

## XVIII Spotkanie Polskiej Grupy *European Respiratory Society* 15–18 marca 2007 roku, Korbielów



### SESJA: ASTMA OSKRZELOWA I POCHP

#### Palenie tytoniu wśród polskich pulmonologów: zachowania, postawy, praktyka

M. Czajkowska-Malinowska, A. Ciesielska,  
K. Kruża, P. Jesionka

Oddział Chorób Płuc i Niewydolności Oddychania,  
Kujawsko-Pomorskie Centrum Pulmonologii w Bydgoszczy

Celem pracy była ocena rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu wśród lekarzy pulmonologów w Polsce i określenie wpływu palenia lekarza na jego praktykę kliniczną podczas kontaktów z palącym pacjentem.

**Materiał i metody:** Badania ankietowe przeprowadzono w 2006 roku podczas Zjazdu Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc. Ankieta zawierała pytania dotyczące wieku, płci, działalności zawodowej, specjalizacji i stopnia naukowego oraz nałogu palenia respondenta, udziału w szkoleniach z zakresu leczenia uzależnienia od nikotyny, a także aktywności i postawy lekarza w czasie kontaktów z palącym pacjentem.

**Wyniki:** Ankiety wypełniło 498 lekarzy: 160 (32,1%) mężczyzn i 338 (69,7%) kobiet. Badani stanowili 58,5% spośród 852 lekarzy, którzy otrzymali ankietę. Palaczami było 11,3% badanych, w tym 13,8% mężczyzn i 10% kobiet, 25,1% byłymi palaczami, a nigdy nie paliło 63,6% lekarzy. 50,4% byłych palaczy porzuciło palenie w ostatnich 10 latach. 91,4% ankietowanych zawsze pyta pacjentów czy pali papierosy, ale spośród palących lekarzy 76,8%. 89,6% niepalących lekarzy zaleca pacjentom porzucenie nałogu w porównaniu z 69,6% palącymi lekarzami. Pomoc w porzuceniu palenia proponuje 48% badanych, ale spośród palących jedynie 16,1%. Większość respondentów (81,1%), niezależnie od tego czy sami palą uważa, że postawa lekarza wpływa na postawę pacjenta.

**Wnioski:** Badania pokazują niskie rozpowszechnienie palenia wśród polskich pulmonologów w porównaniu z ogólną populacją oraz wskazują na wpływ osobistego palenia na postawę lekarzy w kontakcie z palącym pacjentem.

#### Wpływ leczenia na wielkość nacieku zapalnego oraz sprawność wentylacyjną płuc u chorych na umiarkowaną postać POChP

A. Chciałowski<sup>1</sup>, W. Lubiński<sup>1</sup>, I. Toczyska<sup>1</sup>,  
C. Jochymski<sup>2</sup>, W. Kozłowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii, <sup>2</sup>Zakład Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

W POChP zasadniczym elementem kształtującym obraz kliniczny jest zapalenie obejmujące poszczególne struktury oskrzeli i miąższu płuc. Jego istotę określają nacieki komórek efektorowych i mediatorów zapalne.

**Cel:** Celem pracy była wstępna ocena wpływu leczenia na wielkość nacieku zapalnego oraz sprawność wentylacyjną płuc u chorych na umiarkowaną postać POChP.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 24 dotychczas nieleczone chorych na umiarkowaną postać POChP. U wszystkich z nich wykonano badania czynnościowe (spirometrię i pletyzmografię) oraz bronchofiberoskopię z pozyskaniem materiału (biopsja kleszczykowa) do badań immunohistochemicznych w okresie wstępnym i po 12 miesiącach leczenia (cholinolityk,  $\beta_2$  mimetyk długodziałający, glikokortykosteroid wziewny). W materiale histologicznym określano liczbę komórek zapalnych (LKZ), limfocytów o fenotypie CD8 oraz grubość błony podstawnej w 3 obszarach o powierzchni  $1 \mu\text{m}^2$ .

**Wyniki:** U chorych obserwowano istotną ( $p < 0,05$ ) poprawę FEV<sub>1</sub>, wskaźników rozdęcia płuc (TGV i RV) oraz zmniejszenie liczby komórek nacieku zapalnego i grubości błony podstawnej po leczeniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Szczegółowe wyniki w tabeli.

Tabela

Parametr	Badanie wstępne	Po 12 miesiącach	p
FEV <sub>1</sub> (%)	55,4 ± 14,4	64,0 ± 15,4	p < 0,05
Raw	1,5 ± 1,0	1,1 ± 0,6	p < 0,05
TGV	183,9 ± 48,1	158 ± 45	p < 0,05
RV	186,9 ± 59,4	142 ± 65	p < 0,05
LKZ	42,6 ± 26,5	24,0 ± 17,2	p < 0,05
CD8	16,4 ± 11,28	6,83 ± 5,7	p < 0,05
Błona podstawna	7,1 ± 2,2	5,7 ± 1,3	p < 0,05

Wykazano istotną zależność między liczbą komórek nacieku zapalnego i grubością błony podstawnej a poszczególnymi zmiennymi badania czynnościowego.

**Wniosek:** Wstępne wyniki wskazują, że przewlekłe skojarzone leczenie przeciwzapalne w wyniku redukcji miejscowego procesu zapalnego przyczynia się do poprawy sprawności wentylacyjnej płuc.

#### Wpływ hipoksemii na parametry stresu oksydacyjnego u chorych z zaostrzeniem POChP i chorych w okresie stabilnym

J. Czerniawska<sup>1</sup>, A. Sadowska<sup>2</sup>, B. Biafas-Chromiec<sup>1</sup>,  
M. Filewska<sup>1</sup>, U. Demkow<sup>1</sup>, W. De Backer<sup>2</sup>, D. Górecka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, <sup>2</sup>Universiteit Antwerpen, Belgia

**Cele:** Ocena markerów stresu oksydacyjnego (SO) u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w okresie zaostrzenia infekcyjnego (ZI) i u chorych w okresie stabilnym (OS) w odniesieniu do poziomu utlenowania krwi.

**Metody:** Oznaczano poziom peroksydazy glutationu — GPx, dysmutazy ponadtlenkowej — SOD, aktywnych metabolitów tlenu — ROM, całkowitą aktywność przeciw-

utleniającą wyrażoną w równoważnikach trolox (TEAC), mieloperoksydazy — MPO, glutationu — GSH, zawartość grup tiolowych białek osocza — SH. W grupie z zaostrzeniem POChP badanie wykonywano w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala i wyniki porównano do chorych stabilnych. W celu oceny wpływu hipoksji na parametry SO obydwie grupy podzielono na 2 podgrupy — z poziomem tlenu we krwi arterializowanej < bądź > 55 mm Hg.

**Materiał:** 19 chorych z ZI POChP (14 mężczyzn, 5 kobiet, średni wiek  $68 \pm 2$  lata) i 16 osób w OS (11 mężczyzn i 5 kobiet, średni wiek  $63 \pm 2$  lata).

**Wyniki:** Parametry spirometryczne i gazometryczne nie różniły się istotnie pomiędzy grupą z zaostrzeniem i chorymi w okresie stabilnym. Wartości MPO między grupą ZI a OS różniły się w sposób istotny statystycznie ( $32 \pm 20$  i  $13,9 \pm 5,5$  U/ml, ZI vs. OS,  $p = 0,001$ ). Istotne różnice w grupach z  $\text{PaO}_2 < 55$  mm Hg (ZI — 8 chorych, SO — 6) i  $\text{PaO}_2 > 55$  mm Hg (ZI — 11 chorych, SO — 10) dotyczyły TEAC u chorych z zaostrzeniem ( $1,68 \pm 0,06$  vs.  $1,97 \pm 0,1$  mmol trolox equiv,  $p = 0,04$ ) oraz ROM w grupie stabilnej ( $4,83 \pm 0,14$  vs.  $3,92 \pm 0,31$  mM TBHP equiv/min,  $p = 0,03$ ). Wartości pozostałych parametrów nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

**Wnioski:** Powyższe wyniki sugerują, iż nasilenie stresu oksydacyjnego wzrasta w okresie zaostrzenia infekcyjnego, ale poziom utleniania nie wpływa w istotny sposób na jego wielkość.

## Stopień zmiany wskaźników objętościowych w próbie rozkurczowej w różnych stadiach ciężkości przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

P. Boros, M. Franczuk, S. Wesołowski

Zakład Fizjopatologii Oddychania, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Próba rozkurczowa zalecana jest jako standardowa procedura w ocenie chorych na POChP. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami PTFP i ATS/ERS w interpretacji próby rozkurczowej ocenie podlega wyłącznie  $\text{FEV}_1$ . Celem pracy było zbadanie relacji pomiędzy stopniem zmiany  $\text{FEV}_1$  i wskaźników objętościowych, takich jak: FVC, TGV, RV i RV/TLC podczas rutynowo wykonywanej próby rozkurczowej u chorych w różnych stadiach POChP.

**Metoda:** Retrospektywna przekrojowa analiza wyników badań czynnościowych. Materiał stanowiły wyniki prób rozkurczowych wykonanych u 416 chorych na POChP. Kłasyfikację wg stopnia zaawansowania choroby przeprowadzono na podstawie zaleceń ATS/ERS 2004. U wszystkich badanych wykonano próbę rozkurczową zgodnie ze standardem ERS, rozszerzając badanie o pletyzmograficzną ocenę wskaźników objętościowych z wykorzystaniem aparatury MasterScreenBody firmy „Jaeger”. Wartości należne przyjęto zgodnie z zaleceniami ERS.

**Wyniki:** Rozpoznano POChP w stadiach: I ( $n = 57$ , 13,7%), II ( $n = 167$ , 40,1%), III ( $n = 146$ , 35,1%) i IV ( $n = 46$ , 11,1%). Średnią zmianę wskaźników czynnościowych (wyrażoną w wartościach bezwzględnych  $\pm$  SE) przedstawiono w tabeli.

Stopień zmian  $\text{FEV}_1$  zmniejszał się wraz z nasilaniem się stopnia zaawansowania POChP, podczas gdy zmiany wskaźników objętościowych były znacznie bardziej wyrażone u chorych na cięższe postacie choroby.

Tabela

	$\Delta\text{FEV}_1$	$\Delta\text{FVC}$	$\Delta\text{TGV}$	$\Delta\text{RV}$	$\Delta\text{RV}/\text{TLC}$
Stadium I	$0,3 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,05$	$-0,34 \pm 0,08$	$-0,33 \pm 0,1$	$-4,23 \pm 0,94$
Stadium II	$0,21 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,03$	$-0,38 \pm 0,04$	$-0,37 \pm 0,05$	$-4,17 \pm 0,46$
Stadium III	$0,13 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,03$	$-0,43 \pm 0,06$	$-0,48 \pm 0,06$	$-5,24 \pm 0,45$
Stadium IV	$0,06 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,04$	$-0,51 \pm 0,15$	$-0,68 \pm 0,17$	$-5,57 \pm 0,8$

**Wnioski:** Zmiany wskaźników objętościowych po podaniu leku rozszerzającego oskrzela u chorych na POChP są znacznie większe w cięższych stadiach choroby. Ocena próby rozkurczowej powinna uwzględniać wskaźniki objętościowe, zwłaszcza u chorych na bardziej zaawansowane POChP.

## Zmienność szczytowego przepływu wdechowego (PIF) w zaostrzeniu astmy i POChP

M. Grabowski, W. Barg, B. Chmielowicz, M. Rabski, A. Kopeć, A.M. Fal

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna we Wrocławiu

**Cel:** Ocena zmienności PIF w zaostrzeniu astmy i POChP oraz ustalenie zależności między wartościami PIF a innymi parametrami spirometrycznymi.

**Metoda:** U 28 chorych na POChP (17; 4 kobiety) lub astmę (11; 8 kobiet) oznaczono PIF,  $\text{FEV}_1$  i PEF w pierwszym i ostatnim dniu hospitalizacji. PIF badano przy użyciu In-Check DIAL firmy Clement Clarke z zastawkami imitującymi opory Dysku, Turbuhalera i Aerolizera.

**Wyniki:** Poprawa PIF z większym stopniem dotyczyła chorych na POChP niż na astmę (tab. 1). Nie wykazano korelacji między PIF a  $\text{FEV}_1$  i PEF za wyjątkiem zaostrzenia POChP ( $r = 0,66-0,81$ ). Optymalny PIF u wszystkich chorych uzyskano jedynie dla Dysku (tab. 2).

Tabela 1. Wartości PIF w 1. i ostatnim dniu hospitalizacji dla badanych inhalatorów proszkowych (\* =  $p < 0,05$ )

PIF [l/min]	Dysk		Turbuhaler		Aeroliser	
	Bad. 1	Bad. 2	Bad. 1	Bad. 2	Bad. 1	Bad. 2
Astma	$102 \pm 35$	$117 \pm 28$	$69 \pm 23$	$82 \pm 15$	$107 \pm 41$	$133 \pm 32^*$
POChP	$71 \pm 22$	$81 \pm 22^*$	$48 \pm 14$	$53 \pm 16^*$	$75 \pm 28$	$80 \pm 25^*$

Tabela 2. Liczba chorych (w %), którzy uzyskali optymalny przepływ wdechowy dla poszczególnych inhalatorów

	Dysk		Turbuhaler		Aeroliser	
	Bad. 1	Bad. 2	Bad. 1	Bad. 2	Bad. 1	Bad. 2
Astma	100	100	72	100	45	57
POChP	100	100	21	36	7	8

### Wnioski:

1. Pomiar PIF uzupełnia standardową spirometrię.
2. Należy odpowiednio dobierać inhalator w leczeniu zaostrzeń.

## Aerozoloterapia w stabilnej POChP — umiejętność obsługi najczęściej stosowanych inhalatorów oraz przydatność pomiaru PIF w doborze inhalatora

A. Obojski, B. Chmielowicz, M. Wujczyk, B. Wencka, R. Dobek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu

**Cel:** Ocena prawidłowości obsługi inhalatorów przez pacjentów cierpiących z powodu POChP oraz zależności między poziomem edukacji chorych a jakością życia. **Metody:** W badaniu wzięło udział 66 chorych na POChP (23 K, 43 M), w II, III i IV stopniu ciężkości choroby wg klasyfikacji GOLD. Średnia wieku pacjentów wynosiła  $67,6 \pm 8,7$  lat, a czas trwania choroby  $9,44 \pm 8,05$  lat. Przy pomocy oryginalnej skali punktowej oceniano umiejętność obsługi inhalatorów. Sprawdzone także stan wiedzy chorych na temat POChP. Analizowano ponadto jakość życia chorych przy użyciu kwestionariusza SGRQ. Poszukiwano korelacji między poziomem edukacji chorych a jakością życia. U wszystkich chorych wykonano pomiary PIF z wykorzystaniem zastawek oporowych najczęściej stosowanych inhalatorów proszkowych.

**Wyniki:** Stwierdzono istotne różnice w prawidłowości obsługi poszczególnych inhalatorów. W przypadku Dysku (D) chorzy realizowali zalecenia producenta w 86%, dla MDI z tubą (M-T) w 80,8%, dla Aerolizera (A) w 77,9% oraz podobnie dla Turbuhalera (T) — w 68,8% i MDI (M) — w 67,6%. Istotnie statystycznie różniła się poprawność stosowania AvsD ( $p = 0,0375$ ), DvsM ( $p = 0,0001$ ) i DvsT ( $p = 0,007$ ). Nie stwierdzono wpływu edukacji chorych na jakość życia. Wartości PIF przez zastawkę oporową oraz odsetek chorych osiągających wartość optymalną i minimalną przedstawia się dla poszczególnych inhalatorów następująco: (D) 88,2 l/min (100% i 100%); (T) 66,09 (62,8% i 100%); (A) 95,73 (18,6% i 86%).

**Wnioski:** Dobór inhalatora u chorych na POChP powinien być indywidualny i uwzględniać poza preferencjami chorego także wartość PIF przez zastawkę oporową i zdolność jego obsługi przez chorego.

## Metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień w leczeniu trudnej ciężkiej astmy (TCA). Badanie metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo

A. Obojski, B. Chmielowicz, R. Dobek, A. Biefous-Wilk, K. Wytrychowski, W. Barg, B. Panaszek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych na TCA metotreksatem (MTX).

**Metody:** W badaniu wzięło udział 10 chorych (5 kobiet, 5 mężczyzn) na TCA w wieku 32–61 lat (śr. 44,8). TCA definiowano jako astmę charakteryzującą się stałym występowaniem objawów astmy i poważnych zaburzeń wentylacji płuc ( $FEV_1 < 80\%$  nał po próbie steroidowej 40 mg/2 tyg.) oraz częstych zaostrzeń (co najmniej 2 razy w roku), pomimo optymalnego leczenia obejmującego: IGKS  $\geq 1000$  mcg/d w przeliczeniu na flutikazon, długo działające  $\beta$ -2-mimetyki, metyloksantyny i/lub antyleukotrieny oraz SGKS w dawce min. 5 mg/d w przeliczeniu na Encorton.

