

XXII SPOTKANIE
POLSKIEJ
GRUPY ERS

KRYNICA ZDRÓJ 2012
08–11 MARCA



Organizator:
Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
Komitet Organizacyjny i Naukowy

dr hab. n. med. Joanna Domagała-Kulawik — Przewodnicząca

dr n. med. Hanna Dmeńska
dr n. med. Marta Maskey-Warzęchowska

Miejsce obrad i zakwaterowanie:

ORW „PANORAMA”
ul. Wysoka 15
33–318 Krynica Zdrój

Rejestracja w Recepcji Hotelu czynna:

08.03 — 10.00–18.00
09.03 — 10.00–14.00
10.03 — 10.00–14.00

PROGRAM KONFERENCJI XXII SPOTKANIE POLSKIEJ GRUPY ERS

CZWARTEK — 08.03.2012

Uroczyste otwarcie konferencji

SESJA I
15.00–17.00

CHOROBY PŁUC
WIEKU
ROZWOJOWEGO

Prowadzenie:
E. Ziętkiewicz
H. Mazurek

Czy wszystko, co świszcze, to astma? Przypadek kliniczny

Joanna Lange, T. Orłowski, R. Langfort, K. Krenke, J. Peradzyńska, M. Kulus

Molekularne podłoże pierwotnej dyskinezy rzęsek i analiza genetycznego podłoża choroby u polskich chorych

Ewa Ziętkiewicz, K. Voelkel, Z. Bukowy-Bieryłło, B. Klimek, E. Rutkiewicz, U. Skrzypczak, H. Dmeńska, A. Pogorzelski, M. Witt

Metaanaliza mutacji w genie *CFTR* u polskich chorych na mukowiscydozę

Ewa Ziętkiewicz, A. Pogorzelski, E. Rutkiewicz, B. Nitka, K. Voelkel, Jerzy Bal, M. Witt

Najważniejsze problemy gastrologiczne u dzieci z mukowiscydozą w materiale własnym

Beata Oralewska
Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Powikłania płucne w przebiegu zespołu Hiper-IgE (HIES) — opis przypadku

Hanna Dmeńska, E. Heropolitańska-Pliszka, B. Pietrucha, B. Wolska-Kuśnierz, E. Bernatowska, J. Komarnicka, J. Buchwald

Zachowanie wskaźników stanu zapalnego, spirometrycznych i wybranych cytokin w trakcie leczenia zaostrzenia mukowiscydozy

Henryk Mazurek, J. Gawel

Niedrożność smółkowa (MI, *meconium ileus*) w mukowiscydozie (CF, *cystic fibrosis*)

Dorota Sands, K. Zybert, M. Mielus, K. Walicka, R. Piotrowski

Syndrom wrodzonej hipowentylacji centralnej u 10-letniej dziewczynki — studium przypadku

Jakub Radliński, Z. Baran, J. Pawlik, A. Pogorzelski, W. Tomalak

Przerwa 17.00–17.30

SESJA II
17.30–19.30

FIZJOPATOLOGIA
ODDYCHANIA

Prowadzenie:
K. Gondorowicz
W. Tomalak

Sztuczny pacjent kardio-pulmonologiczny, tj. hybrydowy (fizyczno-numeryczny) symulator krążeniowo-oddechowy

Tomasz Gólczewski, K. Zieliński, M. Kozarski, K.J. Pałko, M. Darowski

Zmienna intensywność pylenia traw może utrudniać ocenę wpływu immunoterapii alergenowej na reaktywność oskrzeli u chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa

Ewa Świebocka, G. Siergiejko, P. Rapijko, Z. Siergiejko

Oskrzelowy test prowokacyjny z mannitolem — doświadczenia własne

Zenon Siergiejko, E. Świebocka, G. Siergiejko

Poziomy tlenku azotu w jamie nosowej po prowokacji donosowej aspiryną lizynową u pacjentów z astmą aspirynową

Izabela Kupryś-Lipińska, D. Tworek, W. Pietruszewska, P. Kuna

Porównanie dwóch metod pomiaru stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym

Waldemar Tomalak, J. Radliński, K. Obłąk

Freeflowmetria — propozycja nowej metody oceny czynności układu oddechowego

Zygmunt Podolec

Pomiary, metodą kabinową, czasu upływającego od początku skurczu mięśni wdechowych do pojawienia się wdechowego przepływu powietrza na poziomie ust

Jerzy Walczak, A. Dymek

Wpływ mangiferyny na zaburzone oddychanie w eksperymentalnym modelu cukrzycy

Małgorzata Poździk, J. Antosiewicz, D. Zając, M. Pokorski

UROCZYSTA KOLACJA

PIĄTEK — 09.03.2012

SESJA III
14.30–16.30

RAK PŁUCA
Prowadzenie:
I. Patyk
W.T. Olszewski

Współczesna diagnostyka patomorfologiczna pierwotnych i przerzutowych raków płuca
Włodzimierz T. Olszewski

Przydatność wybranych badań obrazowych w diagnostyce pojedynczych obwodowych guzków płuca
Marta Dąbrowska, R. Krenke, P. Korczyński, M. Maskey-Warzęchowska, M. Żukowska, J. Kunikowska,
D. Dziedzic, R. Chazan

Rak płuca u chorych na POChP
Iwona Patyk, A. Chciałowski, C. Rybacki

Pleurodeza talkowa przez dren na oddziale pulmonologicznym — prezentacja serii 24 zabiegów
Grzegorz Gawron, J. Gabryś

Pomiar sprzętem własnej konstrukcji chwilowego ciśnienia opłucnowego i próby interpretacji jego
zmian w trakcie toracentezy
Tomasz Gólczewski, M. Guć, R. Krenke, E.M. Grabczak, M. Michnikowski

Znaczenie prognostyczne nowych czynników angiogennych (IL-27, IL-29, IL-31, IL-33) w surowicy
i w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF) u chorych na zaawansowanego
nie drobnokomórkowego raka płuca (NDRP)
Wojciech Naumnik, M. Ossolińska, E. Chyczewska

Płucne objawy raka jądra (kto pierwszy powinien rozpoznać)?
Piotr Radwan-Röhrenscheff, K. Lewandowska, W. Skorupa, J. Kuś

Przerwa 16.30–17.00

SESJA IV
17.00–19.30

POChP — klinika
Prowadzenie:
J. Zejda
Z. Siergiejko

Pacjent z POChP w świetle najnowszej aktualizacji GOLD 2011
Adam Barczyk

Charakterystyka czynników ryzyka przedwczesnego zgonu wraz z upływem czasu
od hospitalizacji związanej z zaostrzeniem POChP
Szymon Skoczyński, K. Mizia-Stec, G. Brożek, E. Sozańska, Z. Gąsior, W. Pierzchała

Ocena częstości występowania głównych alleli deficytowych genu alfa-1 antytrypsyny
w populacji województwa mazowieckiego — wstępne wyniki populacyjnego badania przesiewowego
Joanna Chorostowska-Wynimko, R. Struniawski, B. Popławska, P. Kopiński, M. Borszewska-Kornacka

Ocena progresji POChP w oparciu o badania czynnościowe układu oddechowego i zdolność
wysiłkową
Marzena Trzaska-Sobczak, G. Brożek, W. Pierzchała

Optymalizacja leczenia inhalacyjnego — ocena wpływu komory PNEUMologic i Optimiser
na rozkład aerozolu generowanego z inhalatorów pMDI-EB
Zygmunt Podolec, J. Siekaniec

Powtarzalność odpowiedzi chorych na POChP na pytania dotyczące jakości życia
Jan E. Zejda, A. Kukielczak

DYSKUSJA
PANELOWA

Czy zespół nakładania POChP — astma istnieje, a jeśli tak, to kiedy i jak go rozpoznawać?
prowadzenie Adam Barczyk
z udziałem J. Domagały-Kulawik, R. Mroza, W. Tomalaka i wszystkich zainteresowanych

SOBOTA — 10.03.2012

SESJA V
14.30-16.30

CHOROBY
ŚRÓDMIAŻSZOWE
Prowadzenie:
A. Dubaniewicz
W. Piotrowski

Gruźlica w trakcie leczenia sarkoidozy płuc; związek z HLA?

Anna Dubaniewicz, A. Zimmermann, M. Typiak, M. Wybieralska, G. Moszkowska, J. Wysocka,
K. Adamczyk-Bąk, J.M. Stomiński, P. Deeg

Ocena przydatności analizy ekspresji receptorów FcγR i CR na monocytach krwi obwodowej
w różnicowaniu sarkoidozy i gruźlicy płuc
Marta Szadurska, M. Typiak, S. Nowakowski, M. Wybieralska, P. Trzonkowski, A. Dubaniewicz

Scyntygrafia receptorów somatostatynowych u chorych na sarkoidozę w odniesieniu do wybranych
markerów laboratoryjnych
Wojciech Piotrowski, M. Bieńkiewicz, I. Frieske, J. Marczak, A. Antczak, P. Górski, J. Kuśmierk, A. Płachcińska

Wybrane polimorfizmy MMP2, 7, 9 i inhibitora metaloproteinaz TIMP2 w sarkoidozie
Wojciech Piotrowski, T. Pietras, P. Górski, J. Szemraj

Badanie ekspresji interleukiny 27 w dolnych drogach oddechowych. Wstępna ocena przydatności klinicznej
Piotr Kopiński, T. Wandtke, M. Jankowski, G. Przybylski, A. Jarzemska, A. Szpechciński,
J. Chorostowska-Wynimko

Receptory śmierci limfocytów pęcherzykowych w wybranych chorobach śródmiąższowych płuc
Piotr Kopiński, B. Balicka-Ślusarczyk, A. Dyczek, G. Pinis, K. Szablowska, E. Półgęsek, A. Szpechciński
i J. Chorostowska-Wynimko

Występowanie nadwrażliwości na beryl u chorych z rozpozną sarkoidozą płuc. Wyniki wstępne
Łukasz Kasper, K. Śladek, J. Soja, H. Plutecka, M. Sanak

Dostępność dopaminy na obwodzie a hipoksyjna czynność kłębow szyjnych
Monika Białkowska, J. Antosiewicz, M. Pokorski

Przerwa 16.30–16.45

SESJA VI
16.45–18.00

PRZEWLEKŁA
OBTURACYJNA
CHOROBA PŁUC
— mechanizmy

Prowadzenie:
J. Walczak
R. Mróz

Struktura bariery oddechowej dorosłego i starzejącego się organizmu na poziomie mikroskopu elektronowego transmisyjnego i skaningowego
Michał Walski, A. Sturski, J. Antosiewicz

Pleiotropowe działanie atorwastatyny w leczeniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc
Robert M. Mróz, P. Lisowski, Ł. Minarowski, J. Biera, A. Tycinska, B. Sobkowicz, E. Chyczewska,
W. Musiał, W. MacNee

Wpływ dopaminidów na peroksydację lipidów i odpowiedzi oddechowe na hipoksję u szczurów
Izabela Zasada, D. Zajac, M. Pokorski

Wpływ lobeliny na odpowiedź oddechową na hipoksję
Justyna Antosiewicz, A. Anand, M. Pokorski

Tiotropium zwiększa ekspresję receptora M3 i PPAR γ i zmniejsza CREB w komórkach indukowanej plwociny chorych na POChP
Adam Hołownia, R.M. Mróz, T. Skopiński, J. Sulek, A. Kołodziejczyk, E. Chyczewska, J.J. Braszko

Co powoduje dyskomfort lekarzy biorących udział w badaniach klinicznych — prawo, umowy, audyty?
Marcin Koziej, O. Dąbrowski
Clinical Research Consultancy

Przerwa 18.00–18.15

SESJA VII
18.15–19.15

INFEKCJE

Prowadzenie:
P. Gutkowski
W. Naumnik

Czy „hipoteza higieniczna” epidemii alergii wytrzymała próbę czasu?
Bogumiła Szponar

Bilastyna — nowe możliwości leczenia antyhistaminowego
Maria Badura

Nokardioza i inne infekcje płuc wywoływane przez aktynobakterie
Mariola Paściak

Profil oporności drobnoustrojów wyhodowanych z płynu z opłucnej od chorych hospitalizowanych w IGiChP w latach 2002–2010
Joanna Nowak, A. Pacholczyk, E. Radzikowska, R. Jagielło, Z. Zwolska, E. Augustynowicz-Kopeć

Zastosowanie metod genotypowania w śledzeniu transmisji gruźlicy w środowisku rodzinnym
Monika Kosińska, Z. Zwolska, E. Augustynowicz-Kopeć

Płuca z gór czyli kronika Spotkań
Krzysztof Królikowski

Zakończenie konferencji

UROCZYSTA KOLACJA W PLENERZE

Streszczenia prac

Wpływ lobeliny na odpowiedź oddechową na hipoksję

J. Antosiewicz¹, A. Anand², M. Pokorski¹

¹Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, PAN

²Vallabhbhai Patel Chest Institute, Delhi University, Indie

Lobelina należy do grupy alkaloidów występujących w lobelii rozdętej. Działa silnie pobudzająco na oddychanie, co prowadzi do przyspieszenia i pogłębienia oddechów. W obecnej pracy badaliśmy wpływ lobeliny na odpowiedź oddechową na hipoksję w celu wyjaśnienia, czy mechanizm jej działania jest związany z nerwową regulacją oddychania, czy też biorą w nim udział chemoreceptory obwodowe, czyli kłębki szyjne. Doświadczenie przeprowadzono na uśpionych szczurach szczepu Wistar (12-tygodniowe samce o średniej wadze 326 ± 9,3 g). Przy użyciu komory pletyzmograficznej porównano odpowiedź oddechową na 8-procentowy bodziec hipoksyjny w trzech warunkach eksperymentalnych: 1) przed podaniem lobeliny — kontrola, 2) po dożylnym podaniu lobeliny — 1 mg/kg przy zachowanych nerwach błędnych, 3) po dożylnym podaniu lobeliny w 40 min po obustronnym przecięciu nerwów błędnych. Podanie lobeliny przy zachowanych nerwach błędnych spowodowało wzrost spoczynkowej wentylacji minutowej w porównaniu z kontrolą (z 864,3 ± 93,9 do 1206,3 ± 152,4 ml/min/kg). Szczytowa odpowiedź oddechowa na hipoksję (30 s od podania bodźca hipoksyjnego) była także większa po podaniu lobeliny (1705,3 ± 283 w porównaniu z 1176,3 ± 200,6 ml/min/kg w kontroli). Efektu takiego nie zaobserwowano po podaniu lobeliny przy przeciętych nerwach błędnych. Wentylacja minutowa zarówno w spoczynku, jak i w trakcie hipoksji utrzymywała się na poziomie kontroli. Lobelina nasila oddychanie zarówno w warunkach normoksyjnych, jak i w hipoksji. Działanie to ma raczej charakter ośrodkowy i jest związane ze stymulacją J-receptorów w płucach za pośrednictwem nerwów błędnych. Rola kłębków szyjnych w tym procesie wydaje się mniej istotna.

Dostępność dopaminy na obwodzie a hipoksyjna czynność kłębków szyjnych

M. Białkowska J. Antosiewicz, M. Pokorski

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej

im. M. Mossakowskiego PAN, Zakład Neurobiologii Oddychania

Monoaminooksydazy (MAO) są obok katecholo-O-metylotransferazy (COMT) głównymi enzymami rozkładającymi monoaminy, w tym dopaminę (DA). Inhibitory tych enzymów cieszą się zainteresowaniem w terapii m.in. choroby Parkinsona, w której występuje obniżenie odpowiedzi oddechowych na hipoksję. Odpowiedzi te są generowane przez czuciowy organ kłębków szyjnych u ssaków. Dopamina jest kluczowym neuroprzekaźnikiem w czynności kłębków szyjnych związanym z detekcją hipoksji. Celem obecnych badań było ustalenie, czy wpływ zwiększonej dostępności dopaminy na obwodzie, uzyskany przez farmakologiczną blokadę degradacji tego neuroprzekaźnika, wpływa na odpowiedź oddechową na hipoksję generowaną przez kłębki szyjne. Badania zostały wykonane na 21 czuwających szczurach szczepu Wistar, podzielonych na trzy grupy po siedem. Zmiany wentylacji płucnej w odpowiedzi na 8-procentową i 12-procentową hipoksję mierzono metodą pletyzmograficzną przed oraz po 30 i 60 min po dootrzewnowym podaniu obwodowo działających antagonistów (debryzochina — antagonistą MAO [40 mg/kg], entacapon — antagonistą COMT [30mg/kg]) oraz obydwu związków jednocześnie. Po podaniu debryzochiny szczytowa wentylacja minutowa, obserwowana w 30 s od wdrożenia hipoksji, wzrosła z 1518 ± 82 (SE) do 2327 ± 302 ml/min/kg dla 8-procentowej hipoksji i z 1300 ± 78 do 1754 ± 309 ml/min/kg dla 12% hipoksji (p < 0,05). Pomiar wentylacji po 60 min od podania debryzochiny wykazał jej powrót do wartości kontrolnych. Po podaniu inhibitora COMT nie obserwowano istotnego efektu na odpowiedzi oddechowe na hipoksję. Efekt obu inhibitorów podanych razem korespondował do tego po debryzochinie. Nie wykazano istotnej zmiany ciśnienia tętniczego pod wpływem inhibitorów. Nasilenie hipoksyjnej wentylacji minutowej płuc po podaniu debryzochiny — antagonisty obwodowego MAO sugeruje, że w mechanizmach generowania odpowiedzi oddechowych na hipoksję na poziomie kłębków szyjnych dominuje MAO-zależna ścieżka degradacji dopaminy.

Ocena częstości występowania głównych alleli deficytowych genu alfa-1 antytrypsyny w populacji województwa mazowieckiego — wstępne wyniki populacyjnego badania przesiewowego

J. Chorostowska-Wynimko¹, R. Struniawski¹, B. Poptawska¹, P. Kopiński², M. Borszewska-Kornacka³

¹Samodzielna Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Immunologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Katedra Genoterapii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

³Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Nieliczne dostępne dane epidemiologiczne opisujące częstość występowania głównych alleli kodujących niedobór alfa-1 antytrypsyny mają charakter fragmentaryczny i nie są reprezentatywne dla polskiej populacji, przede wszystkim z racji niedostatecznej liczebności grup bądź też zastosowanej metodologii. Ostatnie dane szacunkowe określają częstość występowania allelu Z na 10,5 (95% CI: 5,8–15,7) na 1000 urodzeń, natomiast allelu S na 17,5 (95% CI: 11,6–23,9) na 1000.

Niniejsze badanie ma na celu określenie częstości występowania głównych alleli deficytowych genu alfa-1 antytrypsyny w populacji województwa mazowieckiego na podstawie badania genotypu reprezentatywnej grupy noworodków.

Materiały i metody: Próbkę krwi (*dry blood spots*) zebrano prospektywnie w ramach rutynowych badań przesiewowych od 532 noworodków urodzonych w okresie pomiędzy wrześniem a grudniem 2011. Analizę stężenia alfa-1 antytrypsyny w pobranym materiale wykonano metodą turbidymetryczną, natomiast badanie genotypu na obecność alleli PI**S* i PI**Z* metodą *real-time* PCR. **Wyniki:** U 505 spośród 532 przebadanych dzieci (94,9%) nie stwierdzono obecności alleli PI**S* lub PI**Z*. Natomiast allele PI**S* obserwowano u 17/532 (3,2%), a PI**Z* 10/532 (1,9%) dzieci. Obliczona na tej podstawie częstość występowania alleli niedoborowych w badanej populacji wynosi dla PI**S* 9,4 na 1000 (95% CI: 2,8–15,9) a dla PI**Z* 16 na 1000 (95% CI: 7,5–24,5). Stąd oczekiwana częstość występowania genotypu ZZ warunkującego ciężki niedobór alfa-1 antytrypsyny wynosi 1/3917, genotypu SS 1/11320 oraz SZ 1/3329.

Wnioski: Uzyskane wyniki wskazują na znacząco częstsze występowanie alleli niedoborowych genu alfa-1 antytrypsyny w populacji polskiej, w porównaniu z dostępnymi danymi. Szczególnie znacząca wydaje się wyższa częstość występowania genotypu niedoborowego ZZ.

Przydatność wybranych badań obrazowych w diagnostyce pojedynczych obwodowych guzków płuca

M. Dąbrowska¹, R. Krenke¹, P. Korczyński¹, M. Maskey-Warzęchowska¹, M. Żukowska², J. Kunikowska³, D. Dziedzic⁴, R. Chazan¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³Zakład Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Klinika Chirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

Pojedyncze guzki płuca (SPNs, *solitary pulmonary nodules*) są wykrywane coraz częściej w badaniach obrazowych. Ustalenie etiologii SPN, odróżnienie guzków łagodnych od złośliwych stanowi częsty, istotny problem kliniczny. Celem tej pracy była ocena przydatności wybranych, dostępnych w naszej praktyce badań obrazowych, tj. dynamicznego badania tomografii komputerowej (CECT, *contrast enhanced computed tomography*) oraz pozytonowej tomografii emisyjnej z 18-fluorodezoksyglukozą (18-FDG-PET) w diagnostyce pojedynczych guzków płuca. Spośród 116 osób skierowanych do Poradni Pulmonologicznej przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii WUM z powodu nowo rozpoznanego SPN, do prospektywnego badania włączono 75 chorych, u których do chwili obecnej możliwe było ustalenie etiologii guzka. Mediana średnicy guzków w całej grupie wynosiła 10 mm (zakres od 4 do 30 mm).

W badaniu CECT wzmocnienie oceniano po 1 i 4 minutach od podania środka kontrastowego, uznając za wynik dodatni wzmocnienie > 15 HU. W badaniu FDG-PET/TK za wynik dodatnie uznano SUVmax > 2,5.

Rozpoznanie złośliwej etiologii zmiany ustalono na podstawie badania histologicznego zaś guzki łagodne na podstawie wyników pooperacyjnych badań histologicznych lub na podstawie kryteriów radiologicznych (zwągnięcie, regresja lub brak wzrostu guzka w czasie 2-letniej obserwacji). Analizie poddano czułość, swoistość, wartość predykcyjną wyniku dodatniego i ujemnego oraz trafność diagnostyczną badania CECT i FDG-PET w zależności od etiologii guzka. Wśród 75 osób u 57 (57/75, 76%) rozpoznano łagodny charakter guzka. Podstawą do rozpoznania łagodnej etiologii guzka był u 7 chorych wynik pooperacyjnego badania patologicznego (odpryskowiak n = 2, gruczłaczak n = 2, nieswoiste zmiany zapalne n = 3), w pozostałych przypadkach rozpoznanie łagodnej etiologii SPN uzyskano na podstawie kryterium radiologicznego: u 32 osób była to stabilna wielkość guzka w kontrolnych badaniach CT, w 13 przypadkach regresja w kontrolnych badaniach CT, w 5 przypadkach obecność zwągnięcia centralnego lub całkowitego w badaniu CT. U 18 osób (18/75, 24%) rozpoznano złośliwy charakter SPN. U 14 z nich stwierdzono raka niedrobnokomórkowego, w tym: u 7 raka gruczolakowatego, u 3 płaskonabłonkowego, w 3 przypadkach rozpoznano NSCLC bez rozróżnienia typu histologicznego, u 1 osoby rakiowiaka. Ponadto w 3 przypadkach rozpoznano przerzuty z innych nowotworów.

Wśród 75 chorych co najmniej jedno badanie obrazowe wykonano u 47 chorych (47/75, 62,6%). W tej grupie CECT wykonano u 31 osób, uzyskując wynik dodatni badania u 20 osób, a wynik ujemny u 11 osób. Badanie FDG-PET wykonano u 32 osób, w tym oba badania wykonano u 16 chorych.

Czułość, swoistość, wartość predykcyjna wyniku negatywnego i pozytywnego oraz trafność diagnostyczna wyniosły dla CECT 100%, 45,8%, 100%, 35%, 64,5%, a dla FDG-PET odpowiednio: 90%, 81,8%, 94,7%, 69,2%, 84,3%.

Badanie FDG-PET jest badaniem o wyższej swoistości i trafności diagnostycznej w różnicowaniu charakteru SPN. Zaletą dynamicznego badania CT jest jego wysoka czułość i wartość predykcyjna wyniku ujemnego oraz dostępność tego badania.

Powikłania płucne w przebiegu zespołu Hiper-IgE (HIES)

— opis przypadku

Hanna Dmeńska¹, Edyta Heropolitańska-Pliszka², Barbara Pietrucha³, Beata Wolska-Kuśnierczak⁴, Ewa Bernatowska², Justyna Komaricka³, Joachim Buchwald⁴

¹Poradnia Pulmonologiczna, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

²Klinika Immunologii, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

³Zakład Diagnostyki Obrazowej, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

⁴Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc/ Oddział w Rabce

HIES należy do rzadkich pierwotnych niedoborów odporności. Klasyczna postać HIES dziedziczy się autosomalnie dominująco (AD). Do charakterystycznej triady objawów należą ropnie skóry, zapalenia płuc powikłane tworzeniem się torbieli (pneumatoceli) oraz wysokie stężenie IgE (> 2000 IU/ml). Chorych cechuje typowy wygląd (grube rysy twarzy, wydătate czuły, szerokie skrzydełka i nasada nosa). U ponad połowy występuje skolioza, patologiczne złamanie kości, przetrwałe zęby mleczne. Zakażenia skóry, narządu wzroku, układu oddechowego często mają etiologię gronkowcową. Najczęstszą oportunistyczną infekcją jest grzybica błon śluzowych, rzadziej występują uogólnione zakażenia grzybicze. W Klinice Immunologii IP CZD leczonych jest 22 pacjentów z cechami fenotypowymi i objawami klinicznymi HIES. U 9 chorych potwierdzono podłoże genetyczne choroby.

M.K. Chłopiec (12,5 roku) z HIES (mutacja w STAT3), syn zdrowych, niespokrewnionych rodziców, posiadający 2 zdrowych braci, w 3. tygodniu życia przebył uogólnione zakażenie (*Staphylococcus epidermidis*). Od urodzenia nawracały zapalenia skóry, uszu, brzegów powiek, gradówki (*Staphylococcus aureus*). Obserwowano nieprawidłowe wyrznięcie zębów stałych i przetrwałe zęby mleczne. W badaniach stwierdzano wysokie wartości IgE (maks. 65 537 kIU/L), hiperleukocytozę 20–40 tys./mm³, eozynofilię 6–20%. Kilkakrotnie chorował na zapalenia płuc. W marcu 2009 roku po zapaleniu płuc i opłucnej, w RTG w płucu prawym uwidoczniła się bulla rozmiaru 4 × 5 cm. Od października 2011 roku był leczony z powodu zapalenia płuc z ropniem torbieli płuca prawego wymagającym drenażu. Z powodu zakażenia grzybiczego torbieli (*Aspergillus fumigatus*), 3 listopada 2011 roku wykonano zabieg usunięcia płata górnego płuca prawego. Obecnie w TK płuc są widoczne drobnoguzkowe zmiany w obu płucach oraz torbiel w płucu lewym. Biorąc pod uwagę możliwość powikłań, pacjenta wstępnie zakwalifikowano do ponownego zabiegu torakochirurgicznego.

Gruźlica w trakcie leczenia sarkoidozy płuc; związek z HLA?

A. Dubaniewicz¹, A. Zimmermann², M. Typiak¹, M. Wybieralska¹, K. Rogoza¹, G. Moszkowska³, J. Wysocka⁴, K. Adamczyk-Bąk¹, J.M. Stomiński¹, P. Deeg^{1,5}, M. Szadurska¹

¹Klinika Pneumonologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra Pielęgniarstwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Zakład Immunologii Klinicznej i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵Deegenbergklinik Bad Kissingen Academic Teaching Hospital of the Julius Maximilians University in Würzburg, Bad Kissingen, Niemcy

Dotychczasowe wyniki naszych badań wskazują na możliwość zróżnicowanej prezentacji tych samych antygenów prątką gruźlicy, białek szoku termicznego, w kontekście różnych genotypów (HLA, *NRAMP1*) i w konsekwencji różnej immunoreaktywności, prowadząc do rozwoju sarkoidozy (SA) albo gruźlicy (TB).

Porównawcza analiza występowania HLA klasy I i II u naszych chorych na SA i TB wykazała, że częstość poszczególnych alleli jest związana z wysokim lub niskim ryzykiem rozwoju tylko SA albo TB. Wykazaliśmy także grupę alleli, których obecność była porównywalna w SA i TB. Czy zatem istnieje prawdopodobieństwo, że dominacja alleli, związanych z wysokim ryzykiem zachorowania na TB, może być przyczyną rozwoju gruźlicy u chorych na SA?

W związku z powyższym przeprowadziliśmy molekularną analizę występowania HLA klasy I i II u trzech pacjentek z histopatologicznie potwierdzoną SA, u których rozwinęła się TB podczas leczenia glukokortykosteroidami (GKS). Wszystkie badane (średnia wieku 54) miały przewlekłą postać SA (faza II) z wielokrotnymi wznowami. Potwierdzona bakteriologicznie TB wystąpiła podczas ostatniej wznowy SA u trzech chorych, u których wartości badań dodatkowych (CD4/CD8, TK-WR kl. piersiowej, gazometria, pletyzmografia, DLCO, test 6-minutowego chodu) były charakterystyczne dla aktywnej sarkoidozy, podczas gdy obraz kliniczny badanych był bardziej zbliżony do TB. Wszystkie pacjentki zostały skutecznie poddane leczeniu p/gruźliczemu.

Analiza występowania HLA klasy I i II wykazała, zarówno u każdej chorej, jak i łącznie u trzech badanych, znamienne większą częstość alleli predysponujących do rozwoju TB niż SA. Także liczba alleli chroniących przed rozwojem TB była znamienne wyższa niż protekcyjnych alleli w SA. Dlatego też sarkoidoza u tych chorych występowała jako pierwsza, a dodatkowa obecność czynników, jak wiek, immunosupresyjne leczenie (np. GKS) mogła indukować rozwój TB. W związku z powyższym jest wysoce prawdopodobne, że większa częstość występowania alleli HLA, związanych z wysokim ryzykiem rozwoju TB niż SA, może być przyczyną rozwoju gruźlicy u naszych chorych na SA.

Pleurodeza talkowa przez dren w oddziale pulmonologicznym — prezentacja serii 24 zabiegów

G. Gawron, J. Gabryś
Oddział Pulmonologii i Rehabilitacji Oddechowej Wojewódzkiego Szpitala Chorób Płuc w Wodzisławiu Śląskim

Prezentujemy serię 24 pleurodez talkowych wykonanych na Oddziale Pulmonologii i Rehabilitacji Wojewódzkiego Szpitala Chorób Płuc w Wodzisławiu Śląskim w latach 2006–2011. Celem pracy jest omówienie własnych doświadczeń z tym stosunkowo prostym i niezastąpionym zabiegiem. Przedstawiamy wskazania, przeciwwskazania, przygotowanie pacjenta, przebieg, ocenę skuteczności, własne modyfikacje zabiegu oraz radiogramy.

Wskazaniem do zabiegu jest uporczywie gromadzący się płyn w jamie opłucnowej u pacjenta rokującego kilkumiesięczne przeżycie. Do przeciwwskazań należą brak zgody i współpracy, ciężki stan ogólny, nieopdatne płuco nierozprężające po torakocentezie, aktywne zakażenie opłucnej i płuca, potencjalna możliwość wyleczenia innymi sposobami, powolne gromadzenie się płynu, skaza krwotoczna. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria płynu wysiękowego (sr. LDH w płynie 912 IU/l, średnie stężenie białka 4,6 g/l), nowotworowe tło płynu stwierdzono u 23 (96%) pacjentów, z czego potwierdzony cytologicznie lub histopatologicznie nowotwór u 21 z nich. Kolejno był to międzybłoniak opłucnej (7 osób), rak płuca (6 osób, spośród których gruczolakorak — 3, płaskonabłonkowy, drobnokomórkowy, niedrobnokomórkowy bez zróżnicowania po 1 przypadku), rak piersi (4 osoby), czerniak złośliwy skóry (2 osoby) oraz po jednej osobie z rakiem nerki i brodakowatym o nieznanym punkcie wyjścia. Średni wiek pacjentów wynosił 65,5 roku, średnia objętość płynu ewakuowanego przed zabiegiem — 4850 ml. Mężczyźni stanowili 59% pacjentów, wysięki prawostronne i lewostronne odpowiednio po 50%. Mediana hospitalizacji wynosiła 9 dni.

Stwierdzamy, że pleurodeza talkowa przez dren z odpowiednią selekcją pacjentów jest zabiegiem bezpiecznym i możliwym do wykonania w warunkach oddziału pulmonologicznego.

Sztuczny pacjent kardio-pulmonologiczny, tj. hybrydowy (fizyczno-numeryczny) symulator krążeniowo-oddechowy
T. Gólczewski, K. Zieliński, M. Kozarski, K.J. Pałko, M. Darowski
 Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. M. Nałęczca
 Państwowej Akademii Nauk

Na świecie systematycznie rośnie rola modeli komputerowych w nauce medycyny i fizjologii oraz w testowaniu nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Opracowanie przetwornika wirtualno-realnego w Instytucie Biocybernetyki umożliwiło „łączenie” modelu komputerowego z fizycznymi urządzeniami medycznymi, takimi jak np. spirometry, respiratory, sztuczne serca i inne urządzenia wspomagania oddychania i krążenia.

Opracowany wcześniej wirtualny system oddechowo-krążeniowy składa się z modelu mechaniki układu oddechowego, modelu mechaniki krążenia płucnego, modelu krążenia systemowego, uproszczonego modelu wymiany gazowej. W najbliższym czasie będzie też dołączony model filtracji płynu z krążenia płucnego do płuc i przestrzeni śródopłucnowej w celu umożliwienia analizy interakcji POChP i niewydolności krążenia prowadzących do obrzęku płuc oraz analizy toracentyzy.

Wirtualny system oddechowo-krążeniowy uzupełniony ww. przetwornikami wirtualno-realnymi można traktować jako rodzaj sztucznego pacjenta. Parametry fizjologiczne zmieniane są z klawiatury komputera (ew. za pomocą myszki). Następnie pacjenta można diagnozować lub wspomagać realnym sprzętem; np. fizjologia mechaniki układu oddechowego jest na tyle adekwatnie opisana za pomocą matematyki, że lekarz nie jest w stanie odróżnić, czy spirometrem zbadano pacjenta realnego czy sztucznego. W Polsce egzemplarze naszego sztucznego pacjenta obecnie posiadają: Fundacja Rozwoju Kardiologii (Zabrze), Międzyuczelniane Centrum Nowych Technik i Technologii Medycznych (Kraków) i Wydział Mechatroniki Politechniki Warszawskiej (oraz — oczywiście — Instytut Biocybernetyki PAN). Najważniejszym z międzynarodowych aplikacji naszego sztucznego pacjenta jest jego wykorzystanie w treningu personelu medycznego dot. korzystania z efektów prac prowadzonych w ramach unijnego projektu SensorART (www.sensorart.eu). Wydaje się jednak, że sztuczny pacjent byłby przydatny przede wszystkim ośrodkom edukacyjnym, takim jak uniwersytety medyczne.

Prace finansowane częściowo przez *European Community's Seventh Framework Programme 2007–2013*, Project 248763 (SensorART).

Pomiar sprzętem własnej konstrukcji chwilowego ciśnienia opłucnowego i próby interpretacji jego zmian w trakcie toracentyzy

T. Gólczewski¹, M. Guć¹, R. Krenke², E.M. Grabczak², M. Michnikowski¹

¹Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. M. Nałęczca Państwowej Akademii Nauk

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ze względu na bezwładność i lepkość śluzu wodnego — najczęściej stosowane podczas toracentyzy — pozwalają jedynie na pomiar ciśnienia śródopłucnowego (Pp) uśrednionego w czasie. Fakt ten uniemożliwia monitorowanie mechaniki oddychania w trakcie zabiegu. Opracowaliśmy (potrzeba i pomysł — lekarze z WUM, projekt i wykonanie — inżynierowie z IBIB PAN) elektroniczne urządzenie do dokładnego pomiaru chwilowego Pp, które od 2011 roku jest stosowane w praktyce klinicznej podczas toracentyzy w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii WUM. Jak na razie urządzenie zastosowano u 7 pacjentów (60–80 lat, w tym u 6 kobiet), w większości z chorobami nowotworowymi. Podczas zabiegu usuwano 1,2–2 litry płynu.

Dzięki urządzeniu można było obserwować zarówno systematyczny spadek średniego Pp spowodowany usuwaniem płynu, jak i wzrost amplitudy chwilowych zmian Pp związanych z oddychaniem, powodujący wzrost pracy oddechowej. Podczas przerw w usuwaniu płynu obserwowano wzrost średniego Pp o około 10 cm H₂O ze stałą czasową rzędu kilku minut. Symulacje komputerowe potwierdziły przypuszczenie, że wzrost amplitudy Pp może być związany z nieliniowością podatności płuc, jednak interpretacja wzrostu średniego Pp podczas przerw natrafia na trudności. Braliśmy pod uwagę następujące mechanizmy: 1) rekrutację regionów płuc zapadniętych przed usunięciem płynu, 2) produkcję surfaktantu, 3) nasilone przesączanie się płynu do przestrzeni śródopłucnowej z powodu znacznego podciśnienia, 4) własności lepko-sprężyste mięszu, jednak stała czasowa żadnego z tych mechanizmów nie odpowiada stałej czasowej obserwowanej u pacjentów.

Skonstruowane urządzenie może z jednej strony poprawić monitorowanie toracentyzy (np. obiektywna ocena wzrostu pracy oddechowej pacjenta), z drugiej — dostarczyć danych do naukowych analiz zjawisk towarzyszących usuwaniu płynu opłucnowego.

Tiotropium zwiększa ekspresję receptora M3 i PPAR γ i zmniejsza CREB w komórkach indukowanej płwociny chorych na POChP

A. Hołownia, R.M. Mróz, T. Skopiński, J. Sutek, A. Kołodziejczyk, E. Chyczewska i J.J. Braszko
 Zakład Farmakologii Klinicznej, Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Długodziałające leki antymuskarynowe są coraz powszechniej stosowane w terapii POChP. Leczenie bromkiem tiotropium zmniejsza częstość hospitalizacji chorych, redukuje liczbę i przebieg zaostrzeń i obniża śmiertelność, co może być związane z potencjalnymi właściwościami przeciwzapalnymi leku. Celem badań była ocena ekspresji receptorów muskarynowych oraz wybranych białek pro/przeciwzapalnych-PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) i CREB (*cAMP, response element binding protein*) w komórkach indukowanej płwociny chorych na POChP leczonych tiotropium. Indukowaną płwocinę pobrano przed i po trzech miesiącach od włączenia tiotropium od 27 chorych na POChP leczonych formoterolem. Wyizolowane z płwociny komórki homogenizowano i wirowano w celu uzyskania frakcji cytoplazmatycznych i jądrowych. Specyficzne białka: M3, PPAR γ CREB i CREB-P (aktywowany) oceniano w subfrakcjach metodą elektroforezy i WB przy użyciu odpowiednich przeciwciał. Leczenie tiotropium spowodowało wzrost FEV₁ i zmniejszyło hiperinflację (wartości średnie przed i po terapii: FEV₁ — 1,52 L, 51,85% v. 1,73 L, 56,3%; IC — 1,87 L, 62,4% v. 2,14 L, 71,3%; RV-3, 39 L, 152% w porównaniu z 2,92 L, 131,57% i 52,7 do 47,14 RV/TLC). Ekspresja białek M3 w cytoplazmie komórek chorych leczonych tiotropium zwiększyła się o 29% ($p < 0,05$), co korelowało dodatnio z FEV₁ i ujemnie z wyznacznikami hiperinflacji. Po terapii tiotropium ekspresja PPAR- γ w jądrach komórkowych wzrosła o około 180% ($p < 0,01$), natomiast stopień fosforylacji CREB i ekspresja CREB w cytoplazmie i jądrach komórkowych obniżyły się (spadek o około 30%, $p < 0,05$). Nasze wyniki wskazują, że mechanizm działania tiotropium może wykraczać poza bronchodylatację, obejmując działanie przeciwzapalne leku poprzez wzrost ekspresji PPAR- γ i zmniejszenie sygnalizacji CREB-zależnej.

Występowanie nadwrażliwości na beryl u chorych z rozpoznaną sarkoidozą płuc. Wyniki wstępne

Ł. Kasper, K. Śladek, J. Soja, H. Plutecka, M. Sanak
 Pracownia Torakoskopii i Bronchoskopii, Zakład Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej, II Katedra Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Sarkoidoza jest jedną z postaci śródmiąższowych chorób płuc o nieznanym etiologii. Powstające w przebiegu tej choroby tzw. ziarniniaki sarkoidalne są obserwowane również u chorych z berylozą, chorobą zawodową o podobnym obrazie klinicznym do sarkoidozy, a związaną z nadwrażliwością na beryl. Charakterystyka fizykochemiczna tego metalu powoduje, że jest on coraz częściej wykorzystywany w przemyśle metalurgicznym, elektronicznym, zbrojeniowym, telekomunikacyjnym, kosmicznym, ale również i przy produkcji samochodów, sprzętu gospodarstwa domowego i w stomatologii. Jak dotąd w rutynowej diagnostyce różnicowej sarkoidozy do tej pory nie uwzględniano możliwości badania nadwrażliwości na beryl. Celem prowadzonych badań jest zwrócenie uwagi na możliwość występowania nadwrażliwości na beryl u chorych z podejrzeniem sarkoidozy. Celem badań jest określenie częstości występowania nadwrażliwości na beryl u chorych z rozpoznaną sarkoidozą płuc oraz próba opracowania metod diagnostycznych berylozy.

Do badań byli kwalifikowani chorzy z rozpoznaną sarkoidozą płuc na podstawie badań obrazowych, bronchofiberoskopowych oraz badań cyto- i histopatologicznych. U wszystkich chorych wykonano zmodyfikowany test proliferacji limfocytów pod wpływem siarczanu berylu (BeLPT). Metoda polegała na izolacji limfocytów krwi obwodowej, wyznakowaniu barwnikiem fluorescencyjnym (CFSE), a następnie stymulacji za pomocą siarczanu berylu (w różnych stężeniach) lub mitogenu (dodatnia kontrola). Odsetek komórek dzielących się (rozcieńczenie CFSE) oznaczono po 5 dniach inkubacji za pomocą cytometru przepływowego. Jako wynik podano: 1) współczynnik proliferacji (PI, *proliferation index*) i 2) odsetek komórek, które rozpozyczyły podziały (PF, *precursor frequency*). U chorych z podejrzeniem dodatniego wyniku testu proliferacji oraz podejrzeniem narażenia na związki berylu zostaną wykonane testy płatkowe z siarczanem berylu.

W badaniu wzięło udział 30 chorych z rozpoznaniem sarkoidozy. U 5 chorych (14,3%) stwierdzono zwiększone indeksy proliferacyjne limfocytów. Wyniki te wymagają weryfikacji testem płatkowym z siarczanem berylu.

Badanie jest próbą przedstawienia nowej metody diagnostycznej nadwrażliwości na beryl. Do tej pory nie wystandaryzowano wiarygodnego testu *in vitro*, służącego do potwierdzenia berylozy, jak również badania te nie są rutynowo wykonywane. Nasza metoda wymaga weryfikacji w grupie pacjentów z udokumentowaną berylozą, sprawdzenia metody w grupie kontrolnej, jak również porównania metod BeLPT-CFSE i klasycznego testu z tymidyną. Narażenie na związki berylu w pracy zawodowej i w życiu codziennym może być jednym z czynników etiologicznych przewlekłej choroby ziarniniakowej, dającej obraz sarkoidozy. Rozpoznanie nadwrażliwości na beryl u chorych z sarkoidozą może być jednym z ważnych elementów postępowania terapeutycznego u tych chorych.

Badanie ekspresji interleukiny 27 w dolnych drogach oddechowych. Wstępna ocena przydatności klinicznej

P. Kopiński¹, T. Wandtke¹, M. Jankowski¹, G. Przybylski²,

A. Jarzemska², A. Szepechciński³, J. Chorostowska-Wynimko³

¹Katedra Genoterapii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

²Katedra i Klinika Chorób Płuc i Nowotworów Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

³Samodzielna Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Immunologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Niedawno odkrytą interleukinę 27 wydzielają komórki prezentujące antygeny, w tym komórki dendrytyczne i makrofagi. IL-27 inicjuje i polaryzuje odpowiedź immunologiczną w kierunku Th1, wznaga odpowiedź cytotoksyczną komórek T i tym samym ma potencjalne znaczenie w odporności przeciwnowotworowej. Równolegle pełni czynności regulatorowe w odpowiedzi swoistej. Wiedza o jej ekspresji w dolnych drogach oddechowych i udziale w patologii płuc jest niepełna.

Określenie obecności i źródeł IL-27 w drogach oddechowych. Próba oceny ekspresji IL-27 w chorobach śródmiąższowych płuc. Konstrukcja plazmidu kodującego IL-27.

Plazmidem ekspresyjnym pXMs-IL27 transfekowano linie komórkowe raka płuca (A549, NCI-H82). Ekspresję IL-27 w komórkach linii oceniano techniką RT-PCR i cytometrycznie (immunofluorescencja pośrednia). Zbadano obecność i źródła IL-27 w 29 materiałach komórkowych z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) — zastosowano immunofluorescencję pośrednią.

Wykazano ekspresję IL-27 w komórkach transfekowanych (RT-PCR). W nadścążkach BAL wykryto oznaczalne ilości IL-27 w sarkoidozie, natomiast odczyty testu ELISA w samoistnym włóknieniu płuc i grupie kontrolnej były ujemne. W badaniu cytometrycznym źródłem IL-27 w dolnych drogach oddechowych były makrofagi i limfocyty BAL, fibroblasty (linia HLF-1) oraz pneumocyty II typu (A549).

Wykazano obecność IL-27 w dolnych drogach oddechowych w sarkoidozie (choroba Th1), co otwiera drogę do jej stosowania jako klinicznego biomarkera w śródmiąższowych chorobach płuc. Skonstruowano plazmid ekspresyjny IL-27 z myślą o przyszłych próbach immunoterapii raka płuca. Jednak wykazanie pierwotnej ekspresji IL-27 w liniach ustalonych raka płuca stawia pod znakiem zapytania przeciwnowotworową funkcję tej cytokiny.

Receptory śmierci limfocytów pęcherzykowych w wybranych chorobach śródmiąższowych płuc

P. Kopiński¹, B. Balicka-Ślusarczyk², A. Dyczek³, G. Pinis⁴,

K. Szablowska¹, E. Półgęsek¹, A. Szepechciński⁵,

J. Chorostowska-Wynimko⁵

¹Katedra Genoterapii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

²Katedra Chorób Śródmiąższowych i Toksykologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³II Katedra Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁴NZOZ Atopia, Kraków

⁵Samodzielna Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Immunologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Aktywność chorób śródmiąższowych płuc (ILD, *interstitial lung diseases*) zależy m.in. od liczby limfocytów pęcherzykowych (AL, *alveolar lymphocytes*), regulowanej przez ich napływ, proliferację i apoptozę (programowaną śmierć). Apoptoza AL zachodzi w mechanizmach: NID (*neglect induced death*) oraz AICD (AICD, *activation induced cell death*). W AICD uczestniczą receptory śmierci (DRs, *death receptors*).

Cel: Określenie ekspresji receptorów śmierci na powierzchni AL w chorobach grupy ILD. Próba oceny ich roli w regulacji apoptozy AL.

Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL) w sarkoidozie (PS), zewnątrzpochodnym alergicznym zapaleniu pęcherzyków (EAA), samoistnym śródmiąższowym zapaleniu płuc (IIP) i w grupie kontrolnej (n = 35, 5, 16, 7 odp.). Badanie ekspresji Fas, ligandu Fas (FasL), DR3, DR4 i receptorów dla TNF- α (CD120A, CD120B) na limfocytach CD4 i CD8. Ocena częstości apoptozy AL w barwieniu jodkiem propidyny (PI) i techniką TUNEL. Stężenia Fas, FasL, TNF- α i TRAIL w nadścążkach BAL w teście ELISA.

Ekspresja receptorów Fas i CD120B na powierzchni AL jest powszechna. Ale tylko kilka-kilkaście procent AL jest dodatnich z CD120A, DR3, DR4 i FasL. Spadek ekspresji FasL i CD120A występuje w chorobach z niskim poziomem apoptozy AL (np. AL CD120A+: 5,6 \pm 1,5% w PS i 3,3 \pm 2,1% w EAA v. 11,0 \pm 6,7% w grupie kontrolnej, AL FasL+: 4,5 \pm 2,7% w EAA v. 9,6 \pm 2,3% w grupie kontrolnej, mediana \pm SEM, p < 0,05). Częstsza apoptoza AL obserwowana u palaczy papierosów w porównaniu z odpowiednimi grupami niepalących współwystępuje z wyższą ekspresją FasL i CD120A. Brak różnic w ekspresji DR3 i DR4 między badanymi grupami, jednak stężenia TRAIL (ligandu DR4) w nadścążkach BAL zmiennie wzrasta w IIP (grupy chorych z wybitnie częstą apoptozą AL). Odsetek apoptotycznych AL pozytywnie koreluje z ekspresją ligandu Fas na komórkach CD8+ i ekspresją DR4 na AL (p < 0,02 dla PS).

Wnioski: Ligacja Fas (przez FasL) i DR4 (przez TRAIL) uczestniczy w regulacji procesu apoptozy AL; brak dowodów na istotny udział innych DRs. Różne procesy mogą odpowiadać za proces apoptozy w poszczególnych ILD. Przypuszczalnie w regulacji apoptozy AL w mechanizmie AICD układ Fas/ FasL ma znaczenie kluczowe, a ligacja TRAIL/DR4 pomocnicze.

Zastosowanie metod genotypowania w śledzeniu transmisji gruźlicy w środowisku rodzinnym

M. Kozińska, Z. Zwolska, E. Augustynowicz-Kopeć

Zakład Mikrobiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Współczesna epidemiologia gruźlicy, oprócz badań demograficznych, stosuje również metody molekularne. Liczne analizy pokazują, że narażenie na zakażenie prątkami gruźlicy pozostaje w ścisłej korelacji ze stężeniem cząstek infekcyjnych i czasem ekspozycji. W związku z tym osoby pozostające ze sobą w dłuższym kontakcie, czyli członkowie rodzin, są bardziej narażone na ryzyko zakażenia niż ludzie mający ze sobą kontakt sporadyczny.

W pracy postawiono pytanie: Czy zawsze zachorowanie osób przebywających w otoczeniu prątkującego jest wynikiem bezpośredniej transmisji, a jeżeli nie, to z jaką częstością występują infekcje z innego źródła niż rodzinne?

Materiał do analizy stanowiło 139 szczepów *M. tuberculosis* wyizolowanych od 136 chorych będących członkami 55 rodzin. W analizie molekularnej wykorzystano 3 metody typowania: spoligotypowanie, IS6110-Mtb1-Mtb2 PCR oraz MIRU-VNTR.

Wyniki typowania genetycznego metodą spoligotyping pozwoliły na identyfikację 39 spoligotypów. Spośród 55 rodzin analizowanych w pracy, w przypadku 50 od wszystkich członków danej rodziny wyizolowano szczepy mające ten sam spoligotyp. Wśród członków 3 rodzin zidentyfikowane szczepy należały do rodziny molekularnej Beijing1.

W typowaniu metodą IS6110-Mtb1-Mtb2 PCR zidentyfikowano 61 różnych profili genetycznych. W obrębie 50 rodzin wszystkie szczepy izolowane od członków były identyczne.

Typowanie genetyczne szczepów metodą MIRU-VNTR zidentyfikowało 71 wzorów molekularnych. Od chorych z 37 rodzin wyhodowane szczepy prątków posiadały ten sam wzór MIRU-VNTR, a w 18 rodzinach profile MIRU-VNTR były różne.

Odpowiadając na cele postawione w pracy, wśród 49 (89%) rodzin stwierdzono transmisję gruźlicy pomiędzy chorymi lub członkowie tych rodzin zakazili się ze wspólnego źródła. W 6 (11%) rodzinach chorzy prawdopodobnie zakazili się z różnych źródeł, poza środowiskiem domowym.

Poziomy tlenku azotu w jamie nosowej po prowokacji donosowej aspiryną lizynową u pacjentów z astmą aspirynową

I. Kupryś-Lipińska¹, D. Tworek¹, W. Pietruszewska¹, P. Kuna¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. N. Barlickiego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. N. Barlickiego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przydatność pomiarów poziomu tlenku azotu w jamie nosowej (nNO) w donosowej prowokacji aspiryną lizynową (ASA-Lys) nie była dotychczas badana. Do badania włączono 18 pacjentów z astmą oskrzelową i potwierdzoną dodatnim wynikiem doustnej prowokacji aspirynowej nadwrażliwością na aspirynę (A-ASA), 10 pacjentów z astmą bez nadwrażliwości na aspirynę (A-NASA) oraz 10 osób zdrowych (ZK). U wszystkich wykonano donosową prowokację ASA-Lys, podając ją w postaci aerozolu do obu przewodów nosowych po 12 mg. Poziomy nNO i szczytowego nosowego przepływu wdechowego (PNIF) były mierzone przed oraz w 1., 2., 4. i 24. godzinie od prowokacji. Objawy nosowe oceniano z użyciem analogowej skali wizualnej (VAS). Wynik prowokacji uznawano za dodatni w przypadku spadku PNIF o co najmniej 20% przy wzroście całkowitego wskaźnika wizualnej skali objawów. U 11 z 18 pacjentów A-ASA stwierdzono klinicznie dodatni wynik prowokacji. W grupie A-ASA obserwowano zmienny spadek nNO po 1 i 2 godzinach od prowokacji (681,0 \pm 415,8 przed v. 562,27 \pm 455,3 po 1 godz. i 545,72 \pm 592,5 ppb po 2 godz.; p < 0,05). Spadek nNO był większy u pacjentów z klinicznie dodatnim wynikiem prowokacji (530,90 \pm 203,14 ppb przed v. 306,09 \pm 172,58 ppb; 176,72 \pm 159,73 ppb; oraz 354,18 \pm 291,57 ppb; odpowiednio po 1, 2 i 4 godzinach, p < 0,05). U 7 pacjentów A-ASA, których wynik prowokacji był negatywny, zauważono tendencję wzrostu nNO po prowokacji ASA-Lys (916,86 \pm 555,04 ppb przed v. 1125,57 \pm 553,21 ppb; 1252,86 \pm 623,78 ppb; odpowiednio po 2 i 4 godzinach, p < 0,05). Nie odnotowano znaczących zmian nNO po prowokacji u pacjentów w żadnej z grup kontrolnych. nNO istotnie obniża się po donosowej prowokacji ASA-Lys u pacjentów z A-ASA i klinicznie dodatnim wynikiem prowokacji. Obserwowana tendencja do wzrostu nNO u pacjentów z A-ASA i ujemnym wynikiem prowokacji wymaga dalszych badań.

Czy wszystko, co świszcze, to astma? Przypadek kliniczny J. Lange¹, T. Orłowski², R. Langfort³, K. Krenke¹, J. Peradzyńska¹, M. Kulus¹

¹Klinika Pulmonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Torakochirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

³Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Świszczący oddech jest bardzo częstym objawem obserwowanym w wieku dziecięcym. Duża część przypadków jest diagnozowana i leczona jak astma oskrzelowa. Negatywny wywiad osobniczy i rodzinny w kierunku chorób alergicznych, jak i przede wszystkim brak odpowiedzi na właściwe leczenie powinien prowadzić do weryfikacji rozpoznania.

Autorzy prezentują bardzo rzadki przypadek guza wywodzącego się z osłonek nerwowych zlokalizowanego w tchawicy u 16-letniego chłopca, leczonego początkowo jako ciężka postać astmy oskrzelowej.

Zachowanie wskaźników stanu zapalnego, spirometrycznych i wybranych cytokin w trakcie leczenia zaostrzenia mukowiscydozy

H. Mazurek, J. Gawel

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdrój

W grupie 40 chorych (8–38 lat), hospitalizowanych z powodu zaostrzenia mukowiscydozy, przy rozpoczęciu leczenia oraz przy zakończeniu wykonano pomiary czynnościowe, oznaczenie we krwi wskaźników stanu zapalnego (CRP, WBC, OB) i wybranych cytokin (sICAM1, IL-6 i TNF- α). Na początku średnia wartość CRP wynosiła 37,4 (\pm 50,8), WBC 9,6 (\pm 3,4), a OB 42 (\pm SD 33). Średnie TLC wyniosło 102,8% należnej (\pm 11,1), FVC 57,6 (\pm 22,6), a FEV₁ 43,2 (\pm 21,8). Średnie stężenia sICAM1, IL-6 i TNF wynosiły odpowiednio 475,3 (\pm 237,7), 8,1 (\pm 4,4) i 2,8 (\pm 3,7) i były wyższe niż należne odpowiednio u 73%, 45% i 18% chorych, a CRP u 80%.

Po leczeniu antybiotykami, trwającym średnio 11,7 (\pm 3,8) dni, FVC wzrosło do 64,4% (\pm 25,3, $p < 0,001$), a FEV₁ do 49,4% (\pm 25,6, $p = 0,004$). CRP obniżyło się do 7,7 (\pm 7,2, $p < 0,001$), WBC do 7,8 (\pm 2,9, $p = 0,002$) i OB do 34,1 (\pm 3,7, $p = 0,031$). sICAM1 zmniejszyło się do 437,9 (\pm 225,7, $p = 0,024$) i IL-6 do 5,4 (\pm 4,5, $p = 0,004$). Zmiany TLC i TNF nie były znamienne. Podwyższone stężenia cytokin utrzymywały się odpowiednio u 65%, 20% i 13% chorych, a CRP u 45% pacjentów.

Wnioski:

1. Leczenie zaostrzenia mukowiscydozy prowadziło do zmniejszenia wskaźników stanu zapalnego, rozrzedzenia i obturacji oraz obniżenia sICAM1 i IL-6.
2. Pomimo poprawy u większości chorych utrzymywał się podwyższony poziom cytokin pozapalnych (zwłaszcza sICAM1), a u części także CRP. Może to uzasadniać celowość przewlekłego leczenia przeciwzapalnego i/lub antybiotykoterapii wziewnej.

Pleiotropowe działanie atorwastatyny w leczeniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

R.M. Mróz¹, P. Lisowski², Ł. Minarowski¹, J. Bierła³, A. Tycyńska⁴, B. Sobkowicz⁴, E. Chyczewska¹, W. Musiał⁴, W. MacNee⁵

¹Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Zakład Biologii Molekularnej, Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt

w Jastrzębcu k/Warszawy

³Zakład Fizjologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁵ELEGI Colt Research Labs, UoE/MRC Centre for Inflammation Research, The Queen's Medical Research Institute, Edynburg, Wielka Brytania

Celem badania było porównanie wpływu leczenia atorwastatyną w dawce 40 mg dziennie przez 3 miesiące ($n = 13$) z placebo ($n = 5$) w terapii skojarzonej z Formoterolem 18 chorych POChP (średnie FEV₁,% należnej 59,58 \pm SD 20,43 i 50,4 \pm SD 11,55, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). Bronchofiberoskopia i transbronchialna biopsja płuca (TBB) były wykonane przed i po leczeniu. Grupa badana: 12 chorych (11 mężczyzn i 1 kobieta, średnia wieku 64,58 \pm SD 7,03). Grupa kontrolna: 5 mężczyzn (średnia wieku 68,4 \pm SD 6,5). Biopaty płuc poddano badaniom: histologicznym, molekularnym — mikromacierze obejmujące ponad 47.000 transkryptów i immunohistochemicznym z przeciwciałami przeciw CD45. Ponadto wykonano spirometrię, pletyzmografię, DLCO, badanie wysiłkowe, SGRQ, test 6-minutowego chodu, w surowicy oceniono poziom fosfolipidów i hs-CRP przed i po leczeniu. Wyniki: Po 3 miesiącach leczenia atorwastatyną nie stwierdzono znamienych różnic w zakresie FEV₁, IC ani objętości płuc. W biopatach płucnych stwierdzono znamienne statystycznie obniżenie odsetka komórek zapalnych (komórek CD45+): w grupie aktualnych palaczy z 64,12% do 30,40% i w grupie byłych palaczy z 61,40% do 18,94%, odpowiednio przed i po leczeniu. Profilowanie ekspresji genowej ujawniło ponad 600 genów, które wykazały zmienną ekspresję pod wpływem leczenia atorwastatyną (logFC > 0,05, $p < 0,05$). Terapia atorwastatyną wywarła istotny wpływ (zmiana 2–10-krotna) na ekspresję genów w tkance płucnej w gru-

pie badanej, głównie poprzez downregulację genów prozapalnych: cząstek adhezji komórkowej, interakcji cytokina-receptor cytokinowy, migracji transdotelialnej leukocytów, cytotoksyczności komórek naturalnych zabójców. Nie stwierdzono powyższych zmian pod wpływem leczenia placebo. Wyniki te wskazują na potencjalnie pozytywny wpływ atorwastatyny w leczeniu chorych na POChP poprzez jej działanie przeciwzapalne.

Znaczenie prognostyczne nowych czynników angiogennych (IL-27, IL-29, IL-31, IL-33) w surowicy i w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF) u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

W. Naumnik, M. Ossolińska, E. Chyczewska

Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Celem pilotażowych badań była ocena stężeń (Elisa) IL-27, IL-29, IL-31 i IL-33 w surowicy i w BALF przed chemioterapią w zależności od stopnia zaawansowania, efektu leczenia, czasu do progresji po zakończeniu chemioterapii raka i czasu przeżycia. Badaniami objęto 45 chorych na zaawansowanego NDRP. Grupę porównawczą stanowiło 15 chorych na sarkoidozę (BBS), 8 chorych na AZPP i 15 zdrowych ochotników.

Wykazaliśmy, że chorzy na NDRP mają wyższe stężenia IL-29 w surowicy niż chorzy na BBS [43,2 (14,5–154,8) v. 35,22 (18,8–81,6) pg/ml, $p = 0,043$]. Chorzy na NDRP, BBS i AZPP mają stężenia IL-27 w BALF na tym samym poziomie, jednakże są to znamienne wyższe stężenia niż u osób zdrowych [14,99 (14,7–86,8) v. 14,84 (14,7–15,0) pg/ml, $p = 0,016$]. Chorzy NDRP w stadium IIIB mają wyższe stężenia IL-29 w surowicy niż w stadium IV [62,66 (18,8–154,8) v. 43,20 (14,5–92,8) pg/ml, $p = 0,034$]. Chorzy z remisją częściową po chemioterapii (PR) mają wyższe stężenia IL-27 w BALF przed leczeniem niż chorzy ze stabilizacją (SD) [15,06 (14,8–186,8) v. 14,92 (14,7–19,6) pg/ml, $p = 0,006$]. Chorzy z SD mają wyższe stężenia IL-29 w BALF przed leczeniem niż chorzy z progresją (PD) [22,42 (14,5–28,1) v. 19,51 (10,3–26,2) pg/ml, $p = 0,046$]. Stwierdziliśmy ujemną korelację stężenia IL-31 w surowicy z czasem do progresji po zakończonej chemioterapii ($r = -0,45$, $p = 0,038$) oraz ujemną korelację czasu przeżycia ze stężeniem IL-33 w surowicy ($r = -0,43$, $p = 0,004$).

Reasumując, oznaczanie przed leczeniem NDRP stężeń w surowicy IL-31 i IL-33 może mieć znaczenie prognostyczne, ale wymaga to dalszych badań.

Profil oporności drobnoustrojów wyhodowanych z płynu z opłucnej od chorych hospitalizowanych w IGIChP w latach 2002–2010

Joanna Nowak¹, Agnieszka Pacholczyk¹, Elżbieta Radzikowska², Robert Jagiełło³, Zofia Zwolska¹, Ewa Augustynowicz-Kopec¹

¹Zakład Mikrobiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²III Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

³Klinika Chirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

W warunkach fizjologicznych jama opłucnej to zamknięta, jałowa przestrzeń, która jednak ulega łatwo kolonizacji, gdy gromadzi się w niej płyn. Stanowi wówczas idealne środowisko dla rozwoju i szerzenia się zakażeń bakteryjnych zarówno tlenowych, jak i beztlenowych.

Płyn opłucnowy może mieć charakter przesiękowy lub wysiękowy. Etiologia wysięków w ostatnich latach ulegała zmianie. W większości krajów europejskich i w USA wysięki opłucnowe są wywołane głównie przez 4 czynniki: procesy nowotworowe (35%), bakteryjne zapalenie płuc (20%), gruźlicę (20%) i zatępy płucne (12%).

Celem pracy była retrospektywna analiza gatunków drobnoustrojów wyhodowanych z płynów z opłucnej pobranych od chorych leczonych w IGIChP w okresie 01.01.2002–31.12.2010 oraz określenie profilu ich lekooporności w powiązaniu ze stwierdzonym rozpoznaniem lekarskim.

Analizie poddano wyniki 2512 posiewów bakteriologicznych płynów z opłucnej. Hodowle prowadzono na płynnych pożywkach w warunkach tlenowych i beztlenowych. Badania wykonywano zgodnie z ogólnie przyjętymi procedurami obowiązującymi w laboratoriach mikrobiologicznych. W opracowaniu uwzględniono specyfikę oddziałów, na których byli leczeni pacjenci w IGIChP.

Z 547 (21,8%) hodowli płynów z opłucnej wyizolowano drobnoustroje patogenne. Analiza uzyskanych wyników wykazała dominację Gram-dodatniej flory tlenowej. Wśród ziarniaków najczęściej izolowano: *Staphylococcus aureus* (20,3%), *Staphylococcus coagulase-negative* (19,5%) oraz *Streptococcus viridans group* (15,3%). Gram-ujemne pałeczki z rodzaju *Enterobacteriaceae* oraz pałeczki niefermentujące stanowiły odpowiednio: 16,3% i 12,1%. Bakterie beztlenowe wyizolowano jedynie od 13 chorych.

Fenotyp MRSA (22 szczepy) i ESBL (14 szczepów) występował tylko na oddziałach zabiegowych. Wśród pałeczek niefermentujących 16 szczepów było opornych na karbapenemy. Wykryto 6 szczepów *Streptococcus spp.* o obniżonej wrażliwości na penicyliny.

Przedstawiona w pracy ocena lekooporności wyhodowanych szczepów bakteryjnych umożliwia wykorzystanie i zastosowanie uzyskanych wyników w leczeniu empirycznym zakażeń opłucnej na oddziałach IGIChP.

Najważniejsze problemy gastrologiczne u dzieci z mukowiscydozą w materiale własnym

B. Oralewska

Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

W latach 2004–2011 opieką Poradni Gastroenterologicznej I-P CZD objętych było 122 dzieci z mukowiscydozą, 53 dziewczynki i 69 chłopców w wieku od 2 miesięcy do 18 lat; 31 pacjentów po ukończeniu 18. rż. przekazano do dalszej opieki do ośrodków dla dorosłych, 6 pacjentów zmarło, w tym 2 z powodu niewydolności wątroby.

Najważniejszymi problemami dzieci z CF leczonych w naszej poradni są choroby wątroby oraz zaburzenia stanu odżywienia.

Nieprawidłową aktywność enzymów wątrobowych stwierdzono u 68 (55,7%) chorych, cechy marskości wątroby i żylaki przełyku wymagające opaskowania u 21 (17%) chorych. Dzieci ze schyłkową marskością, kwalifikowane do przeszczepienia wątroby (LTx), są przekazywane do Poradni Chorób i Transplantacji Wątroby, która zajmuje się również chorymi po LTx. Od 2001 roku w I-P CZD wykonano transplantację wątroby u 10 chorych (1 dziecko zmarło po retransplantacji, u 2 dzieci dawcami byli żyjący krewni).

Trudnym zagadnieniem u chorych z mukowiscydozą są zaburzenia stanu odżywienia. Według krajowego rejestru CF, 46% dzieci ma masę ciała < 10 centyla. Podobnie jest w grupie pacjentów IP CZD, mimo konsultacji dietetycznych i wczesnego wdrożenia leczenia żywieniowego. Tylko 5 dzieci jest (lub było) żywionych przez przeszskórną gastrostomię (PEG); na ten sposób poprawy stanu odżywienia wielu pacjentów nie wyraża zgody. Istotne jest przestrzeganie zaleceń i właściwe dawkowanie enzymów trzustkowych u dzieci z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki. Spośród naszych pacjentów tylko u 10 stwierdzono prawidłową wydolność trzustki.

Poradnia Gastroenterologiczna ściśle współpracuje z Poradnią Chorób i Transplantacji Wątroby oraz z Poradnią Pulmonologiczną. Mamy możliwości konsultacji w Poradni Diabetologicznej, Laryngologicznej, Ginekologicznej, Rehabilitacji Narządów Ruchu.

Nokardioza i inne infekcje płuc wywołane przez aktywbakterie

M. Paściak

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Państwowej Akademii Nauk we Wrocławiu

Klasa *Actinobacteria* zawiera różnorodne mikroorganizmy zarówno tlenowe, jak i beztlenowe. Wśród nich występują bezwzględnie patogeny: *Mycobacterium tuberculosis*, *Actinomyces israelii* i *Nocardia asteroides*, ale także wiele organizmów saprofitycznych, a nawet probiotycznych, jak *Bifidobacterium*.

Nokardie, powszechnie występujące w glebie, są czynnikiem etiologicznym nokardiozy ludzkiej i zwierzęcej, najczęściej nokardiozy płucnej lub systemowej. Wywołane przez nie zakażenia rozwijają się w następstwie wielu chorób wyniszczających, zwłaszcza u osób z obniżoną odpornością. Diagnostyka różnicowa nokardioz jest trudna, są mylone z gruźlicą i innymi mikobakteriozami, a nawet z nowotworami. W konsekwencji są one nierozpoznawane, a tym samym nierejestrowane i nie jest znana częstotliwość ich występowania w Polsce.

Promieniowce tlenowe z rodzajów *Rhodococcus*, *Gordonia* i *Tsakumurella* są rzadkimi czynnikami etiologicznymi chorób gruźliczo-podobnych. Poprawna identyfikacja tych drobnoustrojów jest trudna, aczkolwiek niezbędna do postawienia właściwej diagnozy i odpowiedniej terapii.

Przedstawione zostaną dostępne dane epidemiologiczne oraz ogólna charakterystyka wybranych rodzajów aktywbakterii, patogeny zakażeń, diagnostyka i przegląd stosowanej terapii.

Typy histologiczne raka płuca u pacjentów z POChP

I. Patyk¹, A. Chciałowski², C. Rybacki¹

¹Oddział Kliniczny Pulmonologii i Alergologii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy

²Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Rak płuca często współistnieje z POChP, co jest spowodowane nie tylko wspólnymi czynnikami ryzyka, ale również predyspozycją genetyczną do występowania obu chorób.

Celem pracy była analiza typów histologicznych raka płuca występujących u chorych na POChP w porównaniu z grupą kontrolną.

Do badania włączono 42 pacjentów leczonych min. 2 lata z powodu POChP, u których rozpoznano raka płuca. Pacjenci byli diagnozowani na Oddziale Klinicznym Pulmonologii i Alergologii 10 WSK w latach 2009–2011.

Grupę kontrolną stanowiło 30 chorych z prawidłową spirometrią, u których w tym okresie rozpoznano raka płuca, oraz 22 pacjentów z POChP, u których wykluczono raka płuca.

Wszyscy chorzy byli palaczami papierosów (średnia 52,3 paczkolet), z przewagą mężczyzn (64%), u 35% chorych z rakiem płuca występowała POChP stopnia ciężkiego, 41% — umiarkowanego, 24% — lekkiego.

Najczęstsza lokalizacja raka płuca w obu grupach chorych to płat górny (51%).

Rozpoznanie raka płuca opierało się najczęściej na BAC transtorakalnej pod kontrolą KT (51%) oraz bronchoskopii (28%).

Zarówno u chorych z POChP, jak i u chorych z prawidłową spirometrią dominował rak niedrobnokomórkowy (79% v. 61%), z przewagą raka płaskonabłonkowego u chorych na POChP (64% v. 49%).

Obserwowano istotną statystycznie zależność między stopniem zaawansowania nowotworu a stopniem ciężkości POChP. W grupie chorych z ciężką i bardzo ciężką POChP również częściej stwierdzano przerzuty odległe w momencie diagnostyki.

Scyntygrafia receptorów somatostatynowych u chorych na sarkoidozę w odniesieniu do wybranych markerów laboratoryjnych

W. Piotrowski¹, M. Bieńkiewicz², I. Frieske³, J. Marczak¹, A. Antczak¹, P. Górski¹, J. Kuśmierk³, A. Płachcińska²

¹Klinika Pneumonologii i Alergologii

²Zakład Kontroli Jakości Badań i Ochrony Radiologicznej

³Zakład Medycyny Nuklearnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Ocena aktywności procesu zapalnego w przebiegu sarkoidozy stwarza problemy w codziennej pracy klinicznej. Istnieje wiele biochemicznych markerów używanych w diagnostyce i monitorowaniu sarkoidozy. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych z użyciem ^{99m}Tc Trecteotydu może być stosowana do oceny aktywności.

Celem pracy była ocena przydatności tradycyjnych biomarkerów (enzym konwertujący angiotensynę w surowicy — SACE, białko C-reaktywne — CRP, markerzy metabolizmu wapniowego, odsetek limfocytów w populacjach oskrzelowo-pęcherzykowych — BAL), a także nowego biomarkera — 8-isoprostanu (8-IP) w powietrzu wydechowym (EBC) w ocenie aktywności sarkoidozy, w odniesieniu do wychwyty radiofarmaceutyku w badaniu scyntygraficznym z użyciem analogu somatostatyny.

Zbadano 32 chorych na sarkoidozę. Badanie scyntygraficzne wykonano z użyciem analogu somatostatyny — ^{99m}Tc-HYNIC-TOC. Rejestrowano obrazy w płaszczyźnie czołowej i połączone — SPECT/CT. Grupę badaną podzielono na podgrupy z dodatnim wychwytem znacznika (n = 20) i brakiem wychwyty (n = 12). Stężenia 8-IP w kondensacie powietrza wydechowego mierzone za pomocą metody immunoenzymatycznej (EIA).

Wyniki. Stwierdzono znamienne wyższe stężenia EBC 8-IP u chorych ze zwiększonym wychwytem znacznika (19,1 ± 19,8 v. 5,4 ± 3,5 pg/ml, p = 0,02). Stężenia SACE i odsetek limfocytów w BAL były również wyższe, ale nieznamienne. W grupie chorych z dodatnimi wynikami scyntygrafii stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stopniem wychwyty znacznika a stężeniem ACE w surowicy (r = 0,44, p = 0,041). Wskazano przykłady potencjalnych zastosowań scyntygrafii receptorów somatostatynowych w ocenie aktywności sarkoidozy.

Wyniki wskazują na niską wartość badanych markerów biochemicznych w ocenie aktywności choroby. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych może mieć praktyczne zastosowanie w monitorowaniu sarkoidozy.

Wybrane polimorfizmy MMP2, 7, 9 i inhibitora metaloproteinaz TIMP2 w sarkoidozie

W. Piotrowski¹, T. Pietras¹, P. Górski¹, J. Szemraj²

¹Klinika Pneumonologii i Alergologii

²Zakład Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zwiększona aktywność metaloproteinaz może odgrywać istotną rolę w inicjacji zapalenia w sarkoidozie, a także w patogenezie włóknienia śródmiąższowego. Celem pracy jest określenie roli polimorfizmów genów metaloproteinaz MMP2 C-735T, MMP7 A-181G, MMP9 T-1702A i tkankowego inhibitora metaloproteinaz TIMP2 G-418C w rozwoju sarkoidozy.

Zbadano 139 chorych na sarkoidozę i 100 zdrowych osób (grupa kontrolna). Stężenia białka (ELISA) i mRNA metaloproteinaz (RT-PCR) badano w lisatach krwi obwodowej. DNA izolowano również z lisatów komórek krwi obwodowej (metoda GTC). Aktywność MMP2 i 9 w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) mierzono za pomocą zymografii na żelu agarowym.

Genotyp TT genu MMP9 T-1702A występował znamienne częściej u chorych na sarkoidozę (p < 0,0001, OR = 13,71, 95%CI 7,02–26,80). U chorych z tym genotypem stwierdzono znamienne wyższą ekspresję MMP9 mRNA (p < 0,0001). Nie stwierdzono różnic w zakresie częstości występowania różnych stopni radiologicznych, wyników testów czynności układu oddechowego, aktywności biomarkerów i częstości występowania objawów zespołu Łófgrena pomiędzy chorymi z genotypem TT a AT lub AA. Nie stwierdzono różnic w występowaniu polimorfizmów genów MMP2, MMP7 i TIMP2. Zarówno ekspresja mRNA, jak i stężenia białek były wyższe u chorych w porównaniu z grupą kontrolną (p < 0,0001).

WNIOSKI: Homozygoty TT genu *MMP9 T-1702A* wykazują zwiększoną podatność na zachorowanie na sarkoidozę. Zwiększona ekspresja mRNA dla MMP2, 7, 9, i TIMP2 jest związana z indukcją genów w przebiegu zapalenia.

Tabela 1. Wyniki badań spirometrycznych i freeflowmetrycznych

Metoda Parametr	Badanie spirometryczne				Badanie freeflowmetryczne		
	FIVC [L]	FVC [L]	AT [ml]	FEV ₁ [L]	FEV ₁ /FVC _{max}	FVC-C [L]	FAT [ml]
POChP	1,55	1,04	510	0,92	0,59	1,63	590
Grupa kontrolna	2,77	2,38	390	2,11	0,76	2,45	70
	ns	p < 0,05	ns	p < 0,05	ns	ns	p < 0,05

FIVC — natężona pojemność życiowa wdechowa; FEV₁ — objętość wydechowa jednosekundowa; FVC — natężona pojemność życiowa wydechowa; FVC-C — natężona pojemność życiowa w czasie wydechu przez „zasznurowane” usta; AT — pułapka powietrzna = FIVC - FVC; FAT — pułapka powietrzna = [FVC-C] - FVC; NS — brak różnicy istotnej statystycznie

Freeflowmetria — propozycja nowej metody oceny czynności układu oddechowego

Z. Podolec

Zakład Fizjologii i Mechaniki Oddychania, Centrum Badawczo-Rozwojowe MEDiNET w Krakowie

Badanie freeflowmetryczne jest nową metodą pomiaru przepływu i objętości powietrza podczas natężonego i swobodnego oddychania przez otwarte i „zasznurowane” usta oraz przez nos. Zastosowanie szczelnej maski połączonej z pneumatografem dPP® umożliwi w czasie wydechu dostosowanie oporu jamy ustnej w celu ograniczenia zapadalności dróg oddechowych.

Cel: Celem badania było porównanie wyników pomiarów spirometrycznych wykonanych przy pomocy pneumatografu dPP® z ustnikiem z wynikami pomiarów freeflowmetrycznych z maską.

Badania spirometryczne i freeflowmetryczne zostały wykonane przy użyciu PC spirometru PNEUMO® [abcMED, PL] u 6 kobiet i 4 mężczyzn w wieku 75 ± 5 lat z rozpoznaniem POChP oraz u osób zdrowych — 6 kobiet i 2 mężczyzn w wieku 73 ± 6 lat.

Wyniki pokazano w tabeli 1.

Badania spirometryczne i freeflowmetryczne umożliwiają rozpoznanie fenotypu obturacji, tj. obturacji spowodowanej skurczem lub zapadalnością oskrzeli. Rozpoznanie fenotypu obturacji spowodowanej zapadalnością oskrzeli jest wskazaniem do indywidualnego dostosowania techniki oddychania oraz metody leczenia inhalacyjnego.

W celu wykonania indywidualnego dostosowania metody leczenia inhalacyjnego niezbędne jest porównanie wyników badań spirometrycznych i freeflowmetrycznych wykonanych przed i po podaniu leków rozszerzających oskrzela łącznie z porównaniem wpływu depozycji aerozolu w centralnej lub obwodowej części dróg oddechowych.

Optymalizacja leczenia inhalacyjnego — ocena wpływu komory PNEUMologic® i Optimiser® na rozkład cząstek aerozolu generowanego z inhalatorów pMDI-EB

Z. Podolec, J. Siekaniec

Zakład Aerologii i Bioinżynierii Aerozoli, Centrum Badawczo-Rozwojowe MEDiNET w Krakowie

PNEUMologic® [PNL] [objętość 800 ml] jest pierwszą zintegrowaną ze spirometrem komorą inhalacyjną służącą do kontrolowanego podawania aerozoli z inhalatorów pMDI-EB. Optimiser® [OPT] (objętość 50 ml) jest komorą inhalacyjną służącą do podawania leku z opakowań pMDI-EB.

Celem badania była ocena wpływu komory inhalacyjnej i metody inhalacji na jakość aerozolu.

Wielkość cząstek aerozolu oraz masa wynhalowanego aerozolu były mierzone za pomocą licznika cząstek ze stałym przepływem 28,3 L/min. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 1.

Nasze badania wykazały statystycznie istotny wpływ wielkości komory oraz powietrza wydychanego do komory na jakość i masę wynhalowanego aerozolu. Zastosowanie komory inhalacyjnej PNEUMologic® zintegrowanej z PC spirometrem stwarza nowe możliwości optymalizacji leczenia w wyniku indywidualnego dostosowania metody leczenia inhalacyjnego do fenotypu choroby i fenotypu obturacji oskrzeli.

Tabela 1. Wyniki pomiaru wielkości cząstek aerozolu oraz masy wynhalowanego aerozolu

Lek Komora	Salbutamol [Velaspir® 100]			Beclomethason [Cortare® 100]			Beclomethason [Cortare® 250]		
	PNL	PNL-X	OPT	PNL	PNL-X	OPT	PNL	PNL-X	OPT
MMAD [μm]	7,49	5,96	4,17	4,18	3,28	4,83	5,01	3,35	3,03
Masa aerozolu [μg]	0,2574	0,1834	0,0129	0,0331	0,0194	0,0062	0,0456	0,0328	0,0057

X — wydech do komory

Wpływ mangiferyny na zaburzone oddychanie w eksperymentalnym modelu cukrzycy

M. Poździk, J. Antosiewicz, D. Zając, M. Pokorski

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Państwowej Akademii Nauk, Zakład Neurobiologii Oddychania

Mangiferyna jest naturalnym polifenolem izolowanym z drzewa Mango. Dane z literatury potwierdzają jej przeciwutleniające, przeciwinfekcyjne oraz przeciwnowotworowe właściwości. Działa ona jako wymiatacz wolnych rodników. Celem przeprowadzonych badań było odpowiedzenie na pytanie, czy mangiferyna może przeciwdziałać zaburzeniom oddychania u szczurów z eksperymentalną cukrzycą oraz w jakim stopniu wpływa na poziom peroksydacji lipidów w osoczu tych zwierząt.

Część czynnościową przeprowadzono, badając oddychanie zwierząt w komorze pletyzmograficznej. Analizowano szczytowe pobudzenie oddychania oraz późniejszą fazę depresyjną w odpowiedzi na dwa poziomy hipoksji (8% i 12% O₂ w N₂) oraz hiperkapnii (4% i 8% CO₂ w O₂). Badania przeprowadzono w czterech grupach: I — szczury kontrolne, zdrowe — bez żadnych interwencji, II — szczury cukrzycowe — obserwowane przez miesiąc bez jakiegokolwiek interwencji farmakologicznej, III — szczury cukrzycowe, którym przez 2 tyg. podawano mangiferynę; pierwszego dnia w dawce 40 mg/kg, a przez kolejne 13 dni 20 mg/kg, dootrzewnowo. W części biochemicznej poziom peroksydacji lipidów był oceniany spektrofotometrycznie przez oznaczenie stężenia końcowych produktów peroksydacji lipidów tworzących w reakcji z kwasem tiobarbiturowym barwny kompleks (TBARS). Wyniki wskazują, że mangiferyna zmniejsza odpowiedzi, zbliżając je do stanu sprzed cukrzycy. Poziom peroksydacji lipidów u zwierząt cukrzycowych traktowanych chronicznie mangiferyną uległ istotnemu obniżeniu w porównaniu ze zwierzętami cukrzycowymi niepoddanymi działaniu mangiferyny.

Mangiferyna dzięki właściwościom antyoksydującym może korzystnie wpływać na upośledzoną wskutek przewlekłego stresu oksydacyjnego reaktywność układu oddechowego w cukrzycy.

Syndrom wrodzonej hipowentylacji centralnej u 10-letniej dziewczynki — studium przypadku

J. Radliński, Z. Baran, J. Pawlik, A. Pogorzelski, W. Tomalak

Oddział w Rabce-Zdroju Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

Dziesięcioletnia dziewczynka została przyjęta do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (Oddział w Rabce-Zdroju) w celu diagnozy podejrzenia zaburzeń krążeniowo-oddechowych manifestujących się w długotrwałych nocnych desaturacjach (SaO₂ do 79%). Po wykonaniu badania bronchoskopowego i tomografii komputerowej nie znaleziono żadnych nieprawidłowości, jednakże w badaniu polisomnograficznym (AASM) stwierdzono długotrwałe okresy (85% czasu snu) z SaO₂ poniżej 85%, minimalnie na poziomie 70%, w okresie czuwania 98%. Desaturacji nie towarzyszyły żadne zaburzenia oddychania ani o typie obturacyjnym ani centralnym. Krótkie okresy znormalizowanej saturacji (91–83%) były powiązane z okresami przebudzeń i wybudzeń. Okresowo PetCO₂ osiągało poziom 100 mm Hg. Wyniki te prowadziły do diagnozy zespołu hipowentylacji centralnej (syndrom Ondyny).

Zastosowano leczenie zaawansowanym urządzeniem typu BiPAP (BiPAP Synchrony, Resprionics, S/T, IPAP 8–20 cm H₂O, EPAP 4 cm H₂O, RR 17 1/min, VT 200 ml), osiągając normalizację SaO₂ 95–97% i pCO₂ 30–40 mm Hg. Po wypisaniu u pacjentki stosowano terapię za pomocą nieinwazyjnej wentylacji dodatnim ciśnieniem (NIPPV).

Po 3 latach pacjentka trafiła do naszej pracowni na badanie kontrolne. Podczas polisomnografii wykonanej w trybie podziału nocy, w części z zastosowaniem NIPPV poziom saturacji pozostawał w normie, natomiast w części bez zastosowania NIPPV zanotowano okresy spadku saturacji do poziomu w granicach 90% z epizodami do 86%. W czasie dwóch pełnych polisomnografii z jednym dniem przerwy (wszystkie 3 dni bez wspomaganego NIPPV) średnia saturacja utrzymywała się na poziomie 91–93%, podczas snu NREM 88–90% (spadki do poziomu 76% i 81% podczas okresów snu głębokiego). Podczas snu REM wentylacja poprawiała się, osiągając poziom saturacji 95%, co jest charakterystyczne dla zespołu hipowentylacji centralnej. Pacjentka nadal jest leczona za pomocą terapii NIPPV.

Plucne objawy raka jądra (kto pierwszy powinien rozpoznać)?

P. Radwan-Röhrenscheff, K. Lewandowska, W. Skorupa, J. Kuś
I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Na przykładzie trzech pacjentów hospitalizowanych w I Klinice Chorób Płuc IGiCHP zostały przedstawione płucne manifestacje raka jądra oraz trudności diagnostyczne. Autorzy zwracają uwagę na fakt, że we wszystkich trzech przypadkach przy pojawieniu się pierwszych objawów pacjenci mieli kontakt z inną placówką zdrowia i w żadnej z nich nie postawiono prawidłowej diagnozy. Ponadto w prezentacji zostanie przedstawiona różnorodność obrazu radiologicznego choroby. U wszystkich pacjentów na podstawie przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano raka jądra będącego punktem wyjścia zmian w płucach. Pacjentów skierowano do leczenia do Kliniki Nowotworów Układu Moczowego Centrum Onkologii.

Niedrożność smółkowa (MI, meconium ileus) w mukowiscydozie (CF, cystic fibrosis)

D. Sands, K. Zybort, M. Mielus, K. Walicka, R. Piotrowski
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Cel: Porównanie przebiegu mukowiscydozy u pacjentów po przebytej niedrożności smółkowej i bez MI rozpoznanych w badaniu przesiewowym noworodków w kierunku CF (CF NBS).

Metody: Badanie grupy pacjentów z MI i bez MI rozpoznanych w CF NBS dobranych pod względem wieku, płci i genotypu. Analizowano urodzeniową masę ciała, wiek rozpoznania, IRT, wartości testów potowych, rozwój somatyczny w 1. roku życia. Obliczenia wykonano w STATISTICA 9.

Wyniki: Pomiędzy wrześniem 2006 roku a sierpniem 2010 roku mukowiscydozę potwierdzono u 80 noworodków z przesiewu; 13 pacjentów z MI i 13 non-MI poddano analizie. Obie grupy składały się z 6 homozygot F508del, 5 heterozygot F508del, 2 non-F508del heterozygot. Wszyscy pacjenci mieli niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki. Średni wiek rozpoznania był zbliżony w obu grupach (około 6 tygodni). Nie stwierdzono istotnych różnic średniej masy urodzeniowej ciała ani wartości testów potowych pomiędzy grupami. Średnie wartości IRT dla grupy z MI były istotnie niższe (410,54 ± 363,35) niż wśród pacjentów bez MI (749,15 ± 367,46) (p = 0,0266). Średnie SDS masy ciała (−1,18 ± 0,81 v. 0,04 ± 0,81; p = 0,0008) i SDS wzrostu (−1,18 ± 0,81 v. 0,04 ± 0,81; p = 0,0008) w 1. roku życia były znacząco niższe u pacjentów z MI; IWH% u pacjentów z MI była obniżona (90,38 ± 8,4) w porównaniu z grupą bez MI (103,15 ± 11,22) p = 0,0031.

Wnioski:

1. Niższe (bliższe normy) wartości IRT u pacjentów z MI mogą powodować trudności diagnostyczne. Wszystkie przypadki MI powinny być raportowane do ośrodków przesiewowych.
2. Gorszy rozwój somatyczny u pacjentów z MI w wieku jednego roku, mimo wczesnego rozpoznania, wskazuje na konieczność intensywnego postępowania żywieniowego u pacjentów z mukowiscydozą ze współtowarzyszącym MI.

Oskrzelowy test prowokacyjny z mannitem — doświadczenia własne

Z. Siergiejo¹, E. Świebocka², G. Siergiejo²

¹Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Samodzielna Pracownia Diagnostyki Układu Oddechowego i Bronchoskopii

²Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny w Białymstoku, Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej

Oskrzelowe testy prowokacyjne służą do wykrywania i oceny nadreaktywności oskrzeli, nieodłącznej cechy wielu chorób płuc. Od lat 70. XX wieku za klasyczny uznaje się test prowokacyjny z histaminą, którą stopniowo wypiera metacholina, ale procedury nadal pozostają takie same. Ostatnio jest szeroko lansowany nowy test prowokacyjny z mannitem w proszku jako mogący zastąpić dwa powyższe.

Celem obecnej pracy było porównanie przydatności i tolerancji testów z mannitem oraz histaminą w grupie dzieci z rozpoznaną astmą.

Badanie przeprowadzono wśród 22 dzieci w wieku 15,4 ± 4 lata z nadwrażliwością oskrzeli na histaminę (PC₂₀ < 4 mg/ml). Test z mannitem przeprowadzono 2 dni po teście histaminowym. Test histaminowy wykonywano według dozymetrycznej metody Rosenthala, natomiast metacholinowo z użyciem komercyjnego zestawu Aridol® (Pharmaxis Ltd, Australia) według metody Anderson.

O ile wszyscy badani mieli dodatni wynik testu z histaminą, to po mannitolu 15-procentowy spadek FEV₁ (warunek niezbędny do uznania tego testu za dodatni) zanotowano tylko u 72,7%, p = 0,015. Z powodu silnego kaszlu u jednej osoby przerwano test po 315 mg mannitolu (połowa maksymalnej dawki). Kaszel w trakcie inhalacji mannitolu występował u większości badanych, natomiast po histaminie występował sporadycznie. Popijanie wody po inhalacji proszku nieco łagodziło ten objaw. Innym poważnym mankamentem testu mannitolowego było zjawisko elektryzowania się inhalatora, znacznie utrudniające poprawne inhalowanie kolejnych kapsulek substancji prowokującej. Spadki FEV₁ po mannitolu były znacznie niższe niż po histaminie, p < 0,001. Naszym zdaniem oskrzelowy test prowokacyjny z mannitem może być używany w codziennej praktyce jako skринingowy, ale jego ujemny wynik nie wyklucza nadreaktywności oskrzeli.

Ocena przydatności analizy ekspresji receptorów FcγR i CR na monocytach krwi obwodowej w różnicowaniu sarkoidozy i gruźlicy płuc

M. Szadurska¹, M. Typiak¹, S. Nowakowski¹, M. Wybieralska¹, P. Trzonkowski², A. Dubaniewicz¹

¹Klinika Pneumonologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Zgodnie z wynikami naszych badań, białka szoku termicznego *Mycobacterium tuberculosis*, biorące udział w powstawaniu immunokompleksów (CI), mogą indukować odpowiedź immunologiczną zarówno w sarkoidozie (SA), jak i w gruźlicy (TB). Kompleksemia może wynikać z zaburzeń funkcji receptorów dla Fc immunoglobuliny G (FcγR) i receptorów dopełniacza (CR) na monocytach, m.in. fagocytozy, oraz usuwania CI z następującą przetrwałą antygenemii i formowaniem się ziarniaków.

Celem naszej pracy jest ocena przydatności analizy ekspresji receptorów FcγR i CR na monocytach krwi obwodowej w różnicowaniu SA i TB. W związku z powyższym przeprowadziliśmy cytometryczne badanie obecności FcγRII(CD64), FcγRIII(CD32), FcγRIII(CD16) oraz CR1(CD35), CR3(CD11b), CR4(CD11c) na CD14⁺ monocytach we krwi obwodowej 24 pacjentów z SA, 20 pacjentów z TB oraz 20 zdrowych ochotników.

Wyniki naszych badań ujawniły większą częstość występowania CD14⁺ monocytów z FcγRII i FcγRIII oraz znamienne obniżenie częstości występowania monocytów z CR1 i CR4 w SA niż w grupie kontrolnej. Analiza fenotypów tych monocytów wykazała zwiększoną obecność FcγRIII bez receptorów CR (CD16⁺CD35⁻, CD16⁺CD11c⁻, CD16⁺CD11b⁻) oraz mniejszą liczbę CR (CD64⁺CD35⁺, CD32⁺CD35⁺, CD32⁺CD11c⁺, CD16⁺CD35⁺) w SA w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. W TB stwierdzono znacznie częstszą obecność receptorów FcγRII, CR1, CR3, CR4 na CD14⁺ monocytach, jak i ich fenotypy: CD64⁺CD11b⁺ i CD32⁺CD35⁺ w porównaniu z grupą kontrolną. W SA częstość występowania monocytów z CR1, CR3, CR4 była znacznie mniejsza, podczas gdy ich fenotyp CD14⁺CD16⁺CD35⁺ występował znacznie częściej niż w TB.

Podsumowując, zarówno w SA, jak i w TB występuje znamienne wzrost częstości CD14⁺ monocytów z FcγRII. Natomiast w przeciwieństwie do TB w SA wykazano mniejszą częstość CR1, CR3, CR4 i zwiększoną obecność fenotypów CD14⁺CD16⁺CD35⁻. Obecność zaburzonej ekspresji badanych FcγR i CR może uczestniczyć w etiopatogenezie tych dwóch chorób ziarniakowych. Natomiast wykazane różnice w ekspresji w/w receptorów mogą być użyteczne w różnicowaniu SA i TB.

Zmienna intensywność pylenia traw może utrudniać ocenę wpływu immunoterapii alergenowej na reaktywność oskrzeli u chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa

E. Świebocka¹, G. Siergiejo¹, P. Rapiejko², Z. Siergiejo³

¹Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny w Białymstoku, Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej

²Klinika Otolaryngologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

³Samodzielna Pracownia Diagnostyki Układu Oddechowego i Bronchoskopii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Dotychczasowe badania pokazują, że immunoterapia alergenowa zmniejsza reaktywność oskrzeli u chorych na astmę IgE-zależną. Wiadomo jednak, że wiele czynników może modulować reaktywność oskrzeli, między innymi długotrwałe narażenie na alergen wziewny. Celem prezentowanej pracy była analiza wpływu intensywności pylenia traw w kilku sezonach na reaktywność oskrzeli w stosunku do histaminy mierzoną poza sezonem pylenia. Badanie przeprowadzono w latach 2005–2008 w grupie 41 chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa z uczuleniem na pyłki traw odczulanych szcze-

pienką zawierającą alergoidy (Allergovit 006 Trawy, Allergopharma). Pacjenci losowo byli przydzielani do grup odczulanych przedsezonowo lub całorocznie. Oskrzzelowe testy prowokacyjne z histaminą były przeprowadzane poza okresem pylenia (listopad–styczeń), przed rozpoczęciem immunoterapii, a następnie każdego roku o tej samej porze. Każdego roku była oceniana intensywność pylenia traw w naszym regionie. Zawartość pyłku w 1 m³ powietrza powyżej 20 ziaren jest uważana za stężenie, które zaczyna wywoływać objawy kliniczne, a 50 ziaren wywołuje objawy u wszystkich uczulonych. Po 3 latach immunoterapii alergenowej odnotowano znamienne spadki reaktywności oskrzelowej objawiający się wzrostem wartości PC20FEV₁ histamina w stosunku do wartości wyjściowych ($p = 0,001$). Jednak po 2 latach immunoterapii (2007 r.), kiedy pylenie było najbardziej intensywne, efekt immunoterapii nie był widoczny. Zmiany intensywności pylenia obserwowane w kolejnych latach utrudniają obiektywną ocenę wpływu immunoterapii alergenowej na reaktywność oskrzeli.

Charakterystyka czynników ryzyka przedwczesnego zgonu wraz z upływem czasu od hospitalizacji związanej z zaostrzeniem POChP

S. Skoczynski¹, K. Mizia-Stec², G. Brożek¹, E. Sozańska¹, Z. Gąsior², W. Pierzchała¹

¹Klinika Pneumonologii Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²II Klinika Kardiologii, Wydział Opieki Zdrowotnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przewlekła obturacyjna choroba płuc to choroba dorosłych, u których w wyniku wieloletniego narażenia na dym tytoniowy występują liczne dodatkowe czynniki przedwczesnego zgonu. W związku z powyższym, choć POChP uznano za jedną z głównych przyczyn przedwczesnej umieralności, to nadal występują wątpliwości dotyczące najtrafniejszego czynnika rokowniczo użytecznego w tej grupie chorych.

Celem pracy była próba określenia czynników ryzyka przedwczesnego zgonu u chorych w różnym czasie od szpitalnego leczenia zaostrzenia POChP. W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów kolejno hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP w Klinice Pneumonologii SP CSK ŚUM. Choroby nowotworowe stanowiły kryterium wyłączenia z badania. Analizowano podstawowe dane kliniczne z uwzględnieniem skali: BORG, MRC, obliczono BMI, wskaźnik paczkolat, wskaźnik BODE oraz klirens kreatyniny. Do analizy włączono wyniki następujących badań dodatkowych: spirometrii, pletyzografii, zdolności dyfuzyjnej, echokardiografii, polisomnografii oraz sześciminutowego testu marszowego (6MWT). Metodą immunoenzymatyczną oznaczono stężenia: CRP, endoteliny 1 (ET-1) i (NT-proBNP). Wszyscy chorzy podlegali obserwacji, w której odnotowywano zgon, czas przeżycia w przypadku zgonu oraz liczbę zaostrzeń wymagających ponownej hospitalizacji.

Średni okres obserwacji od wypisu do pierwszej oceny wynosił 15,1 ± 8,2 miesiąca. Kolejną ocenę przeprowadzono po 39,4 ± 8 miesiącach. Podczas pierwszej kontroli w analizie pojedynczych zmiennych w aspekcie przedwczesnego zgonu istotne rokowniczo okazały się paczkolata $p = 0,02$; BODE $p = 0,03$; 6MWT $p = 0,006$; AS po 6MWT $p = 0,003$; TLCO/VA $p = 0,03$; ET-1 $p = 0,04$. W drugiej analizie istotne rokowniczo były: BODE $p = 0,01$; klirens kreatyniny $p = 0,03$; FEV₁ $p = 0,04$; IC $p = 0,03$; TLCO/VA $p = 0,01$. Wraz z upływem czasu od hospitalizacji związanej z zaostrzeniem POChP zmienia się profil czynników predykcyjnych co do ryzyka zgonu. Stałymi wskaźnikami rokowniczymi pozostają: BODE i zdolność dyfuzyjna.

Czy „hipoteza higieniczna” epidemii alergii wytrzymała próbę czasu?

B. Szponar

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Państwowej Akademii Nauk we Wrocławiu

Epidemię chorób alergicznych w społeczeństwach krajów rozwiniętych w ostatnich kilkudziesięciu latach objaśnia „hipoteza higieniczna”, powstała w oparciu o obserwacje mniejszej zapadalności na alergię wśród mieszkańców obszarów wiejskich, w tradycyjnie prowadzonych gospodarstwach. Zidentyfikowane zostały czynniki środowiskowe, głównie obniżona ekspozycja na mikroorganizmy w najbliższym, codziennym otoczeniu człowieka. Obok indywidualnych predyspozycji genetycznych ten brak stymulacji ze strony bakterii, wirusów i pasożytów może tłumaczyć modyfikację odpowiedzi immunologicznej, promującą rozwój alergii i astmy u osób żyjących w środowiskach miejskich. Na ile dzisiejszy stan wiedzy uzasadnił, a na ile poddał w wątpliwość „teorię higieniczną”, jakie zaproponowano mechanizmy immunologiczne oraz czy w wyniku kilkudziesięcioletnich badań znaleziono remedium, będzie tematem prezentacji.

Porównanie dwóch metod pomiaru stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym.

W. Tomalak, J. Radliński, K. Obłąk

Zakład Fizjopatologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce Zdroju

Poziom tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) jest markerem stanu zapalnego toczącego się w drogach oddechowych i jest wykorzystywany do kontroli przebiegu astmy, a także jako miernik skuteczności terapii w tej chorobie. Pomiar FeNO został wprowadzony do diagnostyki w połowie lat 90. XX wieku. W Polsce dostępnych jest kilka różnych aparatów do pomiaru FeNO.

Celem pracy było porównanie wyników pomiarów FeNO uzyskanych z dwóch aparatów: HypAir (Medisoft, Belgia) oraz analizatora Sievers 280i (SIEVERS, USA). W celu porównania obu aparatów wykonano w losowej kolejności pomiary stężenia tlenu azotu u 76 badanych w wieku 12,6 ± 6,0 lat. Przed pomiarami kalibrowano analizator Sievers zgodnie z zaleceniami producenta, analizator HypAir wg producenta nie wymaga kalibracji, a jedynie okresowych kontroli (którą przed rozpoczęciem pomiarów wykonano). Pomiarów dokonano zgodnie z zaleceniami ERS/ATS, wykonując u każdego badanego co najmniej 3 oznaczenia, tak by odchylenie standardowe 3 pomiarów nie przekraczało 5%. Do analizy wyników użyto metodologii opracowanej przez Blanda i Altmana.

Wartości FeNO zawierały się w zakresie 5–172 ppb (Sievers) oraz 5–162 ppb (HypAir). Stwierdzono istotną korelację pomiędzy wynikami wskazań obu analizatorów ($r = 0,971$). Wskazania analizatora Sievers były wyższe niż HypAir (średnia różnica 3,5 ± 8,5 ppb). Analiza za pomocą grafu Blanda-Altmana wykazała, że różnice wskazań są istotne, mają charakter systematyczny i rosną wraz ze wzrastającym poziomem tlenu azotu w powietrzu wydychanym.

Stwierdzone systematyczne różnice pomiędzy wskazaniami obu analizatorów wykazują, że możliwe jest opracowanie poprawki, która zniweluje różnice wskazań obu aparatów.

Ocena progresji POChP w oparciu o badania czynnościowe układu oddechowego i zdolność wysiłkową

M. Trzaska-Sobczak¹, G. Brożek², W. Pierzchała¹

¹Katedra i Klinika Pneumonologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Katedra i Zakład Epidemiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Postępujący charakter POChP wyraża się między innymi pogarszaniem się sprawności wentylacyjnej płuc, co można najprościej monitorować, wykonując badania spirometryczne i oceniając wielkość rocznego spadku FEV₁. Zaburzenia wentylacji są jedną z przyczyn pogorszenia zdolności wysiłkowej u chorych na POChP. Wraz z pogłębianiem się zaburzeń wentylacji można się spodziewać dalszego zmniejszenia zdolności wysiłkowej u chorych na POChP. Celem pracy była ocena progresji POChP w okresie 10 lat dokonaną w oparciu o FEV₁ oraz wskaźniki uzyskane podczas limitowanego objawami badania wysiłkowego (VO_{2max}, W_{max}, V_Emax, V_{Tmax}).

Metody: Analiza obejmowała grupę 22 mężczyzn (w tym 11 aktualnych i 11 byłych palaczy papierosów) w wieku 59,4 ± 8,1 (zakres wieku 48–72 lata) na początku obserwacji. Wartość wyjściowa FEV₁ po leku rozszerzającym oskrzela wynosiła 52 ± 14,9 (zakres 28–79%). Badania czynnościowe układu oddechowego i badania wysiłkowe na cykloergometrze rowerowym wg protokołu Wassermana zostały przeprowadzone na początku obserwacji oraz po 10 latach.

Wyniki: FEV₁ oraz wskaźniki uzyskane podczas badania wysiłkowego — maksymalne zużycie tlenu (VO_{2max}), maksymalna praca mechaniczna (W_{max}), maksymalna wentylacja minutowa (V_Emax) oraz maksymalna objętość oddechu (V_{Tmax}) na szczycie wysiłku uległy istotnemu obniżeniu w ocenianym odstępie czasowym ($p < 0,005$). Nie stwierdzono istotnego obniżenia BMI. Tempo spadku FEV₁ wynosiło 42 ± 37 ml/rok. W grupie byłych palaczy papierosów średni spadek FEV₁ wynosił 33 ± 33 ml/rok. W grupie aktualnych palaczy papierosów spadek FEV₁ wynosił 51 ± 39 ml/rok. Różnica nie była znamieną statystycznie. Średni spadek VO_{2max} wynosił 30 ± 15 ml/min/rok i 0,44 ± 0,25 ml/min/kg/rok. W grupie byłych palaczy papierosów roczny spadek VO_{2max} wynosił 28 ± 13 ml/min i 0,41 ± 0,24 ml/kg/min, a w grupie nadal palących papierosy 30 ± 18 ml/min i 0,47 ± 0,28 ml/kg/min. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między tymi grupami. Wskaźnik rocznego spadku VO_{2max} (ml/kg/min) korelował z rocznym spadkiem V_Emax ($r = 0,51$, $p < 0,05$). Nie stwierdzono zależności między rocznym spadkiem FEV₁ i VO_{2max}.

Wnioski: Progresję POChP określaną spadkiem zarówno FEV₁, jak i VO_{2max} cechuje duża indywidualność u poszczególnych chorych. Opieranie się na jednym wskaźniku może nie dawać pełnej oceny skutków POChP. Monitorując przebieg POChP, warto zatem sięgać po badania wysiłkowe umożliwiające m.in. określenie zdolności wysiłkowej wyrażanej maksymalną konsumpcją tlenu — VO_{2max}.

Pomiary, metodą kabinową, czasu upływającego od początku skurczu mięśni wdechowych do pojawienia się wdechowego przepływu powietrza na poziomie ust

J. Walczak¹, A. Dymek²

¹Institut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²MES Kraków

Spirometrycznie rejestrowany przepływ powietrza pojawia się z opóźnieniem w stosunku do początku skurczu mięśni wdechowych. Opóźnienie jest większe u chorych z obturacją — szczególnie w rozedmie płuc. Wynika to z obniżonej sprężystości płuc i występowania pułapki powietrza. W końcowej fazie wydechu uciśnięte oskrzeliki blokują odpływ powietrza z pęcherzyków płucnych. Pod wpływem sił sprężystych klatki piersiowej, naciskającej na płuca, powstaje zjawisko dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego — PEEP. W początkowej fazie wdechu mięśnie wdechowe redukują dodatnie ciśnienie pęcherzykowe i wtedy dopiero generują ciśnienie ujemne. Zaczyna napływać do płuc powietrze — pojawia się przepływ na poziomie ust. Nasze badanie ma na celu ustalenie, czy czas „mięśnie–przepływ wdechowy” w rozedmie jest na tyle duży, że może wpłynąć na pomiary dynamiki mięśni wdechowych oceniane metodą spirometryczną.

Zbadano 3 zdrowych mężczyzn i 3 palących papierosy. Czas „mięśnie–przepływ” u zdrowych wynosił 4, 5 i 6 ms. U palących — 12, 14 i 15 ms. Jest to 12–15% czasu występującego w pomiarach napędu oddechowego (P_{0,1}) oraz w pomiarach czasu relaksacji mięśni wdechowych (τ). Czas ten zapewne wydłuża się wraz z nasileniem się rozedm. Dlatego celowe jest: 1. Zmierzenie czasu „mięśnie–przepływ” u chorych z różnym nasileniem rozedm płuc. 2. Porównanie wartości P_{0,1} oraz τ badanych „klasycznie” i metodą kabinową.

Struktura bariery oddechowej dorosłego i starzejącego się organizmu na poziomie mikroskopu elektronowego transmisyjnego i skaningowego

M. Walski¹, A. Sturski¹, J. Antosiewicz²

¹Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Neurobiologii Oddychania Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Państwowej Akademii Nauk

Mikroskopia skaningowa umożliwia analizę kształtu oraz powierzchni miąższu płucnego w różnych stanach fizjopatologicznych — norma, niedodma i rozedma. Dzięki tej metodzie można również obrazować zróżnicowanie przegrody oddechowej, której wewnątrz jest uformowane przez ściany naczyń kapilarnych jak również zrąb łącznotkankowy. Zastosowanie mikroskopii elektronowej transmisyjnej umożliwiło poznanie dokładnej budowy wszystkich elementów bariery oddechowej na poziomie subkomórkowym. Największym wyzwaniem dla tej metody było ujawnienie i poznanie składowych czynników przeciwniedodmowego, który jest synonimem surfaktanta. Składową tego elementu anatomicznego są m.in. fosfolipidy, które w pęcherzykach płucnych transformowane są w tubule mielinowe. Makrofagi płucne stanowią naturalny system obrony miąższu płucnego, jak również uczestniczą w wymianie wyściółki wewnątrzpęcherzykowej, tj. surfaktanta. Hydrołazy produkowane przez makrofagi są niezbędne do otwarcia połączeń pomiędzy śródbłonkami oraz nabłonkami w celu ich dotarcia do światła pęcherzyków. Makrofagi płucne biorą udział w rozbudowie tkanki łącznej, a także syntezie zróżnicowanych typów kolagenu. Wytwarzają one czynnik wzrostowy fibroblastów, który to przyczynia się do proliferacji tych komórek oraz produkcji substancji podstawowej tkanki łącznej. Jeśli ten proces przeważa nad jej degradacją, dochodzi do zwłóknienia przegrody oddechowej i w konsekwencji do patomorfologicznej przebudowy. Istotnym spostrzeżeniem w płucach starych organizmów była zmieniona struktura „ciał lameralnych” w komórkach nabłonkowych oraz zewnątrzkomórkowa wyściółka pęcherzyków płucnych. Tak więc nie ma pełnosprawnej stabilizacji napięcia powierzchniowego, co jest przyczyną niedodmogi oddechowej w starzejącym się organizmie. Procesy te zostały przesłane na poziomie rozdzielczości mikroskopów elektronowych.

Wpływ dopaminidów na peroksydację lipidów i odpowiedzi oddechowe na hipoksję u szczurów

I. Zasada, D. Zająć, M. Pokorski

Zakład Neurobiologii Oddychania Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Państwowej Akademii Nauk

N-oleinoilo-dopamina (OLDA) oraz 3'-O-metylo-N-oleinoilo-dopaminy (O-Me-OLDA) są lipidowymi pochodnymi dopaminy, wykazującymi zwiększoną stabilność i trwałość w układach biologicznych niż dopamina. Związki te, podobnie jak dopamina, hamują oddychanie i jego odpowiedzi na hipoksję. W pracy badano właściwości przeciwwzapalne i przeciwutleniające tych związków, bowiem wiadomo, że stres oksydacyjny wzmacnia choroby układu oddechowego. W tym celu prześledzono zmianę aktywności antyoksydacyjnej osocza szczurów, mierzoną jako nasilenie procesu peroksydacji lipidów, po podaniu *in vitro* 10 μmol/l obu związków w warunkach kontrolnych i utleniających wywołanych podaniem H₂O₂. Substancjami odniesienia były L-DOPA i kwas oleinowy badane w podobnych warunkach. Poziom peroksydacji lipidów w osoczu oceniano metodą *Ernst* i *Nordenbrand*. Próby oznaczano spektrofotometrycznie jako stężenie końcowych produktów peroksydacji lipidów tworzących w reakcji z kwasem tiobarbiturowym (TBA,

thiobarbituric acid) barwny kompleks (TBARS, *thiobarbituric acid-reactive substances*). Stwierdzono, że poziom peroksydacji lipidów wyniósł średnio 0,69 ± 0,013 μmol/l w warunkach kontrolnych i był znacznie podwyższony do 2,52 ± 0,45 μmol/l w warunkach utleniających. Dodanie OLDA obniżyło poziom peroksydacji lipidów w osoczu, odpowiednio do 0,59 ± 0,045 μmol/l i 0,91 ± 0,078 μmol/l. Obniżenie to było niższe o 64% w warunkach utleniających (p < 0,01). Podobne efekty obserwowano w przypadku O-Me-OLDA. W konkluzji, znaczący potencjał antyoksydacyjny lipidowych pochodnych dopaminy może być potencjalnie wykorzystany terapeutycznie w schorzeniach przebiegających z zaburzeniami równowagi oksydacyjnej.

Powtarzalność odpowiedzi chorych na POChP na pytania dotyczące jakości życia

J.E. Zejda, A. Kukielczak

Katedra Epidemiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kwestionariusz SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*) został opracowany w celu pomiaru zaburzeń stanu zdrowia u chorych na przewlekłe choroby płuc i jest przydatny nie tylko do śledzenia wyników stosowanej terapii, ale także do poznania wpływu choroby na jakość życia chorego. W obu przypadkach krytyczne znaczenie posiada wiarygodność informacji, w istotnym stopniu kształtowania przez powtarzalność odpowiedzi. W związku z tym podjęto badanie w celu określenia powtarzalności odpowiedzi na wybrane pytania w tym kwestionariuszu. Badaniem objęto 58 chorych na POChP (36 mężczyzn i 22 kobiety), leczonych ambulatoryjnie i znajdujących się w stabilnym okresie choroby. Wszyscy dwukrotnie wypełnili Kwestionariusz SGRQ w odstępie 1–2 tygodni, przy czym nie byli uprzedzeni o zaproszeniu do ponownego udzielenia odpowiedzi na te same pytania. Ich średni wiek wynosił 63,4 ± 9,2 roku. Powtarzalność odpowiedzi określono na podstawie odsetkowej zgodności odpowiedzi oraz wartości tak zwanej ważonej statystyki Kappa (z 95% przedziałem ufności). W odniesieniu do objawów wymienionych w tabeli 1 jakiegokolwiek brak powtarzalności miał miejsce u 17 badanych (29,3%) i nie był związany z wiekiem, płcią lub wykształceniem badanych. W analizie uwzględniono odpowiedzi dotyczące częstości objawów, w każdym przypadku obejmujących pięć kategorii („brak” – ... – „większość dni w tygodniu”).

Tabela 1. Powtarzalność odpowiedzi na wybrane pytania w Kwestionariuszu SGRQ (odsetek zgodnych odpowiedzi w % i statystyka Kappa z jej 95-procentowym przedziałem ufności — w nawiasie)

Objaw (stan w ostatnich 4 tygodniach)	Zgodność (%)	Statystyka Kappa
Częstość kaszlu	91,4%	0,92 (0,85–0,99)
Częstość odkrztuszania płwociny	93,1%	0,93 (0,87–1,00)
Częstość duszności	98,2%	0,99 (0,97–1,00)
Częstość napadów świzzczącego oddechu	93,1%	0,95 (0,90–1,00)
Częstość jakiegokolwiek trudności w oddychaniu	94,8%	0,95 (0,89–1,00)

Wstępne wyniki pozwalają na wniosek, że Kwestionariusz SGRQ cechuje dobra powtarzalność w zakresie wybranych pytań. Uzyskane wyniki wymagają konfrontacji ze stopniem powtarzalności w zakresie innych pytań w Kwestionariuszu SGRQ (analizy w toku).

Molekularne podłoże pierwotnej dyskinezy rzęsek i analiza genetycznego podłoża choroby u polskich chorych

E. Ziętkiewicz¹, K. Voelkel¹, Z. Bukowy-Bierytło^{1,4}, B. Klimek¹, E. Rutkiewicz¹, U. Skrzypczak¹, H. Dmeńska², A. Pogorzelski³, M. Witt^{1,4}

¹Institut Genetyki Człowieka Państwowej Akademii Nauk w Poznaniu

²Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

³Institut Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce-Zdroju

⁴Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie

KKBN-3PO5E-038-24; PBZ-KBN122/P05-1; NN401-277534; NN401-09-5537; ECFP7-HEALTHPROT-GA-No 229676

Pierwotna dyskineza rzęsek (PCD, *primary ciliary dyskinesia*), spowodowana nieprawidłową strukturą i funkcją rzęsek ruchowych, jest ogólnoustrojową chorobą z dominującymi objawami ze strony układu oddechowego; dziedziczony jest recesywnie i jest wysoce heterogenna pod względem genetycznym (aktualnie 14 genów o udowodnionym związku z PCD; przyczyna choroby u 30–40% chorych). Celem badań jest określenie profilu mutacji u polskich chorych; grupa badana obejmuje ponad 190 polskich rodzin z PCD. Przebiedzano geny: *DNAH5* i *DNAI1*, *RSPH4A* i *RSPH9*, *RPGR*; badania kolejnych genów (*DNAI2*, *CCDC39* i *CCDC40*, *KTU*) są w toku. W *DNAH5* znaleziono łącznie 23 mutacje; cztery powtarzały się w więcej niż jednej rodzinie. W *DNAI1* znaleziono pięć mutacji; dwie najczęstsze powtarzały się w kilku rodzinach. W *RSPH4A* znaleziono cztery

mutacje; trzy powtarzały się w różnych rodzinach; w *RSPH9* nie wykryto mutacji. W genie *XL-RPGR* znaleziono jedną mutację w rodzinie z objawami PCD i RP. W genie *CCDC40* (przebadano 13/20 eksonów) znaleziono dwie mutacje, w tym jedną powtarzającą się; w genie *CCDC39* (2/20 eksonów) — jedną heterozygotyczną mutację; w genie *DNAI2* (9/14 eksonów) — jedną homozygotyczną mutację. Analiza tła haplotypowego (SNP) wskazuje na wspólne pochodzenie niektórych z powtarzających się mutacji. Mutacje w *DNAH5* i *DNAI1* są podłożem PCD/KS w ~17% i ~8% polskich rodzin; mutacje w *RSP4A* w ~2% i *CCDC39-40* w (jak dotąd) ~3% rodzin. Porównanie uzyskanych wyników z danymi z literatury wskazuje na populacyjną specyficzność częstości występowania mutacji w poszczególnych genach. Dodatkowe badania potwierdzają zależność częstości występowania mutacji w określonych genach od obrazu defektów rzęsek w mikroskopie elektronowym.

Metaanaliza mutacji w genie *CFTR* u polskich chorych na mukowiscydozę

E. Ziętkiewicz¹, A. Pogorzelski², E. Rutkiewicz¹, B. Nitka¹, K. Voelkel¹, J. Bał³, M. Witt⁴

¹Institut Genetyki Człowieka Państwowej Akademii Nauk w Poznaniu

²Institut Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce

³Institut Matki i Dziecka w Warszawie

⁴Międzynarodowy Institut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie

Finansowanie: grant NN401-020-435

Molekularną przyczyną mukowiscydozy są defekty genu *CFTR* kodującego transbłonowy kanał chlorkowy. Ze względu na dużą różnorodność mutacji (ponad 1890 opisanych) oraz różny profil ich występowania

w badaniu genetycznym ważne jest zastosowanie testów pozwalających na wykrycie jak największej liczby mutacji w danej populacji. Powszechnie stosowane testy INNOLiPA_*CFTR* 19 i 17TnUpdate, umożliwiające wykrycie 36 zmian o najwyższej częstości występowania w ogólnej populacji europejskiej, nie były optymalizowane dla Polski. Celem badań było określenie częstości występowania mutacji *CFTR* u polskich chorych na mukowiscydozę oraz ustalenie wydajności testów INNOLiPA. Badaniem objęto ponad 600 polskich chorych na mukowiscydozę z Polski południowej i zachodniej. Stosując testy INNOLiPA, wykryto mutacje w 84% chromosomów (obie mutacje u 77% chorych, jedną mutację — u 14% chorych). W grupie 151 chorych, u których nie wykryto obu lub żadnej mutacji, przeprowadzono dalsze badania molekularne (analiza SSCP, sekwencjonowanie). U 601 z tych osób wykryto łącznie 23 znane mutacje nieobjęte panelami INNOLiPA [w tym c.2052-3insA i c.3468+(2-3ins)T, powtarzające się w ~2% chromosomów] oraz 14 zmian dotąd nieopisywanych. U 90 chorych osób, u których nadal nie znaleziono mutacji, przeprowadzono dodatkowo analizę MLPA pozwalającą na wykrycie całoeksonowych delecji, nie zaobserwowano jednak nowych zmian. Łącznie stwierdzono, że badanie całej sekwencji kodującej pozwala wykryć mutacje u 94% chorych (w 89% chromosomów).

Na podstawie danych adresowych pacjentów i metaanalizy danych (w połączeniu z wynikami IMD w Warszawie, dotyczącymi badań chorych z Polski wschodniej i północnej) dokonano metaanalizy występowania mutacji *CFTR* w różnych regionach kraju. Nie potwierdzono obserwowanych wcześniej regionalnych różnic w częstości występowania najczęstszej mutacji (F508del), stwierdzono natomiast, że mutacja c.3468+(2-3ins)T jest specyficzna dla Polski południowo-wschodniej.