leczeniem zakażeń wywołanych
przez drożdżaki z rodzaju Candida**

(Bartłomiej Pawlicki, Anna Biernasiuk, Anna Malm)..... 109

**Występowanie, powikłania,
leczenie i kontrola cukrzycy wśród osób w starszym wieku**

(Zuzanna Chilimoniuk, Maciej Dobosz, Anna Sobstyl,
Aleksandra Borkowska, Aleksandra Chałupnik,
Grzegorz Mizerski)..... 125

**Zastosowanie metod analizy i przetwarzania obrazów do ilościowej
oceny nasilenia odczynu popromiennego skóry w przebiegu
radioterapii raka piersi**

(Joanna Kondziołka, Sławomir Wilczyński)..... 143

Trądzik pospolity – problem antybiotykooporności

(Julita Zdrada, Wiktoria Odrzywołek)..... 159

PRZEDMOWA

Szanowni Państwo,

Z wielką radością oddajemy w ręce Czytelników monografię „Współczesne problemy nauk medycznych- wybrane zagadnienia” wydaną przez wydawnictwo ArchaeGraph.

Autorzy podjęli się przedstawić Państwu zagadnienia dotyczące wyzwań i problemów z zakresu współczesnej medycyny. Nauki medyczne są jedną z najbardziej interesujących dziedzin człowieka. Niewątpliwie ma to związek z możliwością poprawy stanu zdrowia oraz wydłużeniem życia. Nawiązując do tytułu monografia stanowi zbiór najnowszych oraz najciekawszych doniesień z zakresu nauk medycznych.

Monografia dedykowana jest w szczególności naukowcom, doktorantom oraz studentom i może stanowić doskonałe źródło najnowszej wiedzy z zakresu wybranych zagadnień medycznych.

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania Autorom rozdziałów, Recenzentom oraz wydawnictwu ArchaeGraph za ogrom pracy i trud włożony w profesjonalne przygotowanie opracowania.

Przewodnicząca Komitetu Redakcyjnego
Urszula Strugała

MONIKA WACŁAWSKA, MARCELINA WACŁAWSKA,
PIOTR BERNACKI, RADOSŁAW BERNACKI,
GABRIELA JAWORSKA, DAWID BALICKI,
WITOLD ZARDZEWAŁY, ADRIANNA JANIK, JAROSŁAW
DRABIK, YELIZAVETTA NATOCHINA
UNIwersytet Medyczny w Lublinie

GROŹNE POWIKŁANIA COVID-19 U DZIECI – PIMS

Abstrakt: Pediatryczny zapalny zespół wieloukładowy czasowo związany z COVID-19 – PIMS-TS, to nowo zaobserwowany w kwietniu 2020 roku hiperzapalny zespół przypominający zespół Kawasaki czy zespół aktywacji makrofagów. Dotyka przeważnie wcześniej zdrowe dzieci w wieku szkolnym, które przebyły zakażenie COVID-19 w stopniu bez lub skąpo objawowym. Artykuł ma na celu przedstawić nową jednostkę chorobową zaobserwowaną u najmłodszych pacjentów. Omówione zostały także metody diagnostyczne i sposoby terapii leczniczej tego zespołu o prawdopodobnym podłożu immunologicznym.

Słowa klucze: PIMS, SARS-CoV2, IVIG, MIS-C, PIMS-TS

WPROWADZENIE

PIMS- *paediatric inflammatory multisystem syndrome*, został oficjalnie zdefiniowany w dniu 1 maja 2020 przez brytyjskie członkostwo pediatrów-
-Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) (Okarska-Napierała i in.2020) . Wieloukładowy zespół zapalny u dzieci (MIS-C) to alternatywna nazwa zaproponowana w Stanach Zjednoczonych i ostatecznie zatwierdzona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO 2020). PIMS swymi objawami przypomina chorobę Kawasaki, zespół wstrząsu toksycznego, zapalenie mięśnia sercowego oraz zespół aktywacji makrofagów. Na obraz kliniczny tego

stanu składa się szerokie spektrum objawów przedmiotowych i podmiotowych obejmujące gorączkę (> 38 ° C) utrzymująca się powyżej 1 doby, niedociśnienie, ogólnoustrojowe zapalenie, zajęcie mięśnia sercowego prowadzące do uszkodzenia tkanki i wstrząsu (wstrząs zwykle jest związany z zespołem przesiąkania włócniczek lub ma charakter kardiogeny, bez objawów hipoperfuzji), a także, u niektórych pacjentów może dochodzić do rozwoju poszerzeń /tętniaków tętnic wieńcowych(Felsenstein i in. 2020). Mogą wystąpić także objawy żołądkowo-jelitowe, dodatkowo zapalenie spojówek, kaszel, objawy oddechowe, obrzęki stóp i rąk oraz zamiany na skórze typu osutek (Rathore i in, 2020).

Wielu pacjentów zostaje przyjmowanych do szpitali z rzekomymi objawami ostrego stanu zapalenia wyrostka robaczkowego. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się bardzo wysokie stężenie białka C-reaktywnego, wysoką zawartość ferrytyny, podwyższone neutrofile, niskie limfocyty, podwyższony D-dimer, podwyższoną troponinę I, podwyższony NTproBNP i niski poziom witaminy D.

Najczęstszym objawem kardiologicznym jest zapalenie mięśnia sercowego z jego upośledzoną funkcją. Inne wady serca to arytmie, niedokrwienie i wysięk osierdziowy. Natomiast najczęstszym powikłaniem ze strony nerek jest ostre uszkodzenie nerek-AKI, które ulega poprawie przy leczeniu zachowawczym. U niektórych pacjentów obserwuje się także powstawanie skrzeplin prowadzące do zatorowości płucnej (White i in. 2020).

WYTYCZNE

Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) stworzyło wytyczne rozpoznawania PIMS. Ustalono, że PIMS można stwierdzić u dziecka z utrzymującą się gorączką, występującym stanem zapalnym potwierdzonym badaniami laboratoryjnymi (neutrofilia, podwyższone CRP i limfopenia) oraz objawami dysfunkcji jedno- lub wielonarządowej. Jako dysfunkcję wielonarządową rozumie się występowanie spośród poniższych: limfadenopatia, opuszkowe zapalenie spojówek, wysypka skórna, rumień błony śluzowej jamy ustnej i gardła, objawy żołądkowo-jelitowe, osłabienie, objawy oddechowe, niewydolność serca lub wstrząs kardiogeny, a także zajęcie układu oddechowego bądź nerek. Przy stawianiu diagnozy należy wykluczyć jakiegokolwiek inne przyczyny zakażeń drobnoustrojami, w tym posocznicę bakteryjną, zespół wstrząsu gronkowcowego lub paciorkowcowego lub infekcje związane z zapaleniem mięśnia sercowego, takie jak Enterowirus.

Wymaz pobierany w celu wykrycia materiału genetycznego SARS-CoV-2 PCR nie musi być dodatni (Ramcharan i in. 2020).

W Wielkiej Brytanii przeprowadzono wielośrodkowe badanie obserwacyjne dzieci (w wieku <18 lat) przyjętych na Oddział Intensywnej Terapii w okresie od 1 kwietnia do 10 maja 2020 r. Spełniając definicję PIMS-TS opublikowaną przez RCPCH analizowano czynniki demograficzne, cechy kliniczne, choroby współistniejące, markery laboratoryjne, wyniki echokardiograficzne, interwencje i skuteczność stosowanego leczenia. Pod uwagę wzięto 78 przypadków PIMS-TS zgłoszonych z 21 z 23 OIT w Wielkiej Brytanii. Mediana wieku pacjentów objętych analizą wynosiła 11 lat. Większość stanowili mężczyźni (67%) i pochodzący z mniejszości etnicznych (78%). Gorączka występowała u 100% pacjentów, wstrząs u 87%, ból brzucha u 62% dzieci. Wymioty i biegunka występowały często, odpowiednio u 63 i 64% badanych. Dane z pierwszych 4 dni analiz wykazały seryjne zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (z mediany 264 mg / l w 1. dniu do 96 mg / l w 4. Dniu), D-dimerów (4030 µg / l do 1659 µg / L) i ferrytyny (1042 µg / L do 757 µg / L), podczas gdy liczba limfocytów wzrosła do ponad 1,0 x 10⁹ komórek na L do 3 dnia, a troponina wzrosła w ciągu 4 dni (od mediany 157 ng / ml do 358 ng / ml). 46% pacjentów było wentylowanych inwazyjnie, a 83% wymagało infuzji wazo aktywnych. 57 -73% otrzymywało steroidy, 59 (76%) otrzymywało dożylną immunoglobulinę, a 17 (22%) otrzymywało terapię biologiczną. 28 (36%) miało oznaki nieprawidłowości w tętnicach wieńcowych (18 tętniaków i 10 echogeniczności). Troje dzieci wymagało pozaustrojowego natleniania błony, a dwoje dzieci zmarło (Davies i in. 2020).

Podobną obserwację przeprowadzono w Chinach, przeanalizowano wyniki kliniczne i laboratoryjne 19 dzieci w średnim wieku 6 lat, które spełniły definicję przypadku PIMS-TS. Czas obserwacji przypadków na okres 8 tygodni, od 4 maja 2020 r. do 8 lipca 2020 r. Wszyscy pacjenci mieli wysoką gorączkę. Pozostałe objawy występujące u tych dzieci obejmowały: zajęcie wielonarządowe (79%), zajęcie błon śluzowych (74%), objawy sercowo-naczyniowe (63%) i żołądkowo-jelitowe (42%). U wszystkich stwierdzono podwyższony poziom białka C-reaktywnego, a u większości stwierdzono koagulopatię; na oddział intensywnej terapii przyjęto 12 (63%) dzieci, a leki wazoaktywne otrzymało 6 (31,5%) z nich. Nie było ofiar śmiertelnych (Dong i in. 2020).

POCZĄTKI

Dnia 28 kwietnia 2020 r. francuscy klinicyści zgłosili do francuskiej Agencji Zdrowia Publicznego wzrost liczby przypadków choroby podobnej do Kawasaki (KLD) i zapalenia mięśnia sercowego u dzieci, które wymagały intensywnej opieki i leczenia.

Przeprowadzono ogólnokrajowy nadzór i wykazano związek czasowo-przestrzenny z epidemią koronawirusa (COVID-19) dla 156 zgłoszonych przypadków, na dzień 17 maja: 108 pacjentów sklasyfikowano, jako potwierdzone przypadki ogólnoustrojowego stanu zapalnego po zakażeniu COVID-19. Zaobserwowano ciąg objawów klinicznych, od choroby podobnej do Kawasaki do zapalenia mięśnia sercowego, wymagającego intensywnej opieki w 67% przypadków.

Jednocześnie opisano ośmioro dzieci wykazujących cechy wstrząsu hiperzapalnego, KLD lub zespołu wstrząsu toksycznego (Belot i in. 2020). Podobne przypadki zgłaszano w Bergamo, we Włoszech, gdzie dziesięciu pacjentów z jednostką chorobową przypominającą zespół Kawasaki, wymagało hospitalizacji, z których osiem posiadało przeciwciała przeciwko SARS-CoV-2, co świadczyło o niedawnym przebyciu zakażenia COVID-19. Podobne dane i statystyki napływały z Wielkiej Brytani, gdzie ośmioro dzieci z tożsamymi objawami doznało wstrząsu hiperzapalnego i również posiadało przeciwciała IgG lub IgM przeciw SARS-CoV-2. (Galeotti i in. 2020).

Pierwszy przypadek PIMS w Polsce zaobserwowano w maju 2020 r. u 2-letniego chłopca w dobrym stanie ogólnym, bez znaczącego wywiadu chorobowego. Chłopiec został przyjęty do szpitala 10 dnia występowania gorączki po nieskutecznej antybiotykoterapii z amoksylicyną i kwasem klawulanowym. Przez pierwsze 2 dni choroby u dziecka występowały bóle stawów i łagodna biegunka. Nie zauważono żadnych innych oznak ani objawów. Około 5 tygodni wcześniej, tj. na początku pandemii COVID-19 w Polsce, on i jego rodzina cierpieli na łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych z towarzyszącą niską gorączką i zapaleniem zatok przynosowych. Nie wykonano testów w kierunku SARS-CoV2. W później przeprowadzonym badaniu ELISA Anti-Sars-Cov2 wykazano u dziecka obecność immunoglobuliny G (Tracewski i in. 2020).

PRZYCZYNY

Wielu autorów zastanawia się, co odpowiada za wysoki stan zapalny w PIMS, część z nich opowiada się za hipotezą, że PIMS-TS nie jest wyzwalany przez sam wirus-SARS-CoV2, ale raczej mechanizmy odpornościowe gospodarza w trakcie i po zakażeniu. Argumentami za tą hipotezą jest obserwacja, że PIMS-TS wystąpił po raz pierwszy kilka tygodni po „pierwszej szczytowej fali” COVID-19 u dorosłych i że większość osób z PIMS-TS wykazuje negatywny wynik w wymazie PCR w kierunku SARS-CoV2. Znacznym odsetek PIMS-TS występuje też z objawami żołądkowo-jelitowym, dlatego nie można całkowicie wykluczyć, że aktywna infekcja wirusowa może być obecna w przewodzie pokarmowym mając także na uwadze, że wykrywanie wirusa PCR z próbek kału jest mniej znormalizowane w porównaniu z innymi źródłami.

Przeciwciała anty-SARS-CoV-2 IgG w surowicy są dodatnie u znacznej części pacjentów z PIMS-TS w momencie rozpoznania i zanikają w następnych tygodniach. Serokonwersja zwykle występuje około 14 dni po zakażeniu, co przemawia to za para/poinfekcyjną aktywacją immunologiczną leżącą u podstaw PIMS. Inne możliwe wyjaśnienie jest związane z obecnością laboratoryjnych cech „zespołu burzy cytokinowej” (CSS). Niezahamowana replikacja wirusa we wczesnych stadiach choroby, np. w nabłonku oddechowym powoduje śmierć komórki i uwolnienie wirusa i składników wewnątrzkomórkowych do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. To aktywuje układ dopełniacza, skutkuje rekrutacją komórek odpornościowych do miejsca zakażenia, aktywacją komórek odpornościowych, miejscowym zapaleniem i uszkodzeniem tkanki, a na koniec ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną (Felenstein i in. 2020).

UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY I INNE

PIMS może objawiać się zapaleniem mięśnia sercowego (w niektórych przypadkach występuje tylko podwyższenie enzymów sercowych, bez nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym), niewydolnością zastawek, zaburzeniami przewodzenia w sercu.

Ze strony układu oddechowego możemy obserwować typowe objawy zakażenia dróg oddechowych tj. przekrwienie błony śluzowej nosa, pharyngodynieę / pharyngitis, kaszel, ból w klatce piersiowej a także dotyczące innych układów wysypki, rumienie dłoni i podeszew, stwardnienie dłoni i stóp, popękane usta, język truskawkowy a także dolegliwości żołądkowo-jelitowe.(Cattalini i in.2021)

W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Szpitalu Dziecięcym Evelina w Londynie u kolejnych pacjentów z cechami PIMS-TS przy przyjęciu wykonano badanie echokardiograficzne. Echokardiogramy wykonywano codziennie w ostrej fazie choroby i co drugi dzień podczas fazy zdrowienia. Wykonano również dalsze przekrojowe obrazowanie serca (TK i CMR) w celu określenia: wymiarów tętnic wieńcowych oraz charakterystyki zmian mięśnia sercowego ze względu na nie dość znany wpływ choroby na serce. Przy przyjęciu prawie wszyscy pacjenci mieli nieprawidłowe odkształcenia w badaniach. Trójwymiarowa (3D) echokardiograficzna frakcja wyrzutowa (EF) wynosiła <55% u połowy pacjentów. Wykryto niedomykalność zastawkową (75%) i niewielki wysięk osierdziowy u 10% pacjentów. Echokardiografia seryjna wykazała, że średnia 3D EF uległa pogorszeniu. Wymiary lewej głównej tętnicy wieńcowej (LMCA) były istotnie większe przy wypisie niż przy przyjęciu, CT wykazało jednolite poszerzenie tętnicy wieńcowej, często wpływające na LMCA (Theocharis i in. 2020).

DIAGNOSTYKA

Dzieci przyjmowane do szpitali z gorączką, bólem brzucha, objawami żołądkowo-jelitowymi, oddechowymi lub neurologicznymi w stanie stabilnym i bez innej wyraźnej przyczyny objawów powinny mieć zlecone wstępne badania krwi tj.: pełną morfologię krwi, CRP; mocznik, kreatyninę i elektrolity; oraz enzymy wątrobowe wątroby.

Jeśli kryteria diagnostyczne dla PIMS-TS są spełnione pozostaje diagnostyka różnicowa. Oprócz wstępnych badań, dzieci z cechami PIMS-TS powinny mieć pomiary następujących badań krwi: gazometria i mleczany, fibrynogen, ferrytyna, D-dimer, troponina, NT-proBNP, dehydrogenaza mleczanowa. Następnie należy wykonać badanie przesiewowe septyczne i wirusologiczne oraz 12-odprowadzeniowe EKG, RTG klatki piersiowej oraz ECHO serca. U dzieci z bólem brzucha, które spełniają kryteria PIMS-TS badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej powinno być badaniem pierwszego rzutu, aby wykluczyć alternatywne rozpoznania (np. Zapalenie wyrostka robaczkowego).

Wszystkie dzieci z poszerzeniem tętnic wieńcowych należy skonsultować z kardiologiem dziecięcym, TK naczyń wieńcowych ze wzmocnieniem kontrastowym nie jest rutynowo zalecane (Harwood i in. 2021).

W przypadku każdego dziecka z dysfunkcją jednego lub wielu narządów należy wcześniej rozważyć konsultację z oddziałem intensywnej opieki,

z udziałem lekarzy kardiologów. Głównymi członkami zespołu zajmującego się dzieckiem z PIMS powinni być specjaliści od chorób zakaźnych dziecięcych lub immunolodzy, reumatolodzy dziecięcy, kardiolodzy dziecięcy i intensywni specjaliści pediatriczni (Evans i in. 2020).

BADANIA DODATKOWE

W przypadku sugestywnych objawów klinicznych w przebiegu zespołu hiperzapałnego PIMS-TS zaleca się RTG klatki piersiowej, które może wykazać śródmiąższowe zapalenie płuc lub zapalenie opłucnej lub powiększenie cienia serca; EKG, Echokardiogram, USG brzucha, TK klatki piersiowej, MRI serca oraz kolonoskopię: w przypadku ciężkiej choroby jelit (Cattalini i in,2021).

LECZENIE

Do tej pory istnieją dość ograniczone dowody na ustalenie optymalnego podejścia terapeutycznego do dziecka z PIMS-TS. Biorąc pod uwagę częściowe nakładanie się objawów klinicznych MIS-C z objawami choroby Kawasaki, większość pacjentów powinna być leczona według protokołów terapeutycznych dla tej choroby. Należy również brać pod uwagę, fakt niezwykle szerokiego spektrum objawów klinicznych i ciężkości MIS-C. Dlatego najlepiej jest podejmować decyzję o konkretnym leczeniu indywidualnie(Cattalini i in. 2021). Podstawą postępowania terapeutycznego jest immunoterapia. Wczesne leczenie PIMS jest podobne do leczenia choroby Kawasaki, a więc przy zastosowaniu dożyłnej immunoglobuliny (IVIg) i innych leków przeciwzapalnych. Podejście to wydaje się być skuteczne, ponieważ wyniki są zwykle zadowalające przy bardzo ograniczonej liczbie zgonów (Belhajder i in. 2020).

IVIg (2g / kg jednorazowo) stosuje się, jako terapię pierwszego rzutu, polegającą na wiązaniu jego fragmentu Fc z receptorami Fc-gamma na komórkach zapalnych. Nie wszyscy pacjenci reagują na to leczenie, niepowodzenia można napotkać przy znacznej anemii, neutrofilii i hipalbuminemii. Pacjenci wymagają wtedy terapii wspomagającej kortykosteroidami. Glikokortykoidy wiążą się z określonymi receptorami cytoplazmatycznymi, modyfikują transkrypcję, syntezę białek, a także kontrolują syntezę prostaglandyn i leukotrienów poprzez hamowanie uwalniania kwasu arachidonowego. Stosowany w terapiach deksametazon ma lepsze działanie przeciwzapalne ze względu na równie hamujący wpływ na makrofagi, komórki śródbłonna tętnic wieńcowych i limfocyty T niż IVIg. Zaobserwowano również, że deksametazon jest

wielce skuteczny u osób z uszkodzeniem płuc, w którym pośredniczy SARS-CoV-2, którzy wymagają wspomagania oddychania większości opublikowanych artykułów zaleca się stosowanie metyloprednizolonu, natomiast Deksametazon wykazuje większą skuteczność w leczeniu PIMS u pacjentów z nakładającym się ARDS. (Maena i in. 2020)

Między 23 marca a 16 maja 2020 r. w Anglii obserwowano 58 dzieci z 8 szpitali z utrzymującą się gorączką i laboratoryjnymi dowodami zapalenia, spełniających zatwierdzone definicje PIMS-TS. W 47% wymagane było wsparcie inotropowe; 71% było leczonych dożylną immunoglobuliną, a 64% kortykosteroidami. Trzech pacjentów otrzymało anakinrę i ośmiu infliksymab; 22% pacjentów wyzdrowiało dzięki samej terapii podtrzymującej. (Whittaker i in. 2020) Przeprowadzono również badanie kohortowe obejmujące 111 dzieci z MIS-C, gdzie zastanawiano się nad skutecznością leczenia immunoglobulinami dożylnymi (IVIG) w skojarzeniu z metyloprednizolonem a samym IVIG a przebiegiem gorączki w wieloukładowym zespole zapalnym u dzieci. Badanie rozpoczęło się 1 kwietnia 2020 r., a kontynuacja zakończyła się 6 stycznia 2021 r.

Pięcioro dzieci nie otrzymało żadnego leczenia. Ogółem 3 z 34 dzieci (9%) w grupie IVIG i metyloprednizolonem oraz 37 z 72 (51%) w grupie stosowania tylko IVIG nie zareagowało na leczenie. Leczenie IVIG i metyloprednizolonem w porównaniu z samym IVIG wiązało się z mniejszym ryzykiem niepowodzenia leczenia. IVIG i terapia metyloprednizolonem w porównaniu z samą IVIG była również istotnie związana z niższym ryzykiem stosowania terapii drugiej linii, wsparcia hemodynamicznego, wystąpienia ostrej dysfunkcji lewej komory i krótszym czasem pobytu na dziecięcym oddziale intensywnej terapii (mediana, 4 vs 6 dni; różnica w dniach -2,4). (Ouldali i in 2021)

TERAPIA PŁYTKOWA I PRZECIWZAKRZEPOWA U DZIECI Z PIMS-TS

Wszystkim dzieciom powyżej 12 lat z objawami PIMS zaleca się noszenie pończoch uciskowych.

U dzieci z fenotypem podobnym do choroby Kawasaki należy przestrzegać wytycznych dotyczących dawkowania aspiryny dotyczących choroby Kawasaki, a więc należy kontynuować podawanie aspiryny w małych dawkach, przez co najmniej 6 tygodni (Venkataraman i in. 2021).

NAKŁADANIE NA KAWASAKI

Opisywane są również przypadki nakładania się PIMS na chorobę Kawasaki, więc niezwykle istotne jest właściwe rozróżnienie pomiędzy klasyczną chorobą Kawasaki a chorobą Kawasaki związaną COVID-19-(KD-COVID-19). Według doniesień włoskich pediatrów pacjenci z KD-COVID-19 są zazwyczaj starsi, mają bardziej nasilone objawy żołądkowo-jelitowe i objawy oponowe; na obraz kliniczny składa się także wyraźna leukopenia, limfopenia i trombocytopenia oraz zwiększona aktywność ferrytyny i markerów zapalenia mięśnia sercowego. Inne doniesienia wskazują także na wysoką częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego i zająęcia serca w przebiegu KD-COVID-19, co przekłada się na cięższy przebieg i wymaga bardzo często hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii.(Galeotti i in. 2020)

WNIOSKI

PIMS jest zaprzeczeniem pierwotnych tez o łagodnym przechodzeniu i minimalnym ryzyku występowania powikłań u najmłodszych pacjentów. Wiąże się z dość kosztowną terapią, zazwyczaj długą hospitalizacją i nieświadomymi długofalowymi skutkami, podobnie jak zakażenie COVID-19 będące przyczyną zespołu PIMS. Istnieje więc konieczność przysposobienia i zaznajomienia się ze wszelkimi informacjami dotyczącymi właściwego rozpoznawania i jak najskuteczniejszego leczenia tego zespołu przez każdego lekarza, niezależnie od specjalizacji i na całym świecie, gdyż jest to problem globalny.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Belhadjer Z, Auriau J, Méot M, Oualha M, Renolleau S, Houyel L, Bonnet D. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2020 Dec 8;142(23):2282-2284. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050147. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33112651; PMCID: PMC7717473.
- 2) Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, Delacourt C, Iriart X, Ovaert C, Bader-Meunier B, Kone-Paut I, Levy-Bruhhl D. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill*.

2020Jun;25(22):2001010. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010. PMID: 32524957; PMCID: PMC7336112.

3) Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, Cimaz R, Paolera SD, Filocamo G, La Torre F, Lattanzi B, Marchesi A, Simonini G, Zuccotti G, Zunica F, Villani A, Ravelli A; Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2021 Feb 8;47(1):24. doi: 10.1186/s13052-021-00980-2. PMID: 33557873; PMCID: PMC7868856.

4) Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, Johnson M, Griffiths B, du Pré P, Mohammad Z, Deep A, Playfor S, Singh D, Inwald D, Jardine M, Ross O, Shetty N, Worrall M, Sinha R, Koul A, Whittaker E, Vyas H, Scholefield BR, Ramnarayan P. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):669-677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7. Epub 2020 Jul 9. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul 17;: PMID: 32653054; PMCID: PMC7347350

5) Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32179660.

6) Felsenstein S, Hedrich CM. SARS-CoV-2 infections in children and young people. *Clin Immunol*. 2020 Nov;220:108588. doi: 10.1016/j.clim.2020.108588. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32905851; PMCID: PMC7474910.

7) Felsenstein S, Hedrich CM. SARS-CoV-2 infections in children and young people. *Clin Immunol*. 2020 Nov;220:108588. doi: 10.1016/j.clim.2020.108588. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32905851; PMCID: PMC7474910.

8) Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Aug;16(8):413-414. doi: 10.1038/s41584-020-0448-7. PMID: 32499548; PMCID: PMC7271827

- 9) Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, Kaleem M, Tulloh R, Peters MJ, Almond S, Davis PJ, Levin M, Tometzki A, Faust SN, Knight M, Kenny S; PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Feb;5(2):133-141. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7. Epub 2020 Sep 18. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Feb;5(2):e5. PMID: 32956615; PMCID: PMC7500943.
- 10) Meena P, Pallavi, Mishra D, Jhamb U, Aggarwal M. Low-Dose Dexamethasone Following IVIG in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome in Temporal Association with COVID-19 (PIMS-TC). *Indian J Pediatr*. 2021 Mar;88(3):301-302. doi: 10.1007/s12098-020-03509-3. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025514; PMCID: PMC7537949.
- 11) Okarska-Napierała M, Ludwikowska KM, Szenborn L, Dudek N, Mania A, Buda P, Książyk J, Mazur-Malewska K, Figlerowicz M, Szczukocki M, Kucińska B, Werner B, Stopyra L, Czech A, Berdej-Szczot E, Gawlik A, Opalińska P, Mazur A, Januszkiewicz-Lewandowska D, Niszczota C, Jackowska T, Wysocki J; Mois CoR Study Group, Kuchar E. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) Did Occur in Poland during Months with Low COVID-19 Prevalence, Preliminary Results of a Nationwide Register. *J Clin Med*. 2020 Oct 22;9(11):3386. doi: 10.3390/jcm9113386. PMID: 33105634; PMCID: PMC7690437.
- 12) Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, Léger PL, Galeotti C, Claude C, Wiedemann A, Lachaume N, Ovaert C, Dumortier M, Kahn JE, Mandelcwaig A, Percheron L, Biot B, Bordet J, Girardin ML, Yang DD, Grimaud M, Oualha M, Allali S, Bajolle F, Beyler C, Meinzer U, Levy M, Paulet AM, Levy C, Cohen R, Belot A, Angoulvant F; French Covid-19 Paediatric Inflammation Consortium. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):855-864. doi: 10.1001/jama.2021.0694. PMID: 33523115; PMCID: PMC7851757.
- 13) Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, Jyothish D, Kanthimathinathan HK, Welch SB, Hackett S, Al-Abadi E, Scholefield BR, Chikermane A. Paediatric Inflammatory

Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* 2020 Oct;41(7):1391-1401. doi: 10.1007/s00246-020-02391-2. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32529358; PMCID: PMC7289638.

14) Rathore V, Galhotra A, Pal R, Sahu KK. COVID-19 Pandemic and Children: A Review. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(7):574-585. doi: 10.5863/1551-6776-25.7.574. PMID: 33041712; PMCID: PMC7541032.

15) Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur SK, Simpson JM, Pascall E, Cleary A, Stewart K, Adhvaryu K, Savis A, Kabir SR, Uy MP, Heard H, Peacock K, Miller O. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Aug 7;jeaa212. doi: 10.1093/ehjci/jeaa212. Epub ahead of print. PMID: 32766671; PMCID: PMC7454452.

16) Tracewski P, Ludwikowska KM, Szenborn L, Kusa J. The first case of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection (PIMS-TS) in Poland, complicated by giant coronary artery aneurysms. *Kardiol Pol.* 2020 Oct 23;78(10):1064-1065. doi: 10.33963/KP.15623. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32988176.

17) Venkataraman A, Balasubramanian S, Putilibai S, Lakshan Raj S, Amperayani S, Senthilnathan S, Manoharan A, Sophi A, Amutha R, Sadasiyam K, Goenka A, Ramanan AV. Correlation of SARS-CoV-2 Serology and Clinical Phenotype Amongst Hospitalised Children in a Tertiary Children's Hospital in India. *J Trop Pediatr.* 2021 Jan 29;67(1):fmab015. doi: 10.1093/tropej/fmab015. PMID: 33693892.

18) White M, Tiesman B, Handforth J, Kenny J; Evelina PIMS TS working group. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): the Evelina Experience. *Arch Dis Child.* 2020 Nov;105(11):1025-1027. doi: 10.1136/archdischild-2020-319554. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32912866; PMCID: PMC7588407.

19) Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, Fraise A, Miller O, Davies P, Kucera F, Brierley J, McDougall M, Carter M, Tremoulet A, Shimizu C, Herberg J, Burns JC, Lyall H, Levin M; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory

Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 2020 Jul 21;324(3):259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.

20) World Health Organisation: Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). 04.05.2020. www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen

SERIOUS COMPLICATIONS OF COVID-19 IN CHILDREN - PIMS

Abstract: Pediatric multi-system inflammatory syndrome temporarily associated with COVID-19 - PIMS-TS, newly observed in April 2020 hyperinflammatory syndrome resembling Kawasaki syndrome or macrophage user syndrome. It affects mostly early, healthy schoolchildren who have had a COVID-19 infection with little or no symptomatic disease. The article aims to present an advance a disease, observed in the youngest patients. The diagnostic methods and methods of this syndrome with a similar immunological background are also discussed.

Keywords: PIMS, SARS-CoV2, IVIG, MIS-C, PIMS-TS

JAROSŁAW DRABIK, YELIZAVETA NATOCHINA,
GABRIELA JAWORSKA, DAWID BALICKI,
WITOLD ZARDZEWAŁY, RADOSŁAW BERNACKI,
PIOTR BERNACKI
UNIwersytet Medyczny w Lublinie

ZESZTYWNIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) A INNE CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE. NOWE RYZYKO DLA CYWILIZACJI.

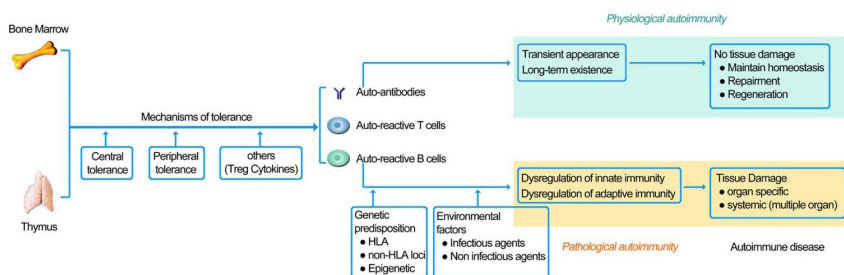
Abstrakt: Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to choroba autoimmunologiczna, podczas której rozwija się zapalenie stawów kręgosłupa. Częstość występowania chorób autoimmunologicznych zależy od wielu czynników wewnętrznych oraz zewnętrznych zaburzających homeostazę. Powodują przewlekłe zapalenia tarczycy, jelit, układu nerwowego i choroby reumatyczne. Istnieje związek pomiędzy występowaniem HLA-B27, a większym ryzykiem ZZSK oraz innych chorób autoimmunologicznych. Artykuł ma na celu omówienie ZZSK jako jednej z chorób autoimmunologicznych i zagrożenie tymi schorzeniami w przyszłości. Celem niniejszej meta- analizy danych było usystematyzowanie wiedzy na temat patogenezy ZZSK. Wczesna diagnostyka odgrywa kluczową rolę w rozpoczęciu leczenia.

Słowa kluczowe: zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, HLA-B27, choroby autoimmunologiczne.

CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE PATOGENEZA.

Choroby autoimmunologiczne z definicji są to grupy chorób, w których przebiegu dochodzi do nadmiernej aktywacji układu immunologicznego

gospodarza przeciwko własnym komórkom, tkankom i narządom. U podłoża tych chorób związany jest proces nazywany autoimmunizacją. Proces ten polega na powstawaniu nieprawidłowych limfocytów T, prawdopodobnie jest zaburzone ich dojrzewanie i różnicowanie w grasicy. W konsekwencji tego nadreaktywne limfocyty T rozpoznają antygeny własnego organizmu jako nieprawidłowe i obce. W dalszym etapie dochodzi do aktywacji syntezy mediatorów procesu zapalnego (m.in chemokin, interleukin, przeciwciał). Predysponuje to do rozwinięcia się chorób autoimmunologicznych. Ważnym pojęciem, które należy wyjaśnić jest także zjawisko tolerancji immunologicznej. Tolerancja ta polega na braku reakcji na własne antygeny, a prawidłowa reakcja na obce antygeny jest to nazywane autotolerancją. Istnieje kilka mechanizmów do osiągnięcia autotolerancji (Wang L i in.2015).



Ryc1. Przedstawienie mechanizmów autotolerancji (Wang L i in.2015).

1) Delecja limfocytów T aktywowanych własnymi antygenami może zachodzić centralnie lub na obwodzie. Centralnie w grasicy dochodzi do apoptozy tymocytów rozpoznających własne antygeny oraz w szpiku kostnym (limfocyty B), (Ryc.1).

2)Anergia klonalna - zjawisko inaktywacji limfocytów T.

3)Immunoregulacja - istnieje grupa limfocytów T odpowiadająca za utrzymanie odpowiedniej równowagi immunologicznej. Grupa tych komórek nazywana jest limfocyty T regulatorowe (T-reg) (Ryc.1). Są to m.in limfocyty T CD4+ (Treg, Th1, Th2, Th3, Tr1, Th17, Th9, Th22, komórki TCR+CD4-CD8-, limfocyty Breg, Mreg, oraz FOXP3 (czynniki transkrypcyjny).

4)Zjawisko sekwestracji antygenów- oddzielenie układu immunologicznego od antygenów np. barierą anatomiczną (bariera krew-mózg).

W patogenezie chorób autoimmunologicznych są zaburzone mechanizmy autotolerancji, dochodzi do nasilającej się autoimmunizacji i rozwoju wielu chorób.

Ważną kwestią jest też genetyczne podłoże tych zaburzeń. (Smith JA.2015).

Cechami charakterystycznymi choroby autoimmunologicznej są łatwo wykrywane autooprzeciwiactwa, które są specyficzne dla autoantygenów, jak również dla autoreaktywnych limfocytów T. Z kolei stany autozapalne zwykle wynikają z mutacji w pojedynczych genach immunomodulujących, przy czym choroba zapalna rozwija się z nadmiernej produkcji cytokin przy braku jawnej autoimmunizacji. (Cooper GS i in.2020).

PODZIAŁ CHORÓB AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

1) choroby układowe tkanki łącznej: toczeń rumieniowaty układowy (SLE), twardzina, układowe zapalenia naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), reaktywne zapalenie stawów (Zespół Reitera), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

2) choroby nadnerczy: choroba Addisona

3) nieswoiste zapalenia jelit: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna

4) choroby neurologiczne: miastenia, stwardnienie rozsiane, zespół Guillaina-Barrégo

5) choroby tarczycy: choroba Gravesa-Basedowa, zapalenie tarczycy Hashimoto

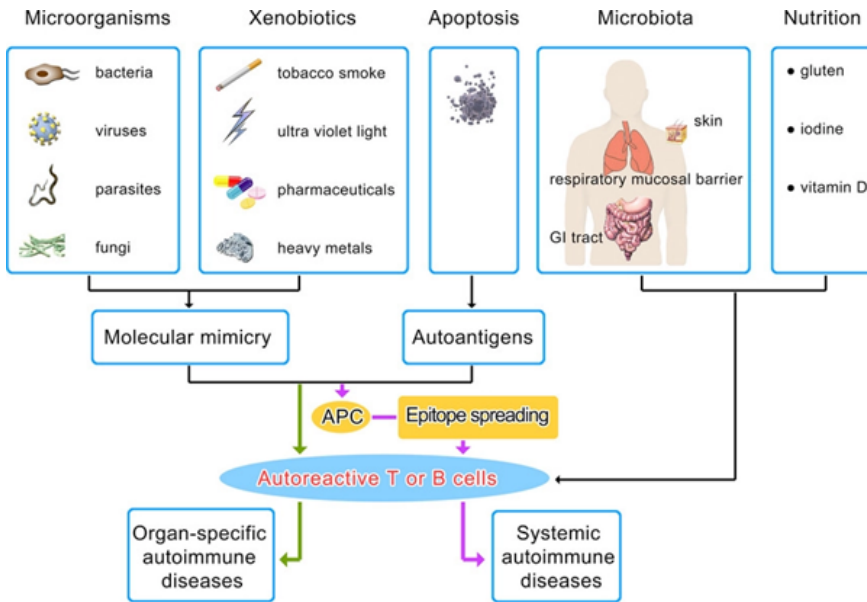
6) choroby skóry: łuszczyca, łysienie plackowate, Bielactwo

7) oraz wiele innych: Cukrzyca typu 1, niedokrwistość Addisona-Biermera, sarkoidoza, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, Celiakia, Z.Sjogrena, choroby kłębuszków nerkowych (np. Zespół Godpasture). (Hayter SM i in.2012).

ETIOLOGIA CHORÓB AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

Znaczenie autoimmunizacji i mechanizmów prowadzących do choroby klinicznej zostały odkryte stosunkowo niedawno. Obecnie już lepiej rozumiemy nie tylko proces autoimmunizacji, ale także rozwój komórek limfoidalnych, w grasicy oraz proces ich apoptozy i delecji. Rozwój chorób autoimmunologicznych wymaga predyspozycji genetycznych i czynników środowiskowych, które wyzwalają szlaki odpornościowe, które prowadzą do zapalenia oraz

niewydolności narządów. Niestety mimo postępu genetyki nie jesteśmy w stanie przewidzieć wszystkich czynników ryzyka chorób autoimmunologicznych. Zgodność chorób autoimmunologicznych u bliźniąt jednojajowych wynosi 12-67%, co wskazuje nie tylko na rolę czynników środowiskowych, ale także na potencjalne znaczenie zjawisk epigenetycznych. (Wang L i in.2015).



Ryc.2. Czynniki środowiskowe w autoimmunizacji. (Wang L i in.2015).

Częstość występowania chorób autoimmunologicznych w badaniach epidemiologicznych wskazuje, że około 3-8% populacji ogólnej choruje, częściej wśród płci żeńskiej. Aktualnie opisywanych jest około 70 jednostek chorobowych. Choroby te dotyczą częściej krajów rozwiniętych. Dotyczy to szczególnie ludzi młodych lub w średnim wieku. Do rozwoju chorób autoimmunologicznych przyczyniają się predyspozycje genetyczne oraz różne czynniki środowiskowe. Do czynników środowiskowych należą między innymi: infekcje, leki, promieniowanie ultrafioletowe, stres, dieta, urazy, oparzenia. Istnieją także doniesienia o wpływie na rozwój chorób niektórych hormonów takich jak estrogeny, progesteron i prolaktyna (Ryc.2). Tłumaczyłoby to częstsze zachorowania wśród płci żeńskiej. (Hreggvidsdittir HS i in. 2013); (Cooper GS i in.2020). Bakterie i wirusy posiadają epitopy, są to fragmenty antygenów obcych które są podobne do antygenów organizmu. Jest to zjawisko mimikry molekularnej, dochodzi do aktywacji limfocytów autoreaktywnych i rozwoju

choroby (Ryc.2). Genetyczna predyspozycja do autoimmunizacji jest związana nie tylko z haplotypem układu zgodności tkankowej HLA, ale również z obecnością wielu genów powodujących zaburzenia różnicowania limfocytów T i innych czynników zapalnych. (Ryc.2) ;(Xu H i in. 2019); (Cooper GS i in.2020)

„Witamina D ma działanie immunomodulujące na limfocyty T, limfocyty B i komórki dendrytyczne”. (Ryc.2) ; (Ngo ST i in. 2014)

W wyniku nieprawidłowej delecji i innych mechanizmów do krwiobiegu człowieka przedostają się limfocyty nieposiadające właściwych antygenów zgodności tkankowej. Skutkiem tych błędów jest dysfunkcja limfocytów, rozpoznawanie własnych komórek jako obcych i rozpoczęcie procesu zapalnego. (Wang L i in.2015).

Występowanie jednej z chorób o charakterze autoimmunologicznym zwiększa ryzyko wystąpienia podobnych chorób o tym charakterze. Choroby autoimmunologiczne dotyczą bardzo szeroką grupę osób. Są coraz częściej spotykane, sądzi się, że częstość zachorowania jest proporcjonalna do stanu zamożności. W kolejnych latach wraz z postępowaniem cywilizacji z całą pewnością wzrośnie częstość występowania chorób autoimmunologicznych (Golder V i in. 2013).

ZZSK WSTĘP I ETIOLOGIA

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa to najczęstsza ze spondyloartropatii(SpA). Spondyloartropatie to choroby w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych , zmian w innych narządach, układach, zajęcie stawów obwodowych i przyczepów ścięgniowych. Wyróżnia się postać osiową SpA ,w której dochodzi do zajęcia kręgosłupa oraz postać obwodową SpA gdzie zajęte są stawy kończyn dolnych. (Golder V i in. 2013)

Choroby układu ruchu prowadzą do stopniowej nasilającej się niepełnosprawności. Są zagrożeniem dla naszej cywilizacji. Wczesna diagnostyka, leczenie, pomoc specjalistów może pomóc przeciwdziałać skutkom takich chorób.

ZZSK ma bardzo długą historię. Pierwszy opis patologicznych zmian w kośćcu prawdopodobnie związanych z AS(ankylosing spondylitis) został opublikowany w 1691 r. przez Bernarda Connora.

W 1858 roku David Tucker opublikował małą książeczkę, w której jasno opisał przypadek Leonarda Traska, który cierpiał na ciężką deformację kręgosłupa w następstwie AS. W 1833 r. Trask w wyniku upadku z konia, doznał licznych obrażeń i jego stan pogorszył się. Opisano proces przebiegu usztywniania kręgosłupa oraz nasilenia bólu podczas odpoczynku i ulgi podczas ćwiczeń. Odwiedził mnóstwo lekarzy, lecz choroba postępowała. Książka pt. „Leonard Trask: The Wonderful Invalid” opisuje historię pacjenta z dysfunkcją układu ruchu i poważną deformacją kręgosłupa z kifozą (Jayson MI. 2003).

Ten przypadek stał się pierwszym udokumentowanym przypadkiem AS(ankylosing spondylitis) w Stanach Zjednoczonych, ze względu na charakterystyczny opis cech zapalnych (Jayson MI. 2003).

Pod koniec XIX wieku Vladimir Bechterev z Rosji w 1893 r., Adolph Strümpell z Niemiec w 1897 r. i Pierre Marie z Francji w 1898 r. jako pierwsi podali odpowiednie opisy, które pozwoliły na trafną diagnozę. Z tego powodu ZZSK jest również znany jako choroba Bechterewa, lub choroba Marie – Strümpell.

ZZSK to przewlekła choroba charakteryzująca się postępującym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, stawów kręgosłupa, pierścieni włóknistych i więzadeł kręgosłupa. W wyniku postępu choroby dochodzi do stopniowego usztywnienia kręgosłupa. Istnieje ścisły związek pomiędzy występowaniem HLA -B27 (antygen zgodności tkankowej) a zwiększonym ryzykiem zachorowania na ZZSK. (Akkoç N i in. 2017); (Dahmani CA i in. 2018). Związek ten został już opisany w 1973r. Obecność HLA-B27 powoduje nie tylko wystąpienie choroby, ale także stopień jej nasilenia oraz wcześniejsze występowanie w grupie wiekowej. Opisano także przypadki ZZSK z seronegatywnym HLA-B27 (Akkoç N i in. 2017); (Ranganathan V i in. 2017); (Hanson A i in. 2017); (Duba AS i in. 2018).

Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,3 -1,5% populacji. Zapadalność roczna wynosi 0,5-14/100000. Częściej chorują mężczyźni. Choroba najczęściej dotyczy osób <40 roku życia.(Feldtkeller E i in. 2003). Średni wiek w chwili zachorowania 27,7 lat B27-ujemne i 24,8 lat B27-dodatnie As (P <0,01). Średni wiek w chwili rozpoznania wynosił 39,1 i 33,2 lat, a średnie opóźnienie rozpoznania odpowiednio 11,4 i 8,5 lat.(Feldtkeller E i in. 2003)

Największym problemem jest przyspieszenie rozpoznania ZZSK. Od tego zależą możliwości wyboru terapii. Głównym początkowym objawem choroby jest przewlekły ból pleców, trwający powyżej 3 miesięcy z towarzyszącą sztywnością poranną i poprawą podczas ćwiczeń lub wysiłku fizycznego.

Należy podkreślić charakter zapalny bólu u osób w wieku ≤ 45 lat, który jest ważną wskazówką, zwracającą uwagę w podejrzeniu ZZSK. Badanie na obecność HLA-B27 i CRP w połączeniu z odpowiednim badaniem obrazowym (RTG i MRI) są pomocne w diagnostyce. (Golder V i in. 2013). U niektórych pacjentów występują także bóle nocne, które powinny już niepokoić. Ból kręgosłupa to dość niespecyficzny objaw, dlatego wielu pacjentów go bagatelizuje, stara się zapomnieć lub zażywa leki przeciwbólowe. To jest właśnie problem, wszystko zależy od tego w jakim czasie pacjent zgłosi się do odpowiedniego specjalisty. Objawy bólowe często nie występują u osób bardzo aktywnych fizycznie. Początek choroby jest niezwykle podstępny i często niezauważalny. (Rahid B i in. 2012); (Raychaudhuri SP i in. 2014)

Spondyloartropatie (SpA) to grupa chorób obejmująca m.in łuszczycowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, niezróżnicowaną spondyloartropatię zapalenie stawów związane z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD), młodzieńczą spondyloartropatię i ostre zapalenie błony naczyniowej oka przedniego (uveitis). (Gouveia EB i in. 2012); (Golder V i in. 2013). Wiadomo, że ZZSK jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Badania genetyczne wykazały udział specyficznych szlaków odpornościowych, w tym szlak interleukiny IL -17 / IL-23, kontrolę aktywacji czynnika jądrowego kappa B (NF- κ B), udział antygenów zgodności tkankowej MHC oraz udział limfocytów T CD8 i CD4. W niektórych pracach są też doniesienia o możliwym udziale w patogenezie ZZSK drobnoustrojów chorobotwórczych oraz innych czynników środowiskowych. Prawdopodobnie zjawisko to zachodzi za pomocą mimikry molekularnej (Garret S i in. 1994); (Bond D i in. 2013); (Smith JA.2015); (Ranganathan V i in. 2017).

Jednym z głównych czynników Zesztywniającego Zapalenia stawów kręgosłupa jest obecność HLA-B27. Ponad 40 lat po odkryciu tego połączenia MHC (główny układ zgodności tkankowe) nadal nie jest jasne, w jaki sposób HLA-B27 predysponuje do wystąpienia choroby. Zbadano wiele teorii, w tym prezentację peptydów powodujących zapalenie stawów, rozpoznawanie HLA-B27 na powierzchni komórki przez receptory NK oraz wyjątkową skłonność HLA-B27 do nieprawidłowego fałdowania podczas biosyntezy i wyzwiania prozapalnego stresu siateczki śródplazmatycznej. (Smith JA.2015); (Ranganathan V i in. 2017); (Fiorillo MT i in. 2019); (Jung JH i in. 2019).

ASPEKTY GENETYCZNE I IMMUNOLOGICZNE

GWAS (Badanie asocjacyjne całego genomu) odgrywa ważną rolę w identyfikacji szlaków odpornościowych więc zasługuje na dalsze badania. (Smith JA.2015)

Istnieje wiele genów, które kształtują aktywność populacji komórek pomocniczych T, w szczególności nowo odkrytych limfocytów Th17, znanych z produkcji interleukiny IL-17. Funkcją komórek Th17 jest przede wszystkim zwalczanie infekcji bakteryjnych i grzybiczych, są jednak również brane pod uwagę w patogenezie immunizacji w takich zespołach jak np. Stwardnienie rozsiane. Do aktywacji limfocyty Th-17 dochodzi w wyniku prezentacji antygeny przez makrofagi i komórki dendrytyczne. Komórki Th17 indukują ekspresję receptora IL-23R, oraz IL-17. (Bond D i in. 2013); (Smith JA.2015)

Zidentyfikowane przez GWAS geny wpływające na szlak IL-17/IL-23 obejmują cytokiny i receptory cytokin (IL23R, IL12B, IL6R, IL1R1, IL1R2, IL27), a także cząsteczki IL-23R (JAK2 i STAT3) (Smith JA.2015).

Również opisane zostało podwyższenie czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) co zostało potwierdzone poprzez dobre wyniki terapii przeciwciałami anty -TNF- α (np. Golimumab, infliksymab). (Hreggvidsdittir HS i in. 2013).

Blokada TNF zmniejsza stan zapalny, leczenie niestety nie zatrzymuje tworzenia się nowej kości. Niedawno uzyskano nowe spojrzenie na szlak TNF z modelu zwierzęcego wykazującego specyficzną nadekspresję transbłonowej formy TNF (Hreggvidsdittir HS i in. 2013).

Szlak IL17/IL-23 wpływa również na wiele innych komórek i narządów. U niektórych pacjentów chorujących na ZZSK istnieje ryzyko rozwoju nieswoistych zapaleń jelit IBD a u prawie połowy dochodzi do subklinicznego zapalenia jelit. Pacjenci z ZZSK mają zwiększony odsetek krążących we krwi IL-23R i IL-17. Pobudzone limfocyty T znajdują się także w jelitach. To zjawisko jest właśnie również spotykane w chorobie Leśniowskiego - Crohna. Zwracając uwagę na genetykę, różni się ona. Dla IBD charakterystyczne są (np. NOD2 i ATF16L1), a inne geny dla AS (np. HLA-B i ERAP1). (Smith JA.2015); (Fiorillo MT i in. 2019) Porównanie badań histologicznych wskazuje na podobieństwa w patogenezie obu chorób. W badaniach opisano także wzrost poziomu innej cytokiny IL-22 regulowanej przez IL-23. (Bond D i in. 2013) ;(Hreggvidsdittir HS i in. 2013); (Smith JA.2015).

Istnieją geny wspólne, które łączą AS i łuszczycę są to przede wszystkim ERAP1, IL23R i IL12B. (Hanson A i in. 2017). U około 40 % pacjentów

z Łuszczycowym zapaleniem stawów dochodzi do zajęcia stawów kręgosłupa. (Smith JA.2015).

Istnieje jeszcze wiele szlaków modulacji cytokin są to aminopeptydazy genetycznie kodowane. Ograniczają peptydy aminokwasowe do prezentacji MHC klasy I (ERAP1, ERAP2-LNPEP, NPEPPS). (Fiorillo MT i in. 2019). W badaniach wykazano, że jednym z najważniejszych czynników ryzyka choroby, poza samym HLA-B27, jest również ERAP1, ale tylko u pacjentów mających HLA-B27-dodatni. Również ciekawe jest to, że inne aminopeptydazy, takie jak ERAP2, pozostają istotne w rozwinięciu objawów ZZSK u osób HLA-B27-ujemnych. (Smith JA.2015); (Akkoç N i in. 2017).

DIAGNOSTYKA W ZSKK

Do objawów choroby należy ból zapalny w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, często promieniujący do pachwin, pośladków, czasem obustronny, tępy przerywany a po kilku miesiącach stały. Charakterystyczna jest sztywność poranna i ból. Czasem ból występuje w nocy. Objawy te ustępują podczas ćwiczeń. Występują również objawy zapalenia stawów skokowych i przyczepów ścięgna Achillesa. (Golder V i in. 2013) Często towarzyszące objawy zmęczenie, utrata masy ciała, stan podgorączkowy. (Rahid B i in. 2012) .W badaniu przedmiotowym zauważalne jest zniesienie lordozy w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz ból w okolicy stawów krzyżowo -biodrowych. (Duba AS i in. 2018). Proces chorobowy zaczyna powoli przechodzić na wyższe odcinki kręgosłupa. Dochodzi do usztywnienia odcinka piersiowego (zaniki mięśni przykręgosłupowych) „plecy wyprasowane”. (Ryc.3). W odcinku szyjnym może dochodzić do rozwoju kifozy. (Raychaudhuri SP i in. 2014); (Hanson A i in. 2017)

Choroba może także dotyczyć stawów obwodowych najczęściej są to stawy biodrowe i barkowe.

U części chorych dochodzi do zapalenia błony naczyniowej gałki ocznej (uveitis), które często nawraca i powoduje zaburzenia widzenia. (Golder V i in. 2013); (Hanson A i in. 2017)

U pacjentów rozwinąć się może niedomykalność zastawki aortalnej, bloki przedsionkowo-komorowe oraz migotanie przedsionków. (Kanathur N i in. 2010); (Hanson A i in. 2017)

Z innych ważnych objawów: włóknienie płuc (Kanathur N i in. 2010).

Białkomocz oraz choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy może występować jako powikłanie przewlekłego stosowania NSPLZ (leki z tej grupy łagodzą ból kręgosłupa).

Kryteria rozpoznania ZZSK zostały zmienione w 2010r, wcześniej obowiązywały „Zmodyfikowane nowojorskie kryteria diagnostyczne “gdzie kluczową rolę odrywało badanie RTG. W chwili obecnej można rozpoznać chorobę przed wystąpieniem zmian stawowych. Niektórzy autorzy uważają, że SpA i ZZSK są odrębnymi jednostkami chorobowymi. (Rahid B i in. 2012); (Braun J i in. 2018)

Do metod rozpoznawania należy:

1. Badania laboratoryjne - zwiększone stężenie CRP, przyspieszony OB, białkomocz, krwinkomocz, antygen HLA-B27. (Ryc.5); (Golder V i in. 2013)

2. Badanie obrazowe - najczęściej RTG lub MR stawów krzyżowobiodrowych. Interpretacja zdjęć RTG jest trudna. (Ryc.3); (Ryc.4); (Golder V i in. 2013)

Stopień 0- prawidłowy obraz.

Stopień 1 - obraz podejrzany.

Stopień 2- nadżerki, sklerotyzacja.

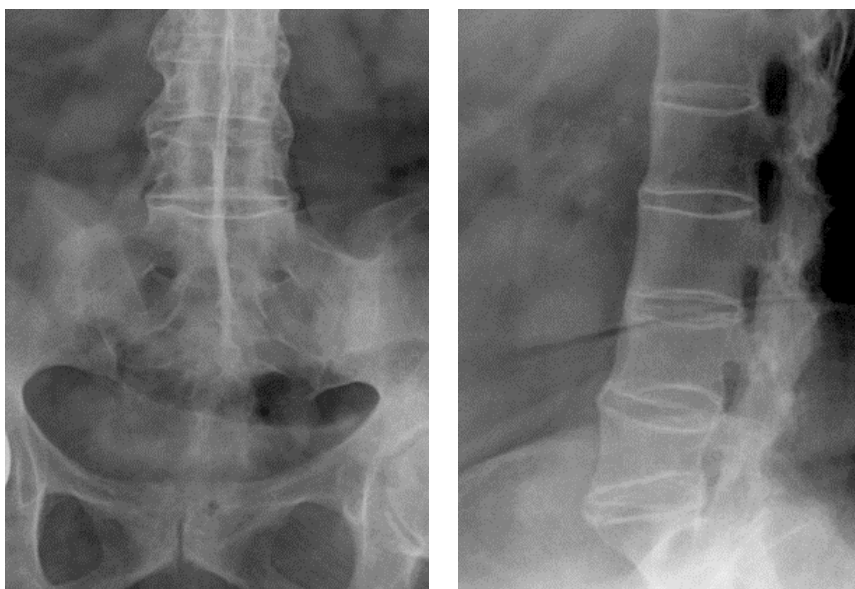
Stopień 3 - nadżerki, sklerotyzacja, zwężenie szpary stawowej (widoczne cechy zapalne).

Stopień 4- Całkowicie zarośnięcie szpar stawowych.

Dochodzi do powstawania syndesmofitów i entezofitów (kostnienie przyczepów ścięgien i więzadeł) (Ryc.4); (Raychaudhuri SP i in. 2014).

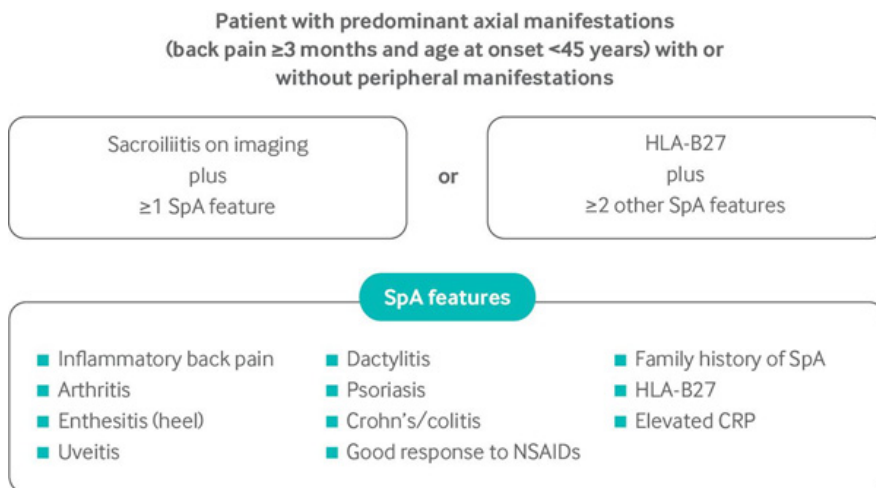
Często ZZSK występuje bez radiologicznych zmian w stawach biodrowo-krzyżowych (Slobodin G i in. 2015).

Opóźnione rozpoznania wynosi nawet 10 lat. Jest to bardzo niepokojące, ponieważ niepewność diagnostyczna zwiększa zachorowalność na chorobę i może prowadzić do niewłaściwych badań i opóźnień w leczeniu (Ritchlin C i in. 2021).

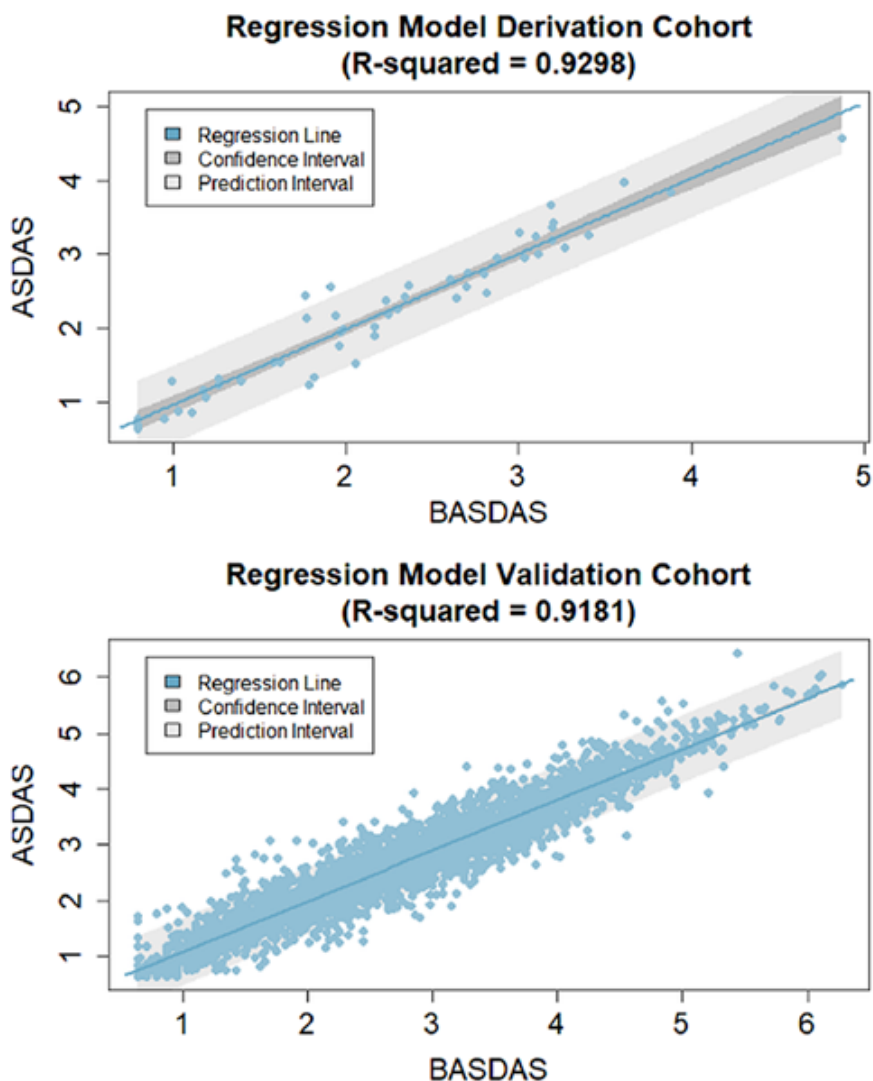


Ryc.3 Po lewej Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych i „kręgosłup bambusowy” (zarośnięcie stawów i więzadeł kręgosłupa. (Raychaudhuri SP i in. 2014)

Ryc. 4 Po prawej Syndesmofity przednie. (Raychaudhuri SP i in. 2014)



Ryc. 5 Kryteria klasyfikacji axSpA z ASAS. (Ritchlin C i in. 2021)



Ryc.6 Wykresy punktowe aktywności choroby mierzonej za pomocą ASDAS i BASDAS w kohortach derywacji i walidacji.(Aranda- Valera IC i in. 2020)

Istnieją również wskaźniki służące do oceny aktywności choroby takie jak:

- BASDAI - jest to skala 10 punktowa, składa się z pytań (ocenianych od 1 do 10) takich jak zmęczenie, nasilenie bólu pleców, obrzęk stawów, dyskomfort w wyniku ucisku, obecność i czas trwania sztywności porannej (Popescu C i in. 2014); (Aranda- Valera IC i in. 2020).

Wyniki powyżej 4 wskazują na wysoką aktywność choroby.

- ASDAS służy do oceny aktywności choroby w osiowej spondyloartrypatii. (Aranda- Valera IC i in. 2020)
- BASDAI jest podobny do ASDAS-CRP, ale używa tylko BASDAI i CRP. (Ryc.6); (Aranda- Valera IC i in. 2020)
- ASDAS-CRP jest wskaźnikiem złożonym, obliczanym przy użyciu CRP razem z pytaniami dotyczącymi bólu pleców i porannej sztywności. (Popescu C i in. 2014); (Aranda- Valera IC i in. 2020)
- ZZSK należy różnicować z: RZS, ŁZS, reaktywnym zapaleniem stawów, nowotworami, dyskopatiami, zakażeniami (gruźlica), IBD z zapaleniem stawów. (Golder V i in. 2013)

LECZENIE

Leczenie ZZSK można podzielić na farmakologiczne oraz niefarmakologiczne.

Należy edukować pacjentów o możliwych powikłaniach i możliwościach leczniczych takich jak zachowanie odpowiedniej diety, pacjent powinien spać na twardym podłożu, zaprzestać palenia papierosów, ponieważ powodują one zaostrzenie choroby. Należy zalecić chorym wykonywanie ćwiczeń, w szczególności pływanie przynosi bardzo dobre efekty, ale każdy wysiłek fizyczny pomaga (Garret S i in 1994); (Dundar U i in. 2014); (Fiorillo MT i in. 2019). Często zalecana jest rehabilitacja.

Leczenie farmakologiczne opisane zostało za pomocą kryteriów ASAS/EULAR (2016).

Jako leki pierwszego rzutu stosuje się Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSPLZ) stosowane w celu zmniejszenia objawów bólowych, można korzystać także z leków przeciwbólowych (np. tramadol). (Rahid B i in. 2012); (Hanson A i in. 2017)

Glikokortykosteroidy stosuje się jako wstrzyknięcia dostawowe w przypadku zajęcia stawów obwodowych oraz w przypadku wystąpienia uveitis (wtedy podawane w kroplach do oczu). (Hanson A i in. 2017)

Kolejną grupą leków są leki modyfikujące przebieg choroby :Sulfasalazy-na oraz metotreksat.

Skuteczne jako leki drugiego rzutu okazały się leki biologiczne: Inhibitory TNF takie jak infliksymab ,certolizumab, etanercept, golimumab, adalimumab) (Bond D i in. 2013); (Garcia- Montoya L i in. 2018). Stosowane są w razie nieskuteczności NSPLZ oraz gdy dochodzi do zwiększenia wskaźników

ASDAS, BASDAI. (Rahid B i in. 2012); (Golder V i in. 2013); (Hanson A i in. 2017); (Garcia- Montoya L i in. 2018)

Lekiem trzeciego rzutu w razie nieskuteczności powyższych jest inhibitor IL-17 (sekukinumab) oraz inhibitor JAK(tofacytynib).(Hreggvidsdottir HS i in. 2013); (Coskun Benlidayo I i in. 2020)

PODSUMOWANIE

ZZSK jest przewlekłą wielonarządową chorobą. Objawia się cechami zapalnymi stawowymi i pozastawowymi. Może prowadzić do postępującego włóknienia płuc, nadkażeń płuc (gruźlica, często także inwazyjna aspergiloza płuc), odmy opłucnowej i obturacyjnego bezdechu sennego.(Kanathur N i in. 2010); (Duba AS i in. 2018)

Do innych powikłań należą złamania kręgosłupa ,amyloidoza ,choroby sercowo-naczyniowe (szczególne ryzyko zwieszonoj śmiertelności). (Hanson A i in. 2017); (Barbouch S i in. 2018);(Fiorillo MT i in. 2019)

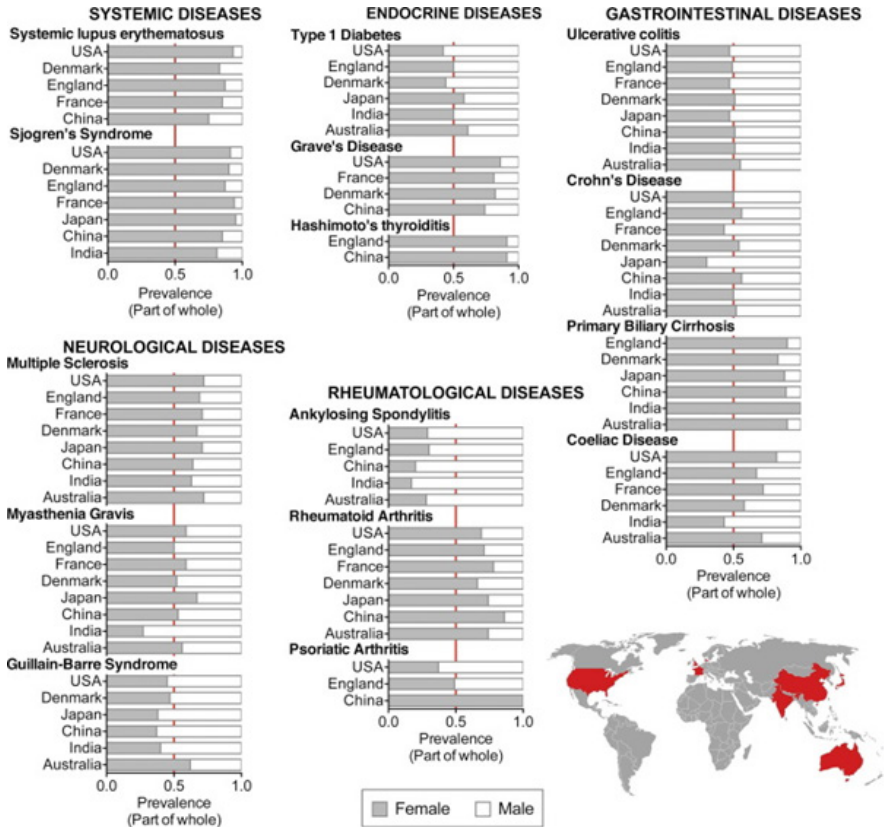
Często występują okresy aktywnego zapalenia, potem okresy remisji powoduje to stopniową niepełnosprawność. W niektórych przypadkach choroba jest oporna na leczenie i prowadzi do szybko postępującej niepełnosprawności. Mobilność pacjentów jest ograniczona, spada jakość życia, chorzy często doświadczają stanów depresyjnych. Dochodzi do zmniejszenia zakresu ruchu oraz nasilonego bólu w wyniku postępującego zeszywnienia kręgosłupa.

Ważnym powikłaniem jest towarzysząca chorobie osteoporoza, która jeszcze bardziej zaburza ruchomość stawów i prowadzi do patologicznych złamań. (El Maghraoui A. 2004)

W przebiegu ZZSK mogą wystąpić także inne choroby autoimmunologiczne. Istnieją doniesienia o zapadalności na nieswoiste zapalenia jelit (IBD), choroby tarczycy (zapalenie Hashimoto), łuszczyce. (Freeston J i in. 2007)

Często u osób chorych na inne choroby autoimmunologiczne stwierdza się obecność HLA-B27(ŁZS, reaktywne zapalenie stawów) (Freeston J i in. 2007)

Czas życia chorych jest krótszy niż w ogólnej populacji, w badaniach opisano, że około 30 % chorych rezygnuje z pracy po około 10 latach trwania choroby.



Ryc.7. Występowanie chorób autoimmunologicznych. (Ngo ST i in. 2014)

Choroby autoimmunologiczne są dziedziczone niezależnie od płci. Częściej dotyczą kobiet, jest to związane z wieloma czynnikami (np. Estrogeny). Wpływy środowiskowe mogą wpływać na podatność na choroby autoimmunologiczne. Podsumowując, uwzględniając różnice między płcią a występowaniem chorób autoimmunologicznych należy wykonywać badania, które uwzględniają zapadalność, chorobowość, ciężkość, śmiertelność, mechanizmy chorobowe i potencjalne powiązania między chorobami. (Ngo ST i in. 2014); (Xu H i in. 2019)

Prowadzą do niepełnosprawności do poważnych zmian narządowych I wielu innych powikłań, należy im przeciwdziałać stosując odpowiednią diagnostykę I leczenie.

Choroby autoimmunologiczne należą do głównych przyczyn zgonów wśród kobiet młodych i w średnim wieku w Stanach Zjednoczonych.

Wskaźniki zachorowalności na choroby autoimmunologiczne są różne (Braun J i in. 2018).

W dobie zmieniającego się świata, nowych wydarzeń i trwającej epidemii COVID-19 ryzyko chorób autoimmunologicznych staje się coraz większym zagrożeniem dla współczesnej cywilizacji.

BIBLIOGRAFIA

1. Akkoç N, Yarkan H, Kenar G, Khan MA. Ankylosing Spondylitis: HLA-B*27-Positive Versus HLA-B*27-Negative Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 May;19(5):26. doi: 10.1007/s11926-017-0654-8. PMID: 28386763.
2. Aranda-Valera IC, Garrido-Castro JL, Ladehesa-Pineda L, Vazquez-Mellado J, Zarco P, Juanola X, Gonzalez-Navas C, Font-Ugalde P, Castro-Villegas MC. How to calculate the ASDAS based on C-reactive protein without individual questions from the BASDAI: the BASDAI-based ASDAS formula. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jul 1;59(7):1545-1549. doi: 10.1093/rheumatology/kez480. PMID: 31628804.
3. Barbouch S, Hajji M, Jaziri F, Aoudia R, Fellah E, Hedri H, Goucha R, Hamida FB, Taarit FB, Gorsane I, Abdallah TB. Renal amyloidosis in ankylosing spondylitis: A monocentric study and review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018 Mar-Apr;29(2):386-391. doi: 10.4103/1319-2442.229291. PMID: 29657208.
4. Bond D. Ankylosing spondylitis: diagnosis and management. *Nurs Stand.* 2013 Dec 18;28(16-18):52-9; quiz 60. doi: 10.7748/ns2013.12.28.16.52.e7807. PMID: 24345154.
5. Braun J, Baraliakos X, Buehring B, Kiltz U, Fruth M. Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Sep-Oct;36 Suppl 114(5):35-42. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30296971.
6. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003 May;2(3):119-25. doi: 10.1016/s1568-9972(03)00006-5. PMID: 12848952.
7. Coskun Benlidayi I, Kurtaran B, Tirasci E, Guzel R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2020

Oct;40(10):1707-1716. doi: 10.1007/s00296-020-04635-z. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591970; PMCID: PMC7319213.

8. Dahmani CA, Benzaoui A, Amroun H, Mecabih F, Sediki FZ, Zemani-Fodil F, Fodil M, Boughrara W, Mecheti B, Attal N, Mehtar N, Petit-Teixeira E, Boudjema A. Association of the HLA-B27 antigen and the CTLA4 gene CT60/rs3087243 polymorphism with ankylosing spondylitis in Algerian population: A case-control study. *Int J Immunogenet.* 2018 Jun;45(3):109-117. doi: 10.1111/iji.12369. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29675891.
9. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care.* 2018 Jun;45(2):271-287. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.005. PMID: 29759124.
10. Dundar U, Solak O, Toktas H, Demirdal US, Subasi V, Kavuncu V, Evcik D. Effect of aquatic exercise on ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* 2014 Nov;34(11):1505-11. doi: 10.1007/s00296-014-2980-8. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24626605.
11. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2004 Jul;71(4):291-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2003.06.002. PMID: 15288853.
12. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003 Mar;23(2):61-6. doi: 10.1007/s00296-002-0237-4. Epub 2002 Sep 3. PMID: 12634937.
13. Fiorillo MT, Haroon N, Ciccio F, Breban M. Editorial: Ankylosing Spondylitis and Related Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2019 Jun 4;10:1232. doi: 10.3389/fimmu.2019.01232. PMID: 31214188; PMCID: PMC6557991.
14. Freeston J, Barkham N, Hensor E, Emery P, Fraser A. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies. *Joint Bone Spine.* 2007 Mar;74(2):140-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.11.003. Epub 2007 Feb 7. PMID: 17350312.
15. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res.* 2018 Sep 21;7:F1000 Faculty Rev-1512. doi: 10.12688/f1000research.14956.1. PMID: 30345001; PMCID: PMC6173104.

16. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Ca-lin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91. PMID: 7699630.
17. Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an update. *Aust Fam Physician*. 2013 Nov;42(11):780-4. PMID: 24217097.
18. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Oct;52(5):742-56. English, Por-tuguese. PMID: 23090374.
19. Hanson A, Brown MA. Genetics and the Causes of Ankylosing Spon-dylitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Aug;43(3):401-414. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.006. PMID: 28711142; PMCID: PMC6982368.
20. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spec-trum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2012 Aug;11(10):754-65. doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.001. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22387972.
21. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol*. 2014 Jan;57(1):28-37. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.016. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23969080.
22. Jayson MI. Leonard Trask: the wonderful invalid: the first American description of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003 Mar;48(3):612-3. doi: 10.1002/art.10875. PMID: 12632411.
23. Jung JH, Bang CH, Seok H, Choi SJ, Song GG. Clinical Findings of Ankylosing Spondylitis With and Without Human Leukocyte Antigen (HLA)-B27 and HLA-B51. *Ann Acad Med Singap*. 2019 Oct;48(10):321-329. PMID: 31875469.
24. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylo-sing spondylitis. *Clin Chest Med*. 2010 Sep;31(3):547-54. doi: 10.1016/j.ccm.2010.05.002. PMID: 20692546.
25. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmu-ne disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):347-69. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004. Epub 2014 May 2. PMID: 24793874.
26. Popescu C, Trandafir M, Bădică A, Morar F, Predețeanu D. Ankylo-sing spondylitis functional and activity indices in clinical practice. *J Med Life*.

2014 Mar 15;7(1):78-83. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24653763; PMCID: PMC3956102.

27. Rachid B, El Zorkany B, Youseif E, Tikly M. Early diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis in Africa and the Middle East. *Clin Rheumatol.* 2012 Nov;31(11):1633-9. doi: 10.1007/s10067-012-2058-5. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22903740.

28. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Jun;13(6):359-367. doi: 10.1038/nrrheum.2017.56. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28446810.

29. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:128-33. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.015. Epub 2014 Feb 16. PMID: 24534717.

30. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management. *BMJ.* 2021 Jan 4;372:m4447. doi: 10.1136/bmj.m4447. PMID: 33397652.

31. Slobodin G, Eshed I. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Isr Med Assoc J.* 2015 Dec;17(12):770-6. PMID: 26897981.

32. Smith JA. Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Jan;15(1):489. doi: 10.1007/s11882-014-0489-6. PMID: 25447326.

33. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015 Oct;278(4):369-95. doi: 10.1111/joim.12395. Epub 2015 Jul 25. PMID: 26212387.

34. Xu H, Yin J. HLA risk alleles and gut microbiome in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Dec;33(6):101499. doi: 10.1016/j.berh.2020.101499. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32279929.

ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS)
AND OTHER AUTOIMMUNE DISEASES.
A NEW RISK FOR CIVILIZATION

Abstract: Ankylosing spondylitis is autoimmune disease, during them is developing spinal column joints inflammation. Frequency prevalence of autoimmune disease depends of many internal and external triggers which induce homeostasis disorder. Disorders may induce chronic inflammation of thyroid gland, intestine, nervous system and rheumatic diseases. Exist connection between prevalence of HLA-B27 or ankylosing spondylitis and other autoimmune diseases. Article has purpose to discuss about Ankylosing spondylitis and other autoimmune diseases, which carry some risk for future. The destination of present meta -analysis was systematizing knowledge about ankylosing spondylitis pathogenesis. Early diagnosis is key part to start treatment.

Key words: Ankylosing spondylitis, HLA-B27, Autoimmune diseases.

OCENA CIĘŻKOŚCI PRZEBIEGU COVID-19 U PACJENTÓW ZE WSPÓLISTNIEJĄCĄ CUKRZYCĄ TYPU 2

Abstrakt: Cukrzyca jest chorobą społeczną charakteryzującą się zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W pracy przedstawiono potencjalne mechanizmy, które predysponują do cięższego przebiegu COVID-19 u diabetyków. Niekorzystnym zjawiskiem jest utrzymująca się hiperglikemia we krwi, niższa aktywność komórek NK, dysfunkcja śródbłonna. Występowanie zmian w oddychaniu rzutujące na objętość płuc oraz obecność mikroangiopatii jest kolejnym źle rokującym czynnikiem. Przytoczone badania wskazują brak wpływu na ryzyko zakażenia koronawirusem, natomiast jednoznacznie potwierdzają wyższe ryzyko przebiecia COVID-19 o cięższym przebiegu często kończące się zgonem. Choroba u pacjentów z dobrze kontrolowaną glikemią charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem, w związku z tym, istotne staje się zrozumienie oraz zaproponowanie rekomendacji stosowania określonych grup leków przeciwcukrzycowych u osób zagrożonych aktywnym zakażeniem COVID-19 lub z aktywnym zakażeniem COVID-19.

Słowa kluczowe: type 2 diabetes mellitus, COVID-19, severe course, insuline resistance

WSTĘP

Wirus SARS-CoV-2, po raz pierwszy zgłoszony w Wuhan w 2019 roku, w ciągu kilku miesięcy stał się poważnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego

na całym świecie. Infekcja spowodowana tym wirusem charakteryzuje się szerokim wachlarzem objawów. Choroba może mieć postać od bezobjawowego przebiegu do ostrej niewydolności oddechowej, włącznie z licznymi powikłaniami ogólnoustrojowymi. Na dzień 29 kwietnia 2021 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) informuje o 148 999 876 potwierdzonych na całym świecie przypadkach COVID-19, w tym 3 140 115 zgonach (WHO 2021).

Cukrzyca, będąca coraz większym problemem zdrowotnym o zasięgu globalnym, uważana jest za krytyczny czynnik ryzyka dla rozwoju różnych infekcji (Frydrych et al. 2018). Badania pokazują, że zarówno otyłość, jak i cukrzyca upośledzają zdolność układu immunologicznego tym samym zwiększając ryzyko podatności na infekcje (Talbot et al. 2012). Wykazano, że pacjenci z cukrzycą charakteryzują się zwiększoną chorobowością i śmiertelnością z powodu posocznicy w porównaniu z populacją ogólną (Tiwari et al. 2011). W okresie pandemii spowodowanej wirusem SARS-CoV-2 u połowy hospitalizowanych pacjentów występowały choroby współistniejące. Najczęściej było to nadciśnienie, cukrzyca, POChP oraz choroby układu krążenia (Li et al. 2020; Wang et al. 2020). Celem niniejszej pracy jest przeanalizowanie wpływu cukrzycy oraz terapii przeciwcukrzycowej na przebieg choroby COVID-19, a także omówienie patomechanizmów, które mogą się do tego przyczyniać.

POTENCJALNE MECHANIZMY PREDYSPONUJĄCE CHORYCH ZE WSPÓLISTNIEJĄCĄ CUKRZYCĄ DO CIĘŻSZEGO PRZEBIEGU CHOROBY COVID-19

Chociaż mechanizmy przyczyniające się do ciężkiego przebiegu COVID-19 nie są do końca poznane, osoby z zaburzeniami metabolicznymi takimi jak cukrzyca mają większe ryzyko rozwoju burzy cytokinowej, która jest niebezpiecznym i zagrażającym życiu stanem (Tomar et al. 2020). W ludzkich monocytach podwyższony poziom glukozy zwiększa replikację SARS-CoV-2, a glikoliza podtrzymuje jego replikację poprzez wytwarzanie mitochondrialnych reaktywnych form tlenu i aktywację HIF-1 α . Mechanizmy te sugerują, że hiperglikemia może sprzyjać proliferacji wirusa (Codo et al. 2020).

Retrospektywne badanie 317 pacjentów, u których potwierdzono laboratoryjnie COVID-19 wykazało obecność aktywnej odpowiedzi zapalnej w postaci podwyższonego poziomu IL-6 oraz dehydrogenazy mleczanowej w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. (Zeng et al. 2020). Poziom IL-6 wykazywał korelację ze stopniem nasilenia choroby. Poprzez wzrost stresu

oksydacyjnego IL-6 może uszkadzać białka, lipidy i DNA co w efekcie może prowadzić do szybkiego postępu COVID-19 u pacjentów z cukrzycą (Arunachalam et al. 2020). Pacjenci z COVID-19 wykazują również podwyższone stężenia innych markerów zapalnych takich jak: D-dimery, ferrytyna, fibrynogen, IL-8, TNF-alfa, dehydrogenaza mleczanowa (LDH). Stan ten może przyczyniać się do zwiększonego ryzyka powikłań mikronaczyniowych i makronaczyniowych, które według badań mogą zwiększać ryzyko zgonu u pacjentów z COVID-19 (Cheema et al. 2020).

Na patologię zapalną COVID-19 wskazują również zmiany histologiczne opisywane podczas sekcji zwłok, są to m.in.: rozlane uszkodzenia pęcherzyków płucnych, zapalenie mięśnia sercowego, naciek limfocytowy wątroby, skupianie się makrofagów w mózgu czy ogniskowe zapalenie trzustki (Eketunde et al. 2020). W zapaleniu płuc wywołanym przez SARS-CoV-2 dochodzi do nacieku zapalnego płuc, który prowadzi do ostrego uszkodzenia płuc lub śmierci. Aktywacja tak dużej liczby komórek zapalnych może wpływać na funkcję mięśni szkieletowych i wątroby, które są głównymi narządami reagującymi na insulinę, odpowiedzialnymi za większość wychwytu glukozy za pośrednictwem insuliny (Groop et al. 1989).

Wirusy syncytialne układu oddechowego zwiększają produkcję IFN-gamma, który aktywuje komórki NK. Zarówno podwyższony poziom IFN-gamma jaki i zwiększona aktywność komórek NK nasilają zapalenie w tkankach mięśniowych i tłuszczowych wywierając w ten sposób negatywny wpływ na wychwyt glukozy (van Erp et al. 2020). Badania przeprowadzone na pacjentach z cukrzycą wykazały, że mają oni niższą aktywność komórek NK niż pacjenci zdrowi co może pomóc wyjaśnić dlaczego ta grupa pacjentów charakteryzuje się cięższym przebiegiem COVID-19 (Kim et al. 2019).

Kolejnym mechanizmem, który może przyczynić się do gorszego rokowania jest dysfunkcja śródbłonna, który odgrywa ważną rolę w przypadku zmian naczyniowych występujących w przebiegu COVID-19. Jest to związane nie tylko z bliską odległością nabłonka pęcherzyków płucnych i komórek śródbłonna, ale również z powodu ekspresji ACE2 przez komórki śródbłonna na skutek czego są one w dużym stopniu regulowane przez inne mediatory zależne od obecności lub aktywności ACE2 (Ackermann et al. 2020). Dysfunkcja śródbłonna jest także charakterystyczna dla cukrzycy, tak więc przy towarzyszącej chorobie COVID-19 wydaje się być nieuniknione nasilenie tego procesu (Shaw et al. 2014).

BADANIA KLINICZNE POTWIERDZAJĄCE CIĘŻSZY PRZEBIEG COVID-19 U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2

Badania sugerują, że częstość występowania cukrzycy u pacjentów z łagodnym COVID-19 może wahać się od 5,7% do 5,9%, podczas gdy częstość występowania cukrzycy typu 2 u pacjentów z ciężkim COVID-19 wzrasta gwałtownie z 22,2% do 26,9%. Te dane epidemiologiczne wskazują na krytyczną rolę cukrzycy u pacjentów z ciężkim COVID-19 (Wang et al. 2020).

Yan Y. i współautorzy przeprowadzili badanie, które obejmowało 193 hospitalizowanych pacjentów z ciężkim COVID-19. Mediana wieku wynosiła 64 lata, a 114 (59,1%) badanych stanowili mężczyźni. Spośród badanych 76 (39,4%) pacjentów zgłosiło w wywiadzie kontakt z pacjentami z potwierdzonym lub wysoce podejrzanym zakażeniem COVID-19, a 92 (47,7%) pacjentów zostało przyjętych na OIT. W trakcie hospitalizacji 110 (57,0%) pacjentów otrzymało nieinwazyjną lub inwazyjną wentylację mechaniczną, a 108 (56,0%) pacjentów w stanie krytycznym zmarło. Spośród wszystkich pacjentów 48 (24,9%) miało cukrzycę. W porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, pacjenci z cukrzycą byli starsi i częściej mieli nadciśnienie, choroby układu krążenia oraz choroby naczyniowo-mózgowe. Objawy nie różniły się istotnie między pacjentami z cukrzycą, a osobami bez. W porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, więcej pacjentów z cukrzycą było przyjętych na OIT i poddanych wentylacji mechanicznej. Chorzy na cukrzycę mieli również krótszy czas pobytu w szpitalu (10 dni vs 13 dni) i większą śmiertelność (81,3% vs 47,6%) niż pacjenci bez cukrzycy. Osiemdziesiąt pięć (44,0%) wszystkich pacjentów z ciężkim COVID-19 przeżyło. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera wykazała tendencję do gorszego przeżycia u pacjentów z cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy. Mediana czasu przeżycia od przyjęcia do szpitala wynosiła 10 dni u chorych na cukrzycę i 18 dni u chorych bez cukrzycy. Ponadto mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów wyniosła 21 dni u pacjentów z cukrzycą i 28 dni u pacjentów bez cukrzycy. Osoby, które nie przeżyły, a chorowały na cukrzycę w porównaniu z osobami, które przeżyły i również chorowały na cukrzycę, miały wyższe poziomy leukocytów, neutrofilów, hsCRP, prokalcytoniny, ferrytyny, receptora IL-2, IL-6, TNF α i niższe poziomy limfocytów, co wskazywało na cięższą odpowiedź zapalną. Osoby, które nie przeżyły i chorowały na cukrzycę miały również niższy poziom albuminy i wyższe poziomy bilirubiny całkowitej, aminotransferazy asparaginia nowej, kinazy kreatynowej, dehydrogenazy mleczanowej, azotu mocznikowego, kreatyniny, sercowej troponiny I, NT-proBNP, czasu protrombinowego,

D-dimeru niż osoby, które przeżyły. Odzwierciedla to ciężkie zaburzenia czynności serca, wątroby, nerek i krzepnięcia (Yan, Yang, Wang 2020).

Według raportu opisu serii 72 314 przypadków pacjentów z COVID-19 z Chin, osoby chorujące na cukrzycę stanowią 5,3% wszystkich pacjentów z COVID-19 (Epidemiology Working Group for the NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2020). Badania wskazują, że ryzyko zgonu u osób z cukrzycą jest znacznie wyższe (7,3%) w porównaniu z osobami dotkniętymi chorobą bez innych chorób współistniejących (1%), takich jak nadciśnienie i inne choroby przewlekłe. Sugeruje to, że osoby chorujące na cukrzycę stanowią grupę wysokiego ryzyka. Ta obserwacja jest poparta niedawną metaanalizą serii przypadków COVID-19 głównie z Chin (Yang, Zeng, Gou 2020).

Stwierdzono, że cukrzyca była związana z 2,12krotnym wzrostem śmiertelności, 2,4krotnym wzrostem ciężkich przebiegu COVID-19 oraz 4,6krotnym wzrostem częstości występowania zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Wystąpił również 3,3krotny wzrost progresji choroby od łagodnego stanu do ciężkiego stadium. Istnieje też wiele doniesień z innych części świata. Wiele badań nad COVID-19 na Bliskim Wschodzie jest w toku, a ich wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Obecnie są dostępne najnowsze dane z Kuwejtu, chociaż nie zostały jeszcze poddane przeglądowi (Alshukry, Ali 2020). W jednym szpitalu, w którym przyjęto 417 pacjentów z COVID-19 zgony wyniosły 14,4%, przy średniej wieku $54,2 \pm 11,09$. Płeć męska stanowiła 90% wszystkich zgonów, a cukrzycę rozpoznano u 40% zmarłych. Kolejny raport jednośrodkowy z Kuwejtu wskazał, że śmiertelność wśród osób z cukrzycą wynosiła 24,5%. Na wskaźniki te prawdopodobnie wpływa wysoka częstość występowania cukrzycy wśród osób w wieku 45–60 lat w Kuwejcie (36,7%) i osób w wieku 60–69 lat (62,8%) (Alkandari, Longenecker, Barengo 2018). Szacuje się, że częstość występowania cukrzycy w Stanach Zjednoczonych wynosi 1 na 10 osób w wieku powyżej 18 lat. Jednak wśród osób w wieku od 65 do 74 lat i osób w wieku powyżej 75 lat około 2 na 10 ma zdiagnozowaną cukrzycę. Nie jest więc zaskakujące, że cukrzyca była często opisywana jako choroba podstawowa u osób, u których zdiagnozowano COVID-19, a także u osób, które były hospitalizowane i zmarły z powodu COVID-19 (Richardson Hirsch, Narasimhan 2020).

WPŁYW STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWCUKRZYCOWYCH NA CIĘŻKOŚĆ PRZEBIEGU COVID-19

W wielu retrospektywnych raportach wykazano, że kontrola poziomu glukozy przed przyjęciem do szpitala miała wpływ na ciężkość choroby i śmiertelność wśród chorych z cukrzycą i COVID-19. Ponadto pomiar hemoglobiny glikowanej $HbA1c > 7,5$ w ciągu ostatnich 15 miesięcy wiązał się ze zwiększonym wskaźnikiem śmiertelności (Williamson et al. 2020). Pacjenci z dobrze kontrolowaną glikemią wykazywali mniej ciężki przebieg choroby, zmniejszoną liczbę neutrofilii i niższe poziomy CRP, interleukiny-6 (IL-6) i prokalcytoniny w porównaniu z podgrupą z wysokimi stężeniami glukozy (Zhu et al. 2020). W związku z tym, szczególnie istotne staje się zrozumienie czy stosowanie jakiegokolwiek określonej klasy leków obniżających stężenie glukozy jest korzystne lub szkodliwe u osób zagrożonych aktywnym zakażeniem COVID-19 lub z aktywnym zakażeniem COVID-19. Stanowi to jednak wyzwaniem ze względu na brak prospektywnych randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) (Drucker 2021).

Przeciwwapalne działanie leków hipoglikemizujących, takich jak metformina, tiazolidynodiony, insulina, inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) i agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), podkreśla zasadność oceny ich wpływu na leczenie pacjentów z cukrzycą i COVID-19 (Pollack et al. 2016). Jedno z badań przeprowadzonych w francuskich szpitalach nie wykazało wyraźnego związku między stosowaniem leków obniżających stężenie glukozy a stopniem ciężkości choroby. Zauważono jednak, że u przyjętych pacjentów chorych na COVID-19, rzadziej stosowano metforminę w stosunku do częstości stosowania insuliny (Cariou et al. 2020).

Analiza dokumentacji medycznej na Uniwersytecie w Alabamie potwierdziła 50% redukcję śmiertelności w przypadku stosowania metforminy w okresie poprzedzającym rozpoznanie COVID-19 w porównaniu z pacjentami nieleczonymi metforminą (Crouse et al. 2021). Podobne wyniki dotyczące wyłącznie populacji kobiet chorych na COVID-19 otrzymano w kolejnym badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych (Bramante et al. 2021). Należy jednak wspomnieć, że stosowanie metforminy, zwłaszcza u osób z klinicznie ciężką postacią COVID-19, wiązało się z częstszym występowaniem kwasicy metabolicznej, w tym kwasicy mleczanowej (Cheng et al. 2020).

Niższą śmiertelność oraz lepsze wyniki kliniczne u pacjentów z COVID-19 wykazano również u osób z T2D, które były leczone inhibitorami

DPP-4 przed hospitalizacją lub w jej trakcie (Rhee et al. 2020). Analiza retrospektywna Mirani i wsp. podkreśliła korzystny profil działania inhibitorów DPP-4 poprzez zapewnienie 7-krotnie mniejszego ryzyka zgonu w porównaniu z 3-krotnie wyższym ryzykiem obserwowanym po podaniu insuliny (Mirani et al. 2020). Jednakże badanie Zhou i wsp. przeprowadzone wśród pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4 oraz inne leki obniżające poziom glukozy, nie pozwoliło na zaobserwowanie żadnego związku między wynikami klinicznymi, w tym śmiertelnością (J. Zhou et al. 2020). W retrospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym z północnych Włoch leczenie sitagliptyną podczas hospitalizacji wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności i lepszymi wynikami klinicznymi u pacjentów z T2D i COVID-19 (Solerte et al. 2020).

Istnieje mniej doniesień na temat stosowania inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z COVID-19. Sainsbury i wsp. porównali doniesienia o nowych infekcjach COVID-19 u osób z T2D stosujących inhibitory SGLT-2 w stosunku do pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4. Współczynniki zapadalności dla potwierdzonej lub podejrzewanej klinicznie nowej diagnozy COVID-19 były niższe dla inhibitorów SGLT-2 w porównaniu z inhibitorami DPP-4 (Sainsbury et al. 2021). Należy jednak uwzględnić mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, które powodując diurezę osmotyczną i potencjalne odwodnienie oraz zwiększone wydalanie kwasu moczowego z moczem, może stanowić czynnik ryzyka ostrego uszkodzenia nerek. W związku z tym ich stosowanie może być trudne u pacjentów poddanych intensywnej terapii, którzy wymagają skrupulatnej kontroli bilansu płynów (Hahn et al. 2016).

Biorąc pod uwagę korzystną rolę analogów GLP1 w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym i chorobom nerek, leki te mogą być idealną opcją w leczeniu pacjentów z T2D i COVID-19, u których występuje gorsze rokowanie w obliczu wystąpienia dodatkowych chorób (F. Zhou et al. 2020; Ceriello, Stoian i Rizzo 2020). Przyrost masy ciała pacjentów, obrzęki oraz nasilenie niewydolności serca nie przemawiają za terapią tiazolidynodionem u pacjentów z COVID-19 (Kernan et al. 2016; Lim et al. 2021).

Wyniki analizy retrospektywnej Yu i wsp. w jednym ze szpitali w Wuhan wykazały, że stosowanie insuliny wiązało się z nasileniem ogólnoustrojowego zapalenia, urazem narządów i niekorzystnymi następstwami, w tym zwiększoną śmiertelnością u osób z T2D i COVID-19 (Yu et al. 2020).

PODSUMOWANIE

Osoby z zaburzenia metabolicznymi takimi jak cukrzyca mają większe ryzyko zachorowania na COVID-19 o cięższym przebiegu. Retrospektywne badania sugerują jednoznacznie, że dobrze uregulowana cukrzyca zmniejsza to ryzyko. Ważnym elementem profilaktyki zakażenia SARS-Cov2 jest stosowanie diety o niskim indeksie glikemicznym, kontrola glikemii poprzez wykonywanie regularnych pomiarów glukozy we krwi oraz systematyczne przyjmowanie zaleconych przez lekarza leków przeciwcukrzycowych. Naukowcy nie są zgodni do poprawy rokowania podczas terapii insuliną.

BIBLIOGRAFIA

- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A et al. 2020 *Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19*, "N Engl J Med.", 383(2):120-128.
- Alkandari A., Longenecker J.C., Barengo N.C. 2018 *The prevalence of pre-diabetes and diabetes in the Kuwaiti adult population in 2014*. "Diabetes Res Clin Pract.", 144:213–223.
- Alshukry A., Ali H., Ali Y. 2020 *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients in Kuwait*. medRxiv preprint.
- Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, Perera RAPM, Scott M, Hagan T, Sigal N et al. 2020 *Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans*, "Science", 369(6508):1210-1220.
- Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J et al. 2020 *Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis*, "Lancet Healthy Longev.", e34-e41.
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, Amdou C, Arnault G et al. 2020 *Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study* "Diabetologia", 63(8):1500-1515.
- Ceriello A, Stoian AP, Rizzo M. 2020 *COVID-19 and diabetes management: What should be considered?*, "Diabetes Res Clin Pract.", 163:108151.

Cheema AK, Kaur P, Fadel A, Younes N, Zirie M, Rizk NM 2020 *Integrated Datasets of Proteomic and Metabolomic Biomarkers to Predict Its Impacts on Comorbidities of Type 2 Diabetes Mellitus*, "Diabetes Metab Syndr Obes.", s:2409-2431.

Cheng X, Liu YM, Li H, Zhang X, Lei F, Qin JJ, Chen Z, Deng KQ, Lin L, Chen MM et al. 2020 *Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes*, "Cell Metab.", 537-547.e3.

Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, de Souza GF, Muraro SP et al. 2020 *Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis*, "Cell Metab.", 32(3): 437-446.e5.

Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. 2021 *Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes*, "Front Endocrinol (Lausanne)", 13;11:600439.

Drucker DJ. 2021 *Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning*, "Cell Metab.", 2;33(3):479-498.

Eketunde AO, Mellacheruvu SP, Oreoluwa P 2020 *A Review of Postmortem Findings in Patients With COVID-19*, "Cureus", 12(7):e9438.

Epidemiology Working Group for the NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention 2020 *The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China*, Chinese Journal of Epidemiology.

Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, Ward PA, Delano MJ. 2018 *Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality*, "Journal of Leukocyte Biolog", 104(3), s. 525–534.

Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, DeFronzo RA. 1989 *Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance*, "J Clin Invest.", 84(1):205-13.

Hahn K, Ejaz AA, Kanbay M, Lanaspá MA, Johnson RJ. 2016 *Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms*, "Nat Rev Nephrol.", 16;12(12):711-712.

Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM et al. 2016 *Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack*, "N Engl J Med.", 7;374(14):1321-31.

Kim JH, Park K, Lee SB, Kang S, Park JS, Ahn CW, Nam JS. 2019 *Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes*, "J Diabetes Investig.", 10(5):1223-1228.

Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. 2020 *Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China*, "Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society", 109(5), s. 531–538.

Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. 2021 *COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management*, "Nat Rev Endocrinol", 17(1):11-30.

Mirani M, Favacchio G, Carrone F, Betella N, Biamonte E, Morengi E, Mazziotti G et al. 2020 *Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy*, "Diabetes Care", (12):3042-3049.

Pollack RM, Donath MY, LeRoith D, Leibowitz G. 2016 *Anti-inflammatory Agents in the Treatment of Diabetes and Its Vascular Complications*, "Diabetes Care.", 2:S244-52.

Rhee SY, Lee J, Nam H, Kyoung DS, Kim DJ. 2020 *Effects of a DPP-4 inhibitor and RAS blockade on clinical outcomes of patients with diabetes and COVID-19*, "Diabetes Metab J.", 45(2):251-259.

Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. 2020 *Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area*, "JAMA", 323(20):2052-2059.

Sainsbury C, Wang J, Gokhale K, Acosta-Mena D, Dhalla S, Byne N, Chandan JS et al. 2021 *Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and susceptibility to COVID-19: A population-based retrospective cohort study*, "Diabetes Obes Metab.", 23(1):263-269

Shaw A, Doherty MK, Mutch NJ, MacRury SM, Megson IL 2014 *Endothelial cell oxidative stress in diabetes: a key driver of cardiovascular complications?*, "Biochem Soc Trans.", 42(4):928-33.

- Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, Lovati E, Rossi A, Pastore I, Dell'Acqua M, et al. 2020 *Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study*, "Diabetes Care", 43(12):2999-3006.
- Talbot HK, Coleman LA, Crimin K, Zhu Y, Rock MT, Meece J, Shay DK, Belongia EA, Griffin MR. 2012 *Association between obesity and vulnerability and serologic response to influenza vaccination in older adults*, "Vaccine", 30(26), s. 3937–3943.
- Tiwari, S., Pratyush, D.D., Gahlot, A. and Singh, S.K. 2011 *Sepsis in diabetes: A bad duo*, "Diabetes & Metabolic Syndrome", 5(4), s. 222–227.
- Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. 2020 *Necroinflammation in COVID-19* "Cells", 9(6):1383.
- van Erp EA, Lakerveld AJ, de Graaf E, Larsen MD, Schepp RM, Hipgrave Ederveen AL et al. 2020 *Natural killer cell activation by respiratory syncytial virus-specific antibodies is decreased in infants with severe respiratory infections and correlates with Fc-glycosylation*, "Clin Transl Immunology", 9(2):1112
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. 2020 *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China*, "JAMA", 325(11):1113.
- Wang, B., Li, R., Lu, Z. and Huang, Y. 2020 *Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis*, "Aging", 12(7), s. 6049–6057.
- WHO *Coronavirus (COVID-19) Dashboard* [Online], 2021 Available at: <https://covid19.who.int>.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A et al. 2020 *Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY*, "Nature", 584(7821):430-436.
- Yan Y., Yang Y., Wang F. 2020 *Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes*, "BMJ Open Diab Res Care", 8:e001343.
- Yang J., Zheng Y., Gou X. 2020 *Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis*, "Int J Infect Dis.", 94:91-95.

Yu B, Li C, Sun Y, Wang DW. 2021 *Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes,*” *Cell Metab.*”, 5;33(1):65-77.e2.

Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, Yan W, Chen T, Ning Q, Han M, Wu D. 2020 *Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China,* “*Crit Care*”, 24(1):525.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L et al. 2020 *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,* “*Lancet*”, 28;395(10229):1054-1062.

Zhou JH, Wu B, Wang WX, Lei F, Cheng X, Qin JJ, Cai JJ, Zhang XJ, Zhou F, Liu YM, Li HM, et al. 2020 *No significant association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and adverse outcomes of COVID-19,* “*World J Clin Cases.*”, 26;8(22):5576-5588.

Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F, Wang H, Xie J, Wang W, Li H, Zhang P et al. 2020 *Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes,* “*Cell Metab.*”, 31(6):1068-1077.e3.

ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF THE COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES

Abstract: Diabetes is a social disease characterized by carbohydrate metabolism disorders. The paper presents potential mechanisms due to a more severe course of COVID-19 in diabetics. Persistent blood hyperglycemia, lower NK cell activity, endothelial dysfunction are unfavorable factors. Moreover, the occurrence of changes in respiration which decrease lung volume as well as the presence of microangiopathy are another poorly prognostic mechanism. The cited studies indicated no effect on the risk of coronavirus infection, while clearly confirmed the higher risk of COVID-19 with a more severe course, often fatal. The disease in patients with well-controlled glycaemia is characterized

by a milder course, therefore, it becomes important to understand and recommend the use of specific groups of antidiabetic drugs in people at risk of active COVID-19 infection or with active COVID infection.

Key words: type 2 diabetes mellitus, COVID-19, severe course, insulin resistance

WYBRANE ZASTOSOWANIA EMBOlizACJI W GINEKOLOGII

Streszczenie: Embolizacja jest zabiegiem polegającym na zamykaniu światła nieprawidłowych naczyń. Jest to coraz częściej stosowana metoda leczenia chorób ginekologicznych. Badania naukowe ukazują dużą skuteczność zabiegów embolizacji w leczeniu krwotoków, żylaków, mięśniaków macicy oraz zespołu przekrwienia biernego miednicy.

Słowa kluczowe: Embolizacja, żylaki, krwawienia, mięśniaki, zespół przekrwienia biernego miednicy

WSTĘP

Embolizacja przezskórna jest wewnątrznaczyniową metodą celowanego zamykania naczyń. Jest to bardzo dynamicznie rozwijająca się w ostatnich latach technika o wysokiej skuteczności. Zazwyczaj procedura odbywa się w miejscowym znieczuleniu nasiękowym, co eliminuje konieczność stosowania znieczulenia ogólnego i występujących przy nim komplikacji. Poniższa praca skupia się na wybranych zastosowaniach metody embolizacji w ginekologii.

Zabieg embolizacji wykonywany jest zazwyczaj w znieczuleniu miejscowym poprzez niewielkie, kilkumilimetrowe nacięcie na skórze. Po nakłuciu naczynia za pomocą igły operator przy wykorzystaniu śluz, cewników, przewodników oraz mikrocewników i mikroprowadników selektywnie cewnikuje naczynie, które ma zostać zamknięte. W celu jego uwidocznienia wykonywana jest angiografia- badanie diagnostyczne, które pozwala na uwidocznienie anatomii naczyń, ich drożności oraz wydolności. W przypadku krwawień

angiografia ukazuje miejsce wynacznienia krwi. Podczas wykonywania badania wykorzystywane są promienie rentgenowskie oraz środki cieniujące. Istotnym jest, aby przed wykonaniem zabiegu wykluczyć u pacjentki ciążę, oraz sprawdzić wydolność nerek i parametry krzepnięcia. Podczas zabiegu, należy ograniczać do minimum czas używania promieni rentgenowskich, oraz dbać o ochronę pacjentki jak i personelu przed promieniowaniem. Do zacewnikowania niewielkich naczyń wymagane jest użycie mikroprowadników oraz mikrocewników. Użycie sprzętu o większej średnicy może powodować obkurczenie naczyń i utrudnić oraz wydłużyć zabieg. Rodzaj wykorzystywanego materiału embolizacyjnego zależy od rodzaju wykonywanego zabiegu oraz średnicy naczynia (Lopera *et al.*, 2013; Hocquelet *et al.*, 2014; Corrêa *et al.*, 2019).

Większość powikłań po embolizacji jest stosunkowo niegroźna. Niebezpiecznym zjawiskiem może być migracja materiału embolizacyjnego, której częstość ocenia się na około 2% (Laborda *et al.*, 2013). Przemieszczenie się spiral do tętnic płucnych może być zarówno poważnym problemem, jak i przebiegać bezobjawowo. Możliwe jest szybkie usunięcie takiej spirali przy pomocy lassa. Aby zapobiegać temu powikłaniu większość autorów sugeruje użycie spiral większych od średnicy naczynia o kilkadziesiąt procent (De Gregorio *et al.*, 2020). Innymi możliwymi powikłaniami opisywanymi w literaturze są krwiak w miejscu wkłucia, zakażenie lub alergia na kontrast (Alméciga *et al.*, 2020).

ZESPÓŁ PRZEKRWIENIA BIERNEGO MIEDNICY

Zespół przekrwienia biernego miednicy (ang. *pelvic congestion syndrome*-PCS) opisany został po raz pierwszy przez Taylora ponad 70 lat temu (TAYLOR, 1949). Aktualnie nazwa PCS jest używana głównie zwyczajowo, nowa klasyfikacja uznaje PCS jako jedną ze składowych żylnych chorób miednicy (ang. *pelvic venous disorders*- PeVD) (Meissner *et al.*, 2021). Początkowe negowanie istnienia PCS w środowisku naukowym powoli zmienia się w ostatnich latach w chęć zrozumienia problemu. Jak podaje literatura około 20% konsultacji ginekologicznych odbywa się z powodu odczuwanego przez kobiety przewlekłego bólu miednicy (ang. *chronic pelvic pain* - CPP). Uważa się, że nawet u jednej trzeciej kobiet CPP wynika z PCS (Lopez, 2015; O'Brien and Gillespie, 2015; Borghi and Dell'atti, 2016).

Zespół przekrwienia biernego miednicy objawia się niezwykle szerokim spektrum objawów. Kobiety dotknięte tym zespołem skarżą się na nudności,

wymioty, problemy z oddawaniem moczu, nieprawidłową wydzielinę z pochwy, obrzęk nóg, warg sromowych, bóle głowy, biodra i pleców. U wielu pacjentek rozwijają się nietypowe żyłki zlokalizowane na wewnętrznych stronach ud, wargach sromowych czy w okolicy odbytu (Phillips *et al.*, 2014; Champaneria *et al.*, 2016). Objawy mają związek z niezwykle licznymi połączeniami żylnymi w miednicy, obejmującymi żyłne sploty maciczne, odbytnicze, pochwowe, pęcherzowe, ścienne oraz komunikujące się z żyłami powierzchownymi (O'Brien and Gillespie, 2015). Innym, wcześniej uważanym za konieczny do rozpoznania PCS objawem jest przewlekły ból miednicy, nasilający się pod wpływem stania, siedzenia oraz w trakcie miesiączek i stosunku.

Z powodu różnorodności objawów diagnostyka jest niezwykle skomplikowana. Wiele innych chorób może dawać podobne dolegliwości. W diagnostyce różnicowej trzeba wykluczyć między innymi choroby psychiatryczne, zespół jelita drażliwego, chorobę uchyłkową jelita grubego i endometriozę (Phillips *et al.*, 2014). Obecność objawów z różnych układów utrudnia diagnostykę, jako że wymienione wyżej objawy znajdują się w zakresie zainteresowania ginekologów, urologów, chirurgów oraz neurologów. Postawienie właściwej diagnozy może trwać miesiące a nawet lata. Nie istnieją żadne odgórne kryteria diagnostyki PCS. W celu postawienia diagnozy wymagane jest wykazanie niewydolności żyłnej miednicy (ang. *pelvic venous insufficiency* – PVI). Badaniami obrazowymi wykorzystywanymi w tym celu są: badanie rezonansu magnetycznego, tomografii komputerowej, flebografia oraz ultrasonografia (Champaneria *et al.*, 2016). Nie u wszystkich kobiet z PVI występują objawy, a samo zjawisko niewydolności jest częste i jego częstość zwiększa się wraz z wiekiem oraz przebytymi ciążami (Borghini and Dell'atti, 2016). Dodatkowym problemem jest to, że kobiety z porównywalnymi badaniami obrazowymi mogą mieć całkowicie różne objawy, co podkreśla złożoność tej jednostki chorobowej (Meissner *et al.*, 2021). Na rozwój PCS mają wpływ czynniki genetyczne predysponujące do niewydolności żyłnej, hormony płciowe, jak również odmiany anatomiczne żył, sprzyjające zastojowi krwi. Istnieje związek pomiędzy ilością ciąż a częstością oraz stopniem ciężkości objawów (Borghini and Dell'atti, 2016).

Embolizacja w leczeniu zespołu przekrwienia biernego miednicy została po raz pierwszy wykorzystana przez Edwardsa w 1993 roku (Edwards *et al.*, 1993). Od tego czasu, wykorzystywana jest coraz częściej w leczeniu PCS jako terapia pierwszego rzutu. Ocena efektów leczenia i ich porównanie między ośrodkami jest bardzo trudne ze względu na różnorodność objawów i ich subiektywną ocenę przez pacjentki. Pomimo tego, wyniki badań pokazują, że embolizacja jest skuteczną metodą leczenia PCS.

Nasser i wsp. opublikowali wyniki embolizacji w leczeniu PCS wykonanej u 113 kobiet. Po 12 miesiącach od zabiegu średni odczuwany ból w skali VAS (ang. *visual analog scale*) zmniejszył się z 7.34 ± 0.071 do 0.47 ± 0.050 . Całkowite ustąpienie bólu w miednicy zostało zanotowane u 53% kobiet, a u 47% zaobserwowano zmniejszenie natężenia bólu. Wśród uczestniczek badania 37% zgłosiło całkowite ustąpienie wszystkich dolegliwości takich jak zaburzenia miesiączkowania, dyspareunia, parcie na mocz i objawy ze strony kończyn dolnych (Nasser *et al.*, 2014). W badaniu opublikowanym przez Laborda i innych, średni odczuwany ból w skali zmniejszył się z $7,34 \pm 0,7$ do $0,78 \pm 1,2$. Badanie zostało przeprowadzone na 202 pacjentkach a okres obserwacji po zabiegu wynosił pięć lat (Laborda *et al.*, 2013). De Gregorio i wsp. przeprowadzili zabieg embolizacji u 520 pacjentek. Ich średni okres obserwacji wynosił ponad 58 miesięcy. Ból pacjentek pięć lat po zabiegu zmniejszył się z 7.63 ± 0.9 do 0.91 ± 1.5 (De Gregorio *et al.*, 2020).

Opisano również interesujący fakt, że u kobiet z utrzymującym się bólem po histerektomii, nastąpiło znaczące zmniejszenie bólu po wykonaniu embolizacji. Natężenie bólu u tych pacjentek, mierzone za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS), zmniejszyło się z $7,9 \pm 0,9$ przed embolizacją do $2,7 \pm 2,7$ po zabiegu ($P < 0,0001$) (Kim *et al.*, 2006).

Embolizacja w leczeniu PCS zazwyczaj wykonywana jest przy użyciu spiral. Jeżeli niewydolnością objęte są cztery główne żyły miednicy (żż. jajnikowe i żż. biodrowe wewnętrzne) lekarz cewnikuje kolejno lewą oraz prawą żyłę jajnikową. Wykonana flebografia uwidacznia często żyły maciczne, które są gałęziami żył biodrowych wewnętrznych. Po ich selektywnym zacewnikowaniu przy użyciu mikrocewnika, operator zamyka te połączenia. Następnie wycofując cewnik z żył jajnikowych zamykane są ich pnie. Często w publikacjach wykorzystywane są również płynne sklerotyzanty, które podawane są do spłotu macicznego, w celu zamknięcia niewielkich żyłaków. Niektórzy autorzy podają użycie specjalnych okluderów. Nie jest to jednak częste podejście (De Gregorio *et al.*, 2020).

U części pacjentek może po zabiegu wystąpić tak zwany zespół poembolizacyjny. Występuje u około 1/5-10 kobiet i objawia się bólem miednicy, tkliwością w rzucie zamykanych naczyń i gorączką (De Gregorio *et al.*, 2020; Gavrilov *et al.*, 2020). Może trwać kilka dni i z reguły ustępuje po środkach przeciwbólowych i niesteroidowych lekach przeciwzapalnych.

ŻYLAKI MIEJSC INTYMNYCH

Żylaki miejsc intymnych mogą rozwijać się wtórnie do wyżej opisanego zespołu przekrwienia biernego miednicy. Żylaki sromu pojawiają się nawet w dziesięciu procentach ciąży, lecz zazwyczaj zanikają podczas porodu. Każda kolejna ciąża zwiększa ryzyko ich pojawienia się. Oprócz roli estetycznej ich objawami mogą być swędzenie, pieczenie, ból, ucisk oraz uogólniony dyskomfort. (Gavrilov, 2017) Objawy związane z żylakami często nasilają się wraz z wiekiem (Sulakvelidze *et al.*, 2020). Środki używane do zamykania niewydolnych naczyń opisywane w literaturze występują zazwyczaj w formie cieczy lub piany (Kim, Greyling and Davis, 2017). Jeżeli żylaki sromu występują wtórnie do PCS należy najpierw wykonać embolizację niewydolnych naczyń w miednicy a w kolejnym etapie skleroterapię żył powierzchownych. W przeciwnym wypadku, żylaki często nawracają. Gavrilov i inni opisali skuteczność skleroterapii u 12 pacjentek z żylakami sromu. Całkowite ustąpienie objawów przez rok od zabiegu obserwowane było u 10 kobiet. Nawrót żylaków u dwóch pozostałych pacjentek najprawdopodobniej spowodowany był tym, że kobiety zaszyły w ciąży niedługo po leczeniu (Gavrilov, 2017). Inne badania również pokazują długotrwałą poprawę po wewnątrznaczyniowej skleroterapii żylaków (Kim, Greyling and Davis, 2017).

KRWOTOKI W GINEKOLOGII

Zabieg embolizacji tętnic macicznych został opisany po raz pierwszy opisany w 1987 roku przez Greenwooda i innych jako skuteczna metoda leczenia krwotoków ginekologicznych (Greenwood *et al.*, 1987). Ciężki krwotok poporodowy może wystąpić wtórnie do pęknięcia lub atonii macicy, urazów dróg rodnych podczas porodu, wycięcia macicy oraz nieprawidłowości w implantacji łożyska. Jest to stan zagrożenia życia będący przyczyną znacznej ilości zgonów okołoporodowych (Gonsalves and Belli, 2010). Procedura embolizacji jest skuteczną metodą pozwalającą opanować krwotok w krótkim czasie (Rand *et al.*, 2020). Po zacewnikowaniu tętnic macicznych miejsce krwotoku lokalizowane jest za pomocą środków kontrastowych. Po jego uwidocznieniu, możliwe jest selektywne zacewnikowanie oraz embolizacja naczynia odpowiadającego za krwotok. Często z powodu połączeń naczyniowych konieczne jest obustronne zamknięcie krwawiących gałęzi. W przypadku trudności ze zlokalizowaniem krwawiącego miejsca operator może zamknąć pień tętnicy macicznej co pozwala zapobiec zgonowi pacjentki oraz zmniejsza zapotrzebowanie

na transfuzje krwi (Gonsalves and Belli, 2010). Skuteczność embolizacji w leczeniu krwotoków poporodowych wynosi ponad 90% (Doumouchsis, Papageorghiou and Arulkumaran, 2007). Nawrót krwawienia występuje u 5-10% pacjentek. W takich przypadkach powtórna embolizacja może okazać się konieczna (Rand *et al.*, 2020).

Embolizacja jest stosowana nie tylko w krwotokach związanych z ciążą i porodem. Rak szyjki macicy jest niezwykle częstym nowotworem na świecie, diagnozowanym u pół miliona kobiet rocznie. W większości przypadków rak rozpoznawany jest w krajach rozwijających się, z powodu słabej diagnostyki przesiewowej (Eleje *et al.*, 2015). Dodatkowym problemem jest późne rozpoznanie nowotworu w tych krajach, co zmniejsza przeżywalność pacjentek. Rak w zaawansowanym stadium może w którymś momencie powodować niekontrolowane krwawienie nawet u 70% chorych kobiet (Alméciga *et al.*, 2020). Krwotoki odpowiedzialne są za aż 6% zgonów u chorych pacjentek (Eleje *et al.*, 2015). Embolizacja jest skuteczną metodą opanowywania krwotoków występujących przy nowotworach ginekologicznych. W badaniu opublikowanym w 2020 roku przez Alméciga i innych wykonano embolizację u 47 kobiet z krwawieniem z pochwy z powodu raka szyjki macicy. U 34 z nich zamykano tętnicę maciczną a u pozostałych 13 tętnicę biodrową wewnętrzną. U większości (89,3%) wykonana została obustronna embolizacja. Kontrola krwawienia w pierwszej dobie została uzyskana aż u 95,7% pacjentek (Alméciga *et al.*, 2020). Niestety dane wskazują na możliwą słabszą odpowiedź na leczenie onkologiczne po tym zabiegu. Badania pokazują, że niedotlenienie tkanek guza jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i wiąże się z gorszym przeżyciem pacjentek (Lyng and Malinen, 2017). Zazwyczaj jednak, krwawienie jest późnym objawem, świadczącym o wysokim zaawansowaniu nowotworu, kiedy obecne są już przerzuty a rokowanie jest niepomyślne (Eleje *et al.*, 2015).

MIĘŚNIAKI MACICY

Mięśniaki macicy są najczęstszymi łagodnymi nowotworami macicy u kobiet w wieku rozrodczym (Liu, Wang and Lei, 2021). Ich objawami mogą być między innymi zwiększone krwawienia miesięczne, ból, zwiększone parcie na mocz, zaparcia czy niepłodność (Mourgues *et al.*, 2019). Patogeneza mięśniaków nie jest do końca poznana. Czynniki genetyczne, środowiskowe i hormonalne są uznawane za predysponujące. Metody chirurgiczne są obecnie najczęściej stosowanymi w leczeniu tego schorzenia. Niestety wiążą się

z możliwymi poważnymi powikłaniami śródoperacyjnymi, dłuższą hospitalizacją oraz dłuższym powrotem do zdrowia (Liu, Wang and Lei, 2021). Procedura embolizacji została opisana po raz pierwszy w 1995 roku jako metoda użyteczna w leczeniu mięśniaków macicy (Ravina *et al.*, 1995). Pacjentki przed zabiegiem powinny mieć wykonane badanie rezonansu magnetycznego aby uwidocznili lokalizację mięśniaków. Dostęp donaczyniowy zazwyczaj uzyskiwany jest przez nakłucie tętnicy udowej wspólnej. Podobnie jak w leczeniu krwotoków podczas zabiegu zamykane są gałęzie tętnic macicznych. Za pomocą środków kontrastowych możliwe jest uwidocznienie tętnic, które odpowiadają za zaopatrywanie mięśniaków w krew. W następnym etapie zabiegu przeprowadzane jest selektywne zacewnikowanie wymienionych naczyń. Za pomocą specjalnych mikrocewników lekarz podaje środek embolizujący, którym są najczęściej mikrosfery o średnicy 500 lub 700 μm . Powoduje to zamknięcie dopływu krwi do mięśniaków co przyczynia się do ich zmniejszenia (de Bruijn *et al.*, 2016; Liu, Wang and Lei, 2021). Niedokrwienie komórek mięśniowych prowadzi do metabolizmu beztlenowego i obniżenia pH w tkance. Dlatego też podczas zamykania światła naczyń pacjentka może odczuwać ból, co jest wskazaniem do podania silnych leków przeciwbólowych. Pacjentki mogą odczuwać również ból przez kilka dni po zabiegu. Przedłużony ból trwający około tygodnia występuje u około 4% kobiet i jest najprawdopodobniej wynikiem zespołu poembolizacyjnego, podobnie jak w leczeniu opisanego wcześniej zespołu przekrwienia biernego miednicy. Bólowi mogą towarzyszyć nudności (Vilos *et al.*, 2014).

Skuteczność tego zabiegu jest wysoka. Shveiky i wsp. opisali efekt embolizacji mięśniaków macicy przeprowadzonej u 57 kobiet. Pacjentki biorące udział w badaniu wypełniały przed procedurą formularze oceniające odczuwane objawy: Urogenital Distress Inventory (UDI-6), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7), Prolapse and Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12), Uterine Fibroid Symptom Quality of Life questionnaire (UFS-QoL). Po trzech miesiącach od zabiegu naukowcy przeprowadzili ankiety kontrolne. Zauważono istotne zmniejszenie wartości w skalach UDI-6, IIQ-7 i UFS-QoL, wskazujące na poprawę w zakresie objawów ze strony układu moczowego oraz jakości życia pacjentek (Shveiky *et al.*, 2013).

Porównanie histerektomii do embolizacji zostało przeprowadzone w wieloośrodkowym badaniu, realizowanym w 28 szpitalach ze średnim okresem obserwacji 133 miesięcy. W badaniu wzięło udział 156 kobiet, a ankiety kontrolne zostały wypełnione przez 131 z nich. Embolizacja okazała się bardzo skuteczną metodą leczenia mięśniaków, pozwalającą uniknąć histerektomii aż

u 69% kobiet. Po dziesięciu latach od przeprowadzonego leczenia jakość życia pacjentek w obu grupach była porównywalna. Ogólna satysfakcja z leczenia mięśniaków macicy wynosiła 78% w grupie kobiet po embolizacji oraz 87% w grupie kobiet u których wykonano histerektomię (de Bruijn *et al.*, 2016).

PODSUMOWANIE

Embolizacja jest skuteczną, i szeroko stosowaną metodą leczenia w ginekologii. Rozwój leczenia endowaskularnego w ostatnich latach przyczyni się do coraz częstszego stosowania embolizacji w ginekologii w przyszłości.

BIBLIOGRAFIA

Alméciga, A. *et al.* (2020) 'Emergency Embolization of Pelvic Vessels in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer and Massive Vaginal Bleeding: A Case Series in a Latin American Oncological Center', *JCO Global Oncology*, 6(6), pp. 1376–1383. doi: 10.1200/go.20.00239.

Borghini, C. and Dell'atti, L. (2016) 'Pelvic congestion syndrome: the current state of the literature', *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(2), pp. 291–301. doi: 10.1007/s00404-015-3895-7.

de Bruijn, A. M. *et al.* (2016) 'Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(6), pp. 745.e1-745.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.051.

Champaneria, R. *et al.* (2016) 'The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: Systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness', *Health Technology Assessment*, 20(5). doi: 10.3310/hta20050.

Corrêa, M. P. *et al.* (2019) 'Pelvic congestion syndrome and embolization of pelvic varicose veins', *Jornal Vascular Brasileiro*, 18. doi: 10.1590/1677-5449.190061.

Doumouchtsis, S. K., Papageorghiou, A. T. and Arulkumaran, S. (2007) 'Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: What to do when medical treatment fails', *Obstetrical and Gynecological Survey*. *Obstet Gynecol Surv*, pp. 540–547. doi: 10.1097/01.ogx.0000271137.81361.93.

Edwards, R. D. *et al.* (1993) 'Case report: Pelvic pain syndrome-successful treatment of a case by ovarian vein embolization', *Clinical Radiology*, 47(6), pp. 429–431. doi: 10.1016/S0009-9260(05)81067-0.

Eleje, G. U. *et al.* (2015) 'Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. doi: 10.1002/14651858.CD011000.pub2.

Gavrilov, S. G. (2017) 'Vulvar varicosities: Diagnosis, treatment, and prevention', *International Journal of Women's Health*, 9, pp. 463–475. doi: 10.2147/IJWH.S126165.

Gavrilov, S. G. *et al.* (2020) 'Postembolization syndrome in endovascular interventions on the gonadal veins', *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.09.003.

Gonsalves, M. and Belli, A. (2010) 'The role of interventional radiology in obstetric hemorrhage', *CardioVascular and Interventional Radiology*. Cardiovasc Intervent Radiol, pp. 887–895. doi: 10.1007/s00270-010-9864-4.

Greenwood, L. H. *et al.* (1987) 'Obstetric and nonmalignant gynecologic bleeding: Treatment with angiographic embolization', *Radiology*, 164(1), pp. 155–159. doi: 10.1148/radiology.164.1.3495816.

De Gregorio, M. A. *et al.* (2020) 'Pelvic Venous Disorders in Women due to Pelvic Varices: Treatment by Embolization: Experience in 520 Patients', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 31(10), pp. 1560–1569. doi: 10.1016/j.jvir.2020.06.017.

Hocquelet, A. *et al.* (2014) 'Evaluation of the efficacy of endovascular treatment of pelvic congestion syndrome', *Diagnostic and Interventional Imaging*, 95(3), pp. 301–306. doi: 10.1016/j.diii.2013.09.011.

Kim, A. S., Greyling, L. A. and Davis, L. S. (2017) 'Vulvar Varicosities: A Review', *Dermatologic Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 351–356. doi: 10.1097/DSS.0000000000001008.

Kim, H. S. *et al.* (2006) 'Embolotherapy for pelvic congestion syndrome: Long-term results', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 17(2), pp. 289–297. doi: 10.1097/01.RVI.0000194870.11980.F8.

Laborda, A. *et al.* (2013) 'Endovascular treatment of pelvic congestion syndrome: Visual analog scale (VAS) Long-term follow-up clinical

evaluation in 202 patients’, *CardioVascular and Interventional Radiology*, 36(4), pp. 1006–1014. doi: 10.1007/s00270-013-0586-2.

Liu, L., Wang, T. and Lei, B. (2021) ‘Uterine Artery Embolization Compared with High-intensity Focused Ultrasound Ablation for the Treatment of Symptomatic Uterine Myomas: A Systematic Review and Meta-analysis’, *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. Elsevier B.V., pp. 218–227. doi: 10.1016/j.jmig.2020.11.004.

Lopera, J. *et al.* (2013) ‘Role of Interventional Procedures in Obstetrics/Gynecology’, *Radiologic Clinics of North America*. Radiol Clin North Am, pp. 1049–1066. doi: 10.1016/j.rcl.2013.07.008.

Lopez, A. J. (2015) ‘Female Pelvic Vein Embolization: Indications, Techniques, and Outcomes’, *CardioVascular and Interventional Radiology*, 38(4), pp. 806–820. doi: 10.1007/s00270-015-1074-7.

Lyng, H. and Malinen, E. (2017) ‘Hypoxia in cervical cancer: from biology to imaging’, *Clinical and Translational Imaging*. Springer-Verlag Italia s.r.l., pp. 373–388. doi: 10.1007/s40336-017-0238-7.

Meissner, M. H. *et al.* (2021) ‘The Symptoms-Varices-Pathophysiology classification of pelvic venous disorders: A report of the American Vein & Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders’, *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 9(3), pp. 568–584. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.12.084.

Mourgues, J. *et al.* (2019) ‘Uterine myomas and lower urinary tract dysfunctions: A literature review’, *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. Elsevier Masson SAS, pp. 771–774. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.03.021.

Nasser, F. *et al.* (2014) ‘Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome’, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 125(1), pp. 65–68. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.008.

O’Brien, M. T. and Gillespie, D. L. (2015) ‘Diagnosis and treatment of the pelvic congestion syndrome’, *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. Elsevier Inc., pp. 96–106. doi: 10.1016/j.jvsv.2014.05.007.

Phillips, D. *et al.* (2014) ‘Pelvic congestion syndrome: Etiology of pain, diagnosis, and clinical management’, *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. Elsevier Inc., pp. 725–733. doi: 10.1016/j.jvir.2014.01.030.

- Rand, T. *et al.* (2020) 'CIRSE standards of practice on gynaecological and obstetric haemorrhage', *CVIR Endovascular*, 3(1). doi: 10.1186/s42155-020-00174-7.
- Ravina, J. H. *et al.* (1995) 'Arterial embolisation to treat uterine myomata', *The Lancet*, 346(8976), pp. 671–672. doi: 10.1016/S0140-6736(95)92282-2.
- Shveiky, D. *et al.* (2013) 'The effect of uterine fibroid embolization on lower urinary tract symptoms', *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, 24(8), pp. 1341–1345. doi: 10.1007/s00192-012-2013-7.
- Sulakvelidze, L. *et al.* (2020) 'Presentation patterns in women with pelvic venous disorders differ based on age of presentation', *Phlebology*, 36(2). doi: 10.1177/0268355520954688.
- TAYLOR, H. C. (1949) 'Vascular congestion and hyperemia; their effect on structure and function in the female reproductive system', *American journal of obstetrics and gynecology*, 57(2), pp. 211–230. doi: 10.1016/0002-9378(49)90422-6.
- Vilos, A. G. *et al.* (2014) 'Post-uterine artery embolization pain and clinical outcomes for symptomatic myomas using Gelfoam pledgets alone versus Embospheres plus Gelfoam pledgets: A comparative pilot study', *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(11), pp. 983–989. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30411-4.

SELECTED APPLICATIONS OF EMBOLIZATION IN GYNECOLOGY

Summary: Embolization is a procedure of closing the lumen of abnormal vessels. It is becoming more and more commonly used method of treating gynecological diseases. Scientific studies show high effectiveness of embolization procedures in the treatment of hemorrhages, varicose veins, myomas and pelvic congestion syndrome.

Keywords: Embolization, varicose veins, bleeding, myomas, pelvic congestion syndrome

GABRIELA JAWORSKA, DAWID BALICKI, WITOLD ZARDZEWAŁY,
RADOSŁAW BERNACKI, PIOTR BERNACKI, MARCELINA WACŁAWSKA,
ADRIANNA JANIK, MARZENA FURTAK-NICZYPORUK
UNIwersytet Medyczny w Lublinie

ZESPÓŁ ROZROSTU BAKTERYJNEGO JELITA CIENKIEGO – CECHY KLINICZNE, PROBLEMATYCZNE POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE ORAZ MOŻLIWE LECZENIE JAKO PROBLEM WSPÓŁCZESNYCH CZASÓW

Abstrakt: Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) jest spowodowany przez nadmierną kolonizację jelita cienkiego bakteriami, które zwykle występują wyłącznie w okrężnicy. Nadmierny rozwój bakterii w jelicie cienkim powoduje wiele niekorzystnych efektów. W SIBO obserwuje się zaburzenia trawienia, wchłaniania, a także motoryki jelitowej. Fermentacja węglowododów w świetle jelita cienkiego powoduje powstawanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, dwutlenku węgla, wodoru i metanu. Konsekwencją tych procesów są: uporczywa biegunka, wzdęcie, uczucie pełności oraz nadmierne gromadzenie i oddawanie gazów. Do obiektywnej oceny liczby bakterii można wykorzystać analizę aspiratu uzyskanego z bliższego odcinka jelita cienkiego, przyjmując wartość $\geq 10^3$ CFU/ml jako charakterystyczną dla SIBO (CFU - colony-forming unit – jednostka tworząca kolonie). Alternatywną metodą diagnozowania SIBO jest pomiar zawartości wodoru w wydychanym powietrzu (wodorowy test oddechowy). Leczenie, zwykle antybiotykami, ma na celu złagodzenie objawów poprzez wyeliminowanie bakterii w jelicie cienkim.

Słowa kluczowe: przerost, jelito cienkie, SIBO, leczenie, diagnostyka

WPROWADZENIE

SIBO jest zespołem objawów klinicznych ze strony przewodu pokarmowego spowodowanych obecnością nadmiernej liczby bakterii w jelicie cienkim [12] w przeciwieństwie do jelita grubego (stężenie bakterii w jelicie cienkim rzadko przekracza 1000 organizmów / ml). [29] W warunkach fizjologicznych jelito cienkie zawiera jedynie niewielką liczbę bakterii ($<10^3$ CFU/ml) w odróżnieniu do okrężnicy, w której liczba CFU może przekraczać 10^{12} /ml. Nadmiernej kolonizacji jelita cienkiego przez bakterie zapobiegają liczne mechanizmy obronne, wśród nich: kwaśny sok żołądkowy, żółć, trzustkowe enzymy proteolityczne, wydzielnicza IgA, a także prawidłowa perystaltyka jelit oraz naturalna bariera mechaniczna, jaką jest zastawka krętniczno-kątnicza. Zaburzenia tych mechanizmów mogą prowadzić do rozwoju SIBO. [12] Rzeczywiste występowanie przerostu bakterii w jelicie cienkim jest bardzo nieznane. Dodatkowo rozpoznanie choroby stanowi spore wyzwanie poprzez trudności diagnostyczne, a przez to problem w dobraniu odpowiedniego leczenia danego schorzenia. Większość przypadków dotyczy zaburzeń w postaci nieprawidłowej motoryki przewodu pokarmowego. [29] Badania zidentyfikowały wiele gatunków w SIBO. Najpopularniejsze rodzaje to *Streptococcus*, *Escherichia*, *Lactobacillus* i *Bacteroides*. [12] Obecność nadmiaru bakterii w jelicie cienkim nie zawsze koreluje z aktywnością choroby. Objawy kliniczne występują tylko wtedy, gdy obecne jest zapalenie wywołane przez inwazyjne szczepy bakterii. [15] Inwazyjne szczepy bakterii mogą wytwarzać enzymy lub endotoksyny, które uszkadzają warstwę komórek nabłonka. [17]

Specyfika i zakres objawów SIBO znacząco utrudniają oraz opóźniają rozpoznanie choroby. Dodatkowo dostępne środki diagnostyczne są nieprzejrzyste, stąd problematyczna identyfikacja schorzenia. Powyższe elementy przyczyniają się do błędnych diagnoz, bądź opóźnionych rozpoznań SIBO, a stąd późne leczenie choroby. Problemy diagnostyczne oraz możliwe leczenie schorzenia zostały przedstawione w dalszej części pracy.

PODŁOŻE CHOROBY ORAZ CECHY KLINICZNE

Etiologia zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego dotyczy zmian anatomicznych i czynnościowych w obrębie przewodu pokarmowego. Zmiany te mogą być odwracalne, jak i trwałe, jednakże nie można przyczyn SIBO ograniczyć tylko do przewodu pokarmowego. Zaliczmy do nich:

- 1) zaburzenia czynnościowe i motoryczne – zespół jelita drażliwego (IBS – irritable bowel syndrome), popromienne zapalenie jelita cienkiego, niedrożność rzekoma jelit,
- 2) nieprawidłowości anatomiczne – zwężenia jelita, zrosty pooperacyjne, nieswoiste choroby zapalne jelit, stan po omijającej operacji bariatrycznej, stan po usunięciu zastawki krętniczno-kątnicznej,
- 3) choroby metaboliczne i układowe – cukrzyca, twardzina układowa, przewlekłe zapalenie trzustki (PZT), mukowiscydoza, marskość wątroby, amyloidoza, choroba Parkinsona, niewydolność nerek,
- 4) leki – opioidy, leki hamujące wydzielanie żołądkowe,
- 5) niedobory odporności – niedobór IgA, zakażenie HIV,
- 6) inne czynniki – podeszły wiek, uchyłkowatość jelita cienkiego.

Szacuje się, że zaburzenia motoryki jelit (w tym IBS) oraz PZT są przyczyną około 90% SIBO. U chorego może występować >1 przyczyna; na przykład częstsze występowanie SIBO u osób starszych może wynikać z zaburzeń motoryki jelita cienkiego i ze zmniejszonego wydzielania kwasu solnego w żołądku. [1,12,13]

Obraz kliniczny pacjentów z SIBO jest niezwykle zmienny, w zależności od podstawowych zaburzeń oraz zarówno pacjentów, jak i cech mikrobioty. Zespół może przebiegać bezobjawowo lub prowadzić do niespecyficznych objawów żołądkowo-jelitowych podobnych do IBS. W najgorszych przypadkach może wywołać prawdziwy zespół złego wchłaniania. [20] Najczęstszym objawem zgłaszanym przez pacjentów jest wzdęcie brzucha. Uszkodzenia kosmków jelitowych i zaburzenia trawienia dwucukrów powoduje obniżenie pH treści jelitowej, stąd nadmierne gromadzenie gazów i wzdęcie. Dodatkowo obserwujemy przewlekłą biegunkę (wodnistą lub tłuszczową spowodowaną dekoniu-gacją soli kwasów żółciowych powodująca upośledzenie trawienia tłuszczów); ponadto ból brzucha, uczucie pełności w jamie brzusznej, zaparcie (w przypadku rozrostu bakterii produkujących metan), utratę masy ciała i niedożywienie, obrzęki (zespół jelitowej utraty białka), rumień guzowaty, osutka płamisto-grudkowa, objawy niedoboru witamin A i D (osteomalacja lub osteoporoza, tężyczka, zaburzenia troficzne naskórka, kurza ślepotą). [13] W ciężkich przypadkach (np. u osób po operacji lub chorujących na twardzinę układową) obserwuje się ponadto objawy związane z niedoborem witaminy B₁₂ (ataksja, neuropatia obwodowa, objawy niedokrwistości) spowodowanym kompety-cyjnym metabolizowaniem witaminy przez bakterie, hipoproteinemią (wskutek uszkodzenia nabłonka jelitowego i upośledzenia wchłaniania aminokwasów)

oraz zmianami zapalnymi w ścianie jelita cienkiego. Niedobory witamin występują w SIBO rzadko, zwykle u chorych z nieprawidłowościami anatomicznymi (w tym jatrogennymi), na przykład w zespole ślepej pętli (stężenie folianów może być natomiast zwiększone wskutek produkcji bakteryjnej). Żaden z wymienionych objawów nie jest jednak swoisty dla SIBO, co przyczynia się do opóźnienia rozpoznania choroby. Przykładem są chorzy na PZT, u których niezwykle trudno określić, czy przyczyną biegunki jest niewydolność zewnątrzwydzielnicza narządu czy współistnienie SIBO. Podobnie u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, zwłaszcza po resekcji zastawki krętniczo-kątniczej, ból brzucha, wzdęcie i biegunka mogą być spowodowane przez SIBO, a nie stan zapalny jelita. Dlatego też w każdym przypadku podejrzenia zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka jego wystąpienia oraz wcześniejsze próby leczenia chorób współistniejących charakteryzujących się podobnymi objawami. Ustalenie przyczyny ma ogromne znaczenie, ponieważ skuteczna terapia choroby podstawowej może zmniejszyć ryzyko nawrotu SIBO. [1,12]

W badaniu przedmiotowym u chorych z SIBO zwykle nie stwierdza się nieprawidłowości. Jedynie u części z nich występują powiększenie obwodu brzucha i wyczuwalne poszerzone pętle jelitowe, a w bardziej zaawansowanych przypadkach objawy hipoproteinemii. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych obserwuje się zwykle w zaawansowanej postaci SIBO. Do najczęstszych należą: niedokrwistość megaloblastyczna, niedobór witaminy B₁₂ i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, hipoalbuminemia. [1,12] W SIBO endoskopowy i histopatologiczny wygląd błony śluzowej jest zwykle bez zmian patologicznych. Nieswoiste zmiany endoskopowe mogą obejmować obrzęk błony śluzowej, utratę unaczynienia, plamisty rumień lub rzadko owrzodzenie. [11] Nieswoiste wyniki badań histopatologicznych mogą obejmować stępienie kosmków, zapalenie krypt, śródnaślenną limfocytosę i eozynofilię. [10]

To podkreśla, że SIBO to zespół o szerokim zakresie klinicznym, który może pojawić się w różnych kontekstach klinicznych, z różnymi implikacjami dla diagnozy i leczenia. SIBO może maskować lub pogarszać historię niektórych chorób (celiakia, choroba jelita drażliwego), może występować częściej w niektórych schorzeniach pozajelitowych (twardzina skóry, otyłość), a nawet może stanowić patogenetyczny związek z niektórymi chorobami, w których występuje mikroflora jelitowa. [9]

PROBLEMATYCZNA DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE

Podstawą w diagnostyce SIBO było badania mikrobiologiczne: ilościowe i jakościowe badanie bakteriologiczne treści pobranej z bliższego odcinka jelita czczego lub z dalszej części dwunastnicy podczas endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego.[13] Od ponad dwóch dekad stosowany jest cewnik 6F Liguory z wieloma bocznymi otworami na końcówce do pobierania aspiratu z jelita cienkiego. Zestaw cewnika i zestaw do aspiracji są najpierw przygotowywane przez założenie jałowych rękawiczek przed zabiegiem. Następnie wysterylizowany endoskop górny, przechowywany w sterylnym opakowaniu i przepłukany jałową wodą przed intubacją, jest wprowadzany do dwóch/trzecich części dwunastnicy przy minimalnym wdmuchiowaniu powietrza. Następnie personel zmienia zestaw sterylnych rękawiczek na inny, aby zapobiec kontaminacji podczas pobierania próbek. Lekarz następnie wprowadza cewnik przez kanał biopsyjny, używając krótkiej sondy, aby zapobiec zanieczyszczeniu zastawki biopsyjnej. Technik zwykle siedzi w celu zasysania i przepływu (wspomagane grawitacyjnie) i delikatnie zasysa płyn przez wielokrotne odsysanie za pomocą sterylnej strzykawki o pojemności 5 ml podłączonej do trójdrożnego kranu. Jeśli światło jelita jest suche, można delikatnie masować wątrobę, aby ułatwić przepływ żółci do dwunastnicy. Zwykle w ciągu około 2–5 minut [24]. Strzykawkę zamyka się jałową nasadką, a próbkę umieszcza się w worku z zagrożeniem biologicznym i natychmiast przesyła do laboratorium mikrobiologicznego w celu wykonania posiewów tlenowych i beztlenowych. Należy uważać, aby nie zasysać wydzieliny z jamy ustnej lub soków żołądkowych przed zamocowaniem sondy w dwunastnicy i wprowadzeniem cewnika. Aspiruje się 3–5 ml treści, a rozpoznanie potwierdza obecność $\geq 10^3$ CFU/ml aspiratu. Obserwuje się najczęściej bakterie z rodzajów *Escherichia*, *Shigella*, *Aeromonas*, *Pseudomonas*). [3,4,14]

Hodowla aspiratów jelitowych była przez długi czas złotym standardem w diagnostyce SIBO. Jednak wiele ograniczeń, w tym brak wystandaryzowanych technik aseptycznego pobierania próbek, jej czasochłonność, wysokie koszty i inwazyjność, uniemożliwia wykorzystanie tego testu w praktyce klinicznej. [20]



Rysunek 1. Opis procedury aspiracji do dwunastnicy oraz pobrania próbki. [20]

Alternatywną metodą diagnozowania SIBO jest pomiar zawartości wodoru w wydychanym powietrzu - wodorowy test oddechowy. Jako że ludzkie komórki nie są zdolne do wytwarzania wodoru i metanu, gazy wykryte w próbkach wydychanego powietrza muszą pochodzić z innego źródła. Mogą nim być obecne w jelitach drobnoustroje, które powodują fermentację węglowodanów, a produkty fermentacji są następnie wchłaniane do krwi i wydalane z wydychanym powietrzem. Testy oddechowe na wodór, a zwłaszcza glukozę, są obecnie najczęściej wykorzystywane do diagnozowania SIBO w warunkach klinicznych, ze względu na ich niski koszt, nieinwazyjność, wystarczającą dokładność i powtarzalność. Po spożyciu 75 g glukozy lub 10 g laktulozy rozpuszczonych w 1 szklance wody (250 ml) SIBO można rozpoznać, gdy w powietrzu wydechowym obserwuje się zwiększenie stężenia wodoru o ≥ 20 ppm w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 90 minut. W przypadku metanu stężenie 10 ppm w dowolnym punkcie czasowym testu wskazuje

na kolonizację metanogenami (drobnoustrojami wytwarzającymi metan). Ponieważ metanogeny nie są bakteriami (do których odnosi się nazwa SIBO), lecz należą do archeonów, eksperci ACG (American College of Gastroenterology) proponują w takich przypadkach używanie zamiast SIBO określenia „zespół rozrostu metanogenów w jelitach” (IMO). [1,12]

Znaczenie diagnostyczne ma dodatni wynik testu. Aby uniknąć wyników fałszywie ujemnych, trzeba poinformować pacjenta o przestrzeganiu podstawowych zaleceń. W 2017 roku konsensus północnoamerykański dotyczący testów oddechowych dostarczył aktualizacji wcześniej opublikowanych oświadczeń grup ekspertów z Niemiec i Włoch odpowiednio w 2005 i 2009 roku [5,16]. Konsensus zaleca, aby pacjenci unikali leczenia antybiotykami przez 4 tygodnie, a środków pobudzających i przeczyszczających przez co najmniej 1 tydzień przed wykonaniem testu oddechowego. Ponadto na dzień przed wykonaniem testu oddechowego zaleca się ścisłą, łagodną dietę, w tym unikanie pokarmów ulegających fermentacji (np. węglowodanów złożonych). Pacjenci powinni również pościć na 8–12 godzin przed testem, unikać palenia w dniu badania i minimalizować wysiłek fizyczny podczas testu oddechowego [25].

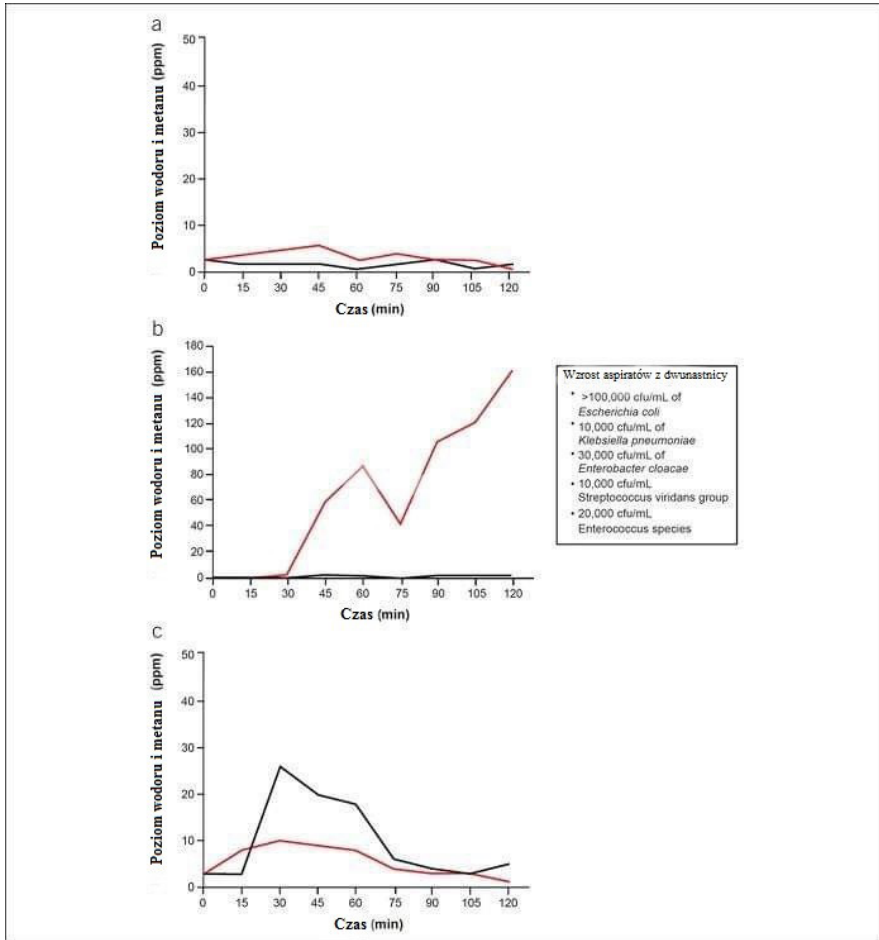
W testach oddechowych z użyciem laktulozy obserwuje się 2 szczyty pomiarowe: 1) początkowy, związany z rozrostem bakterii w jelicie cienkim – niezbędny do rozpoznania SIBO (musi wystąpić do 90 min od podania substratu), 2) wynikający z fermentacji bakteryjnej w okrężnicy (nie jest konieczny do ustalenia rozpoznania). [1,12] Chociaż testy oddechowe na laktulozę mają wyższą czułość niż glukoza, badania scyntygraficzne wykazały, że wzrost wodoru w wydychanym powietrzu zbiega się z pojawieniem się laktulozy w jelicie ślepym, co budzi obawy co do wyniku fałszywie dodatniego. W przeciwieństwie do tego test oddechowy glukozy (GBT – *glucose breath test*) ma dobrą specyficzność, ale niską czułość, gdyż wykrywa tylko proksymalne SIBO, ponieważ glukoza jest całkowicie wchłaniana w proksymalnym jelicie czczym. [8,25,26] Badanie przeprowadzone przez Lin i Massey wykazało, że szybki przepływ glukozy do jelita ślepego może spowodować fałszywie dodatni wynik testu oddechowego w ciągu 90 minut, prawdopodobnie z powodu fermentacji okrężnicy, opartej na GBT w połączeniu ze scyntyografią jądrową. Chociaż jest to możliwe, prawdopodobieństwo dotarcia glukozy do jelita ślepego jest niskie, ponieważ glukoza jest zwykle całkowicie wchłaniana w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Z drugiej strony laktuloza niezmiennie dociera do jelita ślepego, ponieważ jest niewchłanianym disacharydem. Prawdopodobnie scyntygrafia jest niedoskonałym testem lokalizacji jelita ślepego. Pętle jelita cienkiego lub uchylki pokrywające okolice kątnicy mogą być błędnie zgłaszane jako

znacznik wypełniający ten obszar. Ponadto główka posiłku mogła dotrzeć do jelita ślepego, ale większość posiłku mogła pozostać w jelicie cienkim ulegając fermentacji z SIBO, a oba źródła fermentacji mogą powodować wzrost wodoru lub metanu w wydychanym powietrzu. W związku z tym, aby rozstrzygnąć ten dylemat, potrzebne są lepsze podłoża, lepsze metody lokalizacji i dalsza walidacja. [19,27]

Hodowla drobnoustrojów i testy oddechowe stosowane do diagnozowania SIBO nie zawsze dają podobne wyniki. W jednym badaniu hodowla aspiratu dwunastnicy (tj. $\geq 10^3$ CFU / ml) i GBT (tj. wzrost w stosunku do wartości wyjściowej zarówno wodoru, jak i metanu - wodoru ≥ 20 ppm lub metanu ≥ 10 ppm) uzgodniono rozpoznanie SIBO u 65,5% ze 139 pacjentów z objawami ze strony przewodu pokarmowego (tj. dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia i biegunka) uznanych za związane z SIBO. Inne badanie wykazało, że chociaż 39% z 18 pacjentów było pozytywnych pod kątem SIBO z GBT, wyniki te słabo korelowały z wynikami posiewu jelita czczego, co sugeruje, że wymagana jest dalsza walidacja. Dlatego jedna metoda testowa może nie zdiagnozować ostatecznie SIBO, a dodatkowe testy mogą okazać się niezbędne. [3,7]

Czułość testów oddechowych jest umiarkowana i wynosi 31–68% dla laktulozy i 20–93% dla glukozy, a ich swoistość odpowiednio 44–100% i 30–86%. Test oddechowy z laktulozą charakteryzuje się dużym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich, co najczęściej wynika z przyspieszonego pasażu i fermentacji w jelicie grubym. Test oddechowy z użyciem glukozy, ze względu na jej wchłanianie w bliższej części dwunastnicy, cechuje z kolei mała czułość w wykrywaniu rozrostu bakteryjnego w dalszym odcinku jelita cienkiego. U osób z cukrzycą i podejrzeniem SIBO sugeruje się zastosowanie jako substratu laktulozy lub fruktozy, ponieważ obciążenie 75 g glukozy może wywołać istotną hiperglikemię oraz zaburzenia motoryki jelit, które wpływają na wynik testu. [1,12]

Na rysunku 2 przedstawiono (a) ujemny wynik testu oddechowego, (b) dodatni test oddechowy z wodorem wykazujący wzrost stężenia wodoru o >20 ppm w stosunku do linii bazowej oraz (c) dodatni test oddechowy pokazujący wzrost stężenia metanu o >10 ppm w stosunku do wartości wyjściowej. Czerwone linie pokazują stężenie wodoru, a czarne linie pokazują stężenie metanu. Aspiraty z dwunastnicy i wyniki hodowli przedstawiono we wstawce tekstowej (b). [28]



Rysunek 2. Przykładowy wynik testu oddechowego. [28]

W celu określenia przydatności diagnostycznej testów oddechowych przeprowadzono badanie na grupie 1230 pacjentów (kobiety stanowiły 878 pacjentów), których poddano 2236 testom oddechowym. Częstość występowania SIBO wynosiła 33% (294/883), nietolerancja fruktozy 34% (262/763), a nietolerancja laktozy 44% (260/590). Nadwrażliwość stwierdzono odpowiednio u 16% i 9% podczas testów oddechowych z fruktozą i laktozą. Choć gaz (89%), bóle brzucha (82%) i wzdęcia (82%) były wysoce rozpowszechnione, objawy przedtestowe lub ich nasilenie nie stanowiły podstawy do wystąpienia nieprawidłowego testu oddechowego, ale objawy podczas testu oddechowego ułatwiły rozpoznanie SIBO oraz nietolerancję laktozy i fruktozy. To wysnuwa wnioski, że około 45% pacjentów z niewyjaśnionym

gazem i wzdęciami miało nietolerancję SIBO, fruktozy lub laktozy; kolejne 9-16% miało nadwrażliwość trzewną. Objawy przed testem były słabymi predyktorami, ale objawy podczas testów oddechowych były przydatne. Testy oddechowe są bezpieczne, zapewniają znaczną wydajność diagnostyczną i mogą być przydatne w rutynowej praktyce gastroenterologicznej. [21] Poza tym w diagnozowaniu zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego można wspomagać się badaniami dodatkowymi. W badaniach laboratoryjnych nieprawidłowości stwierdza się zwykle w zaawansowanej postaci choroby: niedokrwistość makrocytowa, niedobór witaminy B₁₂, hypoalbuminemia. Badania obrazowe: RTG przewodu pokarmowego, czyli badanie z zastosowaniem środka cieniującego i oceną pasażu może ujawnić upośledzenie pasażu lub wadę anatomiczną (np. uchyłek, zdwojenie, „ślepa pętla”, zwężenie jelita). Oraz endoskopia: u większości chorych wyniki badań endoskopowego i histologicznego wycinków z jelita cienkiego są prawidłowe. [1,12]

LECZENIE

W 2020 roku eksperci American College of Gastroenterology (ACG) opublikowali wytyczne dotyczące leczenia SIBO, którego celem leczenia jest zmniejszenie liczby bakterii w jelicie cienkim, co powoduje ustąpienie objawów. Leczenie należy rozpocząć od leczenia choroby podstawowej lub usunięcia czynników sprzyjających rozrostowi bakteryjnemu: np. korekta chirurgiczna nieprawidłowości anatomicznych, przeanalizowanie wskazań do stosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku lub leków hamujących perystaltykę jelit (np. opioidów). ACG sugeruje stosowanie antybiotyków u objawowych chorych z SIBO, aby usunąć rozrost bakterii i spowodować ustąpienie objawów. Leczenie przeciwbakteryjne ma podstawowe znaczenie. Zaleca się stosowanie leków aktywnych wobec Gram-ujemnych bakterii tlenowych i beztlenowych przez 7–10 dni, a rifaksyminę, która może być lekiem pierwszego wyboru, przez 14 dni (400 mg 3–4 × dz. *p.o.*- *doustnie*). Leki alternatywne (*p.o.*): kotrimoksazol 800/160 mg 2 × dz., cyprofloksacyna 500 mg 2 × dz., norfloksacyna 400 mg 2 × dz., metronidazol 250 mg 3 × dz., amoksycylina z kwasem klawulanowym 875/125 mg 2 × dz., doksycyklina 100 mg 1 × dz., tetracyklina 250 mg 4 × dz. Zespół rozrostu bakterii produkujących głównie metan zaleca się stosowanie przez 14 dni neomycyny 500 mg 2 × dz. z rifaksyminą 400 mg 3 × dz. [1,12,13] U chorych z SIBO antybiotyki mają na celu nie tyle całkowitą eradykację, ile zmniejszenie populacji drobnoustrojów w jelicie cienkim i ustąpienie zgłaszanych

objawów. Niestety nie ma dużych badań z randomizacją oceniających skuteczność stosowania poszczególnych antybiotyków w SIBO, antybiotykoterapia ma więc zwykle charakter empiryczny. U chorych z SIBO najczęściej oceniano skuteczność: amoksycyliny z kwasem klawulanowym, cyprofloksacyny, doksy-cykliny, metronidazolu, neomycyny, norfloksacyny, rifaksyminy, tetracykliny oraz kotrimoksazolu. W jednej z metaanaliz, obejmującej łącznie 1331 osób z SIBO, stosowanie rifaksyminy w dawce 600–1600 mg/d przez 5–28 dni okazało się skuteczne u 70,8% badanych, a skutki uboczne stwierdzono zaledwie u 4,6%. W badaniach oceniających skuteczność cyprofloksacyny podawanej przez 5–10 dni w dawce 500 mg 2 × dz. ustąpienie SIBO obserwowano u 43–100% pacjentów. Dużym odsetkiem wyleczeń (95%) charakteryzowało się również stosowanie kotrimoksazolu (160 mg/800 mg 2 × dz.) w połączeniu z metronidazolem (250 mg 3 × dz.). Nieco mniej skuteczne było leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym (875 mg 2 × dz.) lub norfloksacyną (400 mg 2 × dz.) przez 7 dni. W leczeniu IMO natomiast skuteczne okazało się stosowanie przez 10–14 dni neomycyny (500 mg 2 × dz.) z rifaksyminą (400 mg 3 × dz.). [6]

U chorych z częściową poprawą lub wczesnym nawrotem (do 3 miesięcy) stosuje się leczenie empiryczne innym antybiotykiem (można powtarzać leczenie rifaksyminą). W przypadku nawrotu objawów ≥ 3 miesięcy od leczenia antybiotykiem należy powtórzyć test oddechowy w celu potwierdzenia zespołu rozrostu bakteryjnego. Jeśli nie ma poprawy po 2-krotnym leczeniu antybiotykami trzeba rozważyć zweryfikowanie rozpoznania. [13] Ponieważ często obserwuje się nawrót SIBO po kuracji antybiotykowej, powszechną praktyką jest ponowne leczenie antybiotykiem z innej grupy. Analiza 80 pacjentów z SIBO po skutecznej antybiotykoterapii wykazała, że po 3 miesiącach nawrót objawów wystąpił u 12,6% osób, po 6 miesiącach u 27,5%, a po 9 miesiącach aż u 43,7%. Nawroty SIBO są częstsze u osób starszych, po appendektomii oraz przewlekle stosujących IPP. [18] U osób z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem testu oddechowego ponowne wykonanie testu po leczeniu może wykazać związek między ustąpieniem objawów a normalizacją wodoru lub metanu. Ważna jest profilaktyka SIBO, by uniknąć konieczności powtarzania antybiotykoterapii, a zasadniczą metodą profilaktyki jest leczenie choroby podstawowej będącej przyczyną SIBO. [1,12]

Kolejny element stanowi leczenie żywieniowe. Główną modyfikacją dietetyczną w SIBO jest ograniczenie spożycia składników podlegających fermentacji i pokarmów o małej zawartości błonnika, polialkoholi i fermentujących słodzików, takich jak sukraloza. Ponadto należy unikać prebiotyków

(np. inuliny). Wykazano korzystne efekty po zastosowaniu diety o małej zawartości fermentujących oligo-, di- i monosacharydów oraz polioli (FOD-MAP; przy czym dietę tą należy stosować krótko około 4–6 tygodni). [1,12]

Choć stosowanie probiotyków w leczeniu SIBO może się wydawać nie-logiczne, badania doświadczalne na szczurach sugerują, że probiotyki mogą działać prokinetycznie. W metaanalizie oceniającej stosowanie probiotyków w SIBO wykazano zmniejszenie wytwarzania wodoru. Badania włączone do metaanalizy obejmowały jednak małe grupy chorych, stosowano w nich różne preparaty probiotyków oraz oceniano różne punkty końcowe. W niedawno opublikowanym badaniu z randomizacją wykazano, że probiotyki mogą powodować SIBO i kwasicę mleczanową, prowadzić do występowania takich objawów, jak nadmierne oddawanie gazów i wzdęcia, a wycofanie probiotyku i zastosowanie antybiotyku powodowało ustąpienie tych dolegliwości. Eksperti ACG uznali zatem, że nie ma danych uzasadniających zalecanie probiotyków w leczeniu SIBO. [23,31] Z kolei dane na temat skuteczności przeszczepienia mikrobioty jelitowej u chorych z SIBO są skąpe i mają charakter kazuistyczny. Obecnie nie zaleca się tego typu terapii w SIBO. Dodatkowo w ostatnim czasie pojawiły się ostrzeżenia o możliwości przeniesienia wielolekoopornych drobnoustrojów chorobotwórczych w wyniku przeszczepienia mikrobioty. Nie ma zatem podstaw do przeszczepienia mikrobioty jelitowej w leczeniu SIBO [12] oraz nie zaleca się stosowania probiotyków. [1,13]

Dodatkowo zaleca się uzupełnienie niedoborów witaminowych, jeśli takowe zostaną stwierdzone. Dotyczy to zazwyczaj niedoborów witamin A, D, E i B₁₂. Oraz leczenie wspomagające jakim jest podanie cholestyraminy, która zmniejsza nasilenie biegunki lub leki prokinetyczne w razie zaparcia. [1,13]

Do chwili obecnej żaden lek nie uzyskał zezwolenia regulacyjnego w Stanach Zjednoczonych ani w Europie specjalnie do leczenia SIBO. Jednak powyższe metody leczenia zostały przebadane u pacjentów z SIBO. [28]

PODSUMOWANIE

SIBO powoduje niespecyficzne objawy ze strony przewodu pokarmowego i jest związane z innymi schorzeniami przewodu pokarmowego i poza nim. Ze względu na szeroki zakres objawów występujących u tych pacjentów, same objawy nie mogą być wykorzystane do ustalenia rozpoznania SIBO. W związku z tym wymagane są testy diagnostyczne. Chociaż istnieją niespójności, hodowla bakteryjna aspiratów jelita cienkiego jest ogólnie akceptowana jako najlepsza metoda diagnostyczna w diagnostyce SIBO, ale kluczowe są

aseptyczne środki ostrożności i właściwa technika. Chociaż obecnie brakuje idealnego testu oddechowego dla SIBO, dokument konsensusu północnoamerykańskiego z 2017 r. zawiera wskazówki kliniczne dotyczące wyboru substratu, metodologii testowania i interpretacji wyników, co wymaga dalszego dopracowania w miarę pojawiania się nowych dowodów. Test oddechowy jest uważany za bezpieczne i nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne dla SIBO, chociaż nadal istnieją luki w wiedzy na temat optymalnych metod wykonywania i interpretacji testu oddechowego.

Testowanie i leczenie SIBO może przynieść pacjentom znaczącą klinicznie ulgę. Jednak te testy i zabiegi muszą być stosowane z ostrożnością, aby zapobiec nadmiernemu testowaniu, nadmiernemu leczeniu, marnowaniu zasobów lub wywoływaniu strachu przed niektórymi produktami spożywczymi. [22]

Terapie, które okazały się skuteczne i dobrze tolerowane u pacjentów z SIBO, obejmują niesystemowy antybiotyk rifaksyminę i antybiotyki ogólnoustrojowe. Jednak biorąc pod uwagę różnice między badanymi populacjami, testami diagnostycznymi i interpretacją, a także dawkowaniem i czasem trwania antybiotykoterapii, uzasadnione jest przeprowadzenie dużych, dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych z odpowiednim doborem pacjentów oraz dobrze zdefiniowanymi objawami i obiektywnymi kryteriami, które pomogą w skutecznym leczeniu SIBO. [25,28]

BIBLIOGRAFIA

Andrzej Szczeklik – „Interna Szczeklika” [dostęp 16.03.2021]

Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourié B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Rambaud JC. - *Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome*. Am J Gastroenterol. 1999 May;94(5):1327-31 [dostęp 16.03.2021]

Erdogan A, Rao SS, Gulley D, et al. - *Small intestinal bacterial overgrowth: Duodenal aspiration vs glucose breath test*. Neurogastroenterol Motil 2015;27:481–9. [dostęp 17.03.2021]

Erdogan A, Rao SS. - *Small intestinal fungal overgrowth*. Curr Gastroenterol Rep 2015;17:16. [dostęp 17.03.2021]

Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. - *Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: The Rome Consensus Conference*. Aliment Pharmacol Ther 2009;29(Suppl 1):1–49. [dostęp 17.03.2021]

Gatta L., Scarpignato C.: - *Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth*. Aliment. Pharmacol. Ther., 2017; 45: 604–616 [dostęp 19.03.2021]

Ghoshal UC, Srivastava D, Ghoshal U, et al. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:753–60. [dostęp 19.03.2021]

Ghoshal UC. - *How to interpret hydrogen breath tests*. J Neurogastroenterol Motil 2011;17:312–7. [dostęp 17.03.2021]

Giuseppe Losurdo, Fulvio Salvatore D'Abramo, Giuseppe Indelicati, Chiara Lillo, Enzo Ierardi, and Alfredo Di Leo - *The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders* 2020, 21(10): 3531. [dostęp 16.03.2021]

Greenson JK. - *The biopsy pathology of non-coeliac enteropathy*. Histopathology. 2015 Jan;66(1):29-36. [dostęp 16.03.2021]

HoogCM, LindbergG, Sjoqvist U. - *Findings in patients with chronic intestinal dysmotility investigated by capsule endoscopy*. BMC Gastroenterol. 2007 Jul 18;7:29 [dostęp 16.03.2021]

<https://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/245460,postepowanie-w-zespole-rozrostu-bakteryjnego-jelita-cienkiego> [dostęp 16.03.2021]

<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.12>. [dostęp 16.03.2021]

Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, et al. - *Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth*. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:1103–11. [dostęp 17.03.2021]

Jones RM, Neish AS. Recognition of bacterial pathogens and mucosal immunity. Cell Microbiol. 2011 May;13(5):670-6. [dostęp 16.03.2021]

Keller J, Franke A, Storr M, et al. - *Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics: Recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases*. Z Gastroenterol 2005;43:1071–90. German. [dostęp 17.03.2021]

Kirsch M. - *Bacterial overgrowth*. Am J Gastroenterol. 1990 Mar;85(3):231-7. [dostęp 16.03.2021]

Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E. i wsp.: - *Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy*. Am. J. Gastroenterol., 2008; 103: 2031–2035 [dostęp 19.03.2021]

Lin EC, Massey BT. - *Scintigraphy demonstrates high rate of false-positive results from glucose breath tests for small bowel bacterial overgrowth*. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:203–8. [dostęp 19.03.2021]

M Gabrielli, G D'Angelo, T Di Rienzo, E Scarpellini, V Ojetti - *Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice* 2013, 17 Suppl 2:30-5 [dostęp 16.03.2021]

Mercedes Amieva-Balmori, Enrique Coss-Adame, Nikilesh S Rao, Brisa M Dávalos-Pantoja, Satish S C Rao - *Diagnostic Utility of Carbohydrate Breath Tests for SIBO, Fructose, and Lactose Intolerance* 2020, 65(5):1405-1413 doi: 10.1007/s10620-019-05889-9. [dostęp 17.03.2021]

Michael Ruscio – *Is SIBO a real condition?* 2019 Sep;25(5):30-38. PMID: 31550680 [dostęp 19.03.2021]

Rao S.S.C., Rehman A., Yu S., Andino N.M.: Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. Clin. Transl. Gastroenterol., 2018; 9: 162; doi: 10.1038/s41 424-018-0030-7 [dostęp 19.03.2021]

Rao SSC, Tan G, Abdulla H, et al. - *Does colectomy predispose to small intestinal bacterial (SIBO) and fungal overgrowth (SIFO)?* Clin Transl Gastroenterol 2018;9:146. [dostęp 17.03.2021]

Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. - *Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American Consensus*. Am J Gastroenterol 2017;112:775–84. [dostęp 17.03.2021]

Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. - *Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: An evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation*. Am J Gastroenterol 2002;97:1113–26. [dostęp 17.03.2021]

Saad RJ, Chey WD. - *Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: Maximizing test accuracy*. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1964–72, quiz e1119–1920. [dostęp 19.03.2021]

Satish S C Rao , Jigar Bhagatwala - *Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management* 2019, 10(10):e00078 [dostęp 16.03.2021]

Sufian J. Sorathia , John M. Rivas - *Small Intestinal Bacterial Overgrowth* 2020, PMID: 31536241 [dostęp 16.03.2021]

Will Takakura and Mark Pimentel - *Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update* 2020, 11: 664 [dostęp 16.03.2021]

Zhong C., Qu C., Wang B. i wsp.: - *Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis and systematic review of current evidence*. J. Clin. Gastroenterol., 2017; 51: 300–311 [dostęp 19.03.2021]

SMALL INTESTINE BACTERIAL OVERGROWTH – CLINICAL FEATURES, PROBLEMATIC DIAGNOSTIC PROCEDURES AND POSSIBLE TREATMENT AS A PROBLEM OF MODERN TIME

Abstract: Small intestine bacterial overgrowth (SIBO) is caused by over-colonization of the small intestine with bacteria that are usually found only in the colon. Excessive bacterial growth in the small intestine causes many negative effects. In SIBO digestive and absorption disorders as well as intestinal motility disorders are observed. Fermentation of carbohydrates in the lumen of the small intestine produces short-chain fatty acids, carbon dioxide, hydrogen and methane. The consequences of these processes are: persistent diarrhea, flatulence, a feeling of fullness, excessive accumulation and release of gases. The analysis of aspirate obtained from the proximal part of the small intestine, assuming the value of $\geq 10^3$ CFU / ml as characteristic for SIBO, can be used to objectively assess the number of bacteria (CFU - colony-forming unit). An alternative method of diagnosing SIBO is to measure the hydrogen content of the exhaled air (hydrogen breath test). Treatment, usually with antibiotics, aims to relieve symptoms by eliminating bacteria in the small intestine.

Key words: overgrowth, small intestine, SIBO, treatment, diagnostics

NOWE METODY LECZENIA I PROFILAKTYKI RAKA PŁUCA NADZIEJĄ DLA CHORYCH

Rocznie nowotwory złośliwe doprowadzają do śmierci około 8 milionów ludzi na świecie, natomiast w Polsce odpowiadają za około 110 tysięcy zgonów [1]. Najczęstszą przyczyną śmierci z powodu nowotworów złośliwych w Polsce, zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn jest rak płuca, rocznie stwierdzany u około 23 tysięcy osób. W Polsce, wśród chorych onkologicznych, to właśnie u chorych na raka płuca odnotowuje się najniższy wskaźnik pięcioletniego przeżycia, który wynosi zaledwie 14,4%. Natomiast, najwyższy wskaźnik obserwuje się w Japonii, Izraelu oraz Korei Południowej [2].

W XIX wieku rak płuca stanowił przyczynę jedynie 1% zgonów z powodu nowotworów złośliwych [3]. Jedną z głównych przyczyn wzrostu zachorowalności na raka płuca było upowszechnienie się nałogu palenia tytoniu. Obecnie uznaje się, że w Polsce palenie odpowiada za nawet 93% przypadków raka płuca u mężczyzn oraz 77% u kobiet [4]. W dymie tytoniowym znajduje się kilka tysięcy szkodliwych substancji, z tego niespełna siedemdziesięciu udowodniono bezpośrednie działanie rakotwórcze. Ryzyko wystąpienia choroby jest większe u osób, które zaczęły palić w młodym wieku. Jest ono także zależne od długości trwania nałogu i liczby wypalanych papierosów. Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby zmniejsza się znacząco po zaprzestaniu palenia papierosów, jednak dopiero po około 15 latach zbliża się do poziomu charakterystycznego dla osób nigdy niepalących [5]. Warto także wspomnieć o wpływie biernego palenia na rozwój raka płuca. Ryzyko zachorowania na raka płuca u biernych palaczy jest zwiększone o około 20% w stosunku do osób bez narażenia. Innym czynnikiem, który istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia

nowotworu płuca jest narażenie na szkodliwe substancje, m.in. radon, azbest, kadm, ołów [6].

Nowym problemem, który pojawił się w ostatnim czasie jest używanie e-papierosów. Jak wynika z najnowszych badań, znaleziono dowody na to, że składniki chemiczne zawarte w aerozolu e-papierosów (w szczególności formaldehyd oraz akroleina) są zdolne do reagowania z DNA, a w niektórych przypadkach do wywoływania mutacji, a co za tym idzie może to prowadzić do rozwoju raka płuca. Potrzebna jest dalsza, długofalowa obserwacja, aby określić skalę szkód wywołanych przez e-papierosy. Dotychczasowe badania wskazują, że e-papierosy są bezpieczniejszą alternatywą niż tradycyjne papierosy, jednak ich realny wpływ na rozwój raka płuca będzie znany dopiero za kilka, a nawet kilkanaście lat [7].

Zgodnie z danymi ujętymi w *Mapie potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski* szacuje się, że w następnych latach rak płuca wciąż będzie dominującym nowotworem pod względem liczby zachorowań, a zapadalność zwiększy się o około 10 tysięcy (do około 32,5 tysiąca chorych rocznie). Najwięcej zachorowań wystąpi w województwie mazowieckim (4548), natomiast największy wzrost liczby nowych przypadków zostanie odnotowany w województwach podkarpackim (23%) oraz małopolskim (21%).

Celem pracy jest ukazanie nowych programów profilaktycznych i metod leczenia chorych na raka płuca.

WCZESNE WYKRYWANIE RAKA PŁUCA

W związku ze stale rosnącą liczbą nowo rozpoznawanych przypadków raka płuca na świecie rozpoczęto badania profilaktyczne, mające na celu wykrycie nowotworu w fazie bezobjawowej. *National Lung Screening Trial* (NLST), badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, dostarczyło pierwszych naukowych dowodów na to, że zastosowanie NDTK (niskodawkowej tomografii komputerowej) w profilaktyce wtórnej może zmniejszyć ryzyko śmiertelności z powodu raka płuca u osób palących z wywiadem 30 paczkolet oraz u byłych palaczy, którzy rzucili palenie w ciągu ostatnich 15 lat. Zastosowanie NDTK przyczyniło się do redukcji śmiertelności z powodu raka płuca aż o 16%. Podobne wyniki osiągnięto w badaniu NELSON (*Netherlands– Leuven Longkanker Screenings Onderzoek*) przeprowadzonym w Belgii i Holandii, w którym przeprowadzono badania w kierunku raka płuca u palaczy za pomocą NDTK [8].

Od roku 2020 w Polsce wprowadzono Ogólnopolski Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca (WWRP), który ma na celu zwiększenie świadomości Polaków na temat profilaktyki, dostępności poradnictwa antynikotynowego oraz zwiększenie dostępności do NDTK u osób z grup ryzyka zachorowania na raka płuca. Oczekuje się, że Program doprowadzi do poprawy wykrywalności raka płuca we wczesnych stadiach, a co za tym idzie do zwiększenia skuteczności leczenia oraz zmniejszenia umieralności. Szacuje się, że Programem zostanie objętych około 26,5 tysiąca mieszkańców Polski. Osoba, która zgłosi się do programu, będzie przez trzy lata objęta diagnostyką i wsparciem w zakresie edukacji i pomocy w rzucaniu palenia. W tym czasie trzykrotnie będzie miała wykonaną niskodawkową tomografię komputerową.

Rak płuca jest najczęściej wykrywany w późnym, zaawansowanym stadium, co wiąże się z występowaniem mało specyficznych objawów. Do najczęstszych objawów zalicza się kaszel lub zmianę charakteru bądź nasilenia kaszlu (występuje u nawet 90% pacjentów), duszność, krwioplucie, utrata masy ciała, chrypka, ból w klatce piersiowej, nawracające zapalenia płuc. Bywa, że pierwszym objawem jest powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, złamania patologiczne, bóle głowy, czy napady padaczkowe jako efekt obecności procesu przerzutowego [9]. W diagnostyce raka płuca największe znaczenie mają następujące badania: wywiad lekarski oraz badanie przedmiotowe, RTG i tomografia komputerowa klatki piersiowej, bronchoskopia, badania histopatologiczne oraz genetyczne.

Wywiad oraz badanie fizykalne pacjenta mają kluczowe znaczenie w prawidłowym pokierowaniu diagnostyki. RTG klatki piersiowej jest podstawowym badaniem wykonywanym u chorych z podejrzeniem raka płuca przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Badanie to powinno być zrobione choremu, u którego stwierdza się objawy charakterystyczne dla raka płuca, np. kaszel, ale także u wieloletnich palaczy raz na dwa lata. Chociaż jest to bardzo dobre narzędzie do dostarczania wstępnych informacji o chorobie, jest niewystarczające do określenia stopnia zaawansowania raka płuca. Tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej jest podstawą obrazowania raka płuca, na podstawie którego podejmuje się decyzję o dalszym postępowaniu [10]. Bronchoskopia jest podstawowym badaniem, które wykorzystujemy w diagnostyce zaawansowanego raka płuca. Po wprowadzeniu bronchoskopu do dróg oddechowych jest możliwość wykonania biopsji błony śluzowej oskrzela czy pobranie bronchoaspiratu. EBUS (*endobronchialultrasound*) czyli ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa pozwala na wybranie miejsca biopsji cienkoigłowej przez ścianę oskrzela za pomocą sondy USG wprowadzanej przez fiberoskop. Biopsja

węzłów chłonnych śródpiersia możliwa jest także dzięki cienkoigłowej biopsji przezprzełykowej prowadzonej pod kontrolą USG (*endobronchialultrasound*) [11].

Po wykonaniu badań diagnostycznych i uzyskaniu materiału do badania histopatologicznego możliwe jest określenie typu nowotworu oraz określenie nieprawidłowości genetycznych, co umożliwi zastosowanie nowoczesnego leczenia.

Wyróżnia się dwa typy raka płuca: rak drobnokomórkowy (ok. 15% przypadków) oraz niedrobnokomórkowy (NDRP, 85% przypadków). Histopatologicznie NDRP dzielimy na raka płaskonabłonkowego (ok. 35%), gruczołowego (ok. 45%) oraz wielkokomórkowego (2%). W niektórych przypadkach nie udaje się rozpoznać typu NDRP (*not otherwise specified, NOS*) [12].

Rak drobnokomórkowy (DRP) rozpoznawany jest najczęściej w postaci rozległej (*extensivestage, ES*). Postać ograniczona (*limitedstage, LS*) rozpoznawana jest jedynie w 30% przypadków DRP. Leczenie DRP w stadium rozsiewu polega przede wszystkim na zastosowaniu chemioterapii, a ostatnio również chemioimmunoterapii. Mediana przeżycia całkowitego (*median overall survival, mOS*) u chorych na przerzutowego DRP otrzymujących standardową chemioterapię pozostaje w zakresie 9–11 miesięcy i uległa wydłużeniu o 2 miesiące dzięki zastosowaniu chemioimmunoterapii. Obecnie istnieje ogromna nadzieja na przełom w terapii DRP, który przyniosą obiecujące nowe strategie terapeutyczne i innowacyjne badania kliniczne [13]. Najnowsze dane pokazują, że inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych mogą wykazywać aktywność u chorych na DRP nie tylko w skojarzeniu z chemioterapią. Najobszerniejsze z dotychczas zaprezentowanych wyników wykazały skuteczność niwolumabu w monoterapii u chorych po wyczerpaniu wszystkich możliwości leczenia (w 3. i kolejnych liniach terapii) [14].

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Zabieg operacyjny jest standardem postępowania u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania. Obecnie u około 20-25% chorych możliwe jest zastosowanie zabiegu radykalnego w postaci zabiegu operacyjnego lub chemioradioterapii. Optymalnym zakresem operacji w NDRP jest resekcja anatomiczna płata płuca (lobektomia) [15].

U pozostałych chorych stosuje się różne metody leczenia systemowego. W terapii miejscowo zaawansowanego lub zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest do dyspozycji wiele możliwości: chemioterapia, terapie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapia, a także skojarzenie wymienionych metod.

Pomimo ogromnych postępów i zastosowania nowoczesnych metod leczenia, takich jak terapie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapia, chemioterapia cytotoksyczna wciąż pozostaje zasadniczym elementem leczenia NDRP. Do chemioterapeutyków stosowanych w raku płuca zalicza się związki platyny, pemetreksed, winorelbinę, gemcytabinę, docetaksel i paklitaksel. Chemioterapia znacznie poprawiła przeżycie pacjentów z rakiem płuca. Istnieje jednak kilka ograniczeń konwencjonalnej chemioterapii: wysoki odsetek działań niepożądanych oraz względnie krótki czas przeżycia w porównaniu z terapią ukierunkowaną molekularnie lub immunoterapią. [16].

TERAPIE UKIERUNKOWANE MOLEKULARNIE

Stopniowe poszerzanie wiedzy i lepsze zrozumienie molekularnych mechanizmów powstawania nowotworów doprowadziło do opracowania nowego ukierunkowanego podejścia do leczenia nowotworów złośliwych. Ze względu na różne mechanizmy działania, terapie ukierunkowane molekularnie mogą być stosowane jako uzupełnienie chemioterapii lub jako alternatywna metoda standardowego leczenia.

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w celu kwalifikacji do leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii należy przeprowadzić badania czynników predykcyjnych.

1. **Mutacje genu *EGFR*.** *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*, receptor czynnika wzrostu naskórka) jest receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej występującym na powierzchni komórek naskórka i nabłonka, który po aktywacji może aktywować szlaki związane ze wzrostem i proliferacją komórek. W przypadku nowotworów mutacje *EGFR* powodują niekontrolowany podział komórek poprzez ich ciągłą aktywację. Mutacje genu *EGFR* występują u 10–15% chorych na gruczolakoraka rasy kaukaskiej oraz u około 35% chorych rasy azjatyckiej, a także częściej u osób, które nigdy nie paliły oraz u kobiet. Około 90% tych mutacji to delecje w eksonie 19 i mutacja punktowa L858R w eksonie 21. Odsetek odpowiedzi na terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej (IKT)

EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, dakomitynib, ozymertynib) u chorych z mutacjami genu *EGFR* wynosi ponad 70%. Pojawienie się substytucji T790M w eksonie 20 genu *EGFR* jest najczęstszą przyczyną oporności na IKT EGFR pierwszej i drugiej generacji (50-60% przypadków). U takich chorych skutecznymi okazały się ozymertynib, o ile nie został on zastosowany w 1. linii leczenia [17].

2. **Rearanżacja *ALK*.** Kinaza chłoniaka anaplastycznego (*anaplastic lymphoma kinase*) jest receptorową kinazą tyrozynową kodowaną przez gen *ALK* zlokalizowany na chromosomie 2. *ALK*, podobnie jak kinaza EGFR, reguluje kilka różnych szlaków zaangażowanych w proliferację i przeżycie komórek, takich jak PI3K-AKT-mTOR oraz RAS-RAF-MEK-ERK. Rearanżacja genu *ALK* występuje u około 3-5% chorych na NDRP, częściej u osób młodych i niepalących. Kryzotynib, czyli inhibitor *ALK* pierwszej generacji, jako pierwszy znalazł zastosowanie w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP rearanżacją genu *ALK*. Ze względu na nabytą oporność na kryzotynib skuteczność tego leku jest ograniczona do około 1 roku. Uważa się, że wtórne mutacje w genie *ALK* (takie jak L1196M, C1156Y, F1174L i F1174V) są najczęstszymi mechanizmami odpowiedzialnymi za oporność na kryzotynib. Ceritynib, alektynib i brygatynib należą do drugiej generacji inhibitorów *ALK*, które zostały opracowane w celu przezwyciężenia oporności na kryzotynib. Leki te są skuteczne w leczeniu chorych, u których stwierdzono oporność na kryzotynib, a także wykazują aktywność terapeutyczną w leczeniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, które często pojawiają się u chorych z NDRP, u których wykazano obecność rearanżacji *ALK*. Ponadto wykazano, że inhibitory *ALK* 2. generacji są bardziej skuteczne niż kryzotynib w leczeniu chorych na NDRP z rearanżacjami genu *ALK* jako terapia pierwszego rzutu [18]. W 2021 roku ukazały się wyniki badania CROWN przeprowadzonego wśród pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z zastosowaniem inhibitora *ALK* trzeciej generacji – lorlatynibu. W badaniu tym porównano skuteczność lorlatynibu oraz kryzotynibu zastosowanych w 1. linii leczenia. Osoby, które otrzymały lorlatynib miały istotnie dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby, chociaż częściej występowały u nich działania niepożądane (zaburzenia gospodarki lipidowej). Dotychczas lorlatynib był stosowany jedynie u chorych z opornością na inhibitory *ALK* 1. i 2. generacji [19].

3. **Rearanżacja genu *ROS1*.** Ta nieprawidłowość genetyczna występuje u 1–2% chorych na NDRP. Badanie rearanżacji genu *ROS1* powinno być przeprowadzane w zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP. Lekami, które można zastosować w przypadku stwierdzenia tej nieprawidłowości genetycznej są kryzotyńib, lorlatyńib, entrektyńib, repotrektyńib [20].
4. **Mutacja genu *BRAF*.** *BRAF* jest białkową kinazą serynowo-treoninową, zdolną do promowania proliferacji i przeżycia komórek. Mutacje genu *BRAF* stwierdza się u ok. 1–2% wszystkich chorych na NDRP, częściej u chorych na gruczolakoraka płuca oraz u palaczy. Do najczęstszych mutacji w obrębie genu *BRAF* zalicza się: V600E (50%), G469A (39%) i D594G (11%). W ostatnim czasie ukazały się obiecujące wyniki badań klinicznych, które wykazały skuteczność inhibitorów *BRAF* i *MEK* (dabrafenib i trametyńib) w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją V600E genu *BRAF*. Leki te weszły do standardu leczenia u chorych na NDRP [21].
5. **Rearanżacja genu *NTRK*.** Rearanżacja genów *NTRK* występuje u 1–4% chorych na NDRP. W przypadku stwierdzenia tej nieprawidłowości u chorych na NDRP wykorzystuje się larotrektyńib, entrektyńib lub repotrektyńib. Entrektyńib jest pierwszym lekiem onkologicznym, który stosuje się niezależnie od umiejscowienia nowotworu w organizmie, a decydujące znaczenie ma wykrycie rearanżacji genu *NTRK* [22].
6. **Mutacja genu *MET*.** Mutacje miejsca splicingowego w obrębie eksonu 14 genu *MET* dotyczą 1–6% chorych na NDRP. W 2020 roku FDA (*Food and Drug Administration*) zatwierdziła kapmatyńib oraz tepotyńib – inhibitory *MET* do leczenia 1. i kolejnych linii u chorych na przerzutowego NDRP z mutacją w genie *MET*. Wyniki badania GEOMETRY, w którym oceniano skuteczność działania kapmatyńibu u chorych z mutacją w eksonie 14 genu *MET* okazały się bardzo obiecujące. Odsetek odpowiedzi na terapię wyniósł 68%, a mediana czasuwolnego od progresji choroby – 12,6 miesiąca. Najczęstsze objawy niepożądane związane ze stosowaniem tego leku obejmują obrzęki obwodowe, nudności, wymioty i dotyczą około 20% chorych [23].

IMMUNOTERAPIA

Immunoterapia jest metodą terapeutyczną, która polega na mobilizacji układu odpornościowego chorego do walki z nowotworem. W terapii NDRP znalazły zastosowanie przeciwciała anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) i anty-PD-L1 (atezolizumab i durwalumab) oraz przeciwciała anty-CTLA-4 (ipilimumab). U chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych i po wykluczeniu nieprawidłowości w genach *EGFR*, *ALK* i *ROS1* stosuje się pembrolizumab lub atezolizumab w monoterapii. U pozostałych chorych powinno się rozważyć możliwość zastosowania terapii skojarzonej z udziałem chemioterapii i pembrolizumabu. Jeśli immunoterapia z jakiegoś przyczyn nie została zastosowana w 1. linii leczenia, to po niepowodzeniu chemioterapii, powinno rozważyć się stosowanie atezolizumabu, niwolumabu lub pembrolizumabu w 2. linii terapii u chorych na NDRP niezależnie od statusu PD-L1 na komórkach nowotworowych [24]. Ostatnio pojawiła się możliwość skojarzonego leczenia niwolumabem i ipilimumabem oraz ograniczoną (2 cykle) chemioterapią niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. FDA zaaprobowała także możliwość stosowania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem lub pembrolizumabu w monoterapii u chorych z ekspresją PD-L1 na ponad 1% komórek nowotworowych, a także pembrolizumabu u chorych na guzy łagodne z wysokim obciążeniem mutacyjnym (*tumor mutationburden*, TMB)

Odsetek chorych na zaawansowanego NDRP żyjących ponad 5 lat był mniejszy niż 5% przy zastosowaniu tradycyjnego leczenia. Immunoterapia przeciwciałami przeciwko immunologicznym punktom kontrolnym może prowadzić do wzrostu odsetka pięcioletniego przeżycia nawet do 16% chorych. Dodatkowo czas trwania odpowiedzi na leczenie jest długi. Immunoterapia znacznie wydłuża całkowity czas przeżycia chorych, natomiast skutki uboczne immunoterapii są stosunkowo łagodne, a częstość występowania ciężkich działań niepożądanych nie przekracza 10% chorych [25].

PODSUMOWANIE

Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca ma na celu nie tylko rozpoznanie nowotworu płuc we wczesnym stadium choroby, ale również zwiększenie świadomości pacjentów na temat profilaktyki tej choroby, wzrost dostępności poradnictwa antynikotynowego oraz zwiększenie dostępności do NDTK u osób z grup ryzyka zachorowania na raka płuca.

W ostatnim czasie doszło do znacznego rozwinięcia metod terapeutycznych stosowanych w raku płuca, a co najważniejsze nadal dochodzi do odkrywania nowych leków skutecznych w tej chorobie. Doprowadziło to do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia, a także do zwiększenia komfortu życia, ze względu na brak występowania typowych dla chemioterapii działań niepożądanych.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów*. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. 2018.
3. Rodriguez E., Lilenbaum R.C., *Small cell lung cancer: past, present, and future*. *Curr Oncol Rep.* 2010;12(5): 327–334.
4. Jassem E., Szymanowska A., Siemińska A., Jassem J., *Palenie tytoniu a rak płuca*. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77: 469–473.
5. Keefe LM., Taylor G., Huxley R.R., Mitchell P., Woodward M., Peters S.A., *Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open.* 2018;8(10).
6. Shankar A., Dubey A., Saini D., Singh M., Prasad C.P., Roy S., Bharati S.J., Rinki M., Singh N., Seth T., Khanna M., Sethi N., Kumar S., Sirohi B., Mohan A., Guleria R., Rath G.K., *Environmental and occupational determinants of lung cancer*. *Transl Lung Cancer Res.* 2019; 8(1):31–49.
7. Canistro D., Vivarelli F., Cirillo S., Babot M.C., Buschini A., Lazzaletti M., Marchi L., Cardenia V., Rodriguez-Estrada M.T., Lodovici M., Cipriani C., Lorenzini A., Croco E., Marchionni S., Franchi P., Lucarini M., Longo V., Della Croce C.M., Vornoli A., Colacci A., Vaccari M., Sapone A., Paolini M., *E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk*. *Sci Rep.* 2017; 7(1):2028.

8. National Lung Screening Trial Research Team, *Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Lung Screening Trial*. J Thorac Oncol. 2019;14 (10): 1732–1742.
9. del Ciello A., Franchi P., Contegiacomo A., Cicchetti G., Bonomo L., Larici A.C., *Missed lung cancer: when, where, and why?* Diagn Interv Radiol. 2017; 23(2): 118–126.
10. Purandare N.C., Rangarajan V., *Imaging of lung cancer: Implications on staging and management*. Indian J Radiol Imaging. 2015;25(2): 109–120.
11. Andolfi M., Potenza R., Capozzi R., Liparulo V., Puma F., Yasufuku K., *The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review*. J Thorac Dis. 2016; 8(11): 3329–3337.
12. Inamura K., *Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification*. Front Oncol. 2017; 7:193.
13. Farago A.F., Keane F.K., *Current standards for clinical management of small cell lung cancer*. Transl Lung Cancer Res. 2018; 7(1): 69–79.
14. Qiu Y.F., Liu Z.G., Yang W.J., Zhao Y., Tang J., Tang W.Z., Jin Y., Li F., Zhong R., Wang H., *Research progress in the treatment of small cell lung cancer*. J Cancer. 2017; 8(1): 29–38.
15. Raman V., Yang C.J., Deng J.Z., D’Amico T.A., *Surgical treatment for early stage non-small cell lung cancer*. J Thorac Dis. 2018; 10(7):898–904.
16. Lee S.H., *Chemotherapy for lung cancer in the era of personalized medicine*. Tuberc Respir Dis. 2019;82(3):179–189.
17. Tiefenbacher A., Pirker R., *Systemic treatment of advanced non-small cell lung cancer: controversies and perspectives*. Memo. 2018; 11(2):112–115.
18. Schrank Z., Chhabra G., Lin Z., Iderzorig T., Osude C., Khan N., Kuckovic A., Singh S., Miller R.J., Puri N., *Current molecular-targeted therapies in NSCLC and their mechanism of resistance*. Cancers. 2018; 10(7):224.
19. Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., Felip E., Goto Y., Liu G., Mazieres J., Kim D.W., Mok T., Polli A., Thurm H., Calella A.M., Peltz G., Solomon B.J., *First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer*. N Engl J Med. 2020; 383(21): 2018–2029.

20. Sehgal K., Patell R., Rangachari D., Costa D.B., *Targeting ROS1 rearrangements in non-small cell lung cancer with crizotinib and other kinase inhibitors*. Transl Cancer Res. 2018; 7(7):779–786.
21. Anguera G., Majem M., *BRAF inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer*. J Thorac Dis. 2018; 10(2):589–592.
22. Ricciuti B., Genova C., Crinò L., Libra M., Leonardi G.C., *Anti-tumor activity of larotrectinib in tumors harboring NTRK gene fusions: a short review on the current evidence*. Onco Targets Ther. 2019; 12:3171–3179.
23. Wolf J., Seto T., Han JY., Reguart N., Garon E.B., Groen H.J., Tan DS., Hida T., de Jonge M., Orlov S.V., Smit E.F., Souquet P.J., Vansteenkiste J., Hochmair M., Felip E., Nishio M., Thomas M., Ohashi K., Toyozawa R., Overbeck T.R., de Marinis F., Kim T.M., Laack E., Robeva A., Le Mouhaer S., Waldron-Lynch M., Sankaran B., Balbin A., Cui X., Giovannini M., Akimov M., Heist R.S., *Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2020; 383(10):944–957.
24. Lu M., Su Y., *Immunotherapy in non-small cell lung cancer: The past, the present, and the future*. Thorac Cancer. 2019; 10(4):585–586.
25. Kim H.C., Choi H.M., *Current status of immunotherapy for lung cancer and future perspectives*. TubercRespir Dis. 2020; 83(1):14–19.

INAKTYWACJA GENÓW CDKN2A I CDKN2B W OSTREJ BIAŁACZCE LIMFOBLASTYCZNEJ U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH

Abstrakt: Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL – ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowi 25% wszystkich nowotworów złośliwych wieku dziecięcego. ALL jest heterogennym zarówno pod względem klinicznym jak i genetycznym nowotworem złośliwym. Jeszcze 50 lat temu choroba ta u większości pacjentów prowadziła do zgonu. Rozwój medycyny, nowoczesne schematy terapeutyczne doprowadziły do poprawy rokowania małych pacjentów i osiągania całkowitych wyleczeń na poziomie 80-90%. Jednak nadal istnieje grupa pacjentów, która doświadcza wznowy choroby i umiera. Konieczne jest znalezienie czynników genetycznych o znaczeniu prognostycznym, które pomogą zidentyfikować pacjentów wysokiego ryzyka niepowodzenia terapeutycznego. Delecje regionu 9p na którym zlokalizowane są geny *CDKN2A* i *CDKN2B* należą do jednych z najczęstszych nieprawidłowości genetycznych obserwowanych u pacjentów z ALL. Dotychczas opublikowane dane na temat znaczenia inaktywacji genów *CDKN2A* i *CDKN2B* są rozbieżne, dlatego potrzeba dalszych badań nad tym obszarem. Kluczem dla zwiększenia efektywności terapii nowotworów opornych na standardowe leczenie są terapie celowane, które wymagają indywidualnej kwalifikacji chorych pod względem profilu genetycznego jak również stratyfikacji pacjentów do odpowiedniej grupy ryzyka przy użyciu genetycznych markerów prognostycznych.

Słowa kluczowe: CDKN2A, CDKN2B, białaczka, pediatria

WPROWADZENIE

Białaczki należą do najczęstszych złośliwych nowotworów dziecięcych diagnozowanych w Polsce, stanowiąc około 30% wszystkich przypadków. Spośród wszystkich białaczek występujących w grupie pacjentów <18 roku życia, 80% z nich to przypadki najczęściej rozpoznawanej w tej grupie wiekowej ostrej białaczki limfoblastycznej (acute lymphoblastic leukemia - ALL) (Liu et al., 2019). Ta jednostka chorobowa stanowi aż 25% wśród wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci (Yu CH et al., 2020). W przeciwieństwie do pacjentów pediatrycznych u dorosłych ALL dotyczy co 5 pacjenta z rozpoznaniem białaczki. Obserwuje się, iż choroba ta częściej dotyczy pacjentów płci męskiej (Kato et al., 2018). U podstaw etiologii ALL leży nieprawidłowy rozrost niedojrzałych komórek prekursorowych (blastów białaczkowych) wywodzących się z linii limfoidalnej. Ze względu na rodzaj komórek z którego wywodzi się białaczka wszystkie przypadki ALL możemy podzielić na te wywodzące się z komórek T (T-ALL) oraz z prekursorów komórek B (BCP-ALL). Wśród pacjentów pediatrycznych dominują przypadki BCP-ALL, stanowiące około 85%, natomiast u pozostałych 15% stawiane jest rozpoznanie T-ALL. Zbliżoną częstotliwość obserwujemy u dorosłych z ALL, 3 na 4 pacjentów będzie charakteryzował typ wywodzący się z komórek B, natomiast pozostałe 25% przypadków to chorzy z T-ALL (Drobna et al., 2020, Bhatia et al., 2011, Raetz et al., 2016; Allen et al., 2013). Diagnostyka ALL opiera się na morfologii komórek nowotworowych, badaniach cytogenetycznych i molekularnych. Ze względu na ekspresję antygenów powierzchniowych i wewnątrzkomórkowych wyróżniamy kilka podtypów T-ALL oraz BCP-ALL, jednak klasyfikacja ta nie ma wartości prognostycznej (Pui et al., 2013; Correia et al., 2019). Dodatkowo wśród pacjentów z rozpoznaniem T-ALL wyłoniono nową grupę wywodzącą się z wczesnych prekursorów komórek T (ETP – ang. early T-cell precursor). Typ ten koreluje dodatnio z dużym ryzykiem niepowodzenia terapeutycznego i występuje częściej wśród pacjentów pediatrycznych obejmując ok. 15% przypadków T-ALL, niż u dorosłych, u których dotyczy 8% (Coskun et al., 2013).

Ocena ryzyka oraz przewidywanie przebiegu choroby koreluje z wiekiem pacjentów w momencie rozpoznania oraz liczbą białych krwinek (WBC – ang. white blood cells) we krwi obwodowej. Pacjenci w wieku 1-10 lat w chwili postawienia diagnozy ALL kwalifikowani są do grupy standardowego ryzyka. Natomiast o ocenie i sklasyfikowaniu do wysokiego ryzyka przebiegu ALL świadczy wiek w momencie rozpoznania >10 lat oraz liczba WBC < 50 tys/

μl oraz $> 50 \text{ tys}/\mu\text{l}$ (Wu et al., 2018; Kato et al., 2018). Jednak rozwój medycyny i osiągnięcie coraz lepszych wyników terapeutycznych doprowadziły, iż znaczenie tych czynników w ostatnich latach znacznie zmalało. Istnieje potrzeba identyfikacji nowych markerów prognostycznych identyfikujących pacjentów szczególnie predysponowanych do wystąpienia nawrotu choroby oraz niepowodzenia terapeutycznego (Silverman et al., 2003).

Chorobę tę cechuje heterogeny przebieg kliniczny. W obrazie dominują niespecyficzne objawy wynikające z zastąpienia w szpiku prawidłowych linii komórek hematopoetycznych komórkami białaczkowymi. Pacjenci zazwyczaj prezentują niecharakterystyczne objawy takie jak zmęczenie, jak również symptomy wynikające z niedokrwistości, małopłytkowości (łatwe siniaczenie) i neutropenii (nawracające infekcje). U część pacjentów możliwe jest wystąpienie objawów z grupy B (nocne poty, gorączka oraz utrata masy ciała). W zaawansowanych przypadkach występują symptomy związane ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego (wymioty, bóle głowy) oraz objawy oponowe wynikające z obecności zmian metastatycznych w ośrodkowym układzie nerwowym (Puckett et al., 2020).

Na przestrzeni ostatnich lat można zaobserwować znaczący postęp w zakresie leczenia białaczek limfoblastycznych u pacjentów pediatrycznych. Jeszcze 50 lat temu dla większości pacjentów diagnoza ta oznaczała niepowodzenie oraz zgon (Silverman et al., 2003). Z biegiem lat do leczenia wprowadzono nowoczesne strategie terapeutyczne, jak również skupiono uwagę na terapii opierającej się na zmianach genetycznych w komórkach białaczkowych w momencie rozpoznania choroby. Kluczowy wpływ na poprawę rokowania pediatrycznych pacjentów miało również wprowadzenie oceny odpowiedzi na terapię indukcyjną, mierzoną za pomocą oznaczenia minimalnej choroby resztkowej (MRD – ang. minimal residual disease). Odsetek całkowitych przeżyć wśród pacjentów z rozpoznaniem ALL w krajach rozwiniętych waha się na poziomie 80-90% (Pui et al., 2015; Kato et al., 2018; Liu et al., 2019). Mimo osiągnięcia wśród chorych coraz lepszych rezultatów, część z nich nie osiąga całkowitych remisji i długoletnich przeżyć. 1 na 5 pacjentów cierpiących na T-ALL umiera lub doświadcza nawrotu choroby (Wu et al., 2018; Liu et al., 2019; Rashed et al., 2019; Allen et al., 2013; Hömig-Hölzel et al., 2012; Richter-Pechańska et al., 2017; Pastorczak et al., 2011). Stosowanie zwiększonych dawek chemioterapeutyków często ograniczone jest przez wiek pacjenta, toksyczność oraz niebezpieczne skutki uboczne (Silverman et al., 2003). Dlatego niezwykle istotne jest poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za wznowę, oporność na chemioterapię oraz identyfikację nowych

czynników predykcyjnych i prognostycznych (Pastorczak et al., 2011; Jang et al. 2019). Pomimo, iż etiologia T-ALL pozostaje niejasna, wiadomo, że podłoże tej choroby związane jest z procesami zachodzącymi na poziomie genetyki molekularnej. Dotychczas opisano szereg aberracji chromosomowych, które najprawdopodobniej odpowiedzialne są za inicjację procesu karcenogenezy, a z współistniejącymi zmianami liczby kopii genów (CNAs – ang. copy number alterations) prowadzą do niekontrolowanego podziału i rozrostu komórek białaczkowych. W celu zwiększenia efektywności terapii konieczna jest kwalifikacja pacjentów do indywidualnej, dopasowanej strategii terapeutycznej, opierającej się na indywidualnym profilu genetycznym pacjenta oraz stratyfikację chorych do odpowiednich podgrup ryzyka z wykorzystaniem nowych, genetycznych markerów prognostycznych (Liu et al., 2019; Rostami Yasuj et al., 2020; Rashed et al., 2019).

Ze względu na częstsze występowanie i mniej heterogeniczny przebieg B-ALL została dotychczas lepiej opisana niż T-ALL. Dzięki temu typ ten w porównaniu z T-ALL charakteryzuje się lepszym rokowaniem oraz mniejszym ryzykiem nawrotu. Natomiast pacjentów z rozpoznaniem T-ALL klasyfikuje się do grupy wysokiego ryzyka. Dotychczas opisano wiele genetycznych czynników prognostycznych w B-ALL, w przypadku T-ALL nadal trwają poszukiwania tych markerów.

GENY *CDKN2A* I *CDKN2B*

Uważa się, że istotną rolę w rozwoju białaczki odgrywają nieprawidłowości genetyczne, w tym translokacje chromosomalne, delecje genów oraz mutacje somatyczne. Hipermetylacja promotora genu odgrywa również rolę w mechanizmie onkogenezy jako jeden z mechanizmów inaktywacji genów supresorowych. Dotychczas w wielu nowotworach obserwowano zmiany w locus 9p21 na którym znajdują się geny *CDKN2A* i *CDKN2B* (Sulong et al., 2009, Mardani et al., 2019). W 1983 roku po raz pierwszy odkryto niestabilność genetyczną chromosomu 9p u pacjentów z T-ALL. Dodatkowo podejrzewano, iż koreluje ona z krótszym przeżyciem pacjentów (Kowalczyk et al, 1983). Identyfikacja badań nad tym obszarem wykazała, że delecje regionu chromosomalnego 9p na którym zlokalizowane są geny *CDKN2A* i *CDKN2B* należą do jednych z najczęstszych nieprawidłowości genetycznych obserwowanych u pacjentów z ALL (Reatz et al., 2016, Richter-Pechańska et al. 2017; Pastorczak et al., 2017). Zmienność liczny kopii DNA

wyżej wymienionych genów obserwowano z wyższą częstotliwością u pacjentów z T-ALL w porównaniu do B-ALL (Agarwal et al., 2018).

Należące do rodziny INK geny *CDKN2A* (inhibitor kinazy zależny od cykliny 2a) oraz *CDKN2B* (inhibitor kinazy zależny od cykliny 2B) zlokalizowane są na chromosomie 9p21.3. oraz pełnią funkcję supresorową w stosunku do nowotworów, regulując cykl komórkowy (Kowalczyk et al., 1983; Carrasco Salas P et al., 2016).

Niewielki gen *CDKN2A* składający się z 1218 par zasad koduje transkrypty p16INK4a i p14ARF, które pełnią funkcję inhibitorów cyklu komórkowego, hamując przejście komórki z fazy G1 do fazy S cyklu. Białko p16 należące do rodziny INK4a zapobiega fosforylacji genu *RB* poprzez związanie się z kinazą 4 i 6 zależną od cykliny (CDK4, CDK6), co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1-S. Dodatkowo p14ARF pełni funkcję stabilizującą białko supresorowe p53. Gen *CDKN2B*, który położony jest centromerycznie w stosunku do *CDKN2A*, o długości 3911 par zasad koduje białko p15 z rodziny INK4, którego zadaniem jest zahamowanie CDK6, tym samym podobnie jak gen *CDKN2A* prowadząc do zatrzymania cyklu komórkowego (Agarwal et al., 2018). Natomiast utrata funkcji białek p15 i p16 prowadzi do aktywacji CDK4 i CDK6, tym samym stymulując komórki nowotworowe do nieograniczonej proliferacji oraz wzrostu (Agarwal et al.; Mirebeau, et al., 2006; Sulong S, 2009). Inaktywacja genów *CDKN2A/2B* może być spowodowana delecją, mutacją, jak również epigenetycznego wyciszenia supresorów nowotworów przez hipermetylację promotora (Pastorzak et al., 2011; Jang et al., 2019, Carrasco Salas et al., 2016; Batowa et al., 1997). Nadmierna metylacja regionu promotorowego stanowi odgrywa istotną rolę w mechanizmie wyciszenia transkrypcji genów w komórkach białaczkowych (Mai et al., 2016). Dotychczas opublikowane dane na temat znaczenia prognostycznego inaktywacji genów *CDKN2A* oraz *CDKN2B* w dziecięcej ALL wykazały rozbieżne rezultaty. W części przypadków obserwowano korelację delecji powyższych genów z niekorzystnym rokowaniem i niepowodzeniem terapeutycznym. Jednak w wielu pracach nie obserwowano związku delecji genów *CDKN2A/2B* z rokowaniem pacjentów (Agarwal et al., 2018).

INAKTYWACJA GENÓW *CDKN2A* I *CDKN2B* W B-ALL I T-ALL ORAZ ICH ZNACZENIE

Najczęstsze zaburzenia genetyczne wykrywane u pacjentów pediatrycznych z ALL dotyczą genów *CDKN2A* i *CDKN2B*. Dotychczas przeprowadzone badania dostarczyły rozbieżnych danych na temat znaczenia prognostycznego inaktywacji powyższych genów w dziecięcej T-ALL (Usvasalo et al., 2008; Skalska-Sadowska et al., 2019). O lepszym rokowaniu pacjentów z delecją *CDKN2B* donosi praca autorstwa Genesca i innych. Wykazano, iż pacjentów z rozpoznaniem T-ALL i współistniejącą delecją *CDKN2B* charakteryzował wyższy wskaźnik 3 -letniego całkowitego przeżycia OS (OS – ang. overall survival). Dodatkowo grupa ta nie wymagała znacznego zintensyfikowania leczenia oraz zabiegu przeszczepienia szpiku (Genesca et al., 2018). Zupełnie odmienne znaczenie rokownicze zanotowali Agarwal i inni. Obserwowali oni związek delecji genów *CDKN2A/2B* z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi takimi jak: starszy wiek pacjentów w momencie postawienia diagnozy oraz zwiększony odsetek WBC we krwi. Ponadto zanotowano korelację między niższym przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS-event free survival), a delecją powyższych genów. U pacjentów z delecją EFS oscylował na poziomie 12,5%, w porównaniu do 87,5% u chorych wolnych od delecji *CDKN2A/2B* (Agarwal et al., 2018). W grupie pacjentów z delecją *CDKN2B* w badaniu przeprowadzonym przez Jang i innych dominowała białaczka z bardziej dojrzałym fenotypem, a pacjenci byli młodszy w chwili postawienia diagnozy, mieli zwiększony odsetek blastów oraz niższe miano białych krwinek (Jang et al., 2019). Agarwal i inni nie obserwowali związku między delecją genów *CDKN2A/2B*, a związku z wiekiem, płcią czy WBC (Agarwal et al., 2018).

Inaktywacja genów może zachodzić na drodze delecji, mutacji oraz metylacji. Badanie przeprowadzone przez Jang i innych dowiodło, że głównym mechanizmem dysfunkcji genu *CDKN2A* jest delecja, natomiast w przypadku genu *CDKN2B* dominuje droga hipermetylacji promotora, jak również delecji (Jang et al., 2019). Batova i in. również podkreślili, że hipermetylacja jako droga inaktywacji genów *CDKN2A/2B* występuje u pacjentów z T-ALL. Wykazali obecność metylacji genu kodującego białko p15 u 38% pacjentów w chwili rozpoznania T-ALL, u 22% pacjentów w nawrocie oraz genu kodującego p16, którą obserwowano u 4% badanych. Hipermetylacja dominowała w grupie ETP-ALL (Batova et al., 1997). U pacjentów z delecją obu alleli i metylacją na poziomie >45% obserwowano gorsze rokowanie,

krótszy 3-letni czas całkowitego przeżycia oraz krótszy EFS. Delecja *CDKN2A* i *CDKN2B* jest obserwowana rzadziej w grupie pacjentów z BCP-ALL w porównaniu z T-ALL. W grupie pacjentów z rozpoznaniem BCP-ALL delecję genu *CDKN2A* obserwowano z częstotliwością 20-30%, natomiast genu *CDKN2B* u 29% (Yu Ch et al., 2020). W pediatrycznej T-ALL wartości te przedstawiały się odpowiednio 60%, 55% (Jang et al., 2019). Do badania przeprowadzonego przez Yu Ch i in. włączono 233 pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem B-ALL. Delecję genu *CDKN2A* obserwowano u 70 pacjentów (30%). Podobną częstotliwość obserwowano w przypadku delecji genu *CDKN2B*, który zanotowano u 29% pacjentów (68/233). Delecja bialleliczna dominowała u pacjentów z delecją genu *CDKN2A* i *CDKN2B* i w obu grupach wynosiła 60%. Natomiast pozostałe 40% przypadków stanowiła delecja pojedynczego allelu. Co ciekawe współistnienie delecji obu wyżej wymienionych genów obserwowano aż u 68 pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem B-ALL (Yu CH et al, 2020). W badaniu przeprowadzonym przez Agarwal częstotliwość występowania delecji genów *CDKN2A/B* w podgrupie B-ALL wynosiła 22,5% i pacjentów tych cechowała przynależność do grupy wysokiego ryzyka NCI oraz wysoki poziom WBC jak i starszy wiek w momencie rozpoznania choroby (Agarwal et al., 2018). Zbliżoną frekwencję występowania delecji genów *CDKN2A/2B* w pediatrycznej T-ALL obserwowali: Braun i in. oraz Sulong i wsp.. Sulong i wsp. określili częstotliwość występowania delecji *CDKN2A* u pacjentów B-ALL na 21%, a wśród nich odsetek delecji obu alleli wynosił 43%, w porównaniu do dziecięcej T-ALL, gdzie wartości te wynosiły odpowiednio 50% i 62%. Pacjentów z BCP-ALL i współistniejącą delecją genu *CDKN2A* wyróżniał WBC > 50 tys/ ul oraz starszy wiek (Sulong et al., 2009). Kolejne badanie wykryło zbliżoną ilość mikrodelecji rejonu 9p21 u pacjentów z BCP-ALL, która utrzymywała się na poziomie 26,5%. Dodatkowo bialleliczne delecje były silnie skorelowane ze starszym wiekiem w chwili rozpoznania, wyższym poziomem WBC, opornością na steroidoterapię oraz zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby. Co ciekawe u tych pacjentów zanotowano częste współwystępowanie delecji innych genów: *IKZF1* i *PAX5* (Braun et al., 2017). Meyer delecję genów *CDKN2A/2B* obserwował u 20% pacjentów z diagnozą BCP-ALL (Meyer et al., 2017). W przeciwieństwie do powyższych wyników Mirabeau i wsp. obserwowali delecję genu *CDKN2A* aż u 30% pacjentów zdiagnozowanych w kierunku BCP-ALL. W tej grupie dominowała delecja bialleliczna 17% (38/227), a rzadziej u 31 pacjentów obserwowano delecję pojedynczego allelu (14%). Inaktywacja *CDKN2A* była skorelowana z gorszym rokowaniem pacjentów (Mirebeau et al., 2006).

Powyższe dane z dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, iż inaktywacja genów *CDKN2A/2B* u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaną BCP-ALL wpływa negatywnie na wyniki przeżycia u dzieci i jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym (Sulong et al., 2009., Bertin et al., 2003 oraz Mirebeau et al., 2006). Natomiast w przypadku dziecięcej T-ALL potrzeba dalszych jednoznacznych badań nad tym obszarem, przeprowadzonych na większych grupach badawczych składających się wyłącznie z pacjentów T-ALL.

PODSUMOWANIE

Ostra białaczka limfoblastyczna jest złośliwym nowotworem o zmiennym przebiegu, którego leczenie dzięki zastosowaniu nowoczesnych badań molekularnych rozwija się w ostatnich latach. Nadal jednak pozostaje grupa pacjentów nieodpowiadająca na dotychczasowe terapie. Aktualnie kluczem dla sukcesu terapeutycznego jest poszukiwanie nowych punktów uchwytów dla działania celowanych chemioterapeutyków oraz określenie genetycznych markerów prognostycznych pozwalających na wczesną identyfikację i wyłączenie pacjentów o wysokim ryzyku niepowodzenia terapeutycznego. Znaczenie inaktywacji genów *CDKN2A* i *CDKN2B* w T-ALL nadal pozostawia wiele wątpliwości, potrzeba dalszych badań nad tym obszarem oraz możliwością zastosowanie inhibitorów CDK4/6 w leczeniu dzieci z ALL.

BIBLIOGRAFIA

Agarwal, M.; Bakhshi, S.; Dwivedi, S.N.; Kabra, M.; Shukla, R.; Seth, R. Cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B gene deletions are markers of poor prognosis in Indian children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* 2018, 65, e27001.

Allen A, Sireci A, Colovai A, Pinkney K, Sulis M et al. Early T-cell precursor leukemia/lymphoma in adults and children. *Leuk Res.* 2013 Sep;37(9):1027-34.

Batova A, Diccianni MB, Yu JC, Nobori T, Link MP et al. Frequent and selective methylation of p15 and deletion of both p15 and p16 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 1997 Mar 1;57(5):832-6.

Bertin R, Acquaviva C, Mirebeau D, Guidal-Giroux C, Vilmer E, Cave H. *CDKN2A*, *CDKN2B*, and *MTAP* gene dosage permits precise

characterization of mono- and biallelic 9p21 deletions in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003; 37: 44– 57.

Bhatia S, Kaul D, Varma N. Functional genomics of tumor suppressor miR-196b in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Mol Cell Biochem*. 2011 Jan;346(1-2):103-16. doi: 10.1007/s11010-010-0597-0. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20924650.

Braun M, Pastorczak A, Fendler W, et al. Biallelic loss of CDKN2A is associated with poor response to treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017; 58: 1162– 1171.

Carrasco Salas P, Fernández L2, Vela M3, Bueno D4, González B et al. The role of CDKN2A/B deletions in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Oct - Nov;33(7-8):415-422.

Coskun E, Neumann M, Schlee C, Liebertz F, Heesch S, Goekbuget N, Holzner D, Baldus CD. MicroRNA profiling reveals aberrant microRNA expression in adult ETP-ALL and functional studies implicate a role for miR-222 in acute leukemia. *Leuk Res*. 2013 Jun;37(6):647-56. doi: 10.1016/j.leukres.2013.02.019. Epub 2013 Mar 20. PMID: 23522449.

Drobna M, Szarzyńska B, Jaksik R, Sędek Ł, Kuchmiy A, Taghon T, Van Vlierberghe P, Szczepański T, Witt M, Dawidowska M. hsa-miR-20b-5p and hsa-miR-363-3p Affect Expression of PTEN and BIM Tumor Suppressor Genes and Modulate Survival of T-ALL Cells In Vitro. *Cells*. 2020 May 5;9(5):1137. doi: 10.3390/cells9051137. PMID: 32380791; PMCID: PMC7290785.

Genescà E, Lazarenkov A, Morgades M, Berbis G, Ruíz-Xivillé N. Frequency and clinical impact of CDKN2A/ARF/CDKN2B gene deletions as assessed by in-depth genetic analyses in adult T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2018 Jul 24;11(1):96.

Hömig-Hölzel C, Savola S. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) in tumor diagnostics and prognostics. *Diagn Mol Pathol*. 2012 Dec;21(4):189-206.

Jang W, Park J, Kwon A, Choi H, Kim J et al. CDKN2B downregulation and other genetic characteristics in T-acute lymphoblastic leukemia. *Exp Mol Med*. 2019 Jan 11;51(1):4.

Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2018 Jan;60(1):4-12. doi: 10.1111/ped.13457.

Kowalczyk JR, Sandberg AA. A possible subgroup of ALL with 9p. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1983 vol. 9 nr 4, s. 383-385.

Liu X, Zhang H, Zhang B, Zhang X. Expression and Role of MicroRNA-663b in Childhood Acute Lymphocytic Leukemia and its Mechanism. *Open Med (Wars)*. 2019 Nov 17;14:863-871. doi: 10.1515/med-2019-0101. PMID: 31844676; PMCID: PMC6884921.

Mai H, Liu X, Chen Y, Li C, Cao L, Chen X, Chen S, Liu G, Wen F. Hypermethylation of p15 gene associated with an inferior poor long-term outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016 Feb;142(2):497-504. doi: 10.1007/s00432-015-2063-6. PMID: 26501552.

Mardani R, Jafari Najaf Abadi MH, Motieian M, Taghizadeh-Boroujeni S, Bayat A, Farsinezhad A, Gheibi Hayat SM, Motieian M, Pourghadamyari H. MicroRNA in leukemia: Tumor suppressors and oncogenes with prognostic potential. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):8465-8486. doi: 10.1002/jcp.27776. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515779.

Meyer JA, Zhou D, Mason CC, Downie JM, Rodic V, Abromowitch M, Wistinghausen B, Termuhlen AM, Angiolillo AL, Perkins SL, Lones MA, Barnette P, Schiffman JD, Miles RR. Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Jul;64(7). doi: 10.1002/psc.26363. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27957801.

Mirebeau D, Acquaviva C, Suciú S, et al. The prognostic significance of CDKN2A, CDKN2B and MTAP inactivation in B-lineage acute lymphoblastic leukemia of childhood. Results of the EORTC studies 58881 and 58951. *Haematologica.* 2006; 91(7): 881– 885.

Pastorczyk A, Młynarski W, Szczepański T. Prognostic and therapeutic implications of genetic aberrations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematologia* 2011, tom 2, nr 1, 43–50.

Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. 2020 Nov 18. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29083572.

Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, Vora A, Baruchel A, Silverman LB, Schmiegelow K, Escherich G, Horibe K, Benoit YC, Izraeli S, Yeoh AE, Liang DC, Downing JR, Evans WE, Relling MV, Mullighan CG. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):2938-48. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1636.

Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):580-588.

Richter-Pechańska P, Kunz JB, Hof J, Zimmermann M5, Rausch T et al. Identification of a genetically defined ultra-high-risk group in relapsed pediatric T-lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2017 Feb 3;7(2):e523.

Rostami Yasuj S, Obeidi N, Khamisipou G, Gharehdaghi Z, Zangeneh Z. Overexpression of MiR-506 in Jurkat (Acute T Cell Leukemia) Cell Line. *Iran J Pathol*. 2020 Fall;15(4):282-291. doi: 10.30699/ijp.2020.119627.2298. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32944040; PMCID: PMC7477680.

Silverman LB, Sallan SE. Newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors and treatment. *Curr Opin Hematol*. 2003 Jul;10(4):290-6. doi: 10.1097/00062752-200307000-00007.

Skalska-Sadowska J, Dawidowska M, Szarzyńska-Zawadzka B, Jarmuż-Szymczak M, Czerwińska-Rybak J. Translocation t(8;14)(q24;q11) with concurrent PTEN alterations and deletions of STIL/TAL1 and CDKN2A/B in a pediatric case of acute T-lymphoblastic leukemia: A genetic profile associated with adverse prognosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Apr;64(4).

Sulong S, Moorman AV, Irving JA, et al. A comprehensive analysis of the CDKN2A gene in childhood acute lymphoblastic leukemia reveals genomic deletion, copy number neutral loss of heterozygosity and association with specific cytogenetic subgroups. *Blood*. 2009; 113: 100– 107.

Usvasalo A, Savola S, Rätty R, Vettenranta K, Harila-Saari A et al. CDKN2A deletions in acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults: an array CGH study. *Leuk Res*. 2008 Aug;32(8):1228-35.

Wu C, Li W. Genomics and pharmacogenomics of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Jun;126:100-111. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.04.002.

Yu CH, Lin TK, Jou ST, Lin CY, Lin KH, Lu MY, Chen SH, Cheng CN, Wu KH, Wang SC, Chang HH, Li MJ, Ni YL, Su YN, Lin DT, Chen HY, Harrison CJ, Hung CC, Lin SW, Yang YL. MLPA and DNA index improve the molecular diagnosis of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep.* 2020 Jul 13;10(1):11501. doi: 10.1038/s41598-020-68311-9. PMID: 32661308; PMCID: PMC7359332.

INACTIVATION OF CDKN2A AND CDKN2B GENES IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN PEDIATRIC PATIENTS

Abstract: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for 25% of all childhood malignancies. ALL is a heterogeneous malignancy both clinically and genetically. Until 50 years ago, this disease in the majority of patients led to death. The development of medicine, modern therapeutic regimens have led to an improvement in the prognosis of minor patients and achieve complete recovery at the level of 80-90%. However, there is still a group of patients who experience relapse and die. It is necessary to find genetic factors of prognostic significance that will help identify patients at high risk of therapeutic failure. Deletions of the 9p region on which the *CDKN2A* and *CDKN2B* genes are located are among one of the most common genetic abnormalities observed in patients with ALL. So far, published data on the importance of inactivation of *CDKN2A* and *CDKN2B* genes are divergent, so further research in this area is needed. The key to increasing the effectiveness of treatment of cancer resistant to standard therapy are targeted therapies, which require individual qualification of patients in terms of genetic profile as well as stratification of patients into appropriate risk groups using genetic prognostic markers.

Key words: CDKN2A, CDKN2B, leukemia, paediatrics

GALLERIA MELLONELLA JAKO MODEL W BADANIACH IN VIVO NAD PATOGENEZĄ, PROFILAKTYKĄ I LECZENIEM ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH PRZEZ DROŹDŻAKI Z RODZAJU CANDIDA

Streszczenie: Infekcje wywołane przez *Candida* spp., zwane kandydozami, stają się coraz częściej wyzwaniem terapeutycznym. Generuje to wzrost zainteresowania badaczy oraz liczby badań dotyczących tego patogenu. Złoty standard w badaniach *in vivo* stanowi model myszy, który ma pewne ograniczenia ekonomiczne, logistyczne i etyczne. Dlatego poszukuje się alternatywnych rozwiązań. Należą do nich bezkręgowce wykorzystywane jako modele badawcze, a wśród nich larwy *Galleria mellonella* – barciaka większego. Do najważniejszych zalet tego owadziego modelu należą: niskie koszty hodowli, szybki wzrost, wielkość i krótki cykl życiowy. Ważną jego zaletą są również podobieństwa strukturalne oraz funkcjonalne układu immunologicznego *G. mellonella* do systemu odpornościowego ssaków w zakresie odporności wrodzonej. Dane literaturowe wskazują na możliwość wykorzystania tego modelu w badaniach dotyczących *Candida* spp., obejmujących ocenę zjadliwości drożdżaków, patomechanizm kandydoz, ich profilaktykę oraz nowe możliwości leczenia. Wydaje się, że *G. mellonella* może stanowić obiecującą alternatywę dla modelu mysiego w tego typu badaniach, jak również w badaniach o charakterze skriningowym. Należy jednak pamiętać, że istnieją też pewne ograniczenia, zwłaszcza konieczność standaryzacji zarówno hodowli larw jak i procedur eksperymentalnych.

Słowa kluczowe: *Galleria mellonella*, *Candida* spp., badania *in vivo*

WSTĘP

Grzyby z rodzaju *Candida* uważane są za najczęstszą przyczynę zakażeń grzybiczych na świecie (Sharma i in. 2019). Do tej pory zidentyfikowano kilkaset gatunków *Candida* spp. (Santos i in. 2018). Drożdżaki te należą do drobnoustrojów oportunistycznych, które w przypadku obecności czynników predysponujących mogą być przyczyną infekcji o różnym charakterze zwanych kandydozami: od infekcji powierzchniowych do inwazyjnych zagrażających życiu. Mimo postępu w zakresie diagnostyki i leczenia kandydoz, choroby te nadal pozostają problemem, szczególnie u pacjentów z immunosupresją spowodowaną nowotworami, pacjentów w wieku podeszłym, długotrwale hospitalizowanych, po długiej antybiotykoterapii, zwłaszcza lekami o szerokim spektrum działania czy zakażonych HIV. Liczba takich pacjentów stale wzrasta, co spowodowane jest ogromnym postępowaniem w zakresie procedur diagnostyczno-terapeutycznych oraz leczniczych we współczesnej medycynie (Guinea 2014, Singh i in. 2015, Ben-Ami 2018, Mora Carpio i in. 2020, Rodrigues i in. 2019). Z tego powodu obserwuje się coraz większą liczbę badań mających na celu poznanie mechanizmów patogenności *Candida* spp. oraz badań nad profilaktyką i leczeniem kandydoz. Do niedawna złotym standardem w badaniach przedklinicznych *in vivo* był model myszy. Jednak ze względów ekonomicznych, logistycznych i etycznych poszukuje się alternatywnych modeli do tego typu badań (Jacobsen 2014). W przypadku modelu mysiego utrzymanie odpowiedniej liczby zwierząt generuje znaczące koszty. Ponadto ssaki mają długi czas rozmnażania, co powoduje wydłużenie badań w czasie (Jia-Yun Tsai i in. 2016). Alternatywnym rozwiązaniem może być wykorzystanie modeli bezkręgowców, których genom zawiera liczne homologie ludzkich genów (Niedźwiecka i in. 2015, Segal i in. 2018). W niniejszej pracy przedstawiono przesłanki i możliwości zastosowania larw *Galleria mellonella*, które wydają się być ciekawym organizmem modelowym w badaniach nad *Candida* spp., zwłaszcza, że w ostatnim czasie wzrasta zainteresowanie tym modelem badawczym.

CHARAKTERYSTYKA GALLERIA MELLONELLA

G. mellonella – barciak większy, inaczej zwany ćmą woskową, jest owadem z rzędu Lepidoptera i rodziny Pyralidae. W warunkach naturalnych jest organizmem kosmopolitycznym. Ponadto, łatwo namnaża się na sztucznych pożywkach (Andrejko 2016, Jia-Yun Tsai i in. 2016, Kwadha i in. 2017).

Hodowle *G. mellonella* są tańsze w zakładaniu i łatwiejsze w utrzymaniu, ponieważ nie wymagają specjalnego sprzętu laboratoryjnego. Model ten może być stosowany we wstępnej analizie przed zastosowaniem konwencjonalnych testów *in vivo* oraz w celu zmniejszenia liczby testów przeprowadzanych na ssakach. Dodatkowo, użycie *G. mellonella* jako organizmu modelowego nie wymaga uzyskania zgody komisji bioetycznej (Jia-Yun Tsai i in. 2016, Pereira i in. 2020). Do zalet tego modelu należą także: szybki wzrost, wielkość i krótki cykl życiowy. Pełny cykl życiowy trwa 35-45 dni, dzięki czemu możliwe jest uzyskanie wyników badań w krótkim czasie oraz wykonanie większej liczby powtórzeń. Ponadto, płodność *G. mellonella* jest duża – samice składają od 300 do 600 jaj (Vijayakumar i in. 2019). Larwy osiągają długość od 12 do 25 mm, dzięki czemu możliwa jest precyzyjna aplikacja badanych patogenów lub substancji. Zaletą jest również fakt, że larwy mogą się rozwijać w szerokim zakresie temperatur 18-37°C. Możliwe jest więc prowadzenie badań w temperaturze organizmu ludzkiego. *G. mellonella* może być alternatywą dla modeli zwierzęcych, ponieważ wykazano, że niektóre patogeny wykazują porównywalną śmiertelność, zarówno dla larw tego owada, jak i modeli ssaczy, zwłaszcza myszy (Propst i in. 2016, Pereira i in. 2018). Ponadto, w przypadku niektórych ważnych gatunków drobnoustrojów patogennych dla człowieka zakażenie przyjmuje postaci kliniczne, przypominające te występujące w zakażeniach u ludzi. Przykładem może być tworzenie się guzków u larw *G. mellonella* o podobnej budowie do ropni, występujących u ludzi po zakażeniu *Staphylococcus aureus* (Sheehan i in. 2019). Do oceny odpowiedzi larw na infekcję można wykorzystać szereg punktów końcowych, w tym śmiertelność, stopień melanizacji, zmiany w populacji, ruchliwość larw, tworzenie kokonu, zmiany w ekspresji genów i zmiany w proteomie lub czynności hemocytów (Jia-Yun Tsai i in. 2016, Cutuli i in. 2019). Niewątpliwą zaletą modelu *G. mellonella* są podobieństwa strukturalne oraz funkcjonalne układu immunologicznego tego owada do immunosystemu ssaków w zakresie odporności wrodzonej (Trevijano-Contador i in. 2019).

UKŁAD IMMUNOLOGICZNY GALLERIA MELONELLA

Mechanizmy odporności wrodzonej *G. mellonella* przedstawiono na Rycinie 1. Pierwszą linią obrony, jaką napotyka patogen jest egzoszkielet, którego funkcję ochronną można porównać do skóry u ssaków (Pereira i in. 2018). Wnikanie patogenów jest również ograniczone poprzez wysokie pH, obecność enzymów trawiennych i mikrobioty w układzie pokarmowym oraz wyścielenie

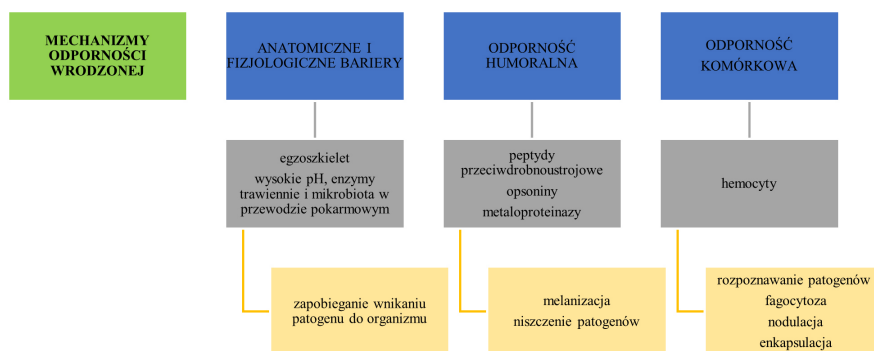
jelita przedniego i tylnego chityną (Wojda i in. 2020). Odpowiednikiem krwi jest u owadów hemolimfa, zawierająca komórki układu immunologicznego. Przerwanie ciągłości bariery anatomicznej zaburza homeostazę oraz ułatwia wtargnięcie patogenu do organizmu owada, co z kolei wiąże się z aktywacją układu immunologicznego. Wrodzona odporność *G. mellonella* dzieli się podobnie jak u ssaków na odpowiedź komórkową oraz humoralną (Trevijano-Contador i in. 2019). Oba mechanizmy odpowiedzi immunologicznej wpływają na siebie nawzajem i uzupełniają się (Wojda 2017).

W odporność komórkową zaangażowane są obecne w hemolimfie oraz na powierzchni organów hemocyty – komórki pełzakowate. Ich funkcje można porównać do tych pełnionych przez neutrofile u ssaków (Sheehan i in. 2018, Pereira i in. 2020). Neutrofile posiadają na powierzchni komórek receptory rozpoznające patogeny PRRs (ang. *pathogen recognition receptors*) w oparciu o struktury chemiczne obecne u drobnoustrojów zwane wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami – PAMPs (ang. *pathogen-associated molecular patterns*) (Cutuli i in. 2019). Działanie hemocytów opiera się m.in. na fagocytozie, nodulacji oraz enkapsulacji. Wytwarzają one również reaktywne formy tlenu. U *G. mellonella* zidentyfikowano 5 typów hemocytów: stanowiące największy odsetek plazmocyty i granulocyty oraz koagulocyty, sferulocyty i enocytoidy (Jia-Yung Tsai i in. 2016, Pereira i in. 2018). Nodulacja jest procesem, polegającym na tworzeniu warstwy komórek hemocytów wokół skupisk mikroorganizmów (Lapointe i in. 2020). Podczas fagocytozy hemocyty ulegają degranulacji, uwalniając tym sposobem enzymy niszczące patogen (Cutuli i in. 2019, Lapointe i in. 2020). Mechanizm enkapsulacji jej podobny do nodulacji, ale jest odpowiedzią na obecność patogenów takich jak np. pierwotniaki.

W odporność humoralną zaangażowane są związki wykazujące aktywność przeciwdrobnoustrojową. Należą do nich m.in.: peptydy przeciwbakteryjne (ang. *antimicrobial peptides*, AMP), białka dopełniacza (opsoniny), metaloproteinazy, melanina, produkty proteolitycznej kaskady unieczynnijające patogen. Peptydy przeciwbakteryjne produkowane są głównie przez komórki tłuszczowe i hemocyty. Ich działanie polega na destabilizacji błon komórkowych patogenów (Wojda 2017). Opsoniny rozpoznają elementy komórek drobnoustrojów, m.in. lipo polisacharyd i peptydoglikan, a następnie przyłączają się do nich. Ich działanie może być porównane do działania receptorów PRRs u ssaków (Stączek i in. 2018, Cutuli i in. 2019, Pereira i in. 2020). Melanizacja jest jednym z podstawowych procesów w odpowiedzi na infekcję oraz sygnalizuje ciężkość infekcji (Fireactive i in. 2020). Melanina odkładając

się na powierzchni noduli prowadzi do eliminacji patogenu (Pereira i in. 2020, Sączek i in. 2020).

Brak odporności nabytej u owadów umożliwia badanie wrodzonych mechanizmów odporności, bez zakłóceń ze strony pamięci immunologicznej (Wojda 2017, Cutuli i in. 2019). Pomimo braku adaptacji ze strony układu immunologicznego owadów, ekspozycja na dany patogen „odciska piętno” na mechanizmach zaangażowanych w odporność owadów. Skutkuje to wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej przy ponownym zetknięciu, w niedługim czasie z patogenem (Wojda 2017, Sheehan i in. 2020).



Rycina 1 Mechanizmy odporności wrodzonej *Galleria mellonella* (Jia-Yun Tsai i in. 2016, Wojda 2017, Pereira i in. 2018, Sheehan i in. 2018, Sączek i in. 2018, Cutuli i in. 2019, Trevijano-Contador i in. 2019, Wojda i in. 2020, Firacative i in. 2020, La-pointe i in. 2020, Pereira i in. 2020).

GALLERIA MELLONELLA W BADANIACH NAD *CANDIDA* SPP.

Dane literaturowe wskazują na możliwość wykorzystania *G. mellonella* w wielu badaniach grzybiczych patogenów, włączając w to drożdżaki z rodzaju *Candida*. W Tabeli 1 przedstawiono przykłady wykorzystania tego modelu w badaniach nad odpowiedzią immunologiczną w zakażeniach wywołanych przez *Candida* spp., oceną zjadliwości drożdżaków oraz możliwością wykorzystania nowych substancji w leczeniu i profilaktyce kandydoz.

Wykorzystanie *G. mellonella* jako modelu do badań *in vivo* zostało po raz pierwszy opisane w badaniach nad zjadliwością szczepów *Candida albicans* (Champion i in. 2016, Pereira i in. 2018). Wykazano, że wysoce zjadliwe szczepy *Candida* spp. powodują znaczne zmiany w parametrach immunologicznych w porównaniu do szczepów mniej zjadliwych (Garcia-Carnero

i in. 2020). Wyznaczenie krzywej i mediany przeżycia, ocena aktywności larw, stopnia melanizacji czy też tworzenia kokonu mogą służyć do oceny wirulencji drożdżaków. Model *G. mellonella* może być też pomocny w ocenie różnic w wirulencji wewnątrz- i między-gatunkowych *Candida* spp. Marcos-Zambraño i in. (2020) dodatkowo oceniali preparaty histologiczne zakażonych larw oraz ekspresję genów *C. albicans* w tych larwach. Wskazuje to, że zastosowanie modelu owadziego umożliwi też badania nad poznaniem mechanizmów odpowiadających za zjadliwość *Candida* spp. na poziomie genomu. Przykładem jest badanie Fuchsa i in., (2010) którzy wykorzystali model *G. mellonella* do oceny wpływu ekspresji określonych genów na zdolność filamentacji *C. albicans*, która jest jednym z czynników wirulencji tego drożdżaka. Ponadto, Yeh i in. (2020) badali wpływ mutacji genu kodującego enzym biorący udział w syntezie aminokwasów aromatycznych na zmiany we właściwościach i składzie ściany komórkowej *C. albicans*. Wykazali oni, że delecja tego genu zaburza adhezję komórek drożdżaków oraz tworzenie się biofilmu. Wpływ mutacji genów odpowiedzialnych za konwersję blastospor w formy nitkowate (strzępki) na modelu mysim oraz *G. mellonella* badali także Brennan i in. (2002). Co ciekawe, zauważyli oni korelację wirulencji *C. albicans* mierzonej na modelu mysim z tą obserwowaną na modelu *G. mellonella* (Brennan i in. 2002). Do podobnych wniosków doszli Slater i in. (2011) w badaniu zjadliwości grzybów *Aspergillus fumigatus* z wykorzystaniem obu modeli. Wyniki, które uzyskali badacze były porównywalne w modelu mysim i w modelu *G. mellonella*. Tak więc wydaje się, że *G. mellonella* może stanowić reprezentatywny model do badań *in vivo*, dostarczający nowych informacji na temat wpływu określonych genów na metabolizm i zjadliwość *Candida* spp.,

Larwy barciaka większego są wykorzystywane również w badaniach mechanizmów odpowiedzi immunologicznej oraz charakterystyki substancji wydzielanych w odpowiedzi na zakażenia *Candida* spp. Oprócz wymienionych wcześniej parametrów, García-Carnero i in. (2020) oceniali aktywność fenoloksydazy biorącej udział w produkcji melaniny i dehydrogenazy mleczanowej, która jest wykładnikiem cytotoxyczności i uszkodzeń komórkowych. Z kolei Sheehan i in. (2019) badali stopień inwazji *Candida* spp. w larwach z użyciem metod obrazowych i aktywność grzybobójczą hemolimfy *ex vivo* oraz poddali identyfikacji białka wydzielane przez *C. albicans* podczas infekcji.

Ponadto, stwierdzono, że *G. mellonella* może stanowić model w badaniach *in vivo* nad nowymi strategiami terapeutycznymi oraz profilaktycznymi. Przykładem są badania nad zastosowaniem bakterii probiotycznych jako profilaktyki i terapii zakażeń grzybami *Candida* spp. Zaobserwowano stymulację

układu odpornościowego przez bakterie probiotyczne m.in. wzrost liczby hemocytów oraz ekspresji genów peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMP), co skutkowało zwiększonym przeżyciem larw w grupie stymulowanej bakteriami probiotycznymi w porównaniu do kontroli. Aktywacja układu immunologicznego *G. mellonella* chroniła je przed infekcją *Candida* spp. (Ribeiro i in. 2017, de Barros i in. 2019). Ponadto, de Barros i in. (2019) dodatkowo zastosowali ilościowe określenie liczby bakterii probiotycznych w hemolimfie zainfekowanych larw, obliczając liczbę jednostek tworzących kolonie (ang. *colony forming units*, CFU).

Liczne doniesienia wskazują na możliwość wykorzystania larw barciaka większego w ocenie właściwości przeciwrzybiczych nowych substancji aktywnych wobec *Candida* spp., zarówno tych naturalnych jak i też syntetycznych, np. kompleksów metali (Rowan i in. 2009, Arias i in. 2020, Gandra i in. 2020, Staniszevska i in. 2020, Wijesinghe i in. 2020). Do oceny wpływu badanych substancji badacze najczęściej wykorzystują parametry wymienione powyżej, a także metody mikroskopowe, np. obrazowanie wybarwionych tkanek zainfekowanych larw za pomocą mikroskopu konfokalnego laserowego (Staniszevska i in. 2020). *G. mellonella* znalazła zastosowanie także w badaniach nad skutecznością alternatywnych terapii kandydoz, takich jak terapia fotodynamiczna aPDT oraz laseroterapia. Wykorzystując larwy *G. mellonella* badano penetrację w tkankach światła wykorzystywanego w przeciwrzybiczej terapii fotodynamicznej (Chibebe i in. 2013, Figueiredo i in. 2019, Huang i in. 2020). Innym ciekawym badaniem było zastosowanie larw barciaka większego w ocenie hamującego wpływu wypełniaczy stomatologicznych na tworzenie biofilmu grzybów *Candida* spp. (Rossoni i in. 2019).

OGRANICZENIA WYKORZYSTANIA MODELU GALLERIA MELLONELLA

Pomimo, że *G. mellonella* staje się coraz popularniejszym modelem *in vivo* w badaniach nad patogenami bakteryjnymi i grzybiczymi, model ten ma pewne ograniczenia. Firacative i in. (2020) podobnie jak wielu badaczy jako wadę tego modelu wymieniają brak ściśle wystandaryzowanych warunków hodowli larw. Jednocześnie ci sami autorzy przedstawiają, bazując na doświadczeniach własnych optymalne warunkach hodowli. Ponieważ od niedawna larwy *G. mellonella* są komercyjnie dostępne oraz pojawia się coraz więcej doniesień na temat standaryzacji hodowli, problem ten wydaje się zmniejszać (Champion i in. 2018). Do czynników, które należy wziąć pod uwagę podczas

standaryzacji należą: dieta, temperatura oraz wilgotność względna. Zauważono, że dieta larw wpływa znacząco na działanie ich układu immunologicznego (Jorjao i in. 2018). Związana z tym jest obserwowana zależność pomiędzy rodzajem diety a wrażliwością *G. mellonella* na zakażenia grzybicze (Kazek i in. 2019). Wiek i wielkość larw, dieta, wilgotność, temperatura i procedury konserwacji, mogą różnić się w zależności od dostawcy. Dlatego istnieje potrzeba wystandaryzowanych metod hodowli, transportu i przechowywania larw *G. mellonella* (Champion i in. 2018, Firacative i in. 2020). Standaryzacją powinny być objęte również procedury eksperymentalne, takie jak: przygotowanie lub ilość wstrzykniętego inokulum z patogenami w celu wywołania infekcji, warunki doświadczalne lub subiektywna interpretacja parametrów oceny takich jak zachorowalność lub śmiertelność (Cutuli i in. 2019). Do innych ograniczeń należy brak możliwości ingerencji w obrębie genów *G. mellonella*, pomimo, że jej genom został niedawno zsekwencjonowany (Lange i in. 2018).

WNIOSKI

Dane literaturowe wskazują na możliwość wykorzystania larw *G. mellonella* jako alternatywy dla modelu mysiego w badaniach *in vivo* nad odpowiedzią immunologiczną w zakażeniach wywołanych drożdżakami oraz oceną zjadliwości *Candida* spp., jak również w badaniach nowych substancji i metod leczenia oraz profilaktyki kandydoz. Parametrami, które mogą być użyte jako punkty końcowe są: śmiertelność larw, stopień ich melanizacji, zmiany w populacji, ruchliwość larw, tworzenie kokonu, zmiany w ekspresji genów i zmiany w proteomie lub czynności hemocytów oraz mikroskopowe obrazowanie tkanek. Do głównych zalet tego modelu należą: niższe koszty hodowli w porównaniu do modeli ssaczy, brak ograniczeń natury etycznej, szybki wzrost, wielkość i krótki cykl życiowy oraz podobieństwa w układzie immunologicznym ssaków i bezkręgowców. Jednakże należy pamiętać o ograniczeniach, takich jak konieczność standaryzacji hodowli larw oraz procedur eksperymentalnych.

Tabela 1 Przykłady badań dotyczących *Candida* spp. z wykorzystaniem larw *Galleria mellonella*

Cel badania	Oceniane punkty końcowe	Literatura
Badania odpowiedzi immunologicznej w zakażeniach <i>Candida</i> spp.		
Badanie wczesnych predyktorów wirulencji różnych gatunków <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. orthopsilosis</i> , <i>C. metapsilosis</i> , <i>C. auris</i>)	Wyznaczenie krzywej i mediany przeżycia Ocena liczby hemocytów, stopnia melanizacji oraz aktywności fenoloksydazy i dehydrogenazy mleczanowej	Garcia-Carnero i in. (2020)
Badanie rozwoju rozległej kandydozy oraz charakterystyka proteomiczna odpowiedzi <i>C. albicans</i> na hemolimfę	Wyznaczenie krzywej przeżycia Krio-obrazowanie rozsiania zakażenia <i>C. albicans</i> Konfokalne obrazowanie guzków grzybiczych Identyfikacja białek <i>C. albicans</i> wydzielanych podczas infekcji Badanie aktywności grzybobójczej hemolimfy <i>ex vivo</i> Izolacja i oczyszczanie białek wydzielanych przez <i>C. albicans</i> poddanych działaniu hemolimfy	Sheehan i in. (2019)
Ocena reakcji larw na rozsianą infekcję wywołaną współzakażeniem <i>C. albicans</i> i <i>Staphylococcus aureus</i>	Wyznaczenie krzywej przeżycia Ocena liczby hemocytów Analiza proteomiczna zakażonej dwoma patogenami hemolimfy Krio-obrazowanie rozsiania zakażenia <i>C. albicans</i>	Sheehan i in. (2020)
Ocena <i>in vivo</i> zjadliwości <i>Candida</i> spp.		
Ocena zjadliwości <i>C. auris</i> , <i>C. albicans</i>	Wyznaczenie krzywej przeżycia Ocena aktywności larw melanizacji tworzenia kokonu	Romera i in. (2020)

Ocena różnic wewnątrz- i międzygatunkowych w zjadliwości <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>)	Wyznaczenie krzywej i mediany przeżycia Badanie histologiczne larw Ocena ekspresji genów <i>C. albicans</i> w zakażonych larwach	Marcos-Zambrano i in. (2020)
Wpływ ekspresji genu ARO1 na zjadliwość <i>C. albicans</i>	Wyznaczenie krzywej przeżycia Ocena liczby hemocytów Określenie liczby jednostek tworzących kolonie (CFU) <i>C. albicans</i>	Yeh i in. (2020)
Badania substancji i metod leczenia zakażeń wywołanych <i>Candida</i> spp.		
Badanie wpływu wypełniacza S-PRG (ang. <i>pre-reacted glass-ionomer</i>) używanego w stomatologii na biofilm <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>)	Wyznaczenie krzywej przeżycia Ocena liczby hemocytów	Rossoni i in. (2019)
Badanie skuteczności chitozanu przeciwko <i>C. auris</i>	Wyznaczenie krzywych przeżycia zainfekowanych larw przed i po leczeniu chitozanem Ocena ekspresji genów <i>C. auris</i> w zakażonych larwach	Arias i in. (2020)
Ocena działania antybakteryjnej terapii fotodynamicznej aPDT na eksperymentalną kandydozę oraz wpływ lasera na tkanki <i>C. albicans</i>	Wyznaczenie krzywej przeżycia Ocena liczby hemocytów Metody mikroskopowe 3D (Interactive 3D Surface Plot) w celu oceny rozmieszczenia głębokości działania lasera w larwach	(Figueiredo-Godoi i in. 2019)
Badanie wpływu chelatów Cu (II), Mn (II) i Ag (I) w hamowania proliferacji grzybów podczas infekcji, pobudzania odpowiedzi immunologicznej u larw oraz wpływu na zjadliwość <i>C. haemulonii</i> .	Wyznaczenie krzywej przeżycia Ocena liczby hemocytów melanizacja ekspresji genów kodujących peptydy przeciwwgrzybicze i immunologiczne Określenie liczby jednostek tworzących kolonie (CFU)	Gandra i in. (2020)

Badanie wpływu olejku z liści <i>Cinnamomum verum</i> na <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> i <i>C. dubliniensis</i> oraz ocena jego toksyczności <i>in vivo</i>	Wyznaczenie krzywej przeżycia Ocena melanizacji i ruchliwość larw	Wijesinghe i in. (2020)
Badanie skuteczności 4-chloro-3-nitrofeny lodifluorjodometyl osulfonu przeciwko infekcjom <i>C. albicans</i>	Wyznaczenie krzywej przeżycia Ocena ruchliwości larw Obrazowanie wybarwionych tkanek za pomocą mikroskopu konfokalnego laserowego	Staniszewska i in. (2020)
Badania nad wykorzystaniem bakterii probiotycznych w profilaktyce zakażeń <i>Candida</i> spp.		
Ocena wpływu <i>Lactobacillus</i> spp. na odporność <i>G. mellonella</i> przeciwko zakażeniom wywołanym przez <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. tropicalis</i>)	Wyznaczenie krzywych przeżycia	Santos i in. (2019)
Ocena wpływu <i>Bacillus</i> spp. na odporność <i>G. mellonella</i> przeciwko zakażeniom wywołanym przez <i>C. albicans</i> .	Wyznaczenie krzywych przeżycia Ocena ekspresji genów peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMP) Ocena liczby hemocytów melanizacji tworzenia kokonów Określenie liczby jednostek tworzących kolonie (CFU)	de Barros i in. (2019)

LITERATURA

Andrejko M. *Modulation of the humoral immune response in Galleria mellonella larvae by proteolytic enzymes produced by Pseudomonas aeruginosa*. Postępy Mikrobiol. 2016;55(3):255-267.

Arias LS, Butche MC, Short B i in. *Chitosan ameliorates Candida auris virulence in a Galleria mellonella infection model*. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(8):1-14

Ben-Ami R. *Treatment of invasive candidiasis: A narrative review*. J Fungi. 2018;16;4(3):97.

Brennan M, Thomas DY, Whiteway M i in. *Correlation between virulence of Candida albicans mutants in mice and Galleria mellonella larvae*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2002;34(2):153-157.

Champion OL, Titball RW, Bates S. *Standardization of G. mellonella larvae to provide reliable and reproducible results in the study of fungal pathogens*. J Fungi. 2018;4(3).

Champion OL, Wagley S, Titball RW. *Galleria mellonella as a model host for microbiological and toxin research*. Virulence 2016; 2;7(7):840-5.

Chibebe Junior J, Sabino CP, Tan X i in. *Selective photoinactivation of Candida albicans in the non-vertebrate host infection model Galleria mellonella*. BMC Microbiol. 2013;13:217.

Cutuli MA, Petronio G, Vergalito F i in. *Galleria mellonella as a consolidated in vivo model hosts: New developments in antibacterial strategies and novel drug testing*. Virulence. 2019;10(1):527-541.

de Barros PP, Rossoni RD, Ribeiro F de C I in. *Two sporulated Bacillus enhance immunity in Galleria mellonella protecting against Candida albicans*. Microb Pathog. 2019;132(5):335-342.

Figueiredo-Godoi LMA, Menezes RT, Carvalho JS i in. *Exploring the Galleria mellonella model to study antifungal photodynamic therapy*. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019;27:66-73.

Firacative C, Khan A, Duan S i in. *Rearing and maintenance of Galleria mellonella and its application to study fungal virulence*. J Fungi. 2020;6(3):1-13

Fuchs BB, O'Brien E, Khoury JBE i in. *Methods for using Galleria mellonella as a model host to study fungal pathogenesis*. Virulence. 2010;1(6):475-82.

Gandra RM, McCarron P, Viganor L i in. *In vivo activity of copper(II), manganese(II), and silver(I) 1,10-phenanthroline chelates against Candida haemulonii using the Galleria mellonella model*. Front Microbiol. 2020;11(March):1-15.

García-Carnero LC, Clavijo-Giraldo DM, Gómez-Gaviria M i in. *Early virulence predictors during the Candida species–Galleria mellonella interaction*. J Fungi. 2020;6(3):1-16.

- Guinea J. *Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia*. Clin Microbiol Infect. 2014;6:5-10.
- Huang X, Xu M, Pan W i in. *Antimicrobial and immunomodulatory responses of photodynamic therapy in Galleria mellonella model*. BMC Microbiol. 2020;20(1):4-11.
- Jacobsen ID. *Galleria mellonella as a model host to study virulence of Candida*. Virulence. 2014;5(2):237-239.
- Jia-Yun Tsai C, Mei San Loh J, Proft T. *Galleria mellonella infection models for the study of bacterial diseases and for antimicrobial drug testing*. Virulence. 2016;7(3):214-229.
- Jorjão AL, Oliveira LD, Scorzoni L i in. *From moths to caterpillars: Ideal conditions for Galleria mellonella rearing for in vivo microbiological studies*. Virulence. 2018;1;9(1):383-389.
- Kwadha CA, Ong'Amo GO, Ndegwa PN i in. *The biology and control of the greater wax moth, Galleria mellonella*. Insects. 2017;8(2):61.
- Kazek M, Kaczmarek A, Wrońska A i in. *Diet influences the bacterial and free fatty acid profiles of the cuticle of Galleria mellonella larvae*. Plos One. 2019;14:2.
- Lange A, Beier S, Huson DH i in. *Genome sequence of Galleria mellonella (greater wax moth)*. Genome Announc. 2018;6(2):1-2.
- Lapointe JF, McCarthy CD, Dunphy GB i in. *Physiological evidence of integrin-antibody reactive proteins influencing the innate cellular immune responses of larval Galleria mellonella hemocytes*. Insect Sci. 2020;27(2):239-255.
- Marcos-Zambrano LJ, Bordallo-Cardona MÁ, Borghi E i in. *Candida isolates causing candidemia show different degrees of virulence in Galleria mellonella*. Med Mycol. 2020;58(1):83-92
- Mora Carpio AL, Climaco A. *Fungemia. Candidiasis*. StatPearls Publishing. 2020.
- Niedźwiecka K, Dylał M. *Insects as model organisms to study the pathogenesis of fungal infections and evaluation of potential antimycotics*. Med Dośw 2015;(67):133-139.
- Pereira MF, Rossi CC, Da Silva GC i in. *Galleria mellonella as an infection model: An in-depth look at why it works and practical considerations for successful application*. Pathog Dis. 2020;78(8): ftaa056.

Pereira T, Pimentel de Barros P, Ruano de Oliveira Fugisaki L i in. *Recent advances in the use of Galleria mellonella model to study immune responses against human pathogens*. J Fungi (Basel). 2018;27;4(4):128.

Propst CN, Pylypko SL, Blower RJ i in. *Francisella philomiragia infection and lethality in mammalian tissue culture cell models, Galleria mellonella, and BALB/c mice*. Front Microbiol. 2016;7:1-10.

Ribeiro FC, de Barros PP, Rossoni RD i in. *Lactobacillus rhamnosus inhibits Candida albicans virulence factors in vitro and modulates immune system in Galleria mellonella*. J Appl Microbiol. 2017;122(1):201-211.

Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques M. *Candida sp. infections in patients with diabetes mellitus*. J Clin Med. 2019;8(1):7.

Romera D, Aguilera-Correa JJ, García-Coca M i in. *The Galleria mellonella infection model as a system to investigate the virulence of Candida auris strains*. Pathog Dis. 2020;78(9):1-7.

Rossoni RD, de Barros PP, Lopes LA das C i in. *Effects of surface pre-reacted glass-ionomer (S-PRG) eluate on Candida spp.: antifungal activity, anti-biofilm properties, and protective effects on Galleria mellonella against C. albicans infection*. Biofouling. 2019;35(9):997-1006.

Rossoni RD, Ribeiro F de C, dos Santos HFS i in. *Galleria mellonella as an experimental model to study human oral pathogens*. Arch Oral Biol. 2019;101(2):13-22.

Rowan R, Moran C, McCann M i in. *Use of Galleria mellonella larvae to evaluate the in vivo anti-fungal activity of [Ag₂(mal)(phen)₃]*. BioMetals. 2009;22(3):461-467

Santos RB, Scorzoni L, Namba AM i in. *Lactobacillus species increase the survival of Galleria mellonella infected with Candida albicans and non-albicans Candida clinical isolates*. Med Mycol. 2019;57(3):391-394.

Santos GC, Vasconcelos CC, Lopes AJO i in. *Candida infections and therapeutic strategies: Mechanisms of action for traditional and alternative agents*. Front Microbiol. 2018;3;9:1351.

Segal E, Frenkel M. *Experimental in vivo models of candidiasis*. 2018;6;4(1):21.

Sharma J, Rosiana S, Razzaq I I in. *Linking cellular morphogenesis with anti-fungal treatment and susceptibility in Candida pathogens*. J Fungi. 2019;5(1):17.

- Sheehan G, Clarke G, Kavanagh K. *Characterisation of the cellular and proteomic response of Galleria mellonella larvae to the development of invasive aspergillosis*. BMC Microbiol. 2018;18:63.
- Sheehan G, Dixon A, Kavanagh K. *Utilization of Galleria mellonella larvae to characterize the development of Staphylococcus aureus infection*. Microbiol (United Kingdom). 2019;165(8):863-875.
- Sheehan G, Farrell G, Kavanagh K. *Immune priming: the secret weapon of the insect world*. Virulence. 2020;11(1):238-246.
- Sheehan G, Kavanagh K. *Proteomic analysis of the responses of Candida albicans during infection of Galleria mellonella larvae*. J Fungi. 2019;5(1):7.
- Sheehan G, Tully L, Kavanagh KA. *Candida albicans increases the pathogenicity of Staphylococcus aureus during polymicrobial infection of Galleria mellonella larvae*. Microbiol (United Kingdom). 2020;166(4):375-385.
- Singh S, Fatima Z, Hameed S. *Predisposing factors endorsing Candida infections*. Infez Med. 2015;23(3):211-23.
- Slater JL, Gregson L, Denning DW i in. *Pathogenicity of Aspergillus fumigatus mutants assessed in Galleria mellonella matches that in mice*. Med Mycol. 2011;49(4):107-113.
- Staniszewska M, Kazek M, González-hernández RDJ. *New antifungal 4-chloro-3-nitrophenyldifluoroiodomethyl sulfone reduces the Candida albicans pathogenicity in the Galleria mellonella model organism*. Braz J Microbiol. 2020;(51):5-14.
- Stączek S, Zdybicka-Barabas A, Mak P i in. *Studies on localization and protein ligands of Galleria mellonella apolipoprotein III during immune response against different pathogens*. J Insect Physiol. 2018;105:18-27.
- Stączek S, Zdybicka-Barabas A, Pleszczyńska M i in. *Aspergillus niger α -1,3-glucan acts as a virulence factor by inhibiting the insect phenoloxidase system*. J Invertebr Pathol. 2020;171:1-5.
- Trevijano-Contador N, Zaragoza O. *Immune response of Galleria mellonella against human fungal pathogens*. J Fungi. 2019;5(1):5(1):3
- Wijesinghe GK, Maia FC, de Oliveira TR i in. *Effect of Cinnamomum verum leaf essential oil on virulence factors of Candida species and determination of the in-vivo toxicity with Galleria mellonella model*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2020;115(8):1-13.

Wojda I. *Immunity of the greater wax moth Galleria mellonella*. Insect Sci. 2017;24(3):342-357.

Wojda I, Staniec B, Sułek M i in. *The greater wax moth Galleria mellonella: Biology and use in immune studies*. Pathog Dis. 2020;78(9):1-15.

Vijayakumar KT, Neethu T, Shabarishkumar S i in. *Survey, biology and management of greater wax moth, Galleria mellonella L . in Southern*. J Entomol Zool Stud. 2019;7(4):585-592.

Yeh YC, Wang HY, Lan CY. *Candida albicans ARO1 affects cell wall integrity, biofilm formation and virulence*. J Microbiol Immunol Infect. 2020;53(1):115-124

GALLERIA MELLONELLA AS A MODEL IN IN VIVO RESEARCH ON PATHOGENESIS AND PREVENTION AND TREATMENT OF INFECTIONS CAUSED BY YEASTS OF THE GENUS CANDIDA

Abstract: Candida infections, called candidiasis, are increasingly becoming a therapeutic challenge. This generates an increase in the interest of researchers and the number of studies on this pathogen. The gold standard in *in vivo* research is the mouse model that has certain economic, logistical and ethical limitations. Therefore, alternative solutions are sought. These include invertebrates used as research models and among them the larvae of *Galleria mellonella* - greater moth. The most important advantages of this insect model are: low maintenance costs, fast growth, size and short life cycle. Moreover, the structural and functional similarities of the immune system to the immune innate system of mammals is an important benefit of *G. melonella*. Literature data indicate the possibility of using this model in studies on *Candida* spp., including the assessment of virulence, the pathomechanism of candidiasis, its prophylaxis and new treatment options. It seems that *G. mellonella* may be a promising alternative to the mouse model in this type of research as well as in screening studies. However, it should be remembered that there are also some limitations, especially the need to standardize both the larvae breeding and the experimental procedures.

Key words: *Galleria mellonella*, *Candida* spp., *in vivo* studies

ZUZANNA CHILIMONIUK, MACIEJ DOBOSZ,
ANNA SOBSTYL, ALEKSANDRA BORKOWSKA,
ALEKSANDRA CHAŁUPNIK, GRZEGORZ MIZERSKI
UNIwersytet Medyczny w Lublinie

WYSTĘPOWANIE, POWIKŁANIA, LECZENIE I KONTROLA CUKRZYCY WŚRÓD OSÓB W STARSZYM WIEKU

Abstrakt: Rok do roku, cukrzyca typu 2 (type 2 diabetes mellitus - T2DM) i jej powikłania stają się coraz poważniejszym problemem wśród starzejącej się populacji. Statystyka pokazuje, że liczba osób w wieku podeszłym z tymi schorzeniami, w ciągu najbliższych lat będzie gwałtownie wzrastać. Zmiany metaboliczne zachodzące w organizmie, otyłość i siedzący tryb życia to jedne z głównych czynników odpowiedzialnych za zwiększoną częstość występowania cukrzycy w geriatrycznej populacji. Ogromne wyzwanie kliniczne związane z leczeniem cukrzycy stanowi walka z występowaniem chorób współistniejących. Ponadto oszacowano, że względne ryzyko zaburzeń mikro- i makronaczyniowych u pacjentów z T2DM jest kilka do kilkadziesiąt razy wyższe niż u osób bez cukrzycy. Głównym celem leczenia chorych na cukrzycę w starszym wieku jest dążenie do poprawy lub utrzymania ich dotychczasowej jakości życia. Można to osiągnąć dzięki holistycznemu podejściu do każdego pacjenta i zapewnieniu mu odpowiedniej opieki. Strategia i cele leczenia powinno się dobierać w oparciu o choroby współistniejące pacjenta oraz właściwości farmakokinetyczne konkretnego leku.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, powikłania makronaczyniowe, leczenie cukrzycy, osoby starsze

WSTĘP

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się podwyższonym poziomem glukozy we krwi i upośledzonym metabolizmem węglowodanów, lipidów oraz białek. Przyczyna tych zaburzeń jest spowodowana całkowitą lub częściową niewydolnością wydzielania i/lub działania insuliny. Z czasem prowadzi to do poważnych uszkodzeń układu sercowo-naczyniowego, oczu, nerek i układu nerwowego (Chatterjee, Khunti i Davis 2017). Cukrzyca typu 2 (type 2 diabetes mellitus - T2DM) jest najczęstszą postacią cukrzycy w populacji ogólnej oraz w populacji osób starszych, gdzie występuje u 90% seniorów (Olokoba AB, Obateru i Olokoba LB 2012).

Dotyczy około 422 milionów ludzi na całym świecie, a 1,6 miliona zgonów jest jej bezpośrednio przypisywanych każdego roku. W ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci odnotowano stały wzrost zarówno liczby przypadków, jak i rozpowszechnienie cukrzycy (WHO 2021). Epidemia T2DM może być w dużej mierze przypisana światowemu wzrostowi otyłości w ciągu ostatnich 30 lat (Lyssenko et al. 2008). Częstość występowania T2DM w populacji osób starszych w Polsce szacuje się na 25–30% (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2015). W całej dorosłej populacji częstość występowania cukrzycy wynosi natomiast 5–7%. Fakt, że liczba Polaków, która przekroczyła 55. rok życia, stale rośnie a także występowanie ujemnego przyrostu naturalnego, będzie skutkować zwiększeniem liczby osób chorujących na T2DM w podeszłym wieku. Obserwacja ta podkreśla powagę i skalę problemu cukrzycy w Polsce (Novo Nordisk 2014; Sulicka, Pac i Puzianowska-Kuźnicka 2018).

T2DM wynika głównie z interakcji między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi (Prasad i Groop 2015). Wiek jest jednym z podstawowych niemodyfikowalnych czynników ryzyka jej rozwoju. Upośledzenie metabolizmu węglowodanów postępuje wraz z wiekiem. Począwszy od 3. dekady życia, stężenie glukozy na czczo zwiększa się średnio o 1 mg/dl na dekadę, natomiast w drugiej godzinie doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT) o około 5,3 mg/dl na dekadę (Elahi, Muller 2000). Do czynników mających wpływ na upośledzenie tolerancji glukozy mają także inne czynniki, takie jak: nieprawidłowe nawyki żywieniowe, zmniejszenie masy mięśniowej, zwiększenie procentowej ilości tkanki tłuszczowej, brak aktywności fizycznej, choroby towarzyszące oraz przyjmowane leki. Następstwem tych zmian jest narastanie insulinooporności, która dotyczy głównie mięśni szkieletowych, natomiast w mniejszym stopniu wpływa na nadprodukcję glukozy w wątrobie (Scheen

2005). W starszym wieku może dochodzić również do zaburzeń wydzielania insuliny w odpowiedzi na bodźce glikemiczne, choć wyniki przeprowadzonych w tym kierunku badań nie są jednoznaczne (Strojek 2009)

Nadrzędnym celem leczenia przeciwcukrzycowego i kontroli glikemii u osób po 65, u których korzyści z intensywnego leczenia przeciwcukrzycowego są ograniczone, powinno być utrzymanie jakości życia i minimalizacja objawowej hiperglikemii oraz skutków ubocznych leków, w tym hipoglikemii (Bansal, Dhaliwal i Weinstock 2015). Leczenie DM2 powinno być zindywidualizowane na podstawie cech biopsychospołecznych pacjentów (Gómez-Huelgas et al. 2018).

PATOGENEZA

W patogenezie T2DM biorą udział dwa podstawowe mechanizmy: upośledzenie wydzielania insuliny przez komórki β trzustki oraz spadek wrażliwości w tkankach takich jak wątroba, mięśnie i tkanka tłuszczowa. Zaburzenie sprzężenia zwrotnego między działaniem insuliny a jej wydzielaniem skutkuje nieprawidłowymi poziomami glukozy we krwi (Zheng, Ley i Hu 2018; Stumvoll, Goldstein i van Haeften 2005). T2DM charakteryzuje podwyższone stężenie glukozy we krwi i zmiany w metabolizmie lipidów. Utrzymująca się hiperglikemia powoduje szereg zmian w różnych narządach i układach organizmu, zwłaszcza w sercu, oczach, nerkach i układzie nerwowym, co wiąże się z licznymi i często występującymi powikłaniami. U połowy pacjentów z T2DM występują powikłania mikronaczyniowe, a u 27% powikłania makronaczyniowe (Ferriolli, Pessanha i Marchesi 2014; Litwak et al. 2013).

Proces starzenia skutkuje zmianami składu ciała, które są istotne dla rozwoju nietolerancji glukozy i cukrzycy. Dochodzi do zmniejszenia ilości wody wewnątrzkomórkowej, wzrostu tkanki tłuszczowej odpowiedzialnej za wydzielanie zapalnych cytokin i hormonów indukujących insulinooporność, a także zmniejszenia masy mięśniowej, która jest kluczowa dla działania insuliny w procesie wychwytu glukozy (Ferriolli, Pessanha i Marchesi 2014). Szereg tych zmian prowadzi do rozwoju insulinooporności, która występuje już na wczesnym etapie patogenezy T2DM. Ponadto, wspomniane zmiany nasilają się przy zmniejszeniu aktywności fizycznej i złych nawykach żywieniowych (Hawthorne 2011; Al-Sofiani, Ganji i Kalyani 2019). Dodatkowo nieefektywna produkcja glukozy w wątrobie na czczo, która występuje u młodszych pacjentów, zwiększa ryzyko hipoglikemii u osób starszych.

Za zwiększonym ryzykiem przemawia również związane z wiekiem zmniejszenie wydzielania glukagonu (Meneilly, Knip i Tessier 2013).

CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY

Warunkiem skutecznego leczenia cukrzycy u osób w podeszłym wieku jest holistyczne, interdyscyplinarne podejście do choroby. Oznacza to zmianę nastawienia w stosunku do cukrzycy i traktowanie jej w szerszym kontekście (Bansal, Dhaliwal i Weinstock 2015).

Dopełnieniem systematycznej kontroli glikemii i prawidłowo dobranej farmakoterapii powinna być odpowiednio dostosowana aktywność fizyczna oraz dobrze skomponowana dieta. Są to działania istotne nie tylko w samym leczeniu choroby ale i w jej profilaktyce. Takie podejście podwyższa jakość życia chorego, skraca potencjalny okres hospitalizacji a co się z tym wiąże znacznie obniża koszty leczenia (Sigal et al. 2014).

Wiele badań wskazuje, że odpowiednia dieta połączona z dobrze dobraną aktywnością fizyczną przynosi wiele korzyści. Zmiana stylu życia ułatwia stabilizację poziomu glikemii, obniża poziom cholesterolu we krwi oraz zmniejsza wartości ciśnienia tętniczego. Dodatkowo, takie działania ułatwiają redukcję masy ciała oraz zmniejszenie ryzyka występowania przewlekłych powikłań. Warto nadmienić, że najwyższą skuteczność takiej interwencji zaobserwowano u osób po 60. r.ż (Sigal et al. 2014; Haw et al. 2017).

Nie ma diety uniwersalnej dla wszystkich pacjentów z cukrzycą. Główne zasady skupiają się na dobrze zbilansowanych posiłkach, ograniczaniu cukrów prostych oraz indywidualnie dobranej kaloryczności diety. Zalecenia dietetyczne dla starszych pacjentów są takie same jak u osób młodszych. Jednakże, ze względu na częste utrwalone nawyki żywieniowe oraz trudności z przygotowywaniem posiłków związane z ograniczeniem sprawności i zasobów materialnych osoby starsze powinny objąć się szczególną opieką diabetologiczną (American Diabetes Association 2021; Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, 2020).

Badania przekrojowe (Park et al. 2006; Park et al. 2007), pokazują, że występowanie cukrzycy u starszych pacjentów wiąże się z przyspieszoną utratą masy mięśniowej a co za tym idzie zmniejszoną siłą i jakością mięśni. Powyższe zaburzenia mogą skutkować między innymi sarkopenią czy osteopenią. Osłabienie kończyn dolnych może uniemożliwić wykonywanie podstawowych funkcji fizycznych takich jak poruszanie się czy wchodzenie po schodach. Dlatego w celu zachowania sprawności i mobilności w podeszłym

w wieku wszystkie starsze osoby, które mogą wykonywać takie czynności, powinny być zachęcane do regularnych ćwiczeń, w tym ćwiczeń aerobowych, ćwiczeń z obciążeniem i/lub treningu oporowego (American Diabetes Association 2021). Dodatkowo ułożenie diety z odpowiednią podażą białka, może ograniczyć ryzyko osłabienia sprawności fizycznej (Villareal et al. 2011).

Starsi pacjenci chorzy na cukrzycę są w większym stopniu narażeni na pogorszenie funkcji kognitywnych takich jak uczenie się, pamięć, logiczne myślenie czy szybkość percepcji (Roberts et al. 2014; Cukierman, Gerstein i Williamson 2005). Takie zaburzenia mogą utrudniać m. in monitorowanie poziomu glukozy, dostosowywanie dawek insuliny czy zdolność do terminowego spożywania posiłków.

W związku z tym zaleca się już od pierwszej wizyty coroczne przeprowadzanie prostych testów pod kątem diagnostyki ośpienia i łagodnych zaburzeń poznawczych u chorych w wieku 65 lat lub starszych (American Diabetes Association 2021).

U osób starszych chorych na cukrzycę kluczowe jest przeprowadzanie regularnych badań przesiewowych pod kątem typowych zaburzeń geriatrycznych takich jak nietrzymanie moczu, depresja, uporczywy ból czy polipragmatyzja tj. przyjmowanie więcej niż kilka leków jednocześnie. Jest to o tyle ważne, ponieważ mogą one bezpośrednio wpływać na samokontrolę cukrzycy i wtórnie obniżać jakość życia. (American Diabetes Association 2021)

Ustalając zasady terapii ze starszym pacjentem, zalecenia należy przekazywać w prostych słowach, wspomaganymi wizualnymi materiałami informacyjnymi, modelami i pisemnymi instrukcjami. Ważne jest by zwrócić uwagę na bariery takie jak jak upośledzenie wzroku i słuchu, trudności w poruszaniu problemy z przyjmowaniem leków (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2020).

FARMAKOLOGIA U STARSZYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ

Leczenie osób w podeszłym wieku z cukrzycą musi uwzględniać czynniki charakterystyczne dla każdego chorego. Stan sprawności intelektualnej i fizycznej, warunki socjalno-bytowe czy obecność chorób współistniejących to główne elementy, które trzeba wziąć pod uwagę przy doborze terapii (Bałdys-Waligórska et al. 2010). Głównym celem leczenia chorych powyżej 65 roku życia jest poprawa lub utrzymanie jak najlepszej jakości życia. Kluczowym aspektem jest ograniczanie objawów hiperglikemii przy jednoczesnym unikaniu epizodów hipoglikemii (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2020).

W opiece diabetologicznej chorych bardzo istotnym czynnikiem jest przewidywany czas przeżycia (Huang 2007). Wykazano, że kontrola glikemii i zapobieganie powikłaniom przynosi największe korzyści pacjentom dla których przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat (UKPDS 1998). W celu wyrównania cukrzycy powinno się dążyć do utrzymania glikemii porannej na poziomie 70-110 mg/dl oraz glikemii po posiłkowej poniżej 160mg/dl. Docelowa wartość HbA1c powinna wynosić $\leq 7\%$ a u chorych z długim wywiadem cukrzycy i istotnymi powikłaniami nie powinna przekroczyć 8% (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2020).

Kluczowym aspektem w zapobieganiu rozwoju powikłań cukrzycy jest odpowiednio dostosowana farmakoterapia do etapu i charakteru choroby pacjenta.

Lekiem z wyboru jest metformina. Badania wykazały, że może ona być powszechnie stosowana u chorych w podeszłym wieku, jednak szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z przewlekłym uszkodzeniem nerek, zaburzoną czynnością wątroby czy też zastoinową niewydolnością serca gdyż u nich może być ona przeciwwskazana (American Diabetes Association 2021). Lekami najczęściej stosowanymi w terapii cukrzycy typu 2 obok metforminy są pochodne sulfonylomocznika. Ta grupa farmaceutyków efektywnie obniża poziomy glikemii, ale co się z tym wiąże niosą one za sobą zwiększone ryzyko hipoglikemii. W związku z tym u starszych pacjentów preferowane są postacie tych leków o krótszym czasie działania (Grzeszczak 2011). Glitazony należy wprowadzać ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, osteoporozą czy obrzękiem płamki żółtej (Schwartz et al. 2015; Billington, Grey i Bolland 2015). Inhibitory DPP-4 mają niewiele skutków ubocznych i minimalne ryzyko hipoglikemii, ale barierą dla niektórych starszych pacjentów może stanowić ich koszt (American Diabetes Association, 2021). W przypadku insulinoaterapii nie ma żadnych specyficznych przeciwwskazań dla wieku podeszłego, jednakże trzeba zwrócić należytą staranność do odpowiedniego przeszkolenia pacjenta lub osób opiekujących się nim z obsługi penów insulinowych (Bałdys-Waligórska et al. 2010).

CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Jednym z największych wyzwań klinicznych związanych z leczeniem cukrzycy jest walka z występowaniem chorób współlistniejących. U prawie 60% osób starszych z cukrzycą występuje co najmniej jedna choroba przewlekła, a aż 40% osób ma cztery lub więcej chorób współlistniejących. W porównaniu

ze zdrowymi osobami w tym samym wieku, osoby starsze z cukrzycą są bardziej narażone na choroby mikronaczyniowe i sercowo-naczyniowe a także na stany geriatryczne takie jak upadki, demencję czy hipoglikemię (Huang 2016).

Badanie Iglay i in. wykazało, że w grupie 1 389 016 osób nadciśnienie tętnicze (82,1%), nadwaga/otyłość (78,2%), hiperlipidemia (77,2%), PChN (24,1%) i CVD (21,6%) należały do najczęściej występujących schorzeń współistniejących. Najczęściej współwystępowały ze sobą nadciśnienie tętnicze z hiperlipidemią (67,5%), nadwaga/otyłość z nadciśnieniem tętniczym (66,0%) oraz nadwaga/otyłość z hiperlipidemią (62,5%) (Iglay et al. 2016).

Farmakoterapia w przypadku wielu chorób współistniejących zwiększa złożoność leczenia, obciążenie pacjenta w związku z liczbą przyjmowanych leków oraz wydatki. Ponadto badania wykazały, że obecność wielu chorób współistniejących obniża jakość życia pacjenta dotyczącą jego zdrowia co w konsekwencji może prowadzić do nadmiernego lęku lub depresji (Iglay et al. 2016; France et al. 2012).

Nadciśnienie tętnicze dotyczy ponad 50% pacjentów z cukrzycą. Ponadto częstość jego występowania u pacjentów z T2DM jest do trzech razy większa niż u pacjentów bez cukrzycy (Sowers 2013). Nadciśnienie tętnicze ma znaczący udział w rozwoju chorób mikro- i makronaczyniowych, zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia CVD i PChN (Chen et al. 2011). Do patogennych czynników warunkujących ich współistnienie można zaliczyć otyłość i zwiększoną zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej (Sowers 2013). T2DM i nadciśnienie tętnicze wyróżnia kilka wspólnych mechanizmów patofizjologicznych, takich jak: niewłaściwa aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron, stres oksydacyjny wtórny do nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu (RFT), zapalenie czy zwiększona aktywność współczulnego układu nerwowego, a także dysfunkcja wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej (Lastra et al. 2014).

Docelowe ciśnienie krwi może być wyższe u osób starszych w zależności od ich stanu funkcjonalnego i poznawczego, chorób współistniejących, polifarmakoterapii i oczekiwanej długości życia. U pacjentów w wieku podeszłym ciśnienie powinno być niższe niż 140/80 mm Hg. U pacjentów po 80. r.ż. należy zastosować jeszcze ostrożniejsze obniżanie skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 150 mm Hg. Podczas każdej wizyty lekarskiej należy wykonać pomiar ciśnienia krwi, również w pozycji stojącej w celu oceny hipotonii ortostatycznej. Zalecana jest także ponowna ocena celów terapii oraz skuteczności stosowanych leków. Pomocne stają się również domowe monitorowanie ciśnienia krwi (Tykarski et al. 2019; Bansal, Dhaliwal i Weinstock

2015). Populacja chorych na cukrzycę jest wyjątkowo narażona na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, głównie tych z etiologią miażdżycową. Należą do nich: choroba wieńcowa, miażdżycza tętnic szyjnych i choroba tętnic obwodowych. Zjawisko to znacząco przyczynia się do zachorowalności i śmiertelności w tej podgrupie pacjentów (Gupta et al. 2019). W cukrzycy obserwuje się podwyższone stężenie lipoprotein odpowiedzialnych za aterogenezę: frakcji lipoprotein bogatych w TG (TRL), w tym resztkowych chylomikronów, lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) i lipoprotein o małej gęstości (LDL). Obserwuje się również podwyższenie poziomu trójglicerydów oraz obniżenie poziomu lipoprotein o dużej gęstości (HDL) (Mazzone, Chait i Plutzky 2008; Gonna i Ray 2019). To właśnie hipertrójglicerydemia ma prawdopodobnie kluczowe znaczenie dla rozwoju CVD w T2DM, co można wyjaśnić jej wpływem na przyspieszony katabolizm HDL, zmniejszoną aktywnością lipazy lipoproteinowej oraz preferencyjnym tworzeniem bogatych w triacyloglicerol cząstek LDL. W efekcie typowe kardioprotekcyjne działanie HDL zostaje zmniejszone lub całkowicie zniesione (Vergès 2015).

Na ogół w leczeniu hiperlipidemii zaleca się stosowanie statyn, z wyjątkiem osób u których występuje brak tolerancji na nie lub ograniczona oczekiwana długość życia. Stosowanie statyn u osób dorosłych w wieku powyżej 80 lat lub z poważnymi chorobami współistniejącymi pozostaje kontrowersyjne. Profil lipidowy należy sprawdzać co roku i utrzymać leczenie statynami, szczególnie wśród osób z chorobami sercowo-naczyniowymi lub co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka (Bansal, Dhaliwal i Weinstock 2015; Solano i Goldberg 2006). Chorzy na cukrzycę z obecnością powikłań naczyniowych, z innym uszkodzeniem narządowym lub z co najmniej trzema głównymi czynnikami ryzyka, do których należy m.in. wiek, nadciśnienie tętnicze oraz dyslipidemia, są pacjentami bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Rekomendowane jest u nich obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50% (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2020).

POWIKŁANIA

Powikłania w cukrzycy można podzielić na dwa typy: makronaczyniowe dotyczące chorób układu sercowo-naczyniowego oraz mikronaczyniowe obejmujące nerki, siatkówkę i układ nerwowy (Litwak et al. 2013). Oszacowano, że względne ryzyko zaburzeń mikro- i makronaczyniowych

u pacjentów z T2DM jest odpowiednio 10–20 razy i 2–4 razy wyższe niż u osób bez cukrzycy (Gregg, Sattar i Ali 2016).

T2DM stanowi niezależny czynnik ryzyka udaru i chorób serca. Wykazano, że chorzy na cukrzycę są 2–4 razy bardziej narażeni na rozwój choroby wieńcowej, zastoinowej niewydolności serca, choroby tętnic obwodowych, udaru, zawału mięśnia sercowego (MI), a nawet zgonu (De Rosa et al. 2018; Fox 2010). Około 70% pacjentów z T2DM w wieku ≥ 65 lat umiera z powodu CVD, podczas gdy pacjenci z cukrzycą typu 2 bez historii choroby wieńcowej mają takie samo ryzyko sercowo-naczyniowe jak pacjenci po przebytych MI (Kim, Koh i Quon 2005). Czynniki przyczyniające się do wzrostu tego ryzyka w cukrzycy obejmują hiperglikemię, dyslipidemię, otyłość, insulinooporność, stany zapalne i nadciśnienie (Kirkman et al. 2012). W przebiegu cukrzycy dochodzi do dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej serca, powstawania zmian w wieńcowym przepływie krwi oraz dysfunkcji naczyń. Prowadzi to do upośledzenia zdolności mięśnia sercowego do wykorzystywania wolnych kwasów tłuszczowych jako substratów energetycznych (Halter et al. 2014). Główną rolę w powstawaniu zmian naczyniowych w przebiegu cukrzycy u osób starszych mogą odgrywać stany zapalne i stres oksydacyjny. Sprzyjają one przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej, zwiększeniu napięcia i wewnętrznej sztywności komórek mięśni gładkich naczyń (North i Sinclair 2012).

Stopa cukrzycowa (DFS) jest poważnym powikłaniem wtórnym do mikroangiopatii, neuropatii oraz urazów mechanicznych. U około jednej czwartej pacjentów z DFS rozwijają się powikłania, w tym infekcje i zapalenie kości i szpiku, które mogą prowadzić do amputacji, poprzedzonych owrzodzeniami stopy aż w 85% przypadków. Ponadto przyjmuje się, że owrzodzenia wystąpią u 15% chorych na T2DM w ciągu całego życia (Boulton et al. 2005, Karrer 2011). Dystalne cukrzycowe zapalenie tętnic i zaburzenia krążenia włóscinkowego zmniejszają dotlenienie tkanek, spowalniają gojenie się ran i narażają na ryzyko zgorzeli z amputacją (Schlienger 2013). Dodatkowo samo zaburzenie procesu gojenia można wytłumaczyć hiperglikemią, upośledzoną chemotaksją, proliferacją i migracją komórek (Lima et al. 2017). W przebiegu DFS rozwój neuropatii i angiopatii prowadzi do schorzeń ortopedycznych oraz atrofii mięśni i deformacji kości powodujących stopę Charcota (Trieb 2016).

Najliczniejszą grupę wiekową z nowo rozpoznaną nefropatią cukrzycową stanowią pacjenci powyżej 60 roku życia (Nadolnik et al. 2018). Badania wskazują, że czynniki takie jak starzenie się, czas trwania cukrzycy, nadciśnienie tętnicze, miażdżycza tętnic, otyłość, niewydolność serca, palenie papierosów przyczyniają się do tego, że ryzyko tych patologii wzrasta u starszych

pacjentów (Chudek, Wikarek i Więcek 2013). Wspólnymi cechami starzenia się i cukrzycowej choroby nerek jest spadek GFR oraz zdolności reabsorpcji sodu i wody w kanalikach nerkowych. Często objawia się to wielomoczem i nykturią (Plante 2003). Starzenie się, w przeciwieństwie do PChN nie zaburza funkcji kanalików proksymalnych, wydalania magnezu i fosforanów ani nie wpływa na wydzielanie erytropoetyny (Nadolnik et al. 2018). Przewlekła choroba nerek (PChN), występująca częściej w populacji ludzi w starszym wieku, dotyka około 50% pacjentów z T2DM. Ponadto około 10% zgonów u osób chorujących na T2DM jest związanych z niewydolnością nerek (van Dieren i Beulens 2010). Schorzenie to definiuje się klinicznie jako przetrwałą albuminurię (UAE) ≥ 30 mg/g, trwałe zmniejszenie szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² lub oba te objawy (Thomas, Cooper i Zimmet 2016). Jednakże obraz PChN zmienia się w grupie pacjentów chorych na cukrzycę i coraz częściej nie wykazuje się nadmiernej utraty albuminy z moczem [Afkarian et al. 2013; de Boer et al. 2011].

Dodatkowo T2DM może stanowić czynnik ryzyka wystąpienia demencji i zaburzeń poznawczych, szczególnie przy PChN wywoływanej przez cukrzycę i nadciśnienie. PChN nasila nadciśnienie, ogranicza wybór leków u pacjentów z cukrzycą i przyczynia się do szeregu zaburzeń metabolicznych i powikłań, takich jak anemia, kwasica, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia i nadczynność przytarczyc (Bowling i Muntner 2012; Searle i Rockwood 2015). Monitorowanie czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i eGFR) u osób starszych jest ważne, ponieważ pogorszenie czynności nerek jest częste i wymaga dostosowania leków (Bansal, Dhaliwal i Weinstock 2015). Wykazano, że prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego u osób starszych z cukrzycową chorobą nerek i GFR (współczynnik przesączania kłębuszkowego) > 60 ml/min/1,73 m² znacząco ogranicza potrzebę specjalistycznego leczenia nefrologicznego (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2018). W miarę starzenia się społeczeństwa nefropatia cukrzycowa będzie coraz poważniejszym problemem, powinno się dążyć do tego by wykrywać ją na jak najwcześniejszym etapie.

Retinopatia cukrzycowa jest czwartą przyczyną utraty wzroku u osób starszych zaraz po zwyrodnieniu plamki żółtej (AMD), zaćmie i jaskrze (Massin i Kaloustian 2007). Utrata wzroku najczęściej rozwija się na drodze cukrzycowego obrzęku plamki, który to upośledza centralne widzenie (Lynch i Abramoff 2017). Rozwój tej patologii przebiega w sposób bezobjawowy. Jako, że rozpoznanie tego schorzenia w zaawansowanym stadium drastycznie zmniejsza skuteczność leczenia, wczesna diagnoza choroby jest najlepszym

sposobem na zapobiegnięcie pogorszenia lub utraty wzroku (Rodríguez et al. 2019).

Najnowsze badania wykazują, że cukrzyca typu 2 zwiększa ryzyko otępienia naczyniopochodnego oraz rozwój choroby Alzheimera (Craft 2009). Dodatkowo cukrzyca i choroba Alzheimera wywierają synergistyczny negatywny wpływ na układ naczyniowy mózgu, tym samym upośledzając przepływ krwi i transport substratów odżywczych, których niedobór objawia się rozwojem zaburzeń poznawczych (Takeda et al. 2010). Nadprodukcja β -amyloidu indukuje insulinooporność w mózgu, przyczyniając się do zmniejszania receptorów insulinowych na błonach neuronów (Bomfim et al. 2012).

Insulinoterapia jest głównym czynnikiem ryzyka poważnej hipoglikemii. Błędy w dawkowaniu insuliny występują w przypadku zaburzeń funkcji poznawczych, nieregularnego jedzenia oraz upośledzenia wzroku i sprawności (Feinkohl et al. 2013). Istotne jest, aby w dawkowaniu leków uwzględnić często występujące pogorszenie czynności nerek. Ponadto zły stan odżywienia i zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą powodować upośledzoną mobilizację glukozy podczas hipoglikemii. Utrata odpowiedzi adrenergicznej na hipoglikemię u osób starszych może przyczyniać się do poważniejszych epizodów hipoglikemii (Bansal, Dhaliwal i Weinstock 2015).

BIBLIOGRAFIA

Afkarian, M., Sachs, M.C., Kestenbaum, B., Hirsch, I.B., Tuttle, K.R., Himmelfarb, J., and de Boer, I.H. 2013 Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.*, 24(2), s.302-308.

Al-Sofiani, M.E., Ganji, S. and Kalyani, R.R. 2019 Body Composition Changes in Diabetes and Aging. *Journal of diabetes and its complications*, 33(6), s.451–459.

American Diabetes Association. 2021 Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(Suppl 1), s.168–179.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes.. *Lancet* (London, England), 352(9131).

Baldys-Waligórska, Krzentowska A., Gołkowski F, Sokołowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. 2010 The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynologia Polska*, 61(1), s.29–34.

Bomfim, T.R., Forny-Germano, L., Sathler, L.B., Brito-Moreira, J., Houzel, J.C., Decker, H., Silverman, M.A., Kazi, H., Melo, H.M., McClean, P.L., Holscher, C., Arnold, S.E., Talbot, K., Klein, W.L., Munoz, D.P., Ferreira, S.T., and De Felice, F.G. 2012 An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest.*, 122(4), s.1339–1353.

Bansal, N., Dhaliwal, R. and Weinstock, R.S. 2015 Management of diabetes in the elderly. *The Medical Clinics of North America*, 99(2), s.351–377.

Boulton, A.J., Vileikyte, L., Ragnarson-Tennvall, G., Apelqvist, J. 2005 The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*, 12;366(9498), s.1719-24.

Bowling, C.B. and Muntner, P. 2012 Epidemiology of chronic kidney disease among older adults: a focus on the oldest old. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 67(12), s.1379–1386.

Chatterjee, S., Khunti, K. and Davies, M.J. 2017 Type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*, 389(10085), s.2239–2251.

Chen, G., McAlister, F.A., Walker, R.L., Hemmelgarn, B.R., Campbell, N.R. 2011 Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 57(5), s.891–897.

Chudek, J., Wikarek, T., Więcek, A. 2013 Epidemia przewlekłej choroby nerek w populacji osób w podeszłym wieku jako nakładanie się procesu fizjologicznego starzenia i nabytych uszkodzeń nerek. *Forum Nefrol.*, t. 6, nr 1, Art. nr 1.

Craft S. 2009 The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol.*, 66(3), s.300-5.

Cukierman T., Gerstein, H.C. and Williamson, J.D. 2005 Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, 48(12), s.2460–2469.

de Boer, I.H., Rue, T.C., Hall, Y.N., Heagerty, P.J., Weiss, N.S., and Himmelfarb, J. 2011 Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*, 305(24), 2532–2539.

De Rosa, S., Arcidiacono, B., Chiefari, E., Brunetti, A., Indolfi, C., Foti, D.P. 2018 Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Frontiers in Endocrinology*, 9, s.2.

Elahi, D., Muller, D.C. 2000 Carbohydrate metabolism In the elderly. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 54 (suppl 3): s.112–S120.

Feinkohl, I., Aung, P.P., Keller, M., Robertson, C.M., Morling, J.R., McLachlan, S., Deary, I. J., Frier, B.M., Strachan, M.W., Price, J.F., and ET2DS Investigators. 2014 Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes care.*, 37(2), s.507–515.

Ferriolli, E., Pessanha, F.P.A.S. and Marchesi, J.C.L.S. 2014 Diabetes and exercise in the elderly. *Medicine and Sport Science*, 60, s.122–129.

Fox, C.S.2010 Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 20(3), s.90–95.

France, E.F., Wyke, S., Gunn, J.M., Mair, F.S., McLean, G., Mercer, S.W. 2012 Multimorbidity in primary care: a systematic review of prospective cohort studies. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 62(597), s.297-307.

Gómez-Huelgas, R., Gómez Peralta, F., Rodríguez Mañas, L., Formiga, F., Puig Domingo, M., Mediavilla Bravo J.J., Miranda, C., Ena J. 2018 Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 218.

Gonna, H. and Ray, K.K. 2019 The importance of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease in people with diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 21 Suppl 1, s.6–16.

Gregg, E.W., Sattar, N. and Ali, M.K. 2016 The changing face of diabetes complications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(6), s.537–547.

Grzeszczak, W. 2011 Znaczenie pochodnych sulfonilomocznika w terapii cukrzycy typu 2. Czy wszystkie leki z tej grupy w jednakowym stopniu wpływają na ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych oraz ryzyko sercowo-naczyniowe? *Diabetologia Praktyczna*, 12(3), s.79–89.

Gupta, M., Tummala, R., Ghosh, R.K., Blumenthal, C., Philip, K., Bandyopadhyay, D., Ventura, H., Deedwania, P. 2019 An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 62(4), s.334–341.

Halter, J.B., Musi, N., McFarland Horne, E., Crandall, J.P., Goldberg, A., Harkless, L., Hazzard, W.R., Huang, E.S., Kirkman, M.S., Plutzky, J., Schumaker, K.E., Ziemann, S., and High, K.P. 2014 Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions. *Diabetes*, 63(8), s.2578–2589.

Haw, J.S., Galaviz, K.I., Straus, A.N., Kowalski, A.J., Magee, M.J., Weber, M.B., Wei, J., Narayan, K.M.V., Ali, M.K. 2017 Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA internal medicine*, 177(12), s.1808–1817.

Hawthorne, G. 2011 Diabetes, the glycaemic index and older people. *Age and Ageing*, 40(6), s.655–656.

Huang E. 2007 Appropriate application of evidence to the care of elderly patients with diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 3(4), s.260–263.

Huang, E.S. 2016. Management of diabetes mellitus in older people with comorbidities. *BMJ (Clinical research ed.)*, 353, p.i2200.

Iglay, K., Hannachi, H., Joseph Howie, P., Xu, J., Li, X., Engel, S.S., Moore, L.M., Rajpathak S. 2016 Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion*, 32(7), s.1243–1252.

Karrer S. 2011 Diabetisches Fußsyndrom [Diabetic foot syndrome]. *Hautarzt*, (7), s.493-503.

Kim J., Koh K. and Quon M. 2005 The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 25(5), s.889-91.

Kirkman M., Briscoe V., Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, Huang ES, Korytkowski MT, Munshi MN, Odegard PS, Pratley RE, Swift CS. 2012 Diabetes in older adults. *Diabetes Care*. Dec;35(12), s.2650-64.

Lastra, G., Syed, S., Kurukulasuriya, L.R., Manrique, C., Sowers, J.R. 2014 Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), s.103–122.

Lima, A.L., Illing, T., Schliemann, S., and Elsner, P. 2017 Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *American journal of clinical dermatology*, 18(4), s.541–553.

Litwak, L., Goh, S.Y., Hussein, Z., Malek, R., Prusty, V., Khamseh, M.E. 2013 Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1), s.57.

Lynch, S.K., Abramoff, M.D. 2017 Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res.*, 139, s.101-107.

Lyssenko, V., Jonsson, A., Almgren, P., Pulizzi, N., Isomaa, B., Tuomi, T., Berglund, G., Althuler, D., Nilsson, P., Groop, L. 2008. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 359(21), s.2220–2232.

Massin, P, Kaloustian, E. 2007 The elderly diabetic's eyes. *Diabetes Metab.*, 33 Suppl 1:S4-9.

Mazzone, T., Chait, A. and Plutzky, J. 2008 Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*, 371(9626), s.1800–1809.

Meneilly, G.S., Knip, A. and Tessier, D. 2013. Diabetes in the elderly. *Canadian Journal of Diabetes*, 37, s.184–190.

Nadolnik, K., Skrypnik, D., Skrypnik, K., Bogdański, P. 2018 Diabetic nephropathy in the elderly – clinical practice. *Rocz Panstw Zakl Hig.*, 69(4), s.327-334.

North, B.J., Sinclair, D.A. 2012 The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res.*, 13;110(8),s.1097-108.

Novo Nordisk 2014. Cukrzyca. Ukryta Pandemia.

Olokoba, A.B., Obateru, O.A. and Olokoba, L.B. 2012 Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Medical Journal*, 27(4), s.269–273.

Plante, G.E. 2003 Impact of aging on the body's vascular system. *Metabolism.*, 52(10 Suppl 2), s.31-5.

Park, S.W., Goodpaster, B.H., Strotmeyer, E.S., Kuller, L.H., Broudeau, R., Kammerer, C., de Rekeneire, N., Harris, T.B., Schwartz, A.V., Tylavsky, F.A., Cho, Y.W., Newman, A.B. 2007 Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes Care*, 30(6), s.1507–1512.

Park, S.W., Goodpaster, B.H., Strotmeyer, E.S., de Rekeneire, N., Harris, T.B., Schwartz, A.V., Tylavsky, F.A., Newman, A.B. 2006 Decreased Muscle Strength and Quality in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes*, 55(6), s.1813–1818.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2015 Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. *Diabetologia Kliniczna*, 4.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2018 Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetol. Prakt.*, t. 4, nr 1.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2020b Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2020. *Diabetologia Praktyczna*, 6(1).

Prasad, R.B., Groop, L. 2015 Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities. *Genes*, 6(1), s.87–123.

Roberts, R.O., Knopman, D.S., Przybelski, S.A., Mielke, M.M., Kantarci, K., Preboske, G.M., Senjem, M.L., Pankratz, V.S., Geda, Y.E., Boeve, B.F., Ivnik, R.J., Rocca, W.A., Petersen, R. C., Jack, C.R., Jr. 2014 Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology*, 82(13), s.1132–1141.

Rodríguez, M.L., Pérez, S., Mena-Mollá, S., Desco, M. C., and Ortega, Á. L. 2019 Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 4940825.

Scheen, A.J. 2005 Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes & Metabolism*, 31 Spec No 2, s.5S27-25S34.

Schlienger, J.L. 2013 Complications du diabète de type 2 [Type 2 diabetes complications]. *Presse Med.*, 42(5), s.839-48..

Searle, S.D. and Rockwood, K. 2015 Frailty and the risk of cognitive impairment. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), s.54.

Sigal, R.J., Alberga, A.S., Goldfield, G.S., Prud'homme, D., Hadjiyannakis, S., Gougeon, R., Phillips, P., Tulloch, H., Malcolm, J., Doucette, S., Wells, G. A., Ma, J. and Kenny, G.P. 2014 Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, 168(11), s.1006–1014.

Solano, M.P. and Goldberg, R.B. 2006. Management of dyslipidemia in diabetes. *Cardiology in Review*, 14(3), s.125–135.

Sowers, J.R. 2013 Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 61(5), s.943–947.

Strojek K. 2009 Cukrzyca u osób w podeszłym wieku, [w]: Cukrzyca. Kompendium. red. J. Sieradzki, Gdańsk: s.298–307

Stumvoll, M., Goldstein, B.J. and van Haeften, T.W. 2005 Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet (London, England)*, 365(9467), s.1333–1346.

Sulicka J., Pac, A., Puzianowska-Kuźnicka, M., Zdrojewski, T., Chudek, J., Tobiasz-Adamczyk, B., Mossakowska, M., Skalska, A., Więcek, A. and Grodzicki, T. 2018. Health status of older cancer survivors—results of the PolSenior study. *Journal of Cancer Survivorship*, 12(3), s.326–333.

Takeda, S., Sato, N., Uchio-Yamada, K., Sawada, K., Kunieda, T., Takeuchi, D., Kurinami, H., Shinohara, M., Rakugi, H. and Morishita, R. 2010 Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and Abeta deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 107(15), 7036–7041.

Thomas, M.C., Cooper, M.E., and Zimmet, P. 2016 Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*, 12(2), s.73–81.

Trieb K. 2016 The Charcot foot: pathophysiology, diagnosis and classification. *Bone Joint J*, 98-B(9), s.1155-9

Tykarski A., Filipiak K., Januszewicz A., Litwin M., Narkiewicz K., Prejbisz A., Ostalska-Nowicka D., Widecka K., Kostka-Jeziorny K. 2019 Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym- 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce T5 nr 1*

van Dieren, S., Beulens, J. W., van der Schouw, Y. T., Grobbee, D. E. and Neal, B. 2010 The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 17, S3–S8

Vergès, B. 2015 Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*, 58(5), s.886–899.

Villareal, D.T., Chode, S., Parimi, N., Sinacore, D.R., Hilton, T., Armamento-Villareal, R., Napoli, N., Qualls, C. and Shah, K. 2011 Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *The New England Journal of Medicine*, 364(13), s.1218–1229.

WHO, Diabetes [Online]. Dostępne: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/diabetes>.

Zheng, Y., Ley, S.H. and Hu, F.B. 2018. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(2), s.88–98.

INCIDENCE, COMPLICATIONS, TREATMENT AND CONTROL OF DIABETES IN THE ELDERLY

Abstract: Year after year, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its complications are becoming a growing problem among the aging population. Statistics show that the number of elderly people with these diseases will increase rapidly in the coming years. Metabolic changes in the body, obesity and a sedentary lifestyle are among the major factors responsible for the increased incidence of diabetes in the geriatric population. A huge clinical challenge related to the treatment of diabetes is the fight against the occurrence of comorbidities. Moreover, it has been estimated that the relative risk of microvascular and macrovascular disorders in patients with T2DM is several to several dozen times higher than in people without diabetes. The main goal of treating elderly diabetic patients is to improve or maintain their current quality of life. This can be achieved by taking a holistic approach to each patient and providing them with appropriate care. Treatment strategy and goals should be selected based on the patient's comorbidities and the pharmacokinetic properties of the particular drug.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, macrovascular complications, diabetes treatment, elderly

ZASTOSOWANIE METOD ANALIZY I PRZETWARZANIA OBRAZÓW DO ILOŚCIOWEJ OCENY NASILENIA ODCZYNU POPROMIENNEGO SKÓRY W PRZEBIEGU RADIOTERAPII RAKA PIERSI

Streszczenie: Najczęściej występującym u kobiet nowotworem złośliwym jest rak piersi, który stanowi drugą przyczynę zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi w tej grupie pacjentów [International Agency of Research on Cancer (WHO) 2021]. Podstawową metodą nieoperacyjnego leczenia raka piersi jest radioterapia, która wykorzystuje promieniowanie jonizujące do niszczenia komórek nowotworowych. Podczas napromieniowania dochodzi do niszczenia komórek raka oraz zdrowych tkanek, co wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, do których należy popromienne zapalenie skóry [Topoczewska-Burns, Filipowski 2010, s. 223-228]. Ponieważ ponad 95% pacjentów poddawanych radioterapii zgłasza pojawienie się działań niepożądanych, które w znaczący sposób obniżają komfort życia, bardzo istotne jest ustalenie efektywnej procedury pielęgnacji skóry narażonej na promieniowanie jonizujące [Kišonas i in. 2018, s.93-97, Lee i in. 2017, s.1713-1719, White, Joiner 2006, s.65-110]. Na chwilę obecną zalecenia dotyczące pielęgnacji skóry w trakcie trwania radioterapii przekazywane pacjentom wynikają najczęściej z wieloletniej praktyki zespołu pracującego w danej placówce i zwykle nie są poparte wynikami badań naukowych, potwierdzających ich skuteczność w pielęgnacji skóry narażonej na działanie promieniowania jonizującego. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że analiza skuteczności składników aktywnych w preparatach kosmetycznych realizowana jest metodami jakościowymi i opiera się na

subiektywnej ocenie stanu skóry. Wyniki takiej oceny przedstawiane są za pomocą skali wizualnej, przez co nie gwarantują obiektywnej oceny przydatności klinicznej badanych preparatów. Dlatego bardzo istotne znaczenie dla prowadzenia dalszych badań jest stworzenie ilościowych metod oceny stanu skóry poddawanej promieniowaniu jonizującemu. Celem niniejszej pracy jest zaprezentowanie możliwości zastosowania metod obrazowania hiperspektralnego, analizy termowizyjnej oraz reflektancji kierunkowej w identyfikacji zmian powstających na skórze w wyniku radioterapii, w celu stworzenia ilościowej skali oceny natężenia odczynu popromiennego. Stworzenie algorytmu umożliwiającego obiektywną ocenę intensywności odczynu ostrego ułatwi w przyszłości prowadzenie prac nad określeniem skutecznej procedury pielęgnacji napromieniowywanej skóry.

Słowa kluczowe: rak piersi, radioterapia, odczyn popromienny, obrazowanie hiperspektralne, reflektancja kierunkowa, analiza termowizyjna

WSTĘP

Według ostatnich danych opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia, rak piersi jest najczęściej diagnozowaną chorobą nowotworową występującą wśród kobiet, stanowiąc równocześnie główną przyczynę zgonów nowotworowych w tej grupie pacjentów [International Agency of Research on Cancer (WHO) 2021]. Mimo, że do dnia dzisiejszego nie została zdefiniowana jednoznaczna przyczyna pojawienia się tej choroby, do głównych czynników ryzyka zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania można zaliczyć nadwagę, brak aktywności fizycznej, długotrwałą hormonalną terapię zastępczą, długotrwałą antykoncepcję hormonalną oraz poród pierwszego dziecka w późnym wieku. Również istotne są uwarunkowania genetyczne i występowanie choroby nowotworowej piersi wśród spokrewnionych kobiet [Jassem i in. 2018, s. 209-256]. W związku z brakiem określonych przyczyn pojawienia się choroby oraz dużą ilością czynników zwiększających ryzyko zachorowania, bardzo istotną rolę ogrywa wczesne zdiagnozowanie zmian nowotworowych oraz natychmiast podjęte skuteczne leczenie.

RADIOTERAPIA

Podstawową, na dzień dzisiejszy, nieoperacyjną metodą leczenia wielu nowotworów złośliwych jest radioterapia. Wykorzystuje ona promieniowanie

jonizujące elektromagnetyczne (fotony) i cząsteczkowe (elektrony, protony, mezony π) do niszczenia komórek nowotworowych. W przypadku raka piersi wykorzystywana jest teleradioterapia, w której wiązka promieniowania kierowana jest na określony obszar z pewnej odległości (ok. 80-100cm) [Wiśniewski i in. 2013, s.41-44]. Niestety podczas tej terapii oprócz komórek nowotworowych niszczone są również komórki tkanek zdrowych znajdujących się w napromieniowanym rejonie, co skutkuje pojawieniem się objawów niepożądanych zwanych odczynem popromiennym lub popromiennym zapaleniem skóry [Wiśniewski i in. 2013, s.41-44].

Można wyróżnić dwa rodzaje odczynu. Pierwszy z nich pojawia się już w pierwszych 4 tygodniach trwania terapii i nazwany jest odczynem wczesnym lub ostrym. Drugi występuje po zakończonym leczeniu - nawet kilka miesięcy po ostatnim zabiegu napromieniowania i nazwany jest odczynem późnym [Spałek 2016, s.473-482]. W przypadku odczynu wczesnego, pierwszymi obserwowanymi objawami jest zaczerwienienie, wypadanie włosów oraz zmiany w pigmentacji i suchość skóry. W kolejnym etapie ma miejsce złuszczenie na sucho naskórka, które po pojawieniu się surowiczego wysięku zamienia się w złuszczenie na mokro i może prowadzić do owrzodzeń, a nawet martwicy [Wiśniewski i in. 2013, s.41-44, White, Joiner 2006, s.65-110]. Symptomom tym towarzyszy świąd, a także objawy bólowe, które znacząco obniżają komfort życia pacjentów, a w przypadku ciężkiego popromiennego zapalenia skóry mogą być przyczyną przerwania terapii i zmniejszenie przez to efektywności całego leczenia [Topoczewska-Burns, Filipowski 2010, s. 223-228, Rosenthal, Israilevich i Moy 2019, s. 558-567, Mc Question 2011, s. e1-e17].

Odczyn późny pojawia się nawet kilka miesięcy po ostatnim napromieniowaniu skóry i manifestuje się spadkiem elastyczności skóry, pojawieniem się zgrubień i zwłóknień w obrębie napromieniowanego obszaru, wystąpieniem teleangiektazji, a także zanikiem gruczołów potowych i mieszków włosowych. W przypadku bardzo dużych dawek wykorzystywanych podczas leczenia może w skrajnych przypadkach dojść również do martwicy skóry [Wiśniewski i in. 2013, s.41-44].

Bardzo istotna w trakcie trwania radioterapii jest więc bieżąca ocena stanu napromieniowanych obszarów i wprowadzona odpowiednio wcześniej skuteczna procedura pielęgnacji skóry. Aktualnie do określenia natężenia odczynu popromiennego służą metody wizualne (jakościowe), a wyniki przedstawiane są za pomocą jednej z powszechnie stosowanych skal. W przypadku odczynu wczesnego wykorzystywane są:

- Skala World Health Organization (WHO)
- Skala The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
- Skala National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v.5.0) [Wiśniewski i in. 2013, s.41-44, Kitajma 2020 s. 89-93, Rosenthal, Israilevich i Moy 2019, s. 558-567].

W przypadku odczynu późnego najbardziej popularną jest skala Late Effect on Normal Tissue – Subjective, Objective Management and Analytic (LENT-SOMA) [Wiśniewski i in. 2013, s.41-44].

Stopień	EORTC	NCI CTCAE v.5.0
0	Brak zmian	Brak zmian
I	Słaby rumień Zanik owłosienia Suche złuszczenie naskórka Zmniejszona potliwość	Słaby rumień Suche złuszczenie
II	Rumień o nasileniu umiarkowanym do silnego Plamiste wilgotne złuszczenie w fałdach skóry i zgięciach Umiarkowanie nasilony obrzęk	Rumień o nasileniu umiarkowanym do silnego Plamiste wilgotne złuszczenie w fałdach skóry i zgięciach Umiarkowanie nasilony obrzęk
III	Wilgotne złuszczenie poza obszarem fałd i zgięcia skóry	Wilgotne złuszczenie poza obszarem fałd i zgięcia skóry Krwawienia wywołane przez niewielki uraz lub otarcie
IV	Martwica i owrzodzenie skóry Krwawienia	Martwica skóry lub owrzodzenie przechodzące przez całą grubość skóry Samoistne krwawienie z zajętego obszaru
V	Brak określenia natężenia odczynu	zgon

Tabela 1. Skala oceny odczynu popromiennego określona wg EORTC i NCI CTCAE v.5.0 [Kitajma 2020 s. 89-93, Rosenthal, Israilevich i Moy 2019, s. 558-567]

Jak można zauważyć w przedstawionym w tabeli 1 zestawieniu, skale służące do określenia natężenia odczynu popromiennego opierają się tylko i wyłącznie na diagnostyce wizualnej, a więc są uzależnione od subiektywnej oceny badacza – jego doświadczeniu, spostrzegawczości oraz informacji uzyskanych w trakcie przeprowadzania z pacjentem wywiadu. Dlatego w zależności od lekarza oraz instytutu, w którym prowadzona jest terapia, mogą pojawić się rozbieżności w ocenie stopnia nasilenia objawów niepożądanych radioterapii. Utrudnia to ocenę efektywności stosowanych przez pacjentów procedur pielęgnacji skóry, porównanie skuteczności składników aktywnych i preparatów pielęgnacyjnych poddawanych analizie w trakcie badań prowadzonych przez różne jednostki.

Niestety do dnia dzisiejszego nie ma określonych uniwersalnych i skutecznych standardów pielęgnacji skóry narażonej na promieniowanie jonizujące. Zalecenia dotyczące działań prewencyjnych, a także procedury pielęgnacji skóry objętej odczynem zapalnym wynikają z doświadczenia zespołu zajmującego się danym pacjentem, i różnią się w zależności od instytutu, w którym prowadzona jest terapia.

Mimo, że na rynku obecnych jest wiele produktów przeznaczonych do pielęgnacji skóry narażonej na promieniowanie jonizujące, w większości przypadków nie ma naukowych dowodów na ich skuteczność w profilaktyce odczynu popromiennego. Prowadzone liczne badania naukowe [Bolderston i in. 2006, s.802-817, Rosenthal, Israilevich i Moy 2019, s. 558-567, White, Joiner 2006, s.65-110], mające na celu udowodnić efektywność wybranych składników aktywnych takich jak żel aloesowy, ekstrakt z nagietka, d-pantenol czy kwas hialuronowy nie przyniosły rozstrzygających wyników, dlatego zdecydowana większość analizowanych składników nie znajduje się na liście MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer). Na dzień dzisiejszy do nielicznej grupy efektywnych składników wpływających na przebieg ostrego odczynu popromiennego należą wybrane miejscowe sterydy, sulfadiazyna srebra, a rekomendowana profilaktyka polega na delikatnym myciu z użyciem łagodnego detergentu [Wong i in 2013 s.2933-2948].

Dlatego bardzo istotne jest opracowanie i wdrożenie obiektywnych metod oceny stanu skóry objętej odczynem popromiennym wykorzystujących niezależne od badacza dane liczbowe. W tym celu można wykorzystać metody obrazowania, które od wielu lat zyskują na popularności i są coraz szerzej stosowane w diagnostyce dermatologicznej. Dzięki komputerowej analizie obrazów można szybko uzyskać wyniki, które są precyzyjne, powtarzalne oraz niezależne od badacza. Na chwilę obecną najczęściej wykorzystywane jest

obrazowanie w podczerwieni oraz w świetle widzialnym [Bauer, Dereń 2014 s. 11-20, s.171-181, Koprowski 2014].

ANALIZA TERMOWIZYJNA

Ponieważ zmiany temperatury skóry są jednym z najwcześniej obserwowanych objawów chorobowych organizmów, dlatego analiza termowizyjna może stanowić jedno z podstawowych narzędzi diagnostycznych, a także poznawczych. Termowizja pozwala bowiem uzyskać informację o fizjologicznych i patologicznych procesach jakie zachodzą w organizmie ludzkim przez analizę gradientu temperatury, jej zmianę w czasie oraz rozkład na danym obszarze. Co istotne, jest to analiza nieinwazyjna, która nie stwarza zagrożenia dla pacjenta oraz nie powoduje skutków ubocznych, dzięki czemu może być wielokrotnie powtarzana [Bauer, Dereń 2014 s. 11-20, Mazur, Herbut i Walczak 2006, s.171-181].

Podstawą termowizji jest fakt, że temperatura mierzona na powierzchni ciała jest zależna od temperatury narządów wewnętrznych i tkanek znajdujących się pod skórą. Ponieważ zmiany chorobowe bardzo często powodują zmianę strumienia ciepła emitowanego przez chorą tkankę, powoduje to zmiany temperatury tkanek otaczających, w tym skóry. W przypadku analizy termowizyjnej ważne jest, aby punkt odniesienia stanowił obszar skóry danego pacjenta nie objęty stanem chorobowym, ponieważ ciepłota ciała zależy od wielu czynników m.in. od wieku czy płci, dzięki czemu podczas pomiarów można zaobserwować różnice w jej wartości [Bauer, Dereń 2014 s. 11-20].

Analiza termowizyjna wykorzystywana została w wielu badaniach układu krążenia, takich jak analiza szybkości przepływu krwi w naczyniach krwionośnych (Gordon i in.), diagnozowanie zakrzepów żylnych (Harding) czy zmian miażdżycowych (Bhatia i in.). Została również zastosowana w przypadku diagnozowania choroby nowotworowej piersi (Lloyd-Williams, Handley oraz Gautheri, Pasteur), gdzie w połączeniu z badaniem mammograficznym i klinicznym pozwalała osiągnąć 98% wykrywalności choroby. Termografia została wykorzystana do diagnozowania łuszczycy, a także do oceny rozległości i stopnia oparzeń termicznych (Zhu, Xin). Do dnia dzisiejszego analizy termowizyjne zostały użyte również w laryngologii, endokrynologii, pulmonologii, alergologii, fizykoterapii i wielu innych dziedzinach medycyny, co zostało przedstawione w tabeli nr 2 [Bauer, Dereń 2014 s. 11-20, Mazur, Herbut i Walczak 2006, s.171-181]. Należy podkreślić, że rozwój technologii komputerowych, zastosowanie detektorów o wysokiej rozdzielczości oraz

opracowanie standardów pomiarowych sprawia, że termografia cieszy się coraz większym zainteresowaniem środowisk naukowych. Dzięki temu, że kamery termowizyjne są powszechnie dostępne i łatwe w obsłudze, techniki mogą wykorzystać zarówno laboratoria naukowe jak i ośrodki medyczne.

Rok	Zespół	Analiza
1961	Lloyd-Williams, Handley	Diagnozowanie raka piersi
1982	Gautheri, Pasteur	Analiza mechanizmu rozchodzenia się ciepła w piersi z chorobą nowotworową
1997	Gamagami i in.	Potwierdzenie przydatności zdjęć termowizyjnych w obserwacji rezultatów chemioterapii
1998	Gordon i in.	Pomiar szybkości przepływu krwi w naczyniach krwionośnych
1998	Harding	Diagnozowanie zakrzepów żylnych
1998	Hooshmand	Wykorzystanie termografii w identyfikacji dysfunkcji układu nerwowego
1998	Jung i in.	Pomiary termowizyjne w rozpoznaniu zapalenia płuc
1999	Zhu, Xin	Obserwacja temperatury skóry po oparzeniu
2001	Kaczmarek	Analiza stopnia schłodzenia serca podczas operacji kardiochirurgicznej
2003	Bhatia i in.	Diagnozowanie zmian miażdżycowych
2003	Zalewska i in.	Diagnozowanie łuszczycy
2012	Fiodorenko-Dumas	Termowizyjny pomiar temperatury kończyn dolnych
2013	Koprowski i in.	Wykorzystanie analizy obrazu do potwierdzenia poprawności wykonywania małoinwazyjnych zabiegów medycyny estetycznej

Tabela 2. Wykorzystanie analizy termowizyjnej w diagnostyce na przestrzeni lat [Bauer, Dereń 2014 s. 11-20, Mazur, Herbut i Walczak 2006, s.171-181, Koprowski i in. 2013, Fiodorenko-Dumas, Paprocka-Bobrowicz i Dumas 2012, s.177-181]

Aby badania termowizyjne mogły mieć znaczenie diagnostyczne i poznawcze, bardzo ważna jest metodologia wykorzystywana do wykonania pomiarów. W wyniku podjętych przez środowisko medyczne zajmujące się termowizją działań, zostały opracowane ścisłe wytyczne, zgodnie z którymi należy prowadzić analizy. W chwili obecnej badacze mają do dyspozycji kilka standardów dla pomiarów temperaturowych określających specyfikację urządzeń pomiarowych, w tym ich minimalnych wymagań, kalibrację sprzętu oraz praktyczne aspekty wykonywania pomiarów. Dzięki normom ISO i ASTM (Tabela 3) zespoły badawcze mogą uniknąć źle zaplanowanych i zrealizowanych badań, dzięki czemu uzyskane wyniki są powtarzalne i dokładne [Bauer, Dereń 2014 s. 11-20].

Lp.	Nr normy / standardu	Tytuł
1	PN-EN ISO 80601-2-56:2017-10	Medyczne urządzenia elektryczne - Część 2-56: Wymagania szczegółowe dotyczące podstawowego bezpieczeństwa i zasadniczego działania termometrów medycznych do pomiaru temperatury ciała
2	PN-EN IEC 80601-2-59:2020-01	Medyczne urządzenia elektryczne - Część 2-59: Wymagania szczegółowe dotyczące bezpieczeństwa podstawowego oraz funkcjonowania zasadniczego termografów do badań przesiewowych temperatury osób w stanie gorączki
3	ISO/TR 13154:2009	Medical electrical equipment — Deployment, implementation and operational guidelines for identifying febrile humans using a screening thermograph
4	ASTM E1213-14 (2018)	Standard Practice for Minimum Resolvable Temperature Difference for Thermal Imaging Systems

5	ASTM E1311 -14 (2018)	Standard Practice for Minimum Detectable Temperature Difference for Thermal Imaging Systems
6	ASTM E1543-14 (2018)	Standard Practice for Noise Equivalent Temperature Difference of Thermal Imaging Systems
7	ASTM E1256-17	Standard Test Methods for Radiation Thermometers (Single Waveband Type)
8	ASTM E1862-14 (2018)	Standard Practice for Measuring and Compensating for Reflected Temperature Using Infrared Imaging Radiometers
9	ASTM E1933-14 (2018)	Standard Practice for Measuring and Compensating for Emissivity Using Infrared Imaging Radiometers

Tabela 3. Zestawienie norm dotyczących analizy termowizyjnej

OBRAZOWANIE HIPERSPEKTRALNE

Metodą obrazowania wykorzystującego światło widzialne jest, wywodzące się ze standardowej fotografii cyfrowej, obrazowanie hiperspektralne. W technice tej do zarejestrowania obrazu wykorzystuje się trzy zakresy długości fali odpowiadające kanałom: czerwonemu, zielonemu i niebieskiemu, a obraz składa się z wielu pojedynczych zdjęć zarejestrowanych przy ściśle określonej długości fali. Dzięki dużej rozdzielczości spektralnej, rejestrowane dane przedstawiane są jako dwuwymiarowa mapa widm refleksyjnych, która umożliwia analizę ilościową danego obiektu przez np. pomiar barwy lub jakościową przez np. identyfikację związków chemicznych [Chlebda, Łojewski 2016, s. 55-75].

Wykonywanie zdjęć za pomocą kamery hiperspektralnej jest bezinwazyjne i bezkontaktowe, nie wywołuje skutków ubocznych dlatego jest ono coraz częściej wykorzystywane w różnych dziedzinach medycyny, zwłaszcza

w dermatologii. Metoda ta pozwala między innymi na analizowanie różnic w absorpcji promieniowania światła widzialnego przez znajdujące się w skórze chromofory takie jak hemoglobina i melanina, dzięki czemu można określić ich rozmieszczenie i stężenie na danym obszarze skóry [Koprowski i in. 2014].

Obrazowanie hiperspektralne zostało wykorzystane przez Rupich i in. do optymalizacji długości fal w laserze podczas zabiegu usuwania makijażu permanentnego, co pozwoliło zwiększyć skuteczność zabiegu przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych [Rupich, Janiczek i Wilczyński 2016, s. 299-301].

Prowadzone były również badania nad wykorzystaniem metod hiperspektralnych do kontrolowania i oceny procesu gojenia się przewlekłych ran, które do tej pory były monitorowane za pomocą ogłędzin. W trakcie badań udowodniono, że obrazowanie hiperspektralne umożliwia określenie saturacji i uwodnienia tkanek oraz obserwowanie przepływu krwi, dzięki czemu może być wykorzystywane do miejscowego wykrywania zmian w perfuzji i utlenianiu, tak ważnego podczas gojenia się ran. Zespół Yudovsky i in. zastosował metody hiperspektralne do kontroli i oceny procesu gojenia się tzw. stopy cukrzycowej, która pojawia się jako powikłanie u 15-25% chorych na cukrzycę typu 1 i 2 [Yudovsky, Nouvong i Pilon 2010, s. 1099-1113].

Analiza hiperspektralna może być również użyta podczas operacji onkologicznych. Jak wynika z przeprowadzonych przez Kho i in. analiz, obrazowanie hiperspektralne może być bardzo przydatnym i precyzyjnym narzędziem do wyznaczenia bezpiecznego marginesu resekcji nowotworów piersi [Kho i in. 2019, s. 3572-3581].

Mając na względzie fakt, że wizualna ocena większości zmian dermatologicznych wiąże się z subiektywną oceną badacza, brakiem standaryzacji i porównywalności wyników związanych z różnicami międzyosobniczymi i zmianami osobowymi w zespołach badawczych, w wielu przypadkach analiza taka nie odzwierciedla stanu faktycznego i uniemożliwia precyzyjne planowanie dalszego leczenia. Nieinwazyjna diagnostyka za pomocą obrazowania hiperspektralnego pozwala więc na standaryzację pomiarów oraz optymalizację procesów terapeutycznych, dzięki czemu zwiększy ich skuteczność.

REFLEKTANCJA KIERUNKOWA

Szerokie zastosowanie w analizie różnych powierzchni i materiałów znalazła refleksyjność kierunkowa, która wykorzystuje promieniowanie o długości fali 250 – 2500 nm [Cooksey, Allen i Tsai 2017 s. 1-5]. Reflektometr

dokonuje pomiaru absorpcji i transmisji emitowanego promieniowania oraz określa współczynnik odbicia światła (reflektancję). Wykorzystując otrzymane dane i właściwości optyczne powierzchni, można uzyskać informację na temat struktury badanej próbki czy też stężenia chromoforów.

Metoda ta jest szeroko stosowana w wielu dziedzinach techniki i farmacji [Wilczyński, Koprowski i Błońska-Fajfrowska 2016, s.341-346], niemniej jednak znalazła zastosowanie również w medycynie do badania właściwości skóry. Dzięki pomiarom reflektancji można uzyskać ilościowe dane na temat zawartości melaniny i hemoglobiny, co może być przydatne w wykrywaniu ostrego i przewlekłego zapalenia skóry spowodowanego różnymi czynnikami np. infekcją czy podrażnieniem. Przeprowadzone przez Yudovsky i in. badania dowodzą, że metody wykorzystujące pomiar reflektancji mogą stanowić przydatne narzędzie do monitorowania zmian ukrwienia i stężenia melaniny w skórze, a także analizy grubości naskórka, związanych z normalnym procesem starzenia się skóry oraz wywołanych czynnikami zewnętrznymi (promieniowanie UV) i stanami chorobowymi (owrzodzenia, nowotwór) [Yudovsky, Pilon 2011, s.305-314].

PODSUMOWANIE

Ze względu na częstotliwość występowania nowotworu piersi i bardzo wysoki odsetek osób zgłaszających objawy niepożądane wynikające z prowadzonej radioterapii, brak efektywnych metod pielęgnacji skóry i sposobów minimalizowania popromiennego zapalenia skóry jest cały czas dużym wyzwaniem dla naukowców. Analizy kolejnych składników aktywnych są nieodzowne do określenia skutecznej procedury mającej wspomóc pacjentów onkologicznych w trakcie trwania radioterapii. Niestety obecne metody określania stopnia natężenia ostrego odczynu popromiennego oparte na subiektywnej ocenie wizualnej utrudniają takie prace, choćby ze względu na trudność w porównaniu wyników badań prowadzonych w różnych ośrodkach. Dlatego nieodzownym jest wprowadzenie ilościowej metody określania zaawansowania odczynu popromiennego, aby móc w sposób obiektywny porównywać wyniki badań prowadzonych przez różne zespoły.

W opracowaniu takiej metody można wykorzystać techniki obrazowania, które od wielu lat są w centrum zainteresowania naukowców i na dzień dzisiejszy znajdują szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, w tym dermatologii. Dzięki obrazowaniu hiperspektralnemu i reflektancji kierunkowej można określić stężenie i rozmieszczenie hemoglobiny oraz melaniny

w skórze. W przypadku odczynu popromiennego, który manifestuje się zaczerwienieniem oraz zmianami pigmentacyjnymi, chromofory te będą stanowić podstawowy parametr wskazujący na rozwój i natężenie ostrego odczynu popromiennego. Ich analiza będzie również przydatna do monitorowania etapu rekonwalescencji pacjenta po zakończonej radioterapii. W przypadku odczynu popromiennego, który jest stanem zapalnym skóry, również przydatne będą dane uzyskane z analizy termowizyjnej. Zmiany temperatury, będące zwykle pierwszymi obserwowanymi objawami chorobowymi, powinny wskazywać na rozwój odczynu, a analiza gradientu temperatury pomagać określić stopień jego zaawansowania. Dlatego zasadnym wydaje się być połączenie tych trzech technik oraz uzupełnienie uzyskanych danych obserwacjami wynikającymi z metod wizualnych, w celu stworzenia algorytmu do ilościowego określania nasilenia ostrego odczynu popromiennego. Za wykorzystaniem wspomnianych metod przemawia również coraz szersza dostępność sprzętu takiego jak kamery hiperspektralne, kamery termowizyjne i reflektometry kierunkowe, dzięki czemu metoda będzie mogła być powszechnie stosowana w celach terapeutycznych i badawczych.

BIBLIOGRAFIA

Bauer J., Dereń E. 2014 *Standaryzacja Badań Termograficznych w medycynie i fizykoterapii*, „Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna” vol. 20 nr 1.

Bolderston A. et al. 2006 *The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline*, Support Care Cancer, vol. 14, DOI 10.1007/s00520-006-0063-4.

Censabella S. et al. 2017 *Efficacy of a hydroactive colloid gel versus historical controls for the prevention of radiotherapy-induced moist desquamation in breast cancer patients*. Eur J Oncol Nurs. vol. 29.

Chlebda D.K., Łojewski T. 2016 *Obrazowanie hiperspektralne w analizie dokumentów i konserwacji sztuki*, Notes Konserwatorski vol. 18 6 55-75.

Cooksey C.C., Allen D.W., Tsai B.K. 2017 *Reference Data Set of Human Skin Reflectance*. J Res Natl Inst Stan vol.122:26. <https://doi.org/10.6028/jres.122.026>.

Fiodorenko-Dumas Ź., Paprocka-Bobrowicz M., Dumas I., 2012 *Analiza temperatury powierzchni skóry u pacjentów z niedokrwieniem kończyn dolnych*, „Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna” vol. 18.

Jassem J. et al., 2018 *Breast cancer*. *Oncol Clin Pract* vol. 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.

Kho E. et al. 2019 *Hyperspectral Imaging for Resection Margin Assessment during Cancer Surgery*. *Clinical Cancer Research* vol. 25(12), DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2089.

Kišonas J. et al. 2018 *Application of reflectance confocal microscopy for early diagnosis of radiation-induced acute dermatitis in radiosensitive patient: case study*. *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 182(1).

Kitajma M. et al. 2020 *Quantitative assessment of radiodermatitis through a non-invasive objective procedure in patients with breast cancer*. *Molecular and Clinical Oncology*, vol. 12.

Koprowski R. et al. 2013 *Image analysis and processing methods in verifying the correctness of performing low-invasive esthetic medical procedures*, *BioMedical Engineering OnLine* vol. 12 <https://doi.org/10.1186/1475-925X-12-51>.

Koprowski R. et al. 2014 *Calibration and segmentation of skin areas in hyperspectral imaging for the needs of dermatology*, *BioMedical Engineering OnLine* vol. 13 <https://doi.org/10.1186/1475-925X-13-113>.

Lee J. et al. 2017 *Patient-reported symptoms of radiation dermatitis during breast cancer radiotherapy: a pilot study*. *Qual Life Res* vol.26 DOI: 10.1007/s11136-017-1526-4.

Mazur D., Herbut E., Walczak J. 2006 *Termowizja jako metoda diagnostyczna*, *Rocz. Nauk. Zoot.*, T.33, z.2.

McQuestion M. 2011 *Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update*. *Semin Oncol Nurs*, vol. 27.

Rosenthal A., Israilevich R., Moy R. 2019 *Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm.*, *J Am Acad Dermatol*. Vol. 81.

Rupich M., Janiczek M., Wilczyński A. 2016 *Zastosowanie obrazowania hiperspektralnego w optymalizacji zabiegu laserowego usuwania makijażu permanentnego*, *Kosmetologia Estetyczna*, vol. 5.

Spałek M. 2016 *Chronic radiation – induced dermatitis: challenges and solution.*, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. Vol. 9.

Topczewska-Bruns J., Filipowski T. 2010 *Leczenie popromiennego zapalenia skóry w świetle medycyny opartej na faktach.* Współczesna Onkologia, 2010, 12 (3): 223 – 228.

White J., Joiner M.C. 2006 Toxicity from radiation in breast cancer [w:] Small W. Jr., Woloschak G.E. (red. red.): Radiation Toxicity: A Practical Guide. (Cancer treatment and research v.128), Springer Science + Media Business, New York 2006: 65 – 110.

Wilczyński S., Koprowski R., Błońska-Fajfrowska B. 2016 *Directional reflectance analysis for identifying counterfeit drugs: Preliminary study,* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, vol. 123.

Wiśniewski M. et al. 2013 *Popromienne zapalenie skóry – zasady postępowania;* artykuł poglądowy, Medycyna Paliatywna w Praktyce, vol. 7(2).

Wong R.K.S. et al. 2013 *Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group.* Support Care Cancer. Vol. 21(10).

Yudovsky D., Pilon L. 2011 *Retrieving skin properties from in vivo spectra reflectance measurements,* Journal of Biophotonics, vol. 4 DOI 10.1002/jbio.201000069.

Yudovsky D., Nouvong A., Pilon L. 2010 *Hyperspectral Imaging in Diabetic Foot Wound Care,* Journal of Diabetics Science and Technology, vol. 5.

International Agency of Research on Cancer (WHO): Cancer Today, <https://gco.iarc.fr/today/> [dostęp 2021.08.17].

Polski Komitet Normalizacyjny: PN-EN ISO 80601-2-56:2017-10 – wersja angielska, Katalog Polskich Norm [dostęp 2021.02.01].

Polski Komitet Normalizacyjny: PN-EN IEC 80601-2-59:2020-01– wersja angielska, Katalog Polskich Norm [dostęp 2021.02.01].

International Organization for Standardization: ISO/TR 13154:2017 – Iso Standard Catalogue [dostęp 2021.02.01].

ASTM E1933-14(2018), Standard Practice for Measuring and Compensating for Emissivity Using Infrared Imaging Radiometers, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2018, www.astm.org.

ASTM E1862-14(2018), Standard Practice for Measuring and Compensating for Reflected Temperature Using Infrared Imaging Radiometers, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2018, www.astm.org.

ASTM E1256-17, Standard Test Methods for Radiation Thermometers (Single Waveband Type), ASTM International, West Conshohocken, PA, 2017, www.astm.org.

ASTM E1543-14(2018), Standard Practice for Noise Equivalent Temperature Difference of Thermal Imaging Systems, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2018, www.astm.org.

ASTM E1311-14(2018), Standard Practice for Minimum Detectable Temperature Difference for Thermal Imaging Systems, ASTM International, West Conshohocken, PA.

ASTM E1213-14(2018), Standard Practice for Minimum Resolvable Temperature Difference for Thermal Imaging Systems, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2018, www.astm.org2018, www.astm.org.

APPLICATION OF IMAGE ANALYSIS AND PROCESSING METHODS TO QUANTIFY THE SEVERITY OF SKIN RADIODERMATITIS IN THE COURSE OF BREAST CANCER RADIOTHERAPY

Abstract: The most common malignant neoplasm in female population is breast cancer, which is the second cause of deaths due to neoplastic diseases in this group of patients [International Agency of Research on Cancer (WHO) 2021]. The primary method of inoperable breast cancer treatment is radiotherapy, which uses ionizing radiation to destroy cancer cells. Radiotherapy destroys cancer cells and healthy tissues in the irradiation area, which is associated with side effects, including radiation dermatitis [Topoczewska-Burns, Filipowski 2010, s. 223-228]. As over 95% of patients undergoing radiotherapy report the occurrence of side effects that significantly reduce the quality of life, it is very important to determine an effective procedure for the care of skin exposed to ionizing radiation [Kišonas et al. 2018, s.93-97, Lee et al. 2017, s.1713-1719, White, Joiner 2006, s.65-110]. Nowadays the recommendations for skin care during radiotherapy most often result from many years of practice of the team working in a institute and their effectiveness in care of skin

exposed to ionizing radiation are usually not supported by the results of scientific research. However, attention should be paid to the fact that the analysis of the effectiveness of the active ingredients is carried out by qualitative methods and is based on a subjective assessment of the skin condition. The results of such evaluation are most often presented using a visual scale, which does not guarantee an objective evaluation of the clinical usefulness of the tested preparations. Therefore, it is very important to conduct further research to create quantitative methods of assessing the condition of the skin exposed ionizing radiation. The aim of this study is to present the possibilities of using the methods of hyperspectral imaging, thermal imaging analysis and directional reflectance in the identification of skin changes as a result of radiotherapy in order to create a quantitative scale for assessing the intensity of radiation reaction. The development of this algorithm allowing an objective assessment of the intensity of the acute reaction would facilitate future work on the definition of an effective procedure for the care of irradiated skin.

Keywords: breast cancer, radiotherapy, radiation dermatitis, hyperspectral imaging, directional reflectance, thermal imaging analysis

TRĄDZIK POSPOLITY – PROBLEM ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI¹

Abstrakt: *Cutibacterium acnes* jest jednym z głównych czynników wywołujących trądzik pospolity. Rosnąca wiedza na temat mikrobiomu skóry człowieka nasuwa pytania o rolę innych bakterii komensalnych skóry, takich jak *Staphylococcus epidermidis*, w patofizjologii trądziku pospolitego. W badaniu udział wzięło 51 osób, jednak po uwzględnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia, wymazy pobrano od 35 osób (25 kobiet i 10 mężczyzn). Próbki natychmiast po pobraniu przekazywane były do laboratorium mikrobiologicznego, gdzie wykonano identyfikację bakterii oraz sprawdzono wrażliwość na antybiotyki: amoksyycylinę, gentamycynę, tetracyklinę, erytromycynę i klindamycynę. Z wymazów pobranych ze zmian ropnych trądzikowych wyhodowano 8 gatunków bakterii. W największej ilości próbek wryto *Staphylococcus epidermidis*, a zaraz po nim *Cutibacterium acnes*. Większość z wyhodowanych bakterii wykazywała oporność choć na jeden antybiotyk. Pomimo dużych możliwości terapeutycznych narastająca antybiotykooporność bakterii, wywołujących zmiany ropne w przebiegu trądziku, stwarza wiele trudności w przewidywaniu skutków klinicznych leczenia. W związku z tym pojawia się konieczność poszukiwania przez lekarzy dermatologów nowych metod terapii, indywidualnego podejścia do pacjenta oraz do uważnego śledzenia bieżących doniesień naukowych, szczególnie w zakresie lekowrażliwości bakterii wywołujących trądzik pospolity. Wykonanie badania mikrobiologicznego wydzieliny ropnej ze zmian trądzikowych, które pozwoli na identyfikację mikroorganizmu i określenie jego lekowrażliwości, ułatwi decyzje terapeutyczne i może przyczynić się do wyboru prawidłowego leczenia.

Słowa kluczowe: *Cutibacterium acnes*, trądzik pospolity, leczenie trądziku, antybiotykooporność

¹ Finansowanie: PCN-1-013/K/0/O

WSTĘP

Trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) jest schorzeniem, które występuje w każdym wieku, przy czym najczęściej dotyka nastolatków (aż 80% osób w okresie dojrzewania boryka się ze zmianami trądzikowymi o różnym nasileniu), rzadziej występuje u osób dorosłych - około 10% populacji.(1) Wysokie rozpowszechnienie trądziku pospolitego jest związane z wieloma czynnikami takimi jak: leki, czynniki zawodowe, zanieczyszczenie powietrza, czynniki klimatyczne, czynniki psychospołeczne i związane ze stylem życia. Czynniki te wpływają na fizjologiczną barierę hydro-lipidową, stan naskórka i mikroorganizmy kolonizujące skórę.(2) Zaburzenia fizjologii i uszkodzenia bariery naskórkowej mogą powodować nadmierny łojotok, nieprawidłowe rogowacenie przewodu włosowo-łojowego, zaburzenia składu mikrobioty skórnej, co może wywoływać przewlekłą odpowiedź zapalną zlokalizowaną w jednostkach włosowo-łojowych i powstawanie ropnych zmian trądzikowych.(3)

Scharakteryzowno cztery główne gromady mikroorganizmów bytujących na skórze: Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria i Bacteroides, a trzy najczęstsze rodzaje to: Corynebacteria, Propionibacteria i Staphylococci. (4)

Cutibacterium acnes (*C. acnes*) to Gram-dodatnie, beztlenowe pałeczki, które charakteryzują się zdolnością fermentacji węglowodanów i produkcją kwasu propionowego. Należą do rzędu Actinomycetales. Fizjologicznie wchodzą w skład flory skórnej oraz błony śluzowej dróg rodnych.(5)

Uważa się, że *Cutibacterium acnes* ma istotny udział w procesie patogeny trądziku, ponieważ bakterie te wytwarzają wiele rodzajów enzymów, w tym lipazę, proteazę i wszelkie inne enzymy zewnątrzkomórkowe oraz wydzielają czynniki chemotaktyczne, które mogą wywołać zapalenie przez stymulację leukocytów, limfocytów i makrofagów. Wytwarzają wolne kwasy tłuszczowe z trójglicerydów, które indukują komedogenezę. Bakteria ta również wytwarza biofilm, który prowadzi do przylegania *C. acnes* do ściany gruczołu łojowego i związania z korneocytami w celu wytworzenia mikrozaskórniaka.(6) Nadmierna kolonizacja *C. acnes* w gruczołach łojowych oraz jednostkach włosowych, przyczynia się także do wyzwolenia procesu zapalnego.(7,8) Produkty przemiany materii *C. acnes* pobudzają komórki keratynocytów i fagocytów do produkcji cytokin prozapalnych, takich jak Interleukina (IL)-1, IL-1 β , IL-12 i czynnik martwicy nowotworu (TNF- α), które indukują proces zapalny. Bakterie stymulują także fibroblasty do produkcji peptydów

przeciwdrobnoustrojowych i degradujących macierz metaloproteinaz (MMP), które mogą wywoływać i zaostrzać stan zapalny.(9,10)

Istnieje wiele doniesień naukowych, w których autorzy przedstawili dowody na obecność bakterii z gatunku *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus* sp., *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp. i *Proteus* sp w ropnych zmianach trądzikowych. To wskazuje na udział innych gatunków bakterii w progresji patogenezы trądziku niż *Cutibacterium acnes*.(11,12)

Farmakologiczne metody leczenia trądziku obejmują różnorodne środki miejscowe i ogólnoustrojowe. Środki miejscowe np. nadtlenek benzoilu, kwasy owocowe, antybiotyki miejscowe czy retinoidy stosuje się jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku łagodnego do umiarkowanego trądziku ze zmianami zaskórnikowymi i zmianami zapalnymi. Natomiast leczenie systemowe, czyli doustne antybiotyki i terapia hormonalna mogą być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku trądziku o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, i w połączeniu ze środkiem miejscowym.(13)

Najczęstszą metodą leczenia trądziku są antybiotyki: miejscowe i stosowane ogólnoustrojowo. Są one stosowane w leczeniu trądziku od ponad 50 lat. Obecnie jeden cykl leczenia miejscowego lub ogólnoustrojowego antybiotykami trwa zwykle kilka miesięcy, a czasem lata w przypadku braku widocznych postępów terapii i braku satysfakcji pacjenta. Zarówno miejscowe jak i ogólnoustrojowe antybiotyki wykazują działanie przeciwbakteryjne szczególnie w stosunku do *C. acnes*, *S.epidermitis* i *S. aureus*. Podobnie jak wiele innych bakterii, *C. acnes* wykazuje oporność na antybiotyki, co zmniejsza skuteczność leczenia.(14,15) Stosowanie miejscowych antybiotyków prowadzi do powstawania oporności bakterii ograniczonej do leczonych obszarów skóry. Stosowanie doustnych antybiotyków może powodować oporność flory komensalnej w dowolnym miejscu ciała.(16)

Powszechnie przyjmuje się, że antybiotyki są skuteczne w zmniejszaniu nasilenia trądziku i mają ogólnie akceptowalny profil bezpieczeństwa. The American Academy of Dermatology popiera stosowanie doustnych antybiotyków w leczeniu trądziku umiarkowanego i ciężkiego. Do doustnego stosowania rekomendowane są: tetracyklina, doksycyklina, minocyklina, erytromycyna, azytromycyna, trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX), trimetoprim i cefaleksyna. Są skuteczne w leczeniu trądziku o nasileniu umiarkowanym i ciężkim oraz postaci łagodniejszych trądziku zapalnego, które są odporne na leczenie miejscowe.(17)

Zalecenia European Academy of Dermatology and Venereology pochodzą z 2016 roku. W przypadku łagodnego do umiarkowanego trądziku grudkowo-krostkowego poleca się skojarzenie adapalenu i nadtlenkiem benzoilu w ustalonej dawce lub skojarzenie klindamycyny także z nadtlenkiem benzoilu w ustalonych dawkach. W mniejszym stopniu rekomenduje się stosowanie: kwasu azelainowego, nadtlenku benzoilu w monoterapii, połączenia ogólnoustrojowego antybiotyku z adapaleniem lub skojarzenia klindamycyny i tretynoiny, czy miejscowe retinoidy.(16)

Pomimo dowodów na zasiedlanie zmian trądzikowych przez różne gatunki bakterii, które są w stanie wywoływać stan zapalny i trądzik, rekomendacje od organizacji zrzeszających dermatologów nie sugerują celowanej antybiotykoterapii. Wymazy ze zmian skórnych oraz tworzone na ich podstawie antybiogramy nie są powszechnym narzędziem do pomocy w ustaleniu kierunków leczenia trądziku przez dermatologów. Wydawać by się mogło, że w dobie rosnącej antybiotykooporności bakterii oraz mnogość mikroorganizmów zasiedlających zmiany trądzikowe, powinno to stać się standardem i pierwszym krokiem przed przepisaniem antybiotyku, tak aby dobrać odpowiednią substancję przeciwbakteryjną, na którą bakteria jest wrażliwa, a leczenie będzie skuteczne.

Celem badania było przedstawienie różnorodności bakterii i ich wrażliwości na najczęściej stosowane i zalecane przez towarzystwa dermatologiczne antybiotyki wywołujących ropne zmiany trądzikowe.

MATERIAŁY I METODY

Rekrutacja pacjentów rozpoczęła się w listopadzie 2019, trwała do lutego 2021 z 7-miesięczną przerwą spowodowaną pandemią COVID-19. Wymazy pobierano ze zmian trądzikowych ropnych po wyrażeniu świadomej zgody pacjentów.

Kryteria włączenia do badań:

- Pacjenci płci męskiej i żeńskiej, którzy ukończyli 18 rok życia, a jednocześnie nie przekroczyli 35 lat, mogący samodzielnie decydować o udziale w badaniu
- Zdiagnozowany trądzik pospolity przez dermatologa i jego długoletnie leczenie
- Trądzik pospolity o umiarkowanym stopniu nasilenia
- Stwierdzenie obecności zmian trądzikowych

- Zwiększone wydzielanie sebum
- Zwiększona keratynizacja ujść mieszków rogowych lub warstwy rogowej naskórka

- Zmiany związane z nieprawidłowym rozłożeniem barwnika w skórze
- Świadoma zgoda na udział w badaniu

Kryteria wyłączenia z badania:

- Wiek poniżej 18 i powyżej 35 lat
- Pacjenci będący w trakcie leczenia dermatologicznego: antybiotykoterapii, retinoidoterapii, itp.
 - Pacjenci poddani antybiotykoterapii w odstępie mniejszym niż miesiąc do dnia pobrania wymazu ze zmian ropnych
 - Łagodne i ciężkie postaci trądziku pospolitego
 - Brak wykwitów ropnych na twarzy
 - Ciąża i karmienie piersią
 - Łojotokowe zapalenie skóry
 - Aktywne zakażenia wirusowe (np. opryszczka), pasożytnicze i grzybicze
 - Rozpoznane: trądzik różowaty, toczeń rumieniowaty układowy, czynna choroba nowotworowa, choroba psychiczna
 - Brak lub cofnięcie zgody na udział w badaniu

Do udziału w badaniu zgłosiło się 51 osób. W trakcie konsultacji dermatologicznych, lekarz dermatolog stwierdził umiarkowany trądzik pospolity w obrazie klinicznym. Po uwzględnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia, wymazy pobrano z guzkowo-torbielowatych i krostkowych zmian skórnych twarzy 35 osób (25 kobiet, 10 mężczyzn) ze średnią wieku 24 ± 4 lat. Ilość osób oznaczała ilość próbek.

Do oceny stopnia nasilenia zmian trądzikowych dermatolog wykorzystał skalę GEA (Global Acne Severity Scale). (Tab.I.)

Tab. I. Opis skali Global Acne Severity. (18)

Skala	Przebieg	Obraz kliniczny
0	Brak zmian	Może być widoczna resztkowa pigmentacja i rumień

1	Prawie żadnych zmian	Kilka rozsianych zaskórników otwartych lub zamkniętych i bardzo niewiele grudek
2	Łagodny	Zajęta jest mniej niż połowa twarzy. Kilka otwartych lub zamkniętych zaskórników oraz kilka grudek i krost
3	Umiarkowany	Zajęta jest ponad połowa twarzy. Wiele grudek i krost, wiele otwartych lub zamkniętych zaskórników. Może być obecny jeden guzek
4	Ciężki	Zajęta jest cała twarz pokryta wieloma grudkami i krostami, otwartymi lub zamkniętymi zaskórnikami i rzadkimi guzkami
5	Bardzo ciężki	Silnie zapalny trądzik pokrywający twarz z obecnością guzków

Próbki natychmiast po pobraniu przekazywane były do laboratorium mikrobiologicznego, gdzie hodowano bakterie indywidualnie z każdego wymazu na podłożu Agar Columbia z dodatkiem 5% krwi baraniej (Becton Dickinson GmbH, Germany) i Schaedler Agar z 5% krwi baraniej (Becton Dickinson GmbH, Germany). Inkubację prowadzono 24 godziny w warunkach tlenowych w temperaturze 35°C oraz 2–5 dni w temperaturze 35°C w atmosferze beztlenowej. Identyfikację przeprowadzano na podstawie oceny cech morfologicznych kolonii, komórek barwionych metodą Grama i testu biochemicznego ANC Vitek 2 Compact (bioMérieux, Polska). Wrażliwość na amoksycylinę, erytromycynę, klindamycynę, tetracyklinę i doksycyklinę określono zgodnie z wytycznymi Europejskiego Komitetu ds. Oznaczenia Lekowrażliwości (EUCAST) z wykorzystaniem podłoża Mueller-Hinton (bioMérieux, Polska).

Badając wrażliwość bakterii na antybiotyki wybrano 5 najczęściej stosowanych substancji antybiotycznych równocześnie zalecanych do leczenia trądziku pospolitego o stopniu umiarkowanym przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, The American Academy of Dermatology oraz The European Academy of Dermatology and Venereology. Badano wpływ amoksycyliny, gentamycyny, tetracykliny, erytromycyny i klindamycyny na wzrost bakterii. W przypadku bakterii z rodzaju *Klebsiella* spp. zbadano dodatkowo wpływ Trimetoprimu/Sulfametoksazolu na wzrost mikroorganizmów.

WYNIKI

Wśród osób badanych większy odsetek stanowiły kobiety (71%) niż mężczyźni (29%). Z wymazów pobranych ze zmian ropnych trądzikowych wyhodowano 8 gatunków oraz 4 rodzaje bakterii.

Cutibacterium acnes wykryte zostało w 8 próbkach pochodzących od kobiet (32%) oraz w 3 próbkach pochodzących od mężczyzn (30%).

Najliczniejszą grupą bakterii okazały się *Staphylococcus* spp., które wykryto u 24 pacjentów. Wykazano obecność 3 gatunków: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*. (Tab. II)

Bakterią wykrytą w największej ilości próbek był gronkowiec skórny (*Staphylococcus epidermidis*) i w większości przypadków wykrywany był jako jedyna bakteria odpowiedzialna za powstawanie zmian ropnych.

Tab. II. Gatunki/rodzaje bakterii wykryte w zmianach ropnych pochodzących od pacjentów ze stwierdzonym trądzikiem pospolitym

Gatunek/rodzaj bakterii	Ilość wykrytych w próbkach
<i>Cutibacterium acnes</i>	11
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	7
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Micrococcus</i> spp	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Corynebacterium</i> spp	1
<i>Bacillus</i> spp	2
<i>Enterococcus</i> spp	1

Tab. III. Gatunki/rodzaje bakterii wyhodowane ze zmian ropnych trądzikowych

Gatunki/rodzaje bakterii wyhodowane z jednej próbki	Ilość próbek
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1

Staphylococcus aureus + Cutibacterium acnes	2
Staphylococcus aureus	3
Cutibacterium acnes	8
Serratia marcescens	1
Staphylococcus lugdunensis	1
Staphylococcus aureus + Bacillus spp.	1
Staphylococcus aureus + Corynebacterium spp	1
Staphylococcus epidermidis	11
Staphylococcus epidermidis + Bacillus spp.	1
Staphylococcus epidermidis + Enterococcus spp	1
Staphylococcus epidermidis + Pseudomonas aeruginosa	1
Staphylococcus epidermidis + Micrococcus spp	1
Staphylococcus epidermidis + Pseudomonas aeruginosa + Cutibacterium acnes + Serratia marcescens	1

Tab. IV. Ilość gatunków/rodzajów bakterii wyhodowanych w pojedynczej próbce

Ilość gatunków/rodzajów bakterii wykrytych w jednej próbce	Ilość próbek	% próbek
1	26	74%
2	8	23%
3	0	0%
4	1	3%

W przypadku siedmiu próbek, z których wyhodowano tylko *Staphylococcus epidermidis*, laboratorium w wynikach badań wskazało, że flora bakteryjna jest fizjologiczna.

ANTYBIOGRAM

Cutibacterium acnes z dwóch próbek (18%) wykazało oporność na klindamycynę. W przypadku zastosowania pozostałych antybiotyków doszło do zahamowania wzrostu.

Staphylococcus aureus wyhodowany z siedmiu próbek w każdym przypadku wykazał wrażliwość na zastosowaną gentamycynę i tetracyklinę, z dwóch próbek na amoksycylinę, a bakterie pochodzące z trzech próbek wykazały oporność na erytromycynę (43%) i klindamycynę (43%).

Staphylococcus epidermidis wyhodowany z wymazów od 16 pacjentów wykazał oporność na amoksycylinę (cztery próbki – 25%), gentamycynę (trzy próbki – 20%), tetracykliny (dziewięć próbek – 56%), erytromycynę (dziesięć próbek – 63%) i klindamycynę (osiem próbek - 50%).

Staphylococcus lugdunensis wykazał oporność na klindamycynę i erytromycynę. Pacjent, od którego pobrano wymaz i wyhodowano *S. lugdunensis*, zgłosił w wywiadzie stosowanie miejscowo żelu z klindamycyną, który nie powodował poprawy.

Klebsiella oxytoca i *Klebsiella pneumoniae* wykazały oporność na Trimetoprim/Sulfametoksazol

DYSKUSJA

Głównymi przyczynami trądziku pospolitego są:

- zaburzenia keratynizacji, co powoduje zacopowanie ujść gruczołów łojowych,
- nadmierna produkcja sebum oraz jego zaburzony skład (obniżona zawartość kwasu linolowego),
- nadmierna kolonizacja przez bakterie gruczołów łojowych, które wywołują stan zapalny.

Za tworzenie się zmian grudkowo-krostkowych obwiniano nadmierną kolonizację gruczołów łojowych przez *Cutibacterium acnes* dawniej nazywaną *Propionibacterium acnes*. Jednak większość badań nad gatunkami bakterii wykrywalnych w zmianach ropnych wskazuje, że nie tylko *C. acnes* jest odpowiedzialna za ich powstawanie.

Rozwój techniki genomowej pozwolił na udowodnienie, że *C. acnes* jest najbardziej rozpowszechnioną i dominującą bakterią w mikrobiocie mieszków włosowych oraz gruczołach łojowych, zarówno w przypadku pacjentów z trądzikiem pospolitym, jak i pacjentów ze skórą niedotkniętą zmianami trądzikowymi. Analizy metagenomiczne wykazały, że względna liczebność *C. acnes* jest podobna u pacjentów z trądzikiem (87%) i osób zdrowych (89%). Choć nie wykazano ilościowej różnicy między *C. acnes* między osobami z trądzikiem i bez trądziku, jego grupy filogenne wykazywały specyficzne cechy genetyczne i fenotypowe.(19) Dlatego postawiono hipotezę, że niektóre szczepy mogą być naprawdę komensalne i przyczyniać się do zdrowia skóry, podczas gdy inne mogą mieć potencjał do działania jako patogeny oportunistyczne. (8)

W badaniach Barnard i wsp.(20) mikrobiom skóry był bardzo zróżnicowany u poszczególnych pacjentów. Skład metagenomiczny mikrobiomu skóry był różny u pacjentów z trądzikiem i zdrowych. Z pobranych próbek ze zmian trądzikowych wyhodowano: *Cutibacterium acnes*, (91%), *Propionibacterium humerusii* (2.7%), *Propionibacterium granulosum* (1.6%) i *Propionibacterium avidum* (0.4%). Bakteria rezydująca na skórze łojowej - *P. granulosum*, występowała istotnie liczniej u osób zdrowych niż u pacjentów z trądzikiem. Inne gatunki bakterii często identyfikowane w mikrobiocie mieszków włosowych to *Staphylococcus epidermidis* (0,9%), *Staphylococcus capitis* (0,4%), *Escherichia coli* (0,7%) i *Clostridium sp.* (0,5%).

W zdrowej skórze *C. acnes* odgrywa korzystną rolę w mikrobiocie jednostki włosowo-łojowej. Ogranicza wzrost *S. aureus* oraz MRSA, a także *Streptococcus pyogenes* przez utrzymywanie kwaśnego pH skóry poprzez hydrolizę trójglicerydów łoju i wydzielanie kwasu propionowego.(21,22)

S. epidermidis jest najczęściej izolowanym gatunkiem komensalnym z ludzkiego nabłonka. Kolonizuje głównie obszary skóry pach, głowy i nozdrzy. W przeszłości był uważany za nieszkodliwy mikroorganizm komensalny bytujący na ludzkiej skórze. Obecnie jest postrzegana jako ważny patogen oportunistyczny. Jest to najczęstsza przyczyna zakażeń szpitalnych, z częstością mniej więcej tak wysoką, jak spowodowana przez bardziej zjadliwą bakterię - *S. aureus*. Leczenie komplikują specyficzne geny odporne na antybiotyki i tworzenie się biofilmów, wielokomórkowych aglomeracji, które mają wewnętrzną oporność i tolerancję na antybiotyki oraz mechanizmy obrony gospodarza.(23)

Badania wskazują, że *S. epidermidis* może kontrolować dysbiozę skórną wywołaną przez *C. acnes*, zmniejszając w ten sposób nasilenie trądziku.

Jednak nadal pozostaje niejasne, które krótko łańcuchowe kwasy tłuszczowe w produktach fermentacji glicerolu *S. epidermidis* przyczynia się do zahamowania wzrostu *C. acnes*. Nie jest także ustalone, czy krótko łańcuchowe kwasy tłuszczowe działają razem z innymi cząsteczkami przeciw-drobnoustrojowymi w produktach fermentacji.(24)

Prawdopodobnie dysbioza u pacjentów z trądzikiem pospolitym jest związana ze zmniejszoną liczbą *S. epidermidis* i nadmierną kolonizacją przez wybrane filotypy *C. acnes* w jednostce łojowej, co prowadzi do różnych poziomów aktywacji odporności wrodzonej, co skutkuje różnymi stopniami nasilenia trądziku zapalnego. Najnowsze badania wydają się potwierdzać korzystną rolę *S. epidermidis* w fizjopatologii trądziku poprzez ograniczenie kolonizacji skóry i zapalenia wywołanej przez *C. acnes*.(25,26) Ostatecznym celem każdego leczenia trądziku powinna być dążenie do homeostazy skóry. W tej perspektywie można rozważyć inne opcje leczenia, takie jak probiotyki np. w kosmetykach, pozwalające na przywrócenie naturalnie zrównoważonej mikroflory, bez zwiększania miejscowej populacji *S. epidermidis*.

Ze względu na licznosc gatunków bakterii wywołujących zmiany ropne w przebiegu trądziku pospolitego oraz ich rosnącą antybiotykooporność należy poszukiwać nowych metod leczenia zmian ropnych. Rozważyć trzeba także antybiotykoterapię jako leczenie ostatniego rzutu. Skłaniają do tego wyniki antybiogramu wskazujące na oporność *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* *Staphylococcus aureus* oraz *Staphylococcus lugdunensis* na zastosowaną klindamycynę. Ten antybiotyk jest często stosowany do leczenia miejscowego i jest lekiem z wyboru w łagodnym i umiarkowanym trądziku grudkowo-krostkowym.

W badaniu z 1994 r. przeprowadzonego przez Nishijima i wsp.(27) znaleziono wiele opornych szczepów, zwłaszcza *S. epidermidis*. Stwierdzono, że oporne szczepy były częstsze u pacjentów, którym podawano antybiotyki w trakcie leczenia trądziku niż u pacjentów niepoddawanych antybiotykoterapii. W przypadku *C. acnes* nie znaleziono wystarczająco opornych szczepów u pacjentów, którym podawano antybiotyki.

Sześć lat później Nishijima i wsp.(28) wykazali, że w pobranych próbkach ze zmian ropnych w przebiegu trądziku było bardzo niewiele opornych szczepów *C. acnes*. Wykryto za to, wiele opornych szczepów *S. epidermidis* na erytromycynę, roksytromycynę i klindamycynę, które stanowiły ponad 30% wszystkich szczepów opornych.

Oporne szczepy *S. epidermidis* mogą przekazywać swoje geny oporności innym gatunkom bakterii jak np. *Staphylococcus aureus*. Stanowi to

niebezpieczeństwo szybkiego nabywania oporności na popularne w leczeniu trądziku pospolitego substancje antybiotyczne przez bakterie komensalne, synbiotyczne oraz patogenne.(29)

Miejscowe i doustne antybiotyki są rutynowo stosowane w leczeniu trądziku. Jednak oporność bakterii na antybiotyki rośnie, co powoduje mniejszą skuteczność leczenia. Dodatkowo, stosowanie substancji antybiotycznych zaburza florę fizjologiczną, co jest problemem w przypadku zakażeń gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) i metycylinoopornego gronkowca złocistego (MRSA). Oporność na antybiotyki bakterii innych niż te patogenne sprzyja wzrostowi patogenów oportunistycznych.(14)

Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w 6 krajach wskazuje, że powszechne stosowanie miejscowych preparatów erytromycyny i klindamycyny w leczeniu trądziku spowodowało znaczne rozpowszechnienie opornych krzyżowo szczepów *Cutibacterium acnes*. Wskaźniki oporności na doustne antybiotyki z grupy tetracyklin były niskie, z wyjątkiem Szwecji i Wielkiej Brytanii. Oporne genotypy pierwotnie zidentyfikowane w Wielkiej Brytanii są szeroko rozpowszechnione w całej Europie. *Cutibacterium acnes* odporne na antybiotyki mogą być przenoszone między osobami ze skłonnością do trądziku, a dermatolodzy powinni stosować surowsze środki kontroli zakażeń krzyżowych podczas oceny trądziku w klinice.(30)

WNIOSKI

Trądzik wciąż jest jedną z głównych chorób skóry dotykającą młodzież oraz osoby dorosłe. Pomimo dużych możliwości terapeutycznych narastająca antybiotykooporność bakterii, wywołujących zmiany ropne w przebiegu trądziku, stwarza wiele trudności w przewidywaniu skutków klinicznych leczenia. Lekarze dermatolodzy są przez to zmuszani do ciągłego poszukiwania nowych metod terapii, indywidualnego podejścia do pacjenta oraz do uważnego śledzenia bieżących doniesień naukowych, szczególnie w zakresie lekowrażliwości bakterii wywołujących trądzik pospolity. Wykonanie badania mikrobiologicznego wydzieliny ropnej ze zmian trądzikowych, które pozwoli na identyfikację mikroorganizmu i określenie jego lekowrażliwości, ułatwi decyzje terapeutyczne i może przyczynić się do wyboru prawidłowego leczenia. Dzięki temu można dobrać odpowiednią metodę terapii i uniknąć działań niepożądanych przy stosowaniu antybiotyku. W związku z rosnącą antybiotykoopornością patogenów na całym świecie istnieje duże zapotrzebowanie na nowe, nie antybiotykowe terapie przeciwtrądzikowe.

BIBLIOGRAFIA

1. Gebauer K. Acne in adolescents. *Aust Fam Physician*. 2017 Dec; 46(12):892–5.
2. Cong T-X, Hao D, Wen X, Li X-H, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2019;311(5):337–49. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01908-x>
3. Rocha MA, Bagatin E. Skin barrier and microbiome in acne. *Arch Dermatol Res*. 2018 Apr;310(3):181–5.
4. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009 May;324(5931):1190–2.
5. Pruss A, Kwiatkowski P, Masiuk H, Giedrys-Kalemba S. Częstość występowania i lekowrażliwość szczepów *Propionibacterium acnes* izolowanych ze zmian trądzikowych. *Pomeranian J Life Sci*. 2018;64(3):33–7.
6. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel J-P, Leccia M-T, Del Giudice P, et al. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):271–8.
7. Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seité S. Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne. *Exp Dermatol*. 2017 Sep;26(9):798–803.
8. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32 Suppl 2:5–14.
9. McLaughlin J, Watterson S, Layton AM, Bjourson AJ, Barnard E, McDowell A. *Propionibacterium acnes* and Acne Vulgaris: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies. *Microorganisms*. 2019 May;7(5).
10. Keshari S, Kumar M, Balasubramaniam A, Chang T-W, Tong Y, Huang C-M. Prospects of acne vaccines targeting secreted virulence factors of *Cutibacterium acnes*. *Expert Rev Vaccines*. 2019 May;18(5):433–7.

11. Hassanzadeh P, Bahmani M, Mehrabani D. Bacterial resistance to antibiotics in acne vulgaris: an in vitro study. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2008;53(3):122–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19882009>
12. Kumar B, Pathak R, Mary PB, Jha D, Sardana K, Gautam HK. New insights into acne pathogenesis: Exploring the role of acne-associated microbial populations. *Dermatologica Sin* [Internet]. 2016;34(2):67–73. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1027811715001457>
13. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb;78(2 Suppl 1):S1-S23.e1.
14. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar;16(3):e23-33.
15. Sardana K, Gupta T, Garg VK, Ghunawat S. Antibiotic resistance to *Propionibacterium acnes*: worldwide scenario, diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 Jul;13(7):883–96.
16. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug;30(8):1261–8.
17. Hauk L. Acne Vulgaris: Treatment Guidelines from the AAD. *Am Fam Physician*. 2017 Jun;95(11):740–1.
18. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jan;25(1):43–8.
19. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu B-H, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013 Sep;133(9):2152–60.
20. Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep*. 2016 Dec;6:39491.

21. Tax G, Urbán E, Palotás Z, Puskás R, Kónya Z, Bíró T, et al. Propionic Acid Produced by *Propionibacterium acnes* Strains Contributes to Their Pathogenicity. *Acta Derm Venereol*. 2016 Jan;96(1):43–9.
22. Shu M, Wang Y, Yu J, Kuo S, Coda A, Jiang Y, et al. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2013;8(2):e55380.
23. Claudel J-P, Auffret N, Leccia M-T, Poli F, Corvec S, Dréno B. *Staphylococcus epidermidis*: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne? *Dermatology* [Internet]. 2019;235(4):287–94. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000499858>
24. Wang Y, Kao M-S, Yu J, Huang S, Marito S, Gallo RL, et al. A Precision Microbiome Approach Using Sucrose for Selective Augmentation of *Staphylococcus epidermidis* Fermentation against *Propionibacterium acnes*. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov;17(11).
25. Dreno B, Gollnick HPM, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun;29 Suppl 4:3–11.
26. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2017 Sep 1;31(S5):8–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>
27. Nishijima S, Akamatsu H, Akamatsu M, Kurokawa I, Asada Y. The antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from acne. *J Dermatol*. 1994;21(3):166–71.
28. Nishijima S, Kurokawa I, Katoh N, Watanabe K. The bacteriology of acne vulgaris and antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from acne lesions. *J Dermatol*. 2000 May;27(5):318–23.
29. Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, et al. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014 Jan;98(1):411–24.

30. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* [Internet]. 2003 Mar 1;148(3):467–78. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05067.x>

ACNE VULGARIS - THE PROBLEM OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

Abstract: *Cutibacterium acnes* is one of the major triggers of acne. Growing knowledge of the human microbiome raises questions about other skin commensal bacteria, such as *Staphylococcus epidermidis*, in the pathophysiology of acne vulgaris. 51 people took part in research, after lowering the inclusion and inclusion criteria, swabs were taken from 35 people (25 women and 10 men). Immediate samples after the collection, passed to the microbiological laboratory, where the identification of bacteria was performed and the sensitivity to antibiotics was checked: amoxicillin, gentamicin, tetracycline, erythromycin and clindamycin. From swabs taken from purulent acne lesions, 8 species of bacteria were cultured. *Staphylococcus epidermidis* was detected in the largest number of samples, followed by *Cutibacterium acnes*. Most of the bacteria grown showed resistance to at least one antibiotic. Despite the great therapeutic possibilities, the growing antibiotic resistance of bacteria causing purulent lesions in the course of acne creates many difficulties in predicting the clinical effects of treatment. Therefore, there is a need for dermatologists to look for new methods of therapy, individual approach to the patient and to carefully follow current scientific reports, especially in the field of drug susceptibility of bacteria causing acne vulgaris. Performing a microbiological examination of purulent discharge from acne lesions, which will allow the identification of the microorganism and determination of its drug sensitivity, will facilitate therapeutic decisions and may contribute to the selection of the correct treatment.

Key words: *Cutibacterium acnes*, acne vulgaris, acne treatment, antibiotic resistance