U chorych wykonano próbę steroidową i wyznaczono minimalną optymalną dawkę SGKS, a następnie randomizowano do grupy MTX 7,5 mg/tydz. lub placebo. Po 3 miesiącach leczenia rozpoczynano redukcję SGKS. Chorzy prowadzili dzienniczek samokontroli, a jakość ich życia była oceniana kwestionariuszem Juniper. Wszyscy pacjenci w toku badania mieli wykonywane badania laboratoryjne dla oceny bezpieczeństwa terapii, które obejmowały morfologię, funkcję nerek i wątroby.

**Wyniki:** W grupie leczonej MTX (MTX) było 4 chorych, a w grupie placebo (P) 6 pacjentów. Redukcja SGKS w grupie MTX wyniosła od 0 do 5 mg (śr. 1,875 mg), a w grupie P od 0 do 7,5 mg (śr. 2,08 mg). W obu grupach nie uzyskano poprawy w zakresie  $FEV_1$ , PEF, objawów astmy jakości życia.

**Wnioski:** MTX w dawce 7,5 mg/tydz. nie poprawia kontroli TCA i nie pozwala na redukcję SGKS. W grupie leczonej metotreksatem nie obserwowano istotnych działań niepożądanych.

## Własne doświadczenia w terapii anty-IgE

I. Kupryś-Lipińska, E. Zielińska-Wyderkiewicz, P. Kuna

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Norberta Barlickiego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

GINA 2006 pozycjonuje terapię anty-IgE na stopniu 5 intensywności leczenia astmy i zaleca jego stosowanie w astmie trudnej do leczenia. Omalizumab został zarejestrowany w Unii Europejskiej 26.10.2005 do leczenia IgE — zależnej źle kontrolowanej astmy oskrzelowej. Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego w Łodzi jest jednym z pierwszych ośrodków w Polsce stosujących tego typu terapię. Pod opieką mamy 20 chorych, którzy są lub byli leczeni omalizumabem. Pacjenci do tego leczenia kwalifikowani byli zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi leku. Terapia omalizumabem zalecana była jako leczenie wspomagające w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów od 12. rz., z ciężką przewlekłą alergiczną astmą oskrzelową, mających dodatnie SPT lub sIgE na alergeny całoroczne, u których cIgE wynosiło od 30 do 700 UI/ml (u chorych z cIgE w przedziale 30–76 UI/ml trzeba było wykazać sIgE na całoroczne alergeny w co najmniej II klasie), z upośledzeniem parametrów wentylacji płuc ( $FEV_1 < 80\%$ ), z częstymi objawami astmy w ciągu dnia lub w nocy, u których mimo stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających  $\beta$ -mimetyków dochodziło często do ciężkich zaostrzeń astmy. Większość z kwalifikowanych do terapii pacjentów przyjmowała na stałe doustne glikokortykosteroidy. Pacjenci otrzymywali leczenie omalizumabem przez 3 do 6 miesięcy. U 80% chorych obserwowano dobrą reakcję na stosowane leczenie: zmniejszyła się częstość zaostrzeń, w tym wymagających hospitalizacji, zredukowano lub odstawiono systemowe glikokortykosteroidy lub zredukowano dawkę glikokortykosteroidów wziewnych, poprawiła się wydolność wysiłkowa, zmniejszyły się objawy astmatyczne w ekspozycji na swoiste i nieswoiste czynniki. Omalizumab był dobrze tolerowany u większości chorych. Wypracowano standardy podawania leku i opieki nad pacjentami i w trakcie terapii omalizumabem.

## Wpływ intensywnej insulinoterapii na przebieg stanu astmatycznego

K. Wytrychowski, W. Barg, A. Obojski, B. Panaszek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Celem badania było udowodnienie, że intensywna insulinoterapia prowadzona dożylnie u pacjentów w stanie astmatycznym, mająca na celu utrzymanie glikemii w granicach 80–130 mg/dl spowoduje szybszą normalizację stanu pacjentów w porównaniu z grupą chorych leczonych insuliną podawaną podskórnie, w której glikemia była utrzymywana w granicach 130–200 mg/dl. Przeprowadzono prospektywne, randomizowane badanie na grupie 24 pacjentów z rozpoznaniem stanem astmatycznym, u których glikemia w chwili przyjęcia była wyższa niż 150 mg/dl. Losowo przydzielono chorych do grupy leczonej insuliną we wlewie kroplowym w dawkach utrzymujących glikemię w granicach 80–130 mg/dl (grupa A, n = 11) lub do grupy leczonej insuliną w 3 dawkach podawanych podskórnie utrzymujących glikemię w granicach 130–200 mg/dl (gr. B, n = 13). Grupę C (kontrola, n = 10) stanowili pacjenci z rozpoznaniem stanem astmatycznym bez zaburzeń glikemii. Leczenie stanu astmatycznego prowadzono we wszystkich grupach wg jednolitego schematu. Średnia FEV<sub>1</sub> wynosiła w 1 dniu leczenia w grupach A, B i C odpowiednio: 45,6 ± 12,9, 42,5 ± 14,9 i 41,8 ± 7,2% wartości należnych, średnia glikemia w 1 dniu wyniosła odpowiednio: 182 ± 32,8, 196 ± 54,4, 122 ± 29,5 mg/dl. Średni czas pobytu w oddziale wyniósł w grupie A 8,2 ± 2,4 dni, a w grupie B 10,1 ± 5,2 w grupie C — 5,5 ± 2,5. Różnica czasu hospitalizacji pomiędzy grupą B i C była istotna statystycznie (p = 0,01).

Hiperglikemia jest czynnikiem w istotny statystycznie sposób zwiększającym ryzyko przedłużenia hospitalizacji z powodu stanu astmatycznego. Intensywna insulinoterapia skraca czas hospitalizacji z powodu stanu astmatycznego.

## Porównanie stopnia pogrubienia ścian oskrzeli i rozległości pułapki powietrznej u chorych na astmę aspirynową (AIA) i astmę bez nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (ATA)

M. Mikoś, P. Grzanka, J. Soja, K. Śladek, G. Pulka, G. Bochenek, E. Niżankowska-Mogilnicka

II Katedra Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

**Wstęp:** U pacjentów chorych na astmę w ścianie oskrzeli zachodzi nieodwracalny proces przebudowy (remodeling). Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) pozwala na nieinwazyjną ocenę tych zmian. Pogrubienie ściany oskrzeli oraz objaw ogniskowej i rozlanej pułapki powietrznej odzwierciedlają stopień zaawansowania remodelingu w TKWR. W wielu przypadkach astma aspirynowa charakteryzuje się klinicznie cięższym przebiegiem w porównaniu z astmą bez nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne.

**Cel pracy:** Porównanie stopnia pogrubienia ścian oskrzeli i rozległości pułapki powietrznej u chorych na astmę aspirynową (AIA) i chorych na astmę bez nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (ATA).

**Materiał i metody:** Grupa badana liczyła 30 osób — w tym 20 chorych na ATA i 10 chorych na AIA. Chorzy na AIA i ATA nie różnili się istotnie pod względem płci, wieku, czasu trwania choroby. U wszystkich chorych wykonano spirometrię i pletyzmografię całego ciała oraz TKWR.

**Wyniki:** Grupy AIA i ATA nie różniły się istotnie pod względem grubości ściany oskrzeli (T — p = 0,09; T/D — p = 0,43; WA% — p = 0,43) i rozległości pułapki powietrznej (pułapka ogniskowa — p = 0,09; pułapka rozlana — p = 0,19).

**Wnioski:** Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w grubości ściany oskrzeli i rozległości pułapki powietrznej pomiędzy chorymi na astmę aspirynową, a chorymi na astmę tolerującymi niesteroidowe leki przeciwzapalne.

## Ocena jakości życia rodziców i dzieci chorych na astmę

M. Farnik<sup>1</sup>, G. Brożek<sup>2</sup>, W. Pierzchała<sup>1</sup>, J. Zejda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pneumonologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, <sup>2</sup>Katedra i Zakład Epidemiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

**Cel:** Celem badania była analiza wpływu choroby na jakość życia dzieci chorych na astmę oraz ich rodziców.

**Materiał i metody:** W badaniu uczestniczyło 67 dzieci w wieku od 6 do 12 lat oraz 21 rodziców. W badaniu wykorzystano autorski Kwestionariusz Jakości Życia Zależnej od Choroby — wersja rodzica. Obejmował on ograniczenia aktywności (role zawodowe, społeczne i rodzinne) oraz funkcjonowanie emocjonalne (samoocena oraz emocje związane z występowaniem objawów u dziecka). Dzieci wypełniały Pediatryczny Kwestionariusz Badający Jakość Życia u Osoby z Astmą (AQLQ).

**Wyniki:** Astma u dzieci powodowała przede wszystkim ograniczenia aktywności. Obserwowano znamienne statystycznie (p < 0,05) korelacje pomiędzy ograniczeniami aktywności a funkcjonowaniem emocjonalnym dziecka (r = 0,62) oraz objawami (r = 0,68, p = 0,000). Na podstawie badania jakości życia rodzica stwierdzono statystycznie istotne korelacje pomiędzy funkcjonowaniem emocjonalnym rodzica a reakcjami emocjonalnymi związanymi z występowaniem objawów u dziecka (r = 0,89, p = 0,001), pomiędzy funkcjonowaniem społecznym i zawodowym (r = 0,58, p = 0,007), funkcjonowaniem społecznym a samooceną (r = 0,56, p = 0,009), pełnieniem ról w rodzinie a funkcjonowaniem zawodowym (r = 0,89, p = 0,000). Nie wykazano związku pomiędzy funkcjonowaniem emocjonalnym dziecka i rodzica, występowaniem objawów u dzieci a pracą zawodową rodzica oraz jego aktywnością w rolach społecznych i rodzinnych. **Wnioski:** Badanie wykazuje, że choroba dziecka wpływa w odmienny sposób na jakość życia dziecka i jego rodzica. Dla dzieci bardziej istotne są ograniczenia aktywności. W przypadku rodziców największy wpływ na emocjonalne funkcjonowanie. Korelacje pomiędzy poszczególnymi domenami kwestionariuszy wskazują na przydatność tych narzędzi w ocenie jakości życia, należy je jednak traktować jako uzupełniające się narzędzia oceny.

## Właściwości immunomodulacyjne wolnych lekkich łańcuchów immunoglobulinowych (FLCs)

K. Kaczyńska<sup>1,2</sup>, F.A.M. Redegeld<sup>1</sup>, B.R.J. Blokhuis<sup>1</sup>, F.P. Nijkamp<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology & Pathophysiology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, the Netherlands, <sup>2</sup>Pracownia Odruchów Oddechowych IMDiK PAN w Warszawie

**Wstęp:** Wolne lekkie łańcuchy immunoglobulinowe, długo uważane za produkt uboczny wytwarzania przeciwciał, są zaangażowane w powstawanie odpowiedzi uczuleniowych, takich jak astma czy wyprysk kontaktowy. Celem badań było określenie czy zastosowanie lekkich łańcuchów immunoglobulinowych (IgLCs) przed uczuleniem wpływa immunomodulacyjnie na zapalenie dróg oddechowych oraz skóry.

**Materiał i metody:** Wykonano doświadczenia z użyciem mysiego modelu alergii kontaktowej i astmy nieatopowej. Myszy zostały uczulone powierzchniowo dinitrofluorobenzenem. Ponowny kontakt z antygenem zaaplikowanym na uszy lub dotchawiczo wywoływał miejscowy stan zapalny i obrzęk tkanki. Dokonywano pomiaru grubości uszu uczulanych zwierząt, pobierano materiał (uszy, płuca i płyn pęcherzykowo-oskrzelowy) do oznaczania prozapalnych cytokin, przeprowadzono badania histologiczne. W płynie pęcherzykowo-oskrzelowym liczono i różnicowano zapalne komórki. Zwierzęta otrzymywały dożylnie przed uczuleniem sól fizjologiczną (grupa kontrolna) oraz łańcuchy lekkie przeciwciał w różnych przedziałach czasu i w różnych dawkach.

**Wyniki i wnioski:** Ustalono, że IgLCs wpływają immunosupresyjnie na reakcje nadwrażliwości w skórze i w drogach oddechowych. Zastosowanie lekkich łańcuchów przed uczuleniem istotnie redukuje obrzęk, produkcję cytokin (głównie IL-6) i infiltrację komórek zapalnych (neutrofilii). Mechanizm obserwowanej immunomodulacji jest nie jasny i wymaga dalszych badań.

## SESJA: PATOMECHANIZM CHOROÓB UKŁADU ODDECHOWEGO

### Spirometria u dzieci poniżej 10 rż. a zalecenia standaryzacyjne

W. Tomalak, J. Radliński

Zakład Fizjopatologii Układu Oddechowego, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział w Rabce

Najnowsze zalecenia ERS/ATS z roku 2005 wprowadziły nowe zalecenia dotyczące wykonywania spirometrii, w tym kryteriów prawidłowego przeprowadzania pomiarów krzywej przepływ–objętość. W badaniu tym określone są kryteria zakończenia badania: 1) kiedy badany nie może lub nie chce kontynuować forsownego wydechu; 2) czas forsownego wydechu wynosi co najmniej 6 s (w przypadku dzieci młodszych niż 10 lat — 3 s). Zwłaszcza to ostatnie kryterium może stanowić problem jako, że dzieci mogą całkowicie opróżnić płuca z powietrza w bardzo krótkim czasie. Celem pracy było określenie jakości wykonywania pomiarów krzywej przepływ–

–objętość w świetle najnowszych kryteriów u najmłodszych dzieci (< 10 lat).

W ciągu trzymiesięcznego okresu na pomiar krzywej przepływ–objętość skierowano do Zakładu Fizjopatologii 233 dzieci w wieku poniżej 10 lat. U 116 z nich nie udało się przeprowadzić badania mimo kilkukrotnego podejmowania prób. 117 dzieci wykonało badanie. Liczba wykonanych manewrów forsownego wydechu wyniosła od 3 do 6. W analizie wzięto pod uwagę 4 kryteria: 2 dla startu testu (czas do PEF tPEF < 300 ms; objętość wstecznie ekstrapolowana BEV < 5% FVC), kryterium dotyczące powtarzalności oraz kryterium czasu forsownego wydechu.

Wszystkie dzieci (100%) uzyskały tPEF < 300 ms; 81% spełniło kryterium BEV, 90% uzyskało wyniki powtarzalne, a czas tPEF > 3 s uzyskano u 17% dzieci.

Kiedy wzięto pod uwagę wszystkie 4 kryteria okazało się że krzywą przepływ–objętość zgodnie z zaleceniami udało się uzyskać u 17% (20/117) dzieci. Kiedy odrzucano kryterium czasu forsownego wydechu — odsetek ten wzrósł do 71% (83/117). W całej grupie FET istotnie korelował z wiekiem ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,001$ ).

Uzyskanie całkowitej zgodności z kryteriami ERS/ATS przy pomiarze krzywej przepływ–objętość jest u dzieci poniżej 10 rż. bardzo trudne. Z drugiej strony powstaje pytanie — czy zasadne jest w tej grupie wiekowej stosowanie sztywnego kryterium czasowego dla FET.

### Wirtualny układ oddechowy do celów doskonalenia zawodowego

T. Gólczewski

Instytut Biocybernetyki i Inż. Biomed. PAN w Warszawie

**Cel:** *Virtual Physiological Human* złożony z różnych wirtualnych organów jest jednym z 3 strategicznych priorytetów rekomendowanych Komisji Europejskiej na lata 2007–2013) przez EAMBES. Prezentowana praca dotyczy tego nurtu współczesnej nauki.

**Metoda:** Wirtualny układ oddechowy (UO) opracowany w Instytucie Biocybernetyki składa się z modelu mechaniki UO (MUO) i modelu transferu i wymiany gazów (TWG). Głównymi cechami MUO są: rozdzielenie płuc i klatki dające „dostęp” do ciśnienia śródopłucnowego i umożliwiające podział płuc na jednostki (np. możliwość symulowania wpływu grawitacji –{2} patrz niżej), podział oporów dróg oddechowych na zależne: bezpośrednio od objętości płuc (np. ich zależność od pozycji ciała modyfikującej FRC –{2}) i od ciśnienia transmuralnego (m.in. wpływ stopnia napięcia wydechu –{1}). TWG składa się z 3 modułów: wymiany gazowej w płucach i transferu gazów w drogach oddechowych oraz z krwią (w tym konsumpcja O<sub>2</sub> i produkcja CO<sub>2</sub>).

**Wyniki:** W niedalekiej przyszłości student lub doksztalający się lekarz będzie mógł sam „wprowadzać” do wirtualnego UO choroby o dowolnym, interesującym go typie i stopniu zaawansowania, a następnie obserwować wyniki badań diagnostycznych, rezultaty podjętych decyzji terapeutycznych itp. Pokazane zostaną na dwa przykłady możliwości edukacyjne wirtualnego UO: {1}. Wyniki badania spirometrycznego wirtualnego UO chorego na restrykcyjne lub obturacyjne choroby płuc o różnej lokalizacji i stopniu zaawansowania {2}. Analiza strategii poprawy utlenowania krwi tętniczej zmalałego po zmianie pozycji sztucznie wentylowanego pacjenta

w starszym wieku (zwiększenie stężenia tlenu w mieszance oddechowej mało skuteczne, wzrost wentylacji minutowej bardziej skuteczny, ale tylko jeśli spowodowany wzrostem objętości oddechowej — wzrost częstości nieskuteczny; niezależna wentylacja płuc w pełni skuteczna nawet bez zmiany stężenia tlenu czy wentylacji minutowej).

## Two years monitoring of bacteriology profile of lung function equipment

P. Gutkowski<sup>1</sup>, M. Kluczek<sup>1</sup>, K. Semczuk<sup>2</sup>, E. Gabińska<sup>2</sup>, D. Dzierżanowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lung Physiology Dept. and Microbiology Dept., <sup>2</sup>The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

The bacteriology monitoring program of lung function equipment in the Lung Physiology Dept. has been introduced in 2005. The standard sites of control have been defined and the procedures established. In 2005 1709 patients were diagnosed and 456 smears were performed. Up to 8.5% smears were positive (tab. 1).

Table 1.

Bacteria	Site 1*	Site 2**	Site 3***
Staph. coagulase neg.	6	13	1
Staph. aureus MS	0	7	0
Enterococcus sp.	6	6	0
Neisseria sp.	6	6	0
Strept. viridans	2	6	0
Bacillus sp.	0	6	0
Corynebacterium sp.	0	6	0
Micrococcus sp.	0	6	0

\* — screen of pneumatochograph; \*\* — mouthpiece connection; \*\*\* — sterilizing material

In 2006 1890 patients touched the lung function equipment and 180 smears were performed. The total percentage of positive results was 4.4%. The only bacteria found was Staph. coagulase negative on the screen of pneumatochograph and on the mouthpiece connection (tab. 2).

Table 2.

Bacteria	Site 1*	Site 2**	Site 3***
Staph. coagulase neg.	3	5	0

\* — screen of pneumatochograph; \*\* — mouthpiece connection; \*\*\* — sterilizing material

**Conclusion:** Since despite of modifying sterilizing procedure still in some cases the smears were positive it has been decided to change the sterilizing material from Aldesan to Descogen.

## Efekty oddechowo-ciśnieniowe iniekcji arwanilu do krążenia płucnego u szczura

B. Kopczyńska

Pracownia Odruchów Oddechowych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie

**Cel:** W zakończeniach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego znajdują się receptory waniloidowe (VR1) i kanabinoidowe (CB1). Obecne są one między innymi w układzie oddechowym. Często położone we wzajemnym sąsiedztwie zdają się funkcjonalnie współpracować ze sobą. Substancją, która pobudza jednocześnie obydwa typy tych receptorów jest związek hybrydowy o działaniu neuroprotektynnym i przeciwzapalnym — arwanil. Celem eksperymentów było zbadanie odpowiedzi oddechowo-ciśnieniowej na podanie arwanilu do krążenia płucnego.

**Metody:** Do doświadczeń użyto 10 szczurów w narkozie uretanowo-chloralozowej, oddychających spontanicznie przez dolną część tchawicy, gdzie rejestrowano objętość oddechową i czasowe parametry cyklu oddechowego. Arwanil wstrzykiwano do żyły udowej w dawce 0,8 mg kg<sup>-1</sup>. **Wyniki:** Podanie arwanilu wywoływało u wszystkich badanych szczurów zmienną wzrost objętości oddechowej (P < 0,01) oraz ciśnienia tętniczego (P < 0,001) po 30 sekundach od podania substancji i utrzymujący się aż do 20 minut. Zjawiskom tym towarzyszyło istotne zwolnienie rytmu oddechowego (P < 0,001), obserwowane bezpośrednio po wstrzyknięciu arwanilu i ustępujące dopiero po 15 minutach.

**Wnioski:** Uzyskane wyniki sugerują, że dożylne wstrzyknięcie arwanilu powoduje wzrost objętości oddechowej i zwolnienie rytmu oddechowego oraz podnosi ciśnienie tętnicze krwi.

## Ultrastruktura przegrody oddechowej pęcherzyków płucnych w cukrzycy

M. Walski<sup>1,2</sup>, M. Frontczak-Baniewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im M. Mossakowskiego PAN, <sup>2</sup>Centrum Biostruktury Akademii Medycznej w Warszawie

**Cel:** Pacjenci dotknięci cukrzycą wykazują zredukowane wartości wskaźników oddechowych. Przyczynkiem do przebadania płuc szczurów z doświadczalnie wywołaną cukrzycą był brak danych dotyczących zmian morfologii przegrody oddechowej w tej patologii.

**Metody:** Cukrzycę wywoływano przez podanie dootrzewnowe streptozotocyny w dawce 85 mg/kg, co spowodowało glikemię rzędu 230–400 mg/dl. Miąższ płucny pobierano po 8 tygodniach i poddawano go procedurze do badań ultrastrukturalnych.

**Wyniki:** W obrazie ultrastrukturalnym zwracała uwagę sieć nowopowstałych naczyń kapilarnych. Elementy zrębu łącznotkankowego ulegały zwielokrotnieniu. Komórki nabłonkowe typu II miały cechy ultrastrukturalne wskazujące na nieprawidłowość metaboliczną. Kanaly siateczki śródplazmatycznej były nadmiernie rozbudowane, białka szkieletowe agregowały w części luminalnej; stwierdzono także nieprawidłowe ukształtowanie mikrokosmków, a blaszki lipidowe ciał lamelarnych ulegały rozwarstwieniu. Wyściółka pęcherzykowa często przedstawiała nieprawidłowy obraz, a jej elementy bło-

nowe znajdowały się na powierzchni płynu przesiękowego.

**Wnioski:** Obniżenie wrażliwości receptorów błonowych na insulinę i wzrost jej zawartości wpływa na wzmożoną syntezę białek związaną z działaniem czynników wzrostowych, co powoduje kaskadę zmian patofizjologicznych m. in. w tkance płucnej.

### Morfologia kłębków szyjnych szczurów z cukrzycą indukowaną streptozotocyną

M. Pokorski<sup>1</sup>, A. Dymecka<sup>1</sup>, A. Sigłowa<sup>1</sup>, J. Antosiewicz<sup>1</sup>, R. Ilasz<sup>1</sup>, M. Walski<sup>2</sup>, C. Kowalewski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Neurobiologii Oddychania i <sup>2</sup>Zakład Ultrastruktury Komórki, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie  
<sup>3</sup>Zakład Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

Kłębki szyjne odgrywają rolę w patogenezie cukrzycy. Nieliczne badania wskazują na możliwość zwiększonej objętości kłębków szyjnych z upośledzeniem ich czynności w cukrzycy. W obecnej pracy badaliśmy morfologię, na poziomie laserowej skaningowej mikroskopii konfokalnej (MK) i transmisyjnej mikroskopii elektronowej (ME), kłębków pobranych od szczurów z 4-tygodniową cukrzycą (glikemia  $510,2 \pm 32,6$  SE mg%) indukowaną streptozotocyną (80 mg/kg, *i.p.*), u których stwierdzono upośledzoną odpowiedź oddechową na hipoksję (komunikat towarzyszący). W MK oceniano przestrzenny układ mikronaczyń krwionośnych w kłębkach i pomierzono średnicę ich światła. Wizualizacji naczyń dokonano, inkubując kłębki z lektyną otrzymaną z *Griffonia simplicifolia* I, markera komórek endotelialnych, skonjugowaną z FITC (Sigma) w celu wzbudzenia światłem laserowym. Stwierdziliśmy zwiększoną liczbę naczyń w kłębkach z cukrzycą ( $43,0 \pm 5,4$  SE w cukrzycy vs.  $32,0 \pm 2,4$  u zdrowych, zliczane z 5 pól o bokach  $275 \times 275 \mu\text{m}$ ;  $P < 0,05$ ). Naczynia te wykazywały nasiloną skrętnością przebiegu i tendencją do tworzenia spłotów. Obecne były też cechy angiogenezy i rozrost podścieliska łącznotkankowego spychającego na obrzeża „gronka” komórek kłębkowych. Pomiarzy nie wykazały istotnych różnic w średnicy światła naczyń kłębkowych ( $6,08 \pm 0,37 \mu\text{m}$  w cukrzycy vs.  $6,35 \pm 0,28 \mu\text{m}$  u zdrowych). W ME oceniano ultrastrukturę parenchymy kłębków. W naczyniach kłębkowych stwierdzono degenerację komórek śródbłonkowych z ich obrzękiem, nasiloną pinocytozą i zmianami w mitochondriach. Potwierdzono także obecność angiogenezy i znaczny rozrost tkanki łącznej, ewidentnie wydłużający drogę dyfuzji tlenu z naczyń do komórek chemoreceptorowych. Komórki te były stosunkowo najmniej zmienione. Zaobserwowane zmiany morfologiczne wskazują na rozwój przewlekłej hipoksji w tkance cukrzycowych kłębków. Stan taki może powodować czynnościowy „reset” kłębków w kierunku ich zwiększonej reaktywności na hipoksję. W konkluzji, hiperglikemia cukrzycy prowadzi do przebudowy morfologicznej kłębków szyjnych, która może do pewnych granic kompensować upośledzenie ich czynności oddechowej, które ujawniałoby się dopiero przy obciążeniu układu oddechowego silnym bodźcem stymulującym.

### Czynność kłębków szyjnych u szczurów z cukrzycą indukowaną streptozotocyną

J. Antosiewicz, A. Dymecka, A. Sigłowa, A. Rękawek, M. Pokorski

Zakład Neurobiologii Oddychania, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

Wpływ cukrzycy na chemiczną regulację oddychania nie jest wyjaśniony. W obecnej pracy porównywaliśmy odpowiedzi oddechowe na hipoksję u szczurów chorych na cukrzycę i zdrowych. Cukrzycę indukowano streptozotocyną, 80 mg/kg, *i.p.*, poziom glikemii po 4 tygodniach —  $510,2 \pm 32,6$  (SE) mg%; dla porównania u zdrowych —  $112,8 \pm 9,3$  mg%. Badane grupy liczyły po 6 szczurów Wistar w wieku 9–14 tygodniach i 9–11 tygodni, o wadze wyjściowej  $301,5 \pm 2,6$  g i  $300,4 \pm 0,3$  g, odpowiednio dla szczurów cukrzycowych i zdrowych. Waga szczurów z cukrzycą obniżyła się w ciągu 4 tygodni do  $243,3 \pm 22,5$  g ( $P = 0,05$ ), a zdrowych wzrosła o około 30 g. Odpowiedzi oddechowe na dwa poziomy hipoksji, 14% i 11%  $\text{O}_2$  w  $\text{N}_2$ , badano na nieuspionych zwierzętach w komorze pletyzmograficznej Buxco (UK). Wydechowy poziom  $\text{CO}_2$  nie był kontrolowany. W związku ze zmianą wagi ciała szczurów wyniki przedstawiono w formie standaryzowanej w procentach wartości kontrolnej, za którą przyjęto wentylację płucną przed danym testem hipoksyjnym. Spoczynkowa wentylacja u szczurów z cukrzycą wynosiła  $316,2 \pm 78,6$  ml/min i nie była istotnie różna od  $330,6 \pm 31,7$  ml/min u zdrowych. Odpowiedzi na hipoksję były jednak, generalnie, obniżone. Szczególnie uwidaczniało się to w zmniejszeniu szczytowej stymulującej odpowiedzi oddychania na głębszą 11% hipoksję. Szczytowa wentylacja osiągnęła tutaj  $120,4 \pm 8,4\%$  kontroli w cukrzycy vs.  $159,7 \pm 6,8\%$  u zdrowych szczurów ( $P < 0,02$ ). Co więcej, w przeciwieństwie do zdrowych szczurów, szczytowa wentylacja w odpowiedzi na 11-procentową hipoksję nie przewyższała wentylacji obecnej przy 14% hipoksji. Redukcja wentylacji hipoksyjnej następowała głównie wskutek zaniku odpowiedzi częstotliwościowej oddychania przy głębszym poziomie hipoksji. Reasumując, cukrzyca upośledza czułość odpowiedzi oddechowej na hipoksję. Przyczyną osłabionego chemoodruchu w cukrzycy, mogłyby być zmiany morfologiczne w kłębkach szyjnych. W dalszej pracy poddaliśmy ocenie morfologicznej kłębki szyjne pobrane od szczurów, u których badano opisaną powyżej czynność oddechową. Wyniki badań morfologicznych przedstawione są w towarzyszącym komunikacie.

### N-oleinoilo-dopamina i jej wpływ na odpowiedzi oddechowe na hipoksję u szczurów

D. Zajac, M. Pokorski

Zakład Neurobiologii Oddychania, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

Dopamina (DA) jest głównym neuroprzekaźnikiem w kłębku szyjnym, jednak jej rola w generowaniu odpowiedzi oddechowej na hipoksję jest niewyjaśniona. Ostat-

nio wykazaliśmy, że lipofilna pochodna DA, *N*-oleinoilo-dopamina (OLDA) przenika do tkanki nerwowej. Wychwył OLDA przez kłębki szyjne jest 3 razy większy niż DA. Celem obecnej pracy było zbadanie, czy OLDA wpływa na odpowiedzi oddechowe na hipoksję. Badania wykonano na 7 samcach szczurów szczepu Wistar, uśpionych  $\alpha$ -chloralozą i uretanem, porażonych, wago-tomizowanych i sztucznie wentylowanych. Oddychanie oceniano z neurogramu nerwu przeponowego i wyrażano w procentach kontroli, za którą przyjęto stan przed danym testem hipoksyjnym. Protokół doświadczeń obejmował odpowiedzi oddechowe na dwa poziomy hipoksję — 14% i 11% O<sub>2</sub> w N<sub>2</sub>, przedzielone 20-minutową przerwą normoksyjną. Następnie podawano OLDA (20 mg/kg; *i.p.*) i po 20 min powtarzano testy hipoksyjne. CO<sub>2</sub> w wydychanym powietrzu utrzymywano na stałym poziomie przez regulację parametru częstotliwościowego respiratora. OLDA wykazywała hamujący wpływ na odpowiedzi hipoksyjne, który uwidaczniał się szczególnie przy głębszej hipoksji. Obniżenie maksimum stymulującej odpowiedzi na hipoksję było jednak podobne przy obu badanych poziomach bodźca — średnio z 147,8 ± 10,2 (SE)% do 124,1 ± 6,8% i z 163,1 ± 10,4% do 140,7 ± 10,6% kontroli, odpowiednio dla 14% i 11% hipoksji. OLDA hamowała więc odpowiedzi oddechową na hipoksję, co przypomina efekt egzogennej DA, ale nie zmieniała czułości układu na bodziec hipoksyjny. Wniosujemy, że OLDA jest włączana w dopaminergiczny szlak przekazywania sygnału w chemoreceptorach kłębka szyjnego. OLDA stabilizuje DA w błonie komórkowej, co prowadzi do jej długotrwałego oddziaływania, w przeciwieństwie do przelotnego efektu niezwiązanej DA.

### Udział obwodowych receptorów neuropeptydowych w depresji oddechowej u uśpionych szczurów

P. Wojciechowski<sup>1</sup>, M. Szereda-Przestaszewska<sup>1</sup>, A.W. Lipkowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Odruchów Oddechowych, <sup>2</sup>Zakład Neuropeptydów Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie

**Cel:** Celem przedstawionych badań było określenie udziału obwodowych receptorów neuropeptydowych w odpowiedzi oddechowej na peptyd wykazujący powinowactwo do receptorów opioidowych  $\mu$  (jako agonista) oraz receptorów tachykininowych NK<sub>1</sub> (agonista).

**Materiały i metody:** Doświadczenia przeprowadzono na 10 uśpionych, spontanicznie oddychających szczurach. Rejestrowano parametry wentylacyjne i sercowo-naczyniowe. Agonistę receptorów  $\mu$  i NK<sub>1</sub> w dawce 0,5 mg/kg wstrzykiwano do żyły udowej u zwierząt: (i) neurologicznie nietkniętych i następnie (ii) poddanych wago-tomii nadguzkowej.

**Wyniki:** Po iniekcji peptydu u nieuszkodzonych zwierząt depresja oddechowa dotyczyła zwolnienia rytmu oddechowego ( $P < 0,001$ ) i krótkotrwałego zwiększenia objętości oddechowej ( $P < 0,05$ ). Spadek ciśnienia tętniczego, utrzymywał się przez okres 10 min obserwacji ( $P < 0,001$ ).

Wagotomia nadguzkowa znosiła odpowiedź oddechową na peptyd. Spadek ciśnienia tętniczego pojawiał się bezpośrednio po jego podaniu.

**Wnioski:** Wyniki powyższych doświadczeń sugerują, że pobudzenie obu typów receptorów:  $\mu$  i NK<sub>1</sub> zlokalizowanych na drodze gwałtownej z płuc do struktury neuronal-

nej zwoju guzkowego stanowi zasadniczy element w pojawianiu się depresji oddechowej. Brak reakcji na podanie agonisty w warunkach wago-tomii nadguzkowej świadczy także, że nie przekracza on bariery krew–mózg.

## SESJA: CHOROBY ŚRÓDMIAŻSZOWE PŁUC

### Sarkoidoza serca — trudny problem kliniczny

M. Martusewicz-Boros<sup>1</sup>, E. Wiatr<sup>1</sup>, D. Piotrowska-Kownacka<sup>2</sup>, W. Tomkowski<sup>3</sup>, K. Roszkowski-Słiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, <sup>2</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Rezonansu Magnetycznego, Zakład Medycyny Nuklearnej, I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie, <sup>3</sup>Oddział Intensywnej Terapii Pneumonologiczno-Kardiologicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Najczęstsza lokalizacja zmian u chorych na sarkoidozę dotyczy układu oddechowego i w tych przypadkach niezadko naturalnym przebiegiem choroby jest samoistna regresja, bez konieczności leczenia farmakologicznego. Niestety, ziarniniaki sarkoidalne mogą lokalizować się również w narządach o krytycznym dla życia znaczeniu, na przykład w sercu. Rozpoznanie tej postaci choroby jest trudne, zwłaszcza, że zajęcie serca najczęściej ma przebieg asymptotyczny. Brak odpowiednio wcześniej ustalonego rozpoznania, a co za tym idzie brak włączenia odpowiedniego leczenia wiąże się z bardzo poważnym dla chorego rokowaniem.

Przedstawiamy przypadek 53-letniej kobiety, u której rozpoznaliśmy sarkoidozę z zajęciem płuc i serca mimo braku jakichkolwiek odczuwalnych z jej strony objawów. W rutynowych badaniach kontrolnych, przeprowadzonych u pacjentki stwierdzono zmiany w radiogramie klatki piersiowej oraz zapisie elektrokardiograficznym, które były powodem dalszej, wnikliwej diagnostyki.

Nowe techniki diagnostyczne (zwłaszcza rezonans magnetyczny) wydają się być bardzo użyteczne do wczesnego rozpoznawania, jak i monitorowania przebiegu zmian u chorych na sarkoidozę serca.

### Wartość rokownicza zmodyfikowanej klasyfikacji czynnościowej samoistnego włóknienia płuc (SWP)

S. Wesółowski, M. Franczuk, P. Boros

Zakład Fizjopatologii Oddychania, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Celem pracy była ocena zastosowania w praktyce klasyfikacji ciężkości SWP zaproponowanej w 2005 roku przez Egana. Klasyfikacja wyróżnia postać ograniczoną i zaawansowaną choroby, według DLCO (wartość graniczna — 40% w.n.). Autorzy klasyfikacji wykazali duże ryzyko zgonu w ciągu 2 lat obserwacji u chorych z postacią zaawansowaną.

Do analizy zakwalifikowano 119 chorych z rozpoznaniem SWP/UIP.

94 chorych zostało zakwalifikowanych do ograniczonej postaci choroby, a 25 — do postaci zaawansowanej. Mediana przeżycia w postaci ograniczonej wynosiła 30 miesięcy, a w postaci zaawansowanej 15 miesięcy ( $p < 0,007$ ). Nadal jednak u chorych na postać ograniczoną SWP stwierdzano znaczną liczbę wczesnych zgonów (w ciągu



2 lat od rozpoznania). W związku z tym zmodyfikowano klasyfikację, wyróżniając 3 postaci choroby: łagodną DLCO  $\geq 65\%$  w. nal., umiarkowaną DLCO między  $40\%$  a  $65\%$  w. nal., zaawansowaną DLCO  $< 40\%$  w. nal. Mediany przeżycia w poszczególnych grupach wynosiły odpowiednio: 53, 27, 15 miesięcy ( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono wczesnych zgonów u chorych na postać łagodną SWP/UIP.

**Wnioski:** Modyfikacja oryginalnej klasyfikacji pozwala nie tylko wyodrębnić grupę chorych na zaawansowane SWP/UIP z bardzo dużym ryzykiem wczesnego zgonu, ale także chorych w powolną progresję choroby. U chorych na łagodną postać SWP/UIP nie stwierdzano wczesnych zgonów, a przebieg choroby był powolny, bez przypadków szybkiej progresji włóknienia.

### Sprawozdanie z realizacji programu transplantacji płuc w latach 1999–2006 w Zabrze

**D. Jastrzębski<sup>1</sup>, J. Wojarski<sup>2</sup>, J. Kozielski<sup>1</sup>, A. Gumola<sup>1</sup>,  
D. Ziara<sup>1</sup>, A. Krzywiecki<sup>1</sup>, R. Rauer<sup>1</sup>, S. Dworniczak<sup>1</sup>,  
I. Zielińska-Leś<sup>1</sup>, M. Zembala<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze,  
<sup>2</sup>Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy w Zabrze od czerwca 1999 roku prowadzi kwalifikację chorych z nieodwracalnym uszkodzeniem płuc do zabiegu transplantacji w Śląskim Centrum Chorób Serca (SCCS). W okresie 1999–2006 w Klinice zakwalifikowano do przeszczepu 55 chorych, transplantację płuc wykonano u 13 chorych (24%). Pierwszy w Polsce udany przeszczep płuc wykonano w Polsce w SCCS w 2003 roku. W kolejnych latach wykonano odpowiednio w SCCS: 2004 roku — 2 przeszczepy, w 2005 roku — 3 przeszczepy, w 2006 roku — 7 przeszczepów płuc. Średni czas oczekiwania na przeszczep wynosi  $14,6 \pm 12,4$  miesiąca, średnia długość życia chorych zakwalifikowanych, oczekujących na przeszczep wynosi  $9,12 \pm 6,09$  miesiąca, średnia długość życia chorych po przeszczepie wynosi  $10,4 \pm 8,9$  miesiąca. Spośród 13 chorych, którym przeprowadzono transplantację płuc, żyje 7 chorych. Stanowi to 38,4% chorych po przeszczepie i 9,0% ogółu chorych zakwalifikowanych do przeszczepu. Główną grupę chorych zakwalifikowanych do przeszczepu stanowią chorzy ze śródmiąższowym włóknieniem płuc (30 chorych, 54,5%), następnie z rozedmą płuc (18,1%), pylicą (7%) i mukowiscydozą (7%). W 2006 roku zakwalifikowano do przeszczepu 18 chorych (32% ogółu chorych zakwalifikowanych w latach 1999–2006). Obecnie na liście zakwalifikowanych do przeszczepu znajduje się 15 chorych, w tym 13 chorych zakwalifikowanych w 2006 roku, jeden chory zakwalifikowany w 2005 roku i 1 chory zakwalifikowany do przeszczepu w 2007 roku.

### COP a rak niedrobnokomórkowy płuc — trudności diagnostyczne na przykładzie dwóch przypadków chorych

**D. Wąsowski, J. Soja, K. Śladek, A. Reifland, M. Duplaga,  
M. Bukowczan, P. Grzanka, B. Graca, J. Sroka, F. Mejza,  
E. Nizankowska-Mogilnicka**

Oddział Małoinwazyjnej Chirurgii Klatki Piersiowej, Klinika Pulmonologii,  
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

COP należy do nielicznych postaci samoistnego śródmiąższowego zapalenia płuc, które można rozpoznać

w badaniu histopatologicznym biopsji płuca pobranej drogą biopsji transbronchialnej (TBLB). Według wielu autorów skuteczność rozpoznania COP w TBLB sięga nawet 50–80%, podczas gdy w przypadku UIP nie przekracza 15%.

Przedstawiamy przypadki dwóch chorych, u których rozpoznanie COP uzyskane metodą TBLB wymagało weryfikacji drogą wideotoroskopii (VTS). We wrześniu 2006 roku przyjęto na Oddział dwóch chorych, u których wcześniej na podstawie HRCT i badania histopatologicznego biopsji płuca, uzyskanego metodą TBLB, rozpoznano COP. Pomimo kilkumiesięcznego leczenia kortykosteroidami obserwowano progresję kliniczną i radiologiczną zmian śródmiąższowych. W obu przypadkach przeprowadzono VTS i potwierdzono rozsiew niedrobnokomórkowego raka płuca.

Przedstawione przypadki wskazują na potrzebę większej ostrożności w formułowaniu rozpoznania jedynie na podstawie TBLB.

### Organizujące się zapalenie płuc u chorego na raka płuca

**E. Radzikowska, U. Nowicka, E. Wiatr, L. Jakubowska,  
R. Langfort, P. Caban, K. Roszkowski**

III Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Organizujące się zapalenie płuc (OZP) może towarzyszyć wielu chorobom, ale również opisywane są samoistne postaci tej choroby.

Przedstawiamy przypadek 61-letniego chorego, który zgłosił się do Kliniki z powodu gorączki, kaszlu z odkrztuszaniem ropnej płwociny z obecnością w obrazie radiologicznym klatki piersiowej nacieku z bronchogramem w dolnym polu płuca prawego. Bronchoskopowo stwierdzono zamknięcie oskrzela dolnopłatowego prawego przez raka płaskonabłonkowego płuca. Wykonano lobectomię dolną prawą, stwierdzając w usuniętym specimencie jednie niewielki naciek nowotworu w obrębie ściany oskrzela, natomiast w pozostałym mięszu płuca cechy organizującego się zapalenia płuc.

Analizując przedstawiane w piśmiennictwie przypadki, nie znaleźliśmy podobnej postaci OZP towarzyszącej niewielkiemu wewnątrzoskrzelowemu rakowi płuca.

### Zmienność obrazu klinicznego oraz przebiegu histiocytozy z komórek Langerhansa u dorosłych

**E. Radzikowska, E. Wiatr, P. Remiszewski, I. Bestry,  
R. Langfort, I. Hawrylkiewicz, K. Modrzewska,  
K. Roszkowski**

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Histiocytoza z komórek Langerhansa jest rzadką chorobą o nieznanym etiologii, wynikającą z reaktywnego rozplemu zmienionych fenotypowo komórek Langerhansa. Obserwowana jest duża zmienność obrazu klinicznego oraz przebiegu choroby. Przedstawiamy 21 chorych (10 kobiet i 11 mężczyzn w wieku od 17. do 51. rż.) leczonych w ciągu ostatnich 13 lat. Rozpoznanie postawiono na podstawie oceny histologicznej wycinków z płuca, a w jednym przypadku z kości żuchwy. Wszystkie osoby paliły papierosy. W 2 przypadkach obserwowano poza zajęciem płuc zmiany w obrębie żuchwy, w jednym wiele ognisk w kościach, w jednym skóry i w jednym

przysadki. W 20 przypadkach radiologicznie uwidoczni-  
no zmiany torbielowato-guzkowe, przy czym w 3 przy-  
padkach zajęte były równomiernie również dolne partie  
obu płuc. U jednego chorego uwidoczni-  
to zmiany guzkowe. Dziewięć osób było leczonych En-  
cortonem ogólnie w tym jedna dodatkowo Metotreksatem,  
jedna chora — Vinblastiną i jedna — 2-CdA. W jednym  
przypadku z dominującym zajęciem żuchwy zastosowa-  
no miejscowe leczenie Solu-Medrolem. Dziewięć osób  
jest obserwowanych bez leczenia, w tym w 7 przypad-  
kach doszło do samoistnej poprawy zaś w kolejnych  
2 do stabilizacji choroby. W 4 przypadkach po leczeniu  
obserwowana była początkowo poprawa, a następnie sta-  
bilizacja, w 2 przypadkach obserwowano kilkukrotne na-  
wroty z poprawą po leczeniu, w 3 przypadkach zanoto-  
wano progresję choroby pomimo leczenia. Jedna chora  
zmarła po 11 latach od rozpoznania w przebiegu niewy-  
dolności oddechowej. Dane dotyczące przebiegu choro-  
by obejmowały okres od 16 lat do 1 miesiąca.

### Skuteczne zastosowanie plazmaferez w leczeniu ostrej niewydolności oddechowej w przebiegu ziarniniaka Wegenera — opis dwóch przypadków

E. Gąsior<sup>1</sup>, Z. Kaźmierczak<sup>1</sup>, W. Barg<sup>2</sup>, M. Magott<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe, <sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Klinika  
Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

**Cel:** Retrospektywna ocena leczenia plazmaferezami na  
przebieg zaostrzenia ziarniniaka Wegenera (ZW) z domi-  
nującą manifestacją nerkową i ostrą niewydolnością od-  
dechową (ARF) wymagającą wentylacji mechanicznej  
(MV).

**Przypadek 1:** Chory 62-letni, początek choroby z ostrą  
niewydolnością nerek i ARF. Mimo intensywnej farma-  
koterapii (pulsy metyloperdnisolonu, cyklofosfamid)  
i hemodializ progresja choroby z krwotokami płucnymi  
i mnogimi, litymi masami guzowatymi w TK. Od 8. doby  
leczenia stosowano MV, rozpoczęto plazmaferezy (6 za-  
biegów). Stopniowa poprawa, po 8 dobach rozintubowa-  
ny; w 59. dobie leczenia wypisany w stanie dobrym.

**Przypadek 2:** Pacjentka 56-letnia, od 2 lat leczona ner-  
kozastępczo, przyjęta z dusznością i krwiopluciem;  
2-tygodniowa farmakoterapia była nieskuteczna, wystą-  
piła ARF wymagająca MV, ekstubowana po 2 dobach, po-  
nowna intubacja po 10 dobach, wykonano 4 plazmafe-  
rezy, kontynuując dotychczasowe leczenie. MV zakoń-  
czono po 12 dobach, wypisana po 66 dobach leczenia.  
W obu przypadkach zastosowanie plazmaferez spowo-  
dowało ustąpienie ARF, obniżenie wykładników aktywno-  
ści immunologicznej i regresję nacieków płucnych.

**Wnioski:** Należy rozważyć plazmaferezy u chorych  
z ostrą niewydolnością oddechową w przebiegu ziarni-  
niaka Wegenera, u których leczenie immunosupresyjne  
jest nieskuteczne.

### Jednoczesne zajęcie płuc i nerek w przebiegu pierwotnych układowych zapaleń naczyń — ziarniniakowatości Wegenera

K. Życińska, K.A. Wardyn

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Warszawie  
z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Pododdziałem  
Nefrologii, Poradnia Układowych Zapaleń Naczyń

**Wstęp:** Ziarniniakowatość Wegenera to systemowa, za-  
palna, pierwotna choroba naczyń o niejasnej jak dotąd  
etiopatogenezie i różnorodnej manifestacji klinicznej.  
Klasyczna triada Wegenera obejmuje zajęcie górnych  
i dolnych dróg oddechowych oraz martwicze zapalenie  
kłębuszków nerkowych. Zajęcie nerek procesem choro-  
bowym przyspiesza rozpoznanie jednocześnie zdecydo-  
wanym pogarsza rokowanie.

**Cel:** Celem badania była ocena czasu przeżycia i osza-  
cowanie ryzyka zgonu u pacjentów z ziarniniakowato-  
ścią Wegenera przebiegającą z zajęciem nerek.

Ponadto oceniono poddano częstości objawów klinicznych  
wynikających z jednoczesnego zajęcia nerek i dolnych  
dróg oddechowych, rozległość oraz aktywność procesu  
chorobowego.

**Grupa badana:** Badanie prospektywne wykonano w gru-  
pie 135 chorych — mediana 42 lata (34,5–57,5) zakwali-  
fikowanych do grupy pierwszej (zajęcie nerek pod  
postacią przewlekłej jej niewydolności, zajęcie płuc pod  
postacią zmian guzowatych) lub drugiej (zajęcie nerek  
pod postacią RPGN, zajęcie płuc pod postacią DAH) lub  
trzeciej (zajęcie nerek pod postacią RPGN, zajęcie płuc  
pod postacią zmian pseudozapalnych).

**Metoda:** W analizie klinicznej materiału badawczego  
posłużono się indeksem zakresu choroby (DEI) i kwestio-  
nariuszem oceny stopnia aktywności choroby BVAS WG.  
W analizie statystycznej posłużono się logistyczną ana-  
lizą regresji, testem Wicoxona, ponadto zastosowano  
estymator Kaplana-Meiera i model proporcjonalnych  
zagrożeń Coxa.

**Wyniki:** Pierwszy rok od rozpoznania choroby przeżyło  
88% osób, po drugim roku pozostawało w obserwacji  
84%. Po kolejnych 3, 4, 5, 6, i 7 latach obserwacji pozo-  
stawało przy życiu odpowiednio: 84%, 77%, 77%, 73%  
i 59% chorych. Średni czas przeżycia wynosił 67,1 ± 4,4  
miesiące. W ciągu pierwszych 2 lat od rozpoznania cho-  
roby, 9,8% chorych było zagrożonych zgonem w 1. roku  
obserwacji. Osoby z grupy 1 miały ponad 6-krotnie mniej-  
sze ryzyko zgonu niż osoby z grupy 2 ( $p < 0,03$ ), a osoby  
z grupy 3 charakteryzowały się ponad 4-krotnie mniej-  
szym ryzykiem zgonu niż osoby z grupy 2 ( $p < 0,04$ ).  
Mediana Indeksu DEI w czasie rozpoznania wynosiła 10  
(5–17). Największe wartości stwierdzano w grupach 2,  
mediana 14 (13–15) oraz w grupie 3, mediana 11 (9–12),  
zaś w grupie 1 najniższe wartości, mediana 7 (7–9). Me-  
diana indeksu BVAS wynosiła 11 (4–34).

#### Wnioski:

1. Przeżycie chorego jest uzależnione od lokalizacji  
zmian chorobowych, aktywności procesu chorobowe-  
go, gwałtowności objawów klinicznych, czasu ich  
trwania i sposobu ujawniania się.
2. Jednoczesne zajęcie płuc pod postacią rozsianego  
krwawienia śród płucowego (DAH) i gwałtownie  
postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek jest  
związane z największą śmiertelnością.

## SESJA: BAL I PLWOCINA INDUKOWANA W KLINICE CHOROÓB PŁUC — POD PATRONATEM SEKCIJ BAL PTChP

### Trudności interpretacyjne w ocenie rozmazów komórkowych BAL i plwociny indukowanej

J. Domagała-Kulawik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumologii i Alergologii, Akademia Medyczna w Warszawie

W ostatnich latach istotnie wzrosło znaczenie badań ilościowych w cytodiaagnostyce chorób płuc. Badanie płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego BAL i badanie plwociny indukowanej (PI) — wymuszonej przez inhalację stężonego 3–5% NaCl są powszechnie stosowane. W rozmazach komórkowych otrzymanych po odwirowaniu płynu z BAL i PI identyfikuje się komórki nabłonka oraz komórki limfoidalne: makrofagi, limfocyty, granulocyty obojętnochłonne i kwasochłonne. Obecność atypowych komórek nabłonka, komórek nowotworowych, innych populacji komórkowych, drobnoustrojów czy składników mineralnych świadczy o zmianach patologicznych w układzie oddechowym. O ile badanie BAL ma istotne znaczenie w diagnostyce chorób śródmiąższowych, to badanie PI służy do diagnostyki i różnicowania chorób obturacyjnych, głównie astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Obie metody znajdują szerokie zastosowanie w badaniach patomechanizmów procesów zapalnych w układzie oddechowym. Możliwe jest stosowanie dodatkowych technik immunocytochemicznych czy cytometrii przepływowej w analizie materiału z BAL i PI.

Celem obecnej prezentacji jest przedstawienie podobieństw i różnic w przygotowaniu materiału z BAL i PI oraz interpretacji wyników tych badań na podstawie 1700 badań BAL i około 300 badań PI. Podstawowe znaczenie ma przygotowanie rozmazów komórkowych według obowiązujących standardów. Badanie odsetka komórek umożliwia barwienie May Grunwalda Giemzy, zaś w celu oceny morfologii komórek zaleca się stosowanie barwienia hematoksyliną-eozyną. Domieszka krwi obwodowej, zwiększony odsetek komórek nabłonka (oskrzelowego w przypadku BAL, płaskiego — w PI) dyskwalifikuje materiał. W analizie ilościowej konieczna jest dobra znajomość morfologii komórek, szczególne trudności może sprawiać różnicowanie makrofagów. O ile w płynie z BAL jest to dominująca populacja komórek, to w PI są mniej liczne. Obserwuje się różnice morfologiczne: makrofagi w PI mają bardziej skondensowaną cytoplazmę, są mniejsze, u palaczy zawierają mniej pyłków i mają większą ekspresję CD14 niż komórki z BAL. Również w odniesieniu do granulocytów w BAL i PI widoczne są pewne różnice. Należy zwrócić uwagę na trudności w ocenie ilościowej PI jakie może powodować znaczna domieszka komórek nabłonka płaskiego, między innymi ze względu na własności fagocytarne tych komórek oraz występowanie tzw. „nagich jąder”.

W prezentacji szczegółowo zostaną omówione różnice w analizie BAL i PI oraz ich znaczenie w badaniach porównawczych obu metod.

### Apoptoza limfocytów i makrofagów pęcherzykowych w chorobach śródmiąższowych płuc. Mechanizmy i potencjalne znaczenie kliniczne

P. Kopiński<sup>1</sup>, J. Szczeklik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Genoterapii Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy, <sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Środowiskowych Collegium Medicum UJ w Krakowie

**Wstęp:** Zaburzenia apoptozy makrofagów i limfocytów pęcherzykowych (MP i LP) uczestniczą w propagacji, trwaniu lub remisji odczynu zapalnego.

**Cel:** W oparciu o materiał własny — płukanie oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) 170 chorych z chorobami śródmiąższowymi płuc — próba podsumowania aktualnej wiedzy nt. apoptozy limfocytów i makrofagów pęcherzykowych, mechanizmów i znaczenia klinicznego tego procesu.

**Metody:** Techniki badania apoptozy LP i MP: 1) barwienie cyklu komórkowego (pole sub-G1); 2) TUNEL; 3) barwienie aneksyną V; 4) ocena ekspresji wewnątrzkomórkowej kaspazy-3 i białek rodziny BCL-2; 5) badanie w nadsączu BAL stężeń podstawowych cytokin uczestniczących w regulacji apoptozy (ELISA).

**Wyniki:** Prawidłowo około 1% LP wchodzi w apoptozę, a 1% proliferuje. U palaczy rośnie częstość apoptozy w poszczególnych grupach. Stany kliniczne z limfocytowym zapaleniem pęcherzyków, jak zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków, sarkoidoza czy azbestoza przebiegają z obniżeniem częstości apoptozy LP. Główną subpopulacją LP regulowaną przez apoptozę wydają się komórki Th. Za miejscową akumulację MP odpowiada raczej wzmożona proliferacja, a nie zaburzenia apoptozy. Prawdopodobnymi czynnikami hamującymi apoptozę komórek BAL są TNF- $\alpha$  i IL-2, podczas gdy IGF-I indukuje raczej podziały komórkowe. W części przypadków remisji samoistnej lub wywołanej leczeniem spostrzega maszyną apoptozę komórek BAL, głównie LP.

**Wnioski:** Badania apoptozy wnoszą nowe dane o mechanizmach chorób śródmiąższowych i stwarzają przesłanki do wprowadzania nowych terapii. W części przypadków mogą dostarczać cennych danych dla lekarza klinicysty.

### Układ Fas/Ligand Fas w dolnych drogach oddechowych w wybranych chorobach śródmiąższowych płuc

P. Kopiński<sup>1</sup>, J. Szczeklik<sup>2</sup>, G. Przybylski<sup>3</sup>, G. Piniś<sup>4</sup>,  
J. Soja<sup>5</sup>, A. Jarzemska<sup>3</sup>, B. Ślusarczyk-Balicka<sup>3</sup>,  
J. Golińska<sup>1</sup>, K. Szablowska<sup>1</sup>, T. Iwaniec<sup>5</sup>, K. Śladek<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Katedra Genoterapii Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy,

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Środowiskowych Collegium Medicum UJ w Krakowie,

<sup>3</sup>Klinika Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy,

<sup>4</sup>NZOZ Atopia w Krakowie, <sup>5</sup>II Katedra Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum UJ w Krakowie

**Wstęp:** Uważa się, że układ Fas/ Ligand Fas (FasL) uczestniczy w patogenezie chorób śródmiąższowych płuc (ILD), w tym w uszkodzeniu tkanki płucnej, regulacji miejscowej apoptozy i remisji procesu chorobowego.

**Metody:** Ekspresję rozpuszczalnych cząsteczek Fas i FasL (sFas, sFasL) badano techniką ELISA w nadsączach z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) w sarko-

idozie, azbestozie, pylicy krzemowej, samoistnym włóknieniu płuc (IPF) i zewnątrzpr. alergicznym zapaleniu pęcherzyków, EAA, (n = 86,15, 39,16,8). Typowano makrofagi i limfocyty pęcherzykowe (LP), w tym oznaczano ekspresję powierzchniowych cząsteczek Fas i FasL. Wyniki odniesiono do rezultatów cytoimmunologicznych BAL i danych klinicznych.

**Wyniki:** Stężenie sFas rosło w zesp. Loefgrena, postępującej sarkoidozie, EAA i azbestozie ( $187 \pm 43$ ,  $358 \pm 68$ ,  $350 \pm 71$  i  $198 \pm 33$  odp. vs.  $97 \pm 21$  pg/ml w gr. kontrolnej,  $p < 0,05$ ). Było ujemnie skorelowane z częstością apoptozy ( $p < 0,05$ ), dodatnio z limfocytozą BAL i odsetkiem aktywowanych AL ( $CD3+DR+$ ,  $p < 0,002$ ); nie wykazało związku z wynikami testów czynnościowych płuc. Wyższe stężenia sFasL charakteryzowały azbestozę, postępującą sarkoidozę i IPF ( $2,8 \pm 1,0$ ,  $6,1 \pm 1,3$  i  $4,2 \pm 1,8$ , odp. vs.  $0,7 \pm 0,3$  pg/ml w gr. kontrolnej). Odsetek AL  $CD8+FasL+$  był wyższy w tych grupach i ujemnie korelował z pojemnością życiową VC ( $p = 0,006$ ). Systemowe leczenie steroidami (sarkoidoza, IPF) nie wywarło wpływu na ekspresję Fas i FasL.

#### Wnioski:

1. Stężenie sFas w ILD może służyć za marker czynnego procesu zapalnego.
2. sFas wydaje się chronić komórki zapalne przed apoptozą.
3. Wzrost ekspresji FasL może prognozować niekorzystnie u chorych z ILD.

### Zmniejszenie liczby indukowanych komórek regulatorowych $CD4^+CD25^+TGF-\beta^+$ w sarkoidozie

A. Barczyk<sup>1</sup>, E. Sozańska<sup>1</sup>, R. Wiaderkiewicz<sup>2</sup>, M. Jarząb<sup>3</sup>, M. Kamiński<sup>2</sup>, W. Pierzchała<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pneumonologii oraz <sup>2</sup>Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach, <sup>3</sup>Zakład Biologii Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut, Oddział w Gliwicach

**Wstęp:** Komórki regulatorowe odgrywają istotną rolę w kontrolowaniu odpowiedzi immunologicznej. Można je podzielić na: naturalne komórki regulatorowe (nTregs) o fenotypie  $CD4^+CD25^+Foxp3^+$  oraz indukowane komórki regulatorowe (iTregs) o fenotypach  $CD4^+IL-10^+$  (komórki Tr1) i  $CD4^+(CD25^+)TGF-\beta^+$  (Th3). Badania ostatnich lat wskazują na istotne zaburzenia funkcji komórek nTregs w sarkoidozie. Celem pracy było określenie liczebności komórek iTregs w BALF chorych na sarkoidozę.

**Metody:** Przebadano 12 chorych na sarkoidozę oraz 15 zdrowych ludzi. Limfocyty  $CD4^+$  były izolowane z BALF za pomocą pozytywnej selekcji, aktywowane *in vitro*, a następnie analizowane za pomocą 5-kolorowej cytometrii przepływowej przy użyciu następujących przeciwciał: anti- $CD25$  (PE-Cy5), anti- $TGF-\beta$  (PE), anti- $IL10$  (APC), anti- $IFN-\gamma$  (FITC) oraz anti- $IL4$  (PE-Cy7).

**Wyniki:** U chorych na sarkoidozę stwierdzono znaczne obniżenie odsetka komórek:  $CD4^+TGF-\beta^+$  ( $p = 0,04$ ),  $CD4^+CD25^+TGF-\beta^+$  ( $p = 0,002$ ),  $CD4^+IL-10^+TGF-\beta^+$  ( $p = 0,02$ ) oraz odsetka komórek  $CD4^+CD25^+$  z ekspresją  $TGF-\beta^+$  ( $p = 0,004$ ). Odsetek limfocytów w BALF wykazywał ujemną korelację z odsetkiem komórek  $CD4^+CD25^+TGF-\beta^+$  w BALF ( $r = -0,72$ ;  $p = 0,0007$ ).

**Wniosek:** Nasze wyniki wskazują na obecność zaburzenia dotyczącego funkcji indukowanych komórek regu-

latorowych w sarkoidozie, które może stanowić istotny mechanizm wyjaśniający zwiększoną akumulację komórek  $CD4^+$  w tej chorobie.

### Aktywność czynników prokoagulacyjnych i antyfibrynolitycznych w BALF u chorych z samoistnym śródmiąższowym włóknieniem płuc

J. Chorostowska-Wymimko<sup>1</sup>, A. Roży<sup>1</sup>, K. Lewandowska<sup>2</sup>, M. Korzeniewska-Koseła<sup>2</sup>, M. Franczuk<sup>3</sup>, J. Kuś<sup>2</sup>, P. Kopiński<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Samodzielna Pracownia Diagnostyki Laboratoryjnej, <sup>2</sup>Klinika Chorób Płuc, <sup>3</sup>Zakład Patofizjologii Oddychania, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, <sup>4</sup>Zakład Genoterapii, Akademia Medyczna w Bydgoszczy

Aktualne poglądy na patomechanizm samoistnego śródmiąższowego włóknienia płuc (SŚWP) implikują kluczową rolę zaburzeń w aktywności układu krzepnięcia, jednak liczba badań klinicznych potwierdzających ich istnienie jest zaskakująco mała. W niniejszej pracy podjęto wstępną ocenę poziomu czynników prokoagulacyjnych (czynnik tkankowy [TF, *tissue factor*]), fibrynolitycznych (urokinaza [u-PA, *urokinase*] oraz antyfibrynolitycznych (inhibitor aktywatora plazminogenu-1 i -2 [PAI-1, PAI-2, *plasminogen activator inhibitor-1, -2*]) w płynie z płukania pęcherzykowo-oskrzelowego (BALF) uzyskanego od pacjentów z alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych (AZPP; n = 15), SŚWP (n = 15) oraz sarkoidozą (SAR, n = 20). W BALF pacjentów z SŚWP stwierdzono najwyższy poziom PAI-1 ( $4,2 \pm 2$  ng/ml) w porównaniu z chorymi na SAR ( $6,68 \pm 1,08$  ng/ml) i AZPP ( $1,48 \pm 1,1$  ng/ml) ( $p < 0,002$ ). Natomiast poziom uPA (odpowiednio:  $0,14 \pm 0,1$ ;  $0,46 \pm 0,31$ ;  $0,51 \pm 0,21$  ng/ml,  $p < 0,01$ ) i TF (odpowiednio:  $226,18 \pm 96,1$ ;  $276,48 \pm 38,11$ ;  $327 \pm 81,1$ ,  $p < 0,05$ ) był najniższy. Różnice w stężeniu PAI-2 nie osiągnęły znamienności statystycznej. W grupie chorych na SŚWP stwierdzono też znamienne statystycznie korelacje pomiędzy PAI-1 a parametrami czynnościowymi DLco ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,01$ ), TF i DLco ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,01$ ), TF i Cst ( $r = -0,89$ ,  $p < 0,001$ ) oraz uPA i Cst ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ). Wstępne dane potwierdzają istotną rolę badanych czynników koagulacyjnych i antyfibrynolitycznych w patomechanizmie samoistnego śródmiąższowego włóknienia płuc.

### Przydatność materiału z płukania oskrzeli i oskrzelowo-pęcherzykowego w ocenie aktywności stanu zapalnego u chorych na umiarkowaną postać POChP

A. Chciałowski<sup>1</sup>, I. Toczyska<sup>1</sup>, W. Lubiński<sup>1</sup>, E. Pirożyńska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii, <sup>2</sup>Zakład Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

**Cel:** Celem pracy była ocena wpływu leczenia przeciwzapalnego na wykładniki morfologiczne materiału z płukania oskrzeli i z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego oraz badania czynnościowe oddychania u chorych na umiarkowaną postać POChP.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 24 chorych na umiarkowaną postać POChP dotychczas nieleczonych. U wszystkich z nich wykonano badania czynnościowe (spirometrię i pletyzmografię) oraz bronchofiberoskopię

połączoną z płukaniem oskrzelowym (BW) oraz oskrzelowo-pęcherzykowym (BAL) w okresie wstępnym oraz po 12 miesiącach leczenia (cholinolityk,  $\beta_2$ -mimetyk długodziałający, steroid wziewny).

**Wyniki:** Obserwowano istotną różnicę ( $p < 0,05$ ) w liczbie komórek zapalnych w poszczególnych materiałach biologicznych. Granulocyty obojętnochłonne, eozynofile i limfocyty T przeważały w BW, podczas gdy makrofagi, limfocyty T oraz granulocyty obojętnochłonne występowały w zwiększonej liczbie w materiale z BAL. Zauważono znaczącą poprawę w zakresie poszczególnych składowych badania czynnościowego oddychania: FEV<sub>1</sub>, MEF<sub>50</sub>, R<sub>aw</sub>, TGV i RV oraz w liczbie komórek efektorowych po leczeniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Spośród wszystkich komórek efektorowych, największe odciążenie w modulowaniu przebiegu procesu zapalnego odgrywały eozynofile, limfocyty T oraz makrofagi.

#### Wnioski:

1. Wstępne wyniki wskazują, że przewlekłe leczenie przeciwzapalne w wyniku redukcji miejscowego procesu zapalnego przyczynia się do poprawy sprawności wentylacyjnej płuc.
2. Eozynofile, limfocyty T oraz makrofagi wywierają największy wpływ na modulowanie przebiegu procesu zapalnego.

### Badanie wyindukowanej płwociny — opracowanie wartości referencyjnych cytozy dla mieszkańców aglomeracji górnośląskiej

E. Sozańska

Katedra i Klinika Pneumonologii, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach

**Cel:** Celem pracy było opracowanie zakresu wartości prawidłowych dla komórek zapalnych występujących w płwocinie indukowanej u zdrowych mieszkańców Górnego Śląska; zbadanie wpływu wieku, płci i palenia papierosów; ocena powtarzalności w odstępie jednego roku.

**Materiały i metody:** Przebadano 116 zdrowych ochotników w wieku od 17 do 79 lat bez dolegliwości układu oddechowego. Płwocina była indukowana i podlegała obróbce metodą standardową.

**Wyniki:** Zakresy odsetkowe wartości prawidłowych badanych komórek w płwocinie były następujące (mediana [5–95 percentyla]: makrofagi [51,6% (20,7–81,2%)]); neutrofile (47,05% [16,1–77,6%]); eozynofile (0,3% [0–2,8%]); limfocyty (1,0% [0–4,1%]). Zakresy prawidłowe dla wartości absolutnych ( $\times 10^6/g$ ) były następujące: makrofagi (0,86 [0,2–3,7]); neutrofile (0,84 [0,1–6,9]); eozynofile (0,01 [0–0,1]); limfocyty (0,02 [0–0,1]); całkowita liczba komórek (2,0 [0,5–10,2]). Współczynniki ICC w badaniu powtarzalności długoterminowej dla odsetków makrofagów, neutrofilów i eozynofilów wynosiły kolejno: 0,81, 0,77 i 0,64.

#### Wnioski:

1. Odsetek eozynofilów w płwocinie indukowanej wyższy od 2,8, jest elementem diagnostycznym przemawiającym za astmą.
2. Szeroki zakres normy dla odsetków neutrofilów i makrofagów w płwocinie indukowanej czyni ich ozna-

czenie mało przydatnym w diagnostyce chorób zapalnych układu oddechowego.

3. Wiek badanych osób wpływa na skład komórek zapalnych w płwocinie indukowanej, szczególnie.
4. Palenie papierosów zwiększa u osób zdrowych całkowitą liczbę komórek oraz zmienia ich skład odsetkowy.
5. Badanie cytologiczne płwociny indukowanej u osób zdrowych cechuje dobra powtarzalność długoterminowa w odniesieniu do odsetków makrofagów, neutrofilów i eozynofilów.

### Badanie cytologiczne indukowanej płwociny u dzieci chorych na astmę oskrzelową

Z. Kycler<sup>1</sup>, A. Bręborowicz<sup>1</sup>, A. Pałubińska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej w Poznaniu, <sup>2</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej w Poznaniu

**Wstęp:** Konsekwencją zapalnej koncepcji astmy są próby poszukiwania metod diagnostycznych oceniających bezpośrednio charakter i nasilenie reakcji zapalnej. Jedną z najbardziej obiecujących metod jest badanie indukowanej płwociny, które pozwala na bezpośrednią jakościową i ilościową ocenę zapalenia przy jednocześnie ograniczonej inwazyjności, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do dzieci. Stąd podjęto próbę oceny przydatności badania indukowanej płwociny w ocenie stopnia kontroli objawów astmy u dzieci.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 93 dzieci (wiek 6–18 lat) chorych na astmę oskrzelową. W zależności od stopnia kontroli objawów astmy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem wyróżniono grupę z astmą kontrolowaną — Ak ( $n = 46$ ) i niekontrolowaną — Ank ( $n = 47$ ). Indukcję płwociny przeprowadzono poprzez inhalację wzrastających stężeń hipertonicznych roztworów NaCl (3, 4 i 5%) w odstępach 7-minutowych przy użyciu inhalatora ultradźwiękowego poprzedzoną inhalacją  $\beta_2$ -agonisty (salbutamol 200 mg). Przeprowadzono analizę całkowitej liczby komórek w 1 ml próbki (w tym również komórek martwych) i ocenę cytologiczną komórek nienabłonkowych (eozynofile, limfocyty, makrofagi, neutrofile) indukowanej płwociny (cytospin barwiony metodą May-Grünwald-Giemsy) w grupie z Ak i Ank.

**Wyniki:** Adekwatną próbkę płwociny uzyskano u 84,8% badanych (Ak:  $n = 36$ , Ank:  $n = 45$ ). Zarówno całkowita liczba komórek, jak i komórek martwych w próbce płwociny była większa w Ank niż Ak (odpowiednio:  $2008,9 \pm 690,8$  vs.  $1771,4 \pm 622,2$ ,  $p = 0,03$ ;  $86,0 \pm 78,2$  vs.  $83,5 \pm 97,8$ ,  $p = 0,02$ ). Istotnie większy odsetek eozynofilów odnotowano w Ank ( $9,3 \pm 5,2$  vs.  $6,7 \pm 3,9$ ,  $p = 0,01$ ), natomiast większy odsetek makrofagów wykazano w Ak ( $65,9 \pm 13,5$  vs.  $60,9 \pm 11,8$ ,  $p = 0,01$ ). Limfocytoza i neutrofilia płwociny nie różnicowały Ak i Ank ( $16,1 \pm 6,5$  vs.  $18,2 \pm 7,9$ ;  $11,4 \pm 5,8$  vs.  $11,7 \pm 5,0$ ,  $p > 0,05$ ).

**Wnioski:** Badanie cytologiczne indukowanej płwociny jest przydatną metodą w różnicowaniu dzieci chorych na astmę o różnym stopniu kontroli objawów choroby. Zwiększenie całkowitej liczby komórek i komórek martwych oraz eozynofilii płwociny jest czułym markerem niedostatecznej kontroli astmy, natomiast większy odsetek makrofagów przemawia za dobrą kontrolą choroby.

## SESJA: VARIA CLINICA

### Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu mukowiscydozy

H. Dmeńska<sup>1</sup>, B. Oralewska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Fizjologii Oddychania, <sup>2</sup>Klinika Gastrologii, Hepatologii i Immunologii Klinicznej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Mukowiscydoza (CF) jest chorobą letalną dotykającą dzieci, młodzież i osoby dorosłe. Głównym defektem jest zaburzenie przewodzenia w kanałach chlorkowych, kodowanych w genie CFTR. W ostatnich 20–30 latach wielospecjalistyczna współpraca w ośrodkach dla chorych na CF, wpłynęła istotnie na wydłużenie czasu przeżycia, poprawę rokowania oraz zmianę obrazu klinicznego. Istniejący w Polsce od 1999 roku skrining noworodkowy, pozwala na wczesne rozpoznanie i właściwe postępowanie, chroniące przed rozwojem niepożądanych następstw opóźnionego leczenia. Obserwowane od urodzenia uszkodzenie dróg oddechowych i mięszu płucnego jest wynikiem współistnienia zapalenia, zakażenia i obturacji. Kontrola procesu zapalnego, intensywne leczenie zakażeń, reżim postępowania w przypadku przewlekłej kolonizacji bakteryjnej dróg oddechowych, szczególnie *Pseudomonas aeruginosa*, zmniejszyły i spowolniły progresję nieodwracalnych zmian w płucach. Zapewnienie i utrzymanie właściwego odżywienia jest nieodzownym warunkiem prowadzenia chorych z CF. Poza suplementacją doustną, w uzasadnionych przypadkach stosowana jest przezskórna endoskopowa gastrostomia. W miarę trwania choroby nasila się wielonarzędowa manifestacja CF. Od kilku lat działają ośrodki pulmonologiczne dla dorosłych. Nadal nierozwiązanym problemem pozostaje opieka nad dorosłymi w zakresie innych specjalności (gastrologia, hepatologia, diabetologia, ginekologia, transplantologia). Sukcesem zakończyły się u 5 chorych z CF pierwsze próby przeszczepów wątroby, wykonane w ośrodku warszawskim oraz u 2 chorych przeszczepy płuc wykonane w Wiedniu. Terapia genowa jest nadal sprawą przyszłości.

### Analiza występowania rzadkich mutacji genu CFTR indentyfikowanych metodą resekwencjonowania

O. Kowalcuk<sup>1</sup>, A. Minarowska<sup>2</sup>, Ł. Minarowski<sup>1</sup>, M. Kaczmarek<sup>2</sup>, L. Chyczewski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Klinicznej Biologii Molekularnej, Akademia Medyczna w Białymstoku, <sup>2</sup>III Klinika Chorób Dzieci, Akademia Medyczna w Białymstoku

**Wstęp:** Mukowiscydoza (CF, *cystic fibrosis*) jest najczęściej występującą chorobą rasy białej, dziedziczną w sposób autosomalny, recesywny. U podstaw schorzenia leży mutacja w obrębie genu CFTR zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 7 w rejonie 31–32. Obecnie znanych jest 1447 mutacji w obrębie tego genu. Standardowe badanie molekularne wykonywane w celu potwierdzenia występowania CF obejmuje jedynie 45 najczęściej występujących mutacji.

**Cel:** Identyfikację mutacji w obrębie genu CFTR wśród pacjentów, u których standardowe badanie molekularne nie potwierdziło występowania schorzenia.

**Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono wśród 24 chorych (11 K, 13 M) z rozpoznąną mukowiscydozą,

u których standardowe badanie molekularne nie wykazało obecności mutacji CFTR w obu allelach genu lub wykazano mutację tylko w jednym allelu. Wykonano amplifikację 27 eksonów genu CFTR metodą PCR na aparacie GenAmp PCR System 2400 przy użyciu primerów wchodzących w skład zestawu do resekwencjonowania VariantSeqR Resequencing Set (Applied Biosystems) u wszystkich chorych. Mutacja delF508 występowała jedynie w 46% badanych alleli.

**Wyniki:** W badanym materiale wykazano obecność mutacji o niskiej częstości występowania w populacji polskiej m.in. 2184insA, R352Q, K1177X. Ponadto stwierdzono obecność dwóch nowych mutacji punktowych typu misens: C225V oraz V181G. Ponadto wykazano wysoką częstość występowania trzech SNP: 1540G/A (exon 10), 2694T/G (exon 4b) i 4521G/A (exon 24), odpowiednio w: 53%, 46% i 13% badanych alleli.

**Wnioski:** Uzyskane wyniki wskazują na konieczność kontynuowania badań nad poszukiwaniem rzadkich mutacji u pacjentów z CF na terenie Polski północno-wschodniej.

### Ocena autooprzeciwciał u dzieci i osób dorosłych chorych na mukowiscydozę

M.M. Filewska<sup>1</sup>, W. Skorupa<sup>1</sup>, J. Kuś<sup>1</sup>, A. Pogorzelski<sup>2</sup>, Z. Doniec<sup>2</sup>, B. Broniarek-Samson<sup>1</sup>, U. Demkow<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, <sup>2</sup>Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział w Rabce, <sup>3</sup>Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

U osób chorych na mukowiscydozę mogą występować zjawiska autoimmunologiczne. W przebiegu choroby mogą być wytwarzane autooprzeciwciała.

**Cel:** Celem pracy była ocena występowania autooprzeciwciał ANA (przeciwciała przeciwjądrowe) i ANCA (przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów) u dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę.

**Materiał i metody:** Przebadano 25 dzieci i 31 osób dorosłych chorych na mukowiscydozę. Grupę kontrolną stanowiło 21 zdrowych dzieci i 36 osób dorosłych. Badania przeprowadzono metodą immunofluorescencji pośredniej (IF) na komórkach HEp-2010 dla przeciwciał ANA i przeciwciał cytoplazmatycznych oraz przy użyciu preparatów granulocytów obojętnochłonnych utrwalaanych etanolem i formaliną, do oznaczania przeciwciał ANCA. Weryfikację wyników przeprowadzono za pomocą testów immunoenzymatycznych typu profil (ANA), testów monospecyficznych dla mieloperoksydazy i proteiny 3 (ANCA) oraz testów immunoblot do określania typów przeciwciał ANA.

**Wyniki:** Obecność przeciwciał ANCA wykryto w 5 spośród 31 surowic osób dorosłych (16%), w tym u 2 pacjentów (40%) przeciwciała zarówno typu cANCA, jak i pANCA, a w grupie dzieci, wyłącznie metodą IF, w 10 spośród 25 przypadków (40%). Zarówno u dorosłych, jak i dzieci częściej wykrywano przeciwciała typu pANCA niż cANCA. Przeciwciała ANA stwierdzono (przy użyciu co najmniej dwóch różnych metod) u 2 spośród 25 dzieci (8%) i 12 spośród 31 osób dorosłych (42%) chorych na mukowiscydozę. Obserwowano przy tym różnorodne typy świecenia, najczęściej cytoplazmatyczny oraz homogenny, ziarnisty i jąderkowy. Najczęściej wykrywano przeciwciała reagujące z antygenami Scl-70 oraz PM-Scl. U 8 spośród 25 dzieci (32%) stwierdzono także obecność przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim (ASMA),

czego nie zaobserwowano w grupie osób dorosłych. W grupach kontrolnych nie stwierdzono obecności przeciwciał ANA, ASMA i ANCA.

**Wnioski.** Stwierdzona w niniejszej pracy obecność zarówno przeciwciał ANA, jak i ANCA u osób z mukowiscydozą, potwierdza hipotezę o występowaniu zjawisk autoimmunologicznych u chorych na mukowiscydozę i potencjalnej roli autoprzeciwciał, którą mogą one odgrywać w inicjowaniu i nasilaniu patologicznej reakcji zapalnej, towarzyszącej tej chorobie. Ponadto, w surowicach dzieci chorych na mukowiscydozę przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (ASMA), czego nie zaobserwowano u osób dorosłych. Może to być dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko powikłań u dzieci z mukowiscydozą.

### Przypadek zespołu hiperimmunoglobulinemii E (zespół Hioba)

U. Nowicka, E. Wiatr, W. Kupis, B. Burakowska

III Klinika Chorób Płuc, Klinika Torakochirurgii i Zakład Radiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Zespół hiper IgE (zespół Hioba) jest bardzo rzadką chorobą wieloukładową, należącą do grupy pierwotnych niedoborów odporności, charakteryzującą się nawracającymi infekcjami dróg oddechowych, zimnymi ropniakami skóry i znacznie podwyższonym stężeniem immunoglobuliny E w surowicy (> 2000 IU/ml). Dotychczas opisano około 250 przypadków tej choroby na świecie. Przedstawiamy przypadek 21-letniego chorego, przyjętego do kliniki w październiku 2006 roku z powodu podejrzenia ropnia płuca prawego. W badaniach radiologicznych klatki piersiowej stwierdzano dużą grubościenną torbiel wypełnioną ropną treścią, która okazała się być pneumatocele — zmianą charakterystyczną dla zespołu hiper IgE — które uległo zakażeniu. Zastosowanie celowanej antybiotykoterapii i leków rozrzedzających wydzielinę oskrzelową, w połączeniu z rehabilitacją oddechową okazało się niewystarczające. Konieczna była interwencja chirurgiczna z podjęciem próby usunięcia zakażonego pneumatocele.

### Zaburzenia czynnościowe układu oddechowego u chorych z chorobami neurologicznymi

T.M. Zielonka<sup>1</sup>, A. Kostera-Pruszczyk<sup>2</sup>, B. Ryniewicz<sup>2</sup>, P. Korczyński<sup>3</sup>, B. Szyluk<sup>2</sup>, A. Kamińska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Warszawie, <sup>2</sup>Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie, <sup>3</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumologii i Alergologii Akademii Medycznej

W chorobach nerwowo-mięśniowych mogą wystąpić zaburzenia czynnościowe układu oddechowego. Celem pracy była ocena czynnościowa układu oddechowego u chorych na choroby neurologiczne. Zbadano 143 chorych (75 kobiet i 68 mężczyzn) w wieku 7–82 lat, których podzielono na pięć grup: I — chorzy z dystrofiami mięśni (n = 19), II — z miopatiami (n = 24), III — z miastenią (n = 24), IV — ze stwardnieniem bocznym zanikowym (n = 18) i V — ze stwardnieniem rozsianym (n = 9). Tylko 13 badanych paliło papierosy. Chorzy mieli wykonaną spirometrię i pletyzmografię z oceną oporu oskrzelowego, RV i TLC. Zmniejszenie VC sugerujące restrykcję obserwowano u 72% chorych z dystrofiami mięśni, 63% z miopatiami, 32% z miastenią, 33 ze

stwardnieniem bocznym zanikowym i 44% ze stwardnieniem rozsianym. Restrykcyjne zaburzenie wentylacji potwierdzono w badaniu pletyzmograficznym u 66% chorych z dystrofiami mięśni, u 42% z miopatiami, 10% — z miastenią i u 33 — z stwardnieniem bocznym zanikowym. Średnie wartości VC i TLC u chorych z dystrofiami mięśni i miopatiami były znamienne niższe od wartości w pozostałych grupach. W wielu przypadkach stwierdzono pozorną restrykcję spowodowaną zwiększeniem objętości zalegającej. Zwiększenie RV obserwowano u 38% u chorych z dystrofiami mięśni, u 53% z miopatiami i 58% na miastenię. Obturacyjny typ zaburzeń wentylacji mierzony FEV<sub>1</sub>% FVC stwierdzono jedynie u 2 palaczy chorych na POChP w grupie ze stwardnieniem bocznym zanikowym, u 3 niepalących chorych na miastenię i u 1 chorego na stwardnienie rozsiane palącego papierosy. Jednak u znacznie większej liczby chorych wykazano obturację mierzoną zwiększonym oporem oskrzelowym (u 44% chorych z dystrofiami mięśni, 58% — z miopatiami, 36% — na miastenię i u 44% chorych na stwardnienie rozsiane). Różnica pomiędzy zwiększonym średnim oporem oskrzelowym u chorych na miopatie a prawidłowym u chorych na stwardnienie boczne zanikowe była wysoce znamienna. U większości chorych, w badanych grupach stwierdzono zmniejszenie PEF (u 59% chorych na dystrofię mięśni, 67% — na miopatie, 55% — na miastenię, 50% — na stwardnienie boczne zanikowe i u 50% — stwardnienie rozsiane). Restrykcyjny typ zaburzeń stwierdzono przede wszystkim u chorych na dystrofię mięśni i miopatie. U wielu chorych na miastenię i miopatie zmniejszenie VC wynika z czynnościowej restrykcji, której nie towarzyszy zmniejszenie TLC. Najczęściej obserwowanymi zaburzeniami czynnościowymi układu oddechowego u chorych na choroby nerwowo-mięśniowe jest zmniejszenie PEF oraz zwiększenie oporu oskrzelowego i RV. Spirometria nie jest optymalną metodą do oceny zmian czynnościowych u chorych na choroby neurologiczne i warto także oceniać TLC, RV i opór oskrzelowy.

### Późne następstwa oparzenia układu oddechowego w wyniku wybuchu metanu

A. Krzywiecki

Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Przebyte oparzenia układu oddechowego może mieć niekorzystny wpływ na czynność całego układu oddechowego. Konsekwencje oparzenia drzewa oskrzelowego pogłębia zatrucie tlenkiem węgla oraz efekt fali uderzeniowej. Celem niniejszej prezentacji będzie próba odpowiedzi na pytanie: czy i w jaki sposób przebyte oparzenia układu oddechowego w wyniku wybuchu metanu ma odległy wpływ na czynność układu oddechowego?

Badano dwie grupy górników:

Grupę I stanowiło 41 górników, którzy przeżyli wybuch metanu i mieli fiberoskopowo potwierdzone oparzenie układu oddechowego. Grupę II — 25 górników czynnych zawodowo o podobnym wieku i czasie pracy pod ziemią. Badania wykonano w 6 miesięcy i 6 lat po zdarzeniu wybuchu u 33 osób poparzonych (grupa I) i 16 (grupa II) grupy kontrolnej.

Czynność układu oddechowego obejmującą badanie spirometryczne z oznaczeniem parametrów krzywej natężonego wydechu, pojemność dyfuzyjną DL<sub>co</sub> oraz pletyzmograficznie określoną całkowitą pojemność płuc TLC.

Średnie wartości czynności układu oddechowego w grupie badanych, jak i w grupie kontrolnej mieściły się w granicach norm dla płci, wieku i wzrostu zarówno w sześć miesięcy, jak i w 6 lat po pierwszym badaniu. Znamienne spadki średnich wartości pojemności dyfuzyjnej DLco w 6-letniej obserwacji (98,4% vs. 85,4% nal.) obserwowano w grupie osób oparzonych, natomiast znamienne spadki średnich wartości FEV<sub>1</sub> stwierdzono u badanych grupy kontrolnej (96,4% vs. 83,4% nal.). Spadek pojemności dyfuzyjnej można wiązać z termicznym uszkodzeniem drzewa oskrzelowego, natomiast obniżanie się parametrów wentylacyjnych w grupie kontrolnej wiąże się zarówno z uciążliwościami pracy zawodowej, jak i nałogiem palenia papierosów.

### Ocena stanu układu oddechowego u pracowników narażonych na mgły kwasu siarkowego — doniesienie wstępne

R. Ziolkowska, E. Dębowska-Jarzębska, A. Bronder, M. Góra

Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego w Sosnowcu

**Cel pracy:** Celem pracy była ocena drażniącego wpływu mgieł kwasu siarkowego na układ oddechowy w populacji pracowników zakładów chemicznych.

**Materiał i metody:** Obserwacji poddano 75 pracowników, zatrudnionych na wydziałach, na których występowało zawodowe narażenie na mgły kwasu siarkowego: wydziale chloru, wydziale koagulacji kauczuku oraz wydziale monomerów i emulgatorów. Ocena stanu układu oddechowego obejmowała badanie kwestionariuszowe, rutynowe badanie internistyczne, badania spirometryczne oraz radiologiczne płuc. Ponadto przeprowadzono ocenę górnych dróg oddechowych z pogłębionym o ocenę krtani badaniem laryngologicznym.

**Wyniki:** Średni wiek badanych wynosił 40,9 lat ( $\pm 10,4$  lat), natomiast średni staż pracy w zakładzie 12,9 lat ( $\pm 9,1$  lat). Analizując objawy ze strony układu oddechowego stwierdzono, że spośród badanych 9 (12,0%) podawało skargi na kaszel przewlekły, natomiast kaszel z odkrztuszaniem 3 (4,0%) badanych, świszczący oddech w wywiadzie kiedykolwiek występował u 23 (30,7%). Skargi na objawy podrażnienia spojówek podawało 33 (44,0%) badanych. W badanej grupie nie obserwowano większych odchyśleń od stanu prawidłowego w badaniu fizykalnym oraz badaniach radiologicznych płuc. Wyniki badań spirometrycznych wykazały tylko u 3 pracowników cechy zespołu obturacyjnego i u 3 restrykcję. Odnotowano jednak wysoką częstość objawów ze strony górnych dróg oddechowych, takich jak: chrypka — u 36 (48,6%) badanych, uczucie suchości w nosie — 21 (28,4%) oraz uczucie suchości i drapania w gardle u 19 (25,3%) pracowników. Badani podawali ponadto skargi na częste objawy nieżyty nosa — 17 (23,0%) oraz suchy kaszel u 13 (18,6%). W badaniu laryngologicznym u 45 (60,0%) stwierdzano upośledzenie drożności nosa, a także zmiany nieżytowe błony śluzowej nosa o charakterze prostym, przerostowym i zanikowym, oraz u odpowiednio 41 (54,7%) i 28 (37,8%) opisane powyżej zmiany w obrębie błony śluzowej gardła i krtani.

**Wnioski:** Działanie drażniące mgieł kwasu siarkowego w badanej populacji pracowniczej w znacznym stopniu

dotyczy górnych dróg oddechowych, jakkolwiek stwierdzone w ich obrębie zmiany nie są swoiste wyłącznie dla analizowanego czynnika środowiska pracy. Ocena działania rakotwórczego mgieł kwasu siarkowego w badanej populacji nie jest możliwa na podstawie jednorazowej obserwacji i zostanie przeprowadzona w warunkach badania prospektywnego.

## SESJA: RAK PŁUCA

### Czy czynność płuc może wpływać na czas przeżycia u operowanych chorych z rozpoznaniem raka płuca?

M. Franczuk, M. Chabowski, S. Wesółowski, P. Boros, T. Orłowski

Zakład Fizjopatologii Oddychania, Klinika Torakochirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Leczenie operacyjne chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka (NDRP) płuca jest postępowaniem terapeutycznym z wyboru, zastrzeżonym jednakże dla pacjentów we wczesnych stadiach zaawansowania choroby. Szacuje się, że przeżycie 5-letnie osiąga około 40% tych chorych. W piśmiennictwie i wynikach prac epidemiologicznych podkreśla się, że czas przeżycia zależy od typu histologicznego raka płuca i stopnia zaawansowania choroby, w tym głównie zajęcia węzłów chłonnych. Celem niniejszej pracy była analiza czasu przeżycia u chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca w odniesieniu do wyjściowego stanu czynności płuc.

Analizą objęto 123 chorych (średni wiek  $62,6 \pm 9,5$  lat, 81 mężczyzn) operowanych w Klinice Torakochirurgii IGiChP z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem NDRP. Dla celów badania uwzględniono tylko przypadki, dla których dysponowaliśmy wynikiem prawidłowo wykonanego badania spirometrycznego oraz informacją o statusie pacjenta pochodzącą z wydziału spraw obywatelskich. W całej grupie 85 pacjentów było aktualnymi lub byłymi palaczami papierosów. U 68 (55,3%) chorych stwierdzono ograniczenie rezerw wentylacyjnych o typie obturacji, pozwalające na rozpoznanie współistniejącej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Ocenialiśmy czynność płuc oraz czas przeżycia w następujących grupach chorych: **I** — pN0, bez obturacji; **II** — pN0 i obturacja; **III** — pN1 i pN2, bez obturacji; **IV** — pN1, pN2 i obturacja (tab. 1).

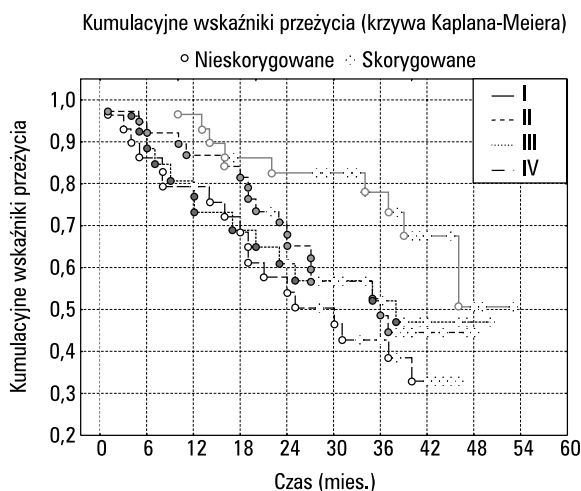
Analiza 3-letniego przeżycia wykazała, że w grupie I osiągnęło ten czas 78,8% chorych, w grupach II i III odpowiednio: 53,1% i 52,5% chorych, oraz 42,5% chorych z grupy IV.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że upośledzona czynność płuc, która jest wyrazem współistniejącej przewlekłej choroby płuc może wpływać na długość przeżycia u operowanych chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuc w stopniu porównywalnym z zajęciem węzłów chłonnych w przebiegu tej choroby.



Tabela 1.

N = 123	I n = 29	II n = 38	III n = 26	IV n = 30
Przeżycie (mies.)	34,6 ± 11,7	28,6 ± 12,2	27,5 ± 14,9	26,3 ± 15,1
Wiek	60,4 ± 8,8	65,4 ± 9,2	60,8 ± 8,6	64,8 ± 8,2
FEV <sub>1</sub>	2,4 ± 0,5	1,9 ± 0,4	2,3 ± 0,8	2,0 ± 0,5
FEV <sub>1</sub> % nal.	88,7 ± 13,5	70,1 ± 17,8	86,6 ± 21,4	71,4 ± 15,6
FVC	3,2 ± 0,8	3,2 ± 0,6	3,1 ± 1,0	3,3 ± 0,7
FVC % nal.	93,9 ± 19,5	93,3 ± 19,3	94,0 ± 22,2	91,8 ± 17,9
FEV <sub>1</sub> % VCin	77,0 ± 11,7	58,7 ± 7,9	74,9 ± 9,4	60 ± 6,5



### Funkcjonalna regulacja białka p53 w przebiegu leczenia płaskonabłonkowego raka płuca

A. Hołownia<sup>1</sup>, R.M. Mróz<sup>2</sup>, E. Chyczewska<sup>2</sup>, L. Chyczewski<sup>3</sup> i J.J. Braszko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej, <sup>2</sup>Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Akademii Medycznej w Białymstoku, <sup>3</sup>Zakład Klinicznej Biologii Molekularnej, Akademii Medycznej w Białymstoku

Funkcjonalna regulacja białka p53 odpowiedzialnego za regulację cyklu komórkowego i apoptozy oceniana była na podstawie ekspresji i stopnia fosforylacji białka p53 Ser 20 w wycinkach z oskrzeli pobranych przy użyciu bronchofiberoskopu od 23 chorych na płaskonabłonkowego raka płuca przed i po skojarzonym leczeniu radio/chemioterapią PN. Ponadto oceniano poziom Poli (ADP-rybozy) jako markera uszkodzenia komórkowego DNA, a także ekspresję natywnego i zmutowanego białka p53. Stwierdzono wzrost mediany ekspresji białka p53 (61% wzrostu). Stopień fosforylacji białka p53 Ser20 również był podwyższony o 57% u chorych po leczeniu. Zmiany te korelowały z podwyższonym poziomem (o 69%;  $p < 0,01$ ) Poli (ADP-rybozy).

Wyniki nasze wskazują na fakt, że obok zmian ilościowych białka p53, potranslacyjne modyfikacje stanu fosforylacji/defosforylacji p53, szczególnie Ser20 mogą odgrywać rolę w jego stabilizacji, a co za tym idzie w aktywności antyproliferacyjnej leków indukujących uszkodzenie DNA i apoptozę.

### Uszkodzenie DNA spowodowane nanocząsteczkami wywołuje sygnalizację podobną do stwierdzanej w przebiegu popromiennej kancerogenezy

R.M. Mróz<sup>1,2</sup>, R.P.F. Schins<sup>3</sup>, H. Li<sup>3</sup>, A. Jimenez<sup>1</sup>, E.M. Drost<sup>1</sup>, W. MacNee<sup>1</sup>, K. Donaldson<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ELEGI/Colt, Centre for Inflammation Research, University of Edinburgh Medical School, Edinburgh, Scotland, UK, <sup>2</sup>Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Akademii Medycznej w Białymstoku, Polska, <sup>3</sup>Institut für Umweltmedizinische Forschung (IUF) Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Niemcy

Ścisły epidemiologiczny związek pomiędzy wzrostem zanieczyszczenia środowiska pyłami (PM<sub>10</sub>) a wzrostem zapadalności na raka płuca wynika ze zdolności PM<sub>10</sub> i ich składowych — nanocząsteczek (NP, *nanoparticles*) do uszkodzenia DNA na drodze stresu oksydacyjnego. Brak jednak danych dotyczących molekularnej odpowiedzi na powyższy efekt genotoksyczny. W celu oceny czy oksydacyjne uszkodzenie DNA zależne od PM<sub>10</sub> i NP indukuje sygnalizację karcynogenną, komórki linii A549 ekspozowano Tert-butyl-nadtlenkiem wodoru (Tbh), Pyłem Miejskim (UD, *urban dust*), Sadzą (CB, *carbon black*), Nanocząsteczkową sadzą (NPCB), Benzo(a)pirenem (BaP) i NPCB pokrytym BaP, przez 24 godziny. Uszkodzenie pojedynczej (SSB) i podwójnej (DSB) nici DNA oceniano testem kometowym. Cykl komórkowy oceniano w cytometrze przepływowym. Ekstrakty jądrowe i histonowe analizowano Western blotem pod kątem ekspresji P~Ser15-p53, P~H2A.X, P~BRCA1 i 53BP1.

**Wyniki:** UD powodował zarówno SSB, jak i DSB, podczas gdy pozostałe NP powodowały jedynie SSB. NP istotnie zaburzały cykl komórkowy A549. Tbh wzmagał ekspresję P~H2A.X po 1 i 6 godzinach (2,1 i 2,2 raza). NP wzmagaly ekspresję 53BP1 po 1 godzinie (2,4–8,7 raza) i P~BRCA1 po 1–6 godzinach. N-acetylcysteina blokowała NP-zależną fosforylację P~Ser15-p53.

**Wniosek:** NP i stres oksydacyjny indukują uszkodzenie DNA, aktywując p53 i sygnalizację białek związanych z naprawą DNA — ścieżki identyczne dla sygnalizacji popromiennej kancerogenezy.

### Expression profile of 29 genes by real-time quantitative PCR (RT-QPCR) in early-stage (I-II) squamous cell carcinoma of the lung (SCCL)

M. Skrzypski<sup>1</sup>, E. Jassem<sup>1</sup>, P. Mendez<sup>2</sup>, A. Szymanowska<sup>1</sup>, W. Rzyman<sup>1</sup>, G. Gulida<sup>1</sup>, J. Jassem<sup>1</sup>, M. Taron<sup>2</sup>, R. Rosell<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Medical University of Gdańsk, Poland, <sup>2</sup>The Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain

**Background:** Early stage SqCLC tends to relapse after surgery with distant metastasis being the main cause of treatment failure. Adjuvant chemotherapy improves survival at modest rate. Defining the patients with high risk for relapse by molecular markers might improve treatment success rate. We have examined the expression pattern of 29 genes shown in previous studies to have prognostic value in early-stage SCCL. Among others, a hypothesis that tumors secreting M-CSF possibly

Table 1.

	Hazard ratio	95% CI	P
Tumor size			
≤ 4 cms	1 (ref.)		
> 4 cms	2.7	1.1–6.6	0.02
CSF1			
≤ 0.90	1 (ref.)		
> 0.90	3.5	1.5–8.5	0.005
EGFR			
≤ 0.76	1 (ref.)		
> 0.76	2.7	1.2–6.4	0.02
CA IX			
≤ 0.56	1 (ref.)		
> 0.56	0.2	0.07–0.43	< 0.0001

through involvement of tumor associated macrophages (TAMs) take particularly aggressive course was tested. The proposed mechanism assumes overexpression of EGFR as a part of a metastasis enhancement mechanism. In addition, angiogenesis, epithelial-mesenchymal-transition and other pathways were evaluated.

**Methods:** From 2000 to 2004, freshly frozen primary tumor specimens were obtained at the time of surgery from 66 Polish SCCL p. Sections were taken from blocks of tumor tissue for RNA extraction, and gene expression of the 29 genes was assessed by RT-QPCR (AB7900HT) using low density arrays (LDAs, Applied Biosystems). Expression values were dichotomized using the median value as the cut-off.

**Results:** The univariate analysis showed 10 genes with prognostic value: PH4 (P = 0.01); colony or macrophage-stimulating factor 1 (CSF1) (P = 0.002); EGFR (P = 0.05); KIAA0974 (P = 0.02); ANLN (P = 0.02); carbonic anhydrase IX (CA IX) (P = 0.007); VEGFC (P = 0.03); neurotrophic tyrosine receptor kinase 1 (P = 0.04); fibronectin (P = 0.002); insulin receptor (P = 0.03). In the multivariate analysis of survival, only CSF1, EGFR, CA IX and tumor size emerged as significant variables (Table).

**Conclusions:** Overexpression of M-CSF and EGFR and downregulation of CA IX portends poor prognosis for squamous cell lung cancer and define a group of patients who might benefit from adjuvant chemotherapy. Dysregulation of aforementioned genes is related to high risk for developing distant metastasis.

## SESJA: GRUŻLICA

### Wpływ białek szoku termicznego *Mycobacterium tuberculosis* na subpopulację limfocytów T oraz cytokiny Th1/Th2 w supernatancie z hodowli komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) chorych na sarkoidozę i gruźlicę płuc

A. Dubaniewicz<sup>1</sup>, M. Dubaniewicz-Wybięrska<sup>2</sup>, P. Trzonkowski<sup>3</sup>, A. Sternau<sup>4</sup>, A. Dubaniewicz<sup>5</sup>, A. Dubaniewicz<sup>6</sup>, A. Myśliwski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Fizjopatologii AMG, <sup>2</sup>Zakład Radiologii AMG, Katedra i <sup>3</sup>Zakład Histologii i Immunologii AMG, Katedra i <sup>4</sup>Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AMG, <sup>5</sup>Szpital Specjalistyczny im. Ceynowy, Wejherowo, <sup>6</sup>Zakład Anatomii Klinicznej AMG

Podobieństwo kliniczne i histopatologiczne sarkoidozy (SA) do gruźlicy (TB) może sugerować udział antygenów *Mycobacterium tuberculosis*, np. białek szoku termicznego (Mtb-hsp) w etiopatogenezie SA. Celem oceny wpływu Mtb-hsp na odpowiedź immunologiczną w SA, porównano subpopulacje limfocytów T CD4<sup>+</sup> (αβ<sup>+</sup> i γδ<sup>+</sup>TCR), CD8<sup>+</sup>(αβ<sup>+</sup> i γδ<sup>+</sup>TCR), CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> oraz poziom cytokin Th1/Th2 w supernatancie z hodowli PBMC przed i po stymulacji Mtb-hsp, u 22 chorych na SA, 20 chorych na TB i 22 zdrowych krwiodawców przy użyciu cytometrii przepływowej. Nasze badania ujawniły przed stymulacją, istotnie podwyższony odsetek limfocytów CD8<sup>+</sup>αβ<sup>+</sup>T oraz podwyższone stężenie cytokiny IL-6 i obniżony poziom IL-4 w SA, podczas gdy w TB wykryto jedynie znamienne zmniejszone wytwarzanie cytokin INF-γ, IL-2, IL-4, IL-10 w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Po stymulacji Mtb-hsp, stwierdzono znamienne wzrost poziomu TNF-α, IL-6, IL-10 oraz obniżone stężenie INF-γ, IL-2, IL-4 w SA, podczas gdy w TB wykazano podwyższony poziom TNF-α i IL-6 w zestawieniu z kontrolą. Po Mtb-hsp stymulacji komórki CD8<sup>+</sup>γδ<sup>+</sup>IL-4<sup>+</sup>T występowały istotnie rzadziej w SA niż w grupie kontrolnej. Analiza porównawcza przeprowadzona po stymulacji Mtb-hsp wśród chorych na SA i na TB, wykazała znamienne wzrost limfocytów CD4<sup>+</sup>γδ<sup>+</sup>TCR w TB niż w pozostałych grupach badanych. Przed stymulacją stwierdzono istotnie podwyższony poziom IL-6, IL-10 i obniżone stężenie IL-4 w SA vs. TB, podczas gdy stymulacja Mtb-hsp spowodowała znaczące wytwarzanie IL-10 i zmniejszone IL-4 w SA. Podsumowując, stymulacja Mtb-hsp hodowli PBMC wywołała podwyższony poziom prozapalnych cytokin TNF-α i IL-6 w surowicy zarówno chorych na SA, jak i na TB, w porównaniu z grupą zdrowych ochotników; w przeciwieństwie do TB, pacjentów z SA, charakteryzował obniżony poziom IL-4 i podwyższony poziom cytokiny IL-10, co może sugerować obecność subpopulacji limfocytów regulatorowych Tr1. Praca została wykonana w ramach grantu KBN no. 3PO5B 15522.

## Analiza porównawcza częstości występowania alleli HLA klasy II w populacji chorych na sarkoidozę i gruźlicę płuc

A. Dubaniewicz<sup>1</sup>, M. Dubaniewicz-Wybiarska<sup>2</sup>,  
G. Moszkowska<sup>3</sup>, A. Sternau<sup>4</sup>, A. Dubaniewicz<sup>5</sup>,  
A. Dubaniewicz<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Fizjopatologii AMG, <sup>2</sup>Zakład Radiologii AMG, <sup>3</sup>Zakład Immunopatologii AMG, <sup>4</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AMG, <sup>5</sup>Szpital Specjalistyczny im Ceynowy w Wejherowie, <sup>6</sup>Zakład Anatomii Klinicznej AMG

Podobieństwo kliniczne oraz histopatologiczne sarkoidozy (SA) do gruźlicy (TB) sugeruje udział antygenów *Mycobacterium tuberculosis* w etiopatogenezie SA. Jest prawdopodobne, że osobnicy predysponowani genetycznie rozwijają różną odpowiedź immunologiczną na te same antygeny, ziarninę sarkoidalną albo gruźlicą. W celu analizy dystrybucji alleli HLA klasy II porównano częstość występowania alleli DRB1, DQA1 i DQB1 u 45 chorych na SA, 62 chorych na TB i 143 zdrowych krwiodawców, stosując metodą PCR-SSP. Nasze wyniki badań ujawniły, że DRB1\*03/\*11, DQB1\*02, DQA1\*0501 w fazie I choroby z obecnością z. Löfgrena (Ls) i DRB1\*15, DQA1\*0102/\*0103 w fazie II SA były znacznie częstsze, podczas gdy allele DQA1\*0102 (Ls) i DRB1\*16/\*04/\*08, DQB1\*03/\*04/\*05/\*06, DQA1\*0301 (Ls, faza II) występowały rzadziej niż w grupie kontrolnej. Natomiast zastosowanie poprawki Bonferroni ujawniło, że tylko częstość alleli DRB1\*04, DQB1\*02/\*03/\*05/\*06, DQA1\*0102/\*0301/\*0501 była znamienne różna. W TB, allele DRB1\*16/\*14, DQB1\*05, DQA1\*0303 były obecne częściej, a DRB1\*11, DQB1\*02, DQA1\*0201/\*0505 występowały rzadziej w porównaniu z grupą kontrolną; lecz tylko częstość alleli DRB1\*16, DQB1\*02/\*05 i DQA1\*0303/\*0505 była istotnie różna po korekcie Bonferroniego. Zarówno w fazie I i II SA, ujawniono częstszą obecność DRB1\*11 i mniejszą alleli DRB1\*16/\*04/\*14, DQB1\*03/\*05, DQA1\*0301/\*0302/\*0303 niż wśród chorych na TB. DQB1\*02, DQA1\*0201/\*0501 (Ls) i DRB1\*15/\*13 (faza II) stwierdzono częściej w SA niż w TB, lecz po korekcie statystycznej tylko częstość DRB1\*15, DQB1\*02, DQA1\*0501 była znamienne różna. Podsumowując, powyższe wyniki ujawniają różną ekspresję alleli, specyficzną dla dwóch populacji chorych. U większości badanych chorych na SA częstość alleli HLA klasy II jest odmienna w porównaniu z dystrybucją tych samych alleli wśród chorych na TB.

Praca została wykonana w ramach grantu KBN no. 3PO5B 15522 and W-715.

## Ocena odpowiedzi humoralnej przeciwko antygenom prątka w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych u chorych na gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie i metodami genetycznymi

I. Kozłowska, W. Rudnicka, E. Augustynowicz-Kopec,  
D. Krawiecka, M. Filewska, A. Roży,  
B. Broniarek-Samson, U. Demkow

Praca wykonana w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Diagnostyka gruźlicy opiera się na badaniu radiologicznym, mikrobiologicznym lub genetycznym, jednakże wszystkie stosowane metody mają istotne ograniczenia,

dlatego wciąż poszukuje się nowych metod szybkiej diagnostyki gruźlicy. W tym celu próbuje się wykorzystywać odpowiedź immunologiczną organizmu na antygeny prątka.

W pracy oceniono odpowiedź humoralną na antygeny prątka u chorych na gruźlicę potwierdzoną badaniem genetycznym i mikrobiologicznym

Odpowiedź immunologiczną na antygeny prątka oceniono przy pomocy testu immunoenzymatycznego ELISA, porównując poziomy przeciwciał różnych klas w materiale pochodzącym z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego BALF.

Grupę badaną stanowili chorzy na gruźlicę zdiagnozowaną przy użyciu metody BACTEC i/lub PCR, a grupę kontrolną chorzy na inne choroby układu oddechowego. Wykorzystano antygeny swoiste gatunkowo 38kDa, 16kDa i LAM połączone celem zwiększenia czułości testu. Stwierdzono statystycznie znamienne różnicę ( $p < 0,05$ ) w poziomie przeciwciał klasy IgM anty38kDa+LAM pomiędzy grupą chorych na gruźlicę —  $1,85 \pm 1,70$  i grupą chorych na inne choroby płuc —  $0,56 \pm 0,06$ .

Przeprowadzono także analizę czułości i swoistości użytych testów. Czułość dla testu z antygenem IgG anty38kDa+16kDa wynosiła — 49%, IgG anty38kDa+LAM — 33%, IgA anty38kDa+LAM — 100%, IgM anty38kDa+LAM — 35%. Swoistość użytych testów wyniosła dla antygeny IgA anty38kDa+LAM — 13%, IgM anty38kDa+LAM — 75%, IgG anty38kDa+16kDa — 87%, IgG anty38kDa+LAM — 93%.

**Wnioski:** Testy immunoenzymatyczne mogą być dodatkową metodą diagnostyczną w szybkim rozpoznaniu gruźlicy.

## Chorzy na gruźlicę płuc potwierdzoną prątkowaniem — przyczyny niewdrożenia leczenia

I. Siemion-Szcześniak, M. Korzeniewska-Koseła,  
D. Michałowska-Mitczuk, J. Kuś

I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Gruźlica jako choroba zakaźna podlega obowiązkowi rejestracji zgodnie z Ustawą o Chorobach Zakaźnych i Zakażeniach. Od 1985 roku dane z poszczególnych województw dotyczące zachorowań na gruźlicę oraz wyniki leczenia chorych są raportowane do Centralnego Rejestru Gruźlicy (CRG) w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, a następnie publikowane w corocznym raporcie. CRG umożliwia ocenę postępowania diagnostycznego oraz skuteczności leczenia u chorych zarejestrowanych z powodu gruźlicy w poradniach gruźlicy i chorób płuc na terenie całego kraju. Jednak system rejestracji chorych na gruźlicę w Polsce nie pozwala na ocenę wszystkich, u których wykryto gruźlicę. Obejmuje jedynie tych chorych, którzy trafiają do placówek służby zdrowia, są tam zarejestrowani i kończą leczenie przeciwprątkowe, a ich dane zostaną przekazane do CRG. Celem badania było sprawdzenie, czy są chorzy, którzy pomimo potwierdzenia bakteriologicznego gruźlicy nie są zarejestrowani w poradniach i nie rozpoczynają leczenia przeciwprątkowego oraz jakie są przyczyny niewdrożenia leczenia u chorych zarejestrowanych.

Wytypowano trzy województwa (według podziału administracyjnego z 1995 roku): gdańskie, warszawskie oraz siedleckie. Analizowano rejestry mikrobiologiczne z

roku 1995 i 2000 we wszystkich laboratoriach prątka na terenie każdego z wybranych województw i wybrano chorych na gruźlicę płuc potwierdzoną dodatnim posiewem płwociny. Zidentyfikowano odpowiednio 373 i 335 chorych. Oceniając dokumentację leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego tych chorych stwierdzono, że zarówno w roku 1995, jak i 2000 nie wszyscy włączeni do badania chorzy byli zarejestrowani w poradniach. Odsetek chorych nie zarejestrowanych wyniósł 9,9% w 1995 i 10,4% w roku 2000. Analiza uzyskanych danych wykazała, że w 1995 roku 11,5%, a w 2000 13,4% chorych na gruźlicę płuc potwierdzoną dodatnimi posiewami płwociny nie otrzymało leczenia przeciwprątkowego.

### **Mikobakterioza wywołana *Mycobacterium avium* u chorej po przeszczepie szpiku kostnego ze współistniejącym zarostowym zapaleniem oskrzelików jako wyraz GvHD**

**A. Buraczewska, A. Kempisty-Woźniak, M. Bartosiewicz, J. Kuś**

I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Chorzy po przeszczepieniach narządów zaliczani są do grupy ryzyka zachorowania na mikobakteriozy. Częstość tych zakażeń po przeszczepie komórek krwiotwórczych nie jest jednak tak wysoka, jak by się można spodziewać i szacuje się na 0,4–4,9% chorych.

Przedstawiamy przypadek mykobakteriozy wywołanej przez *M. avium* u pacjentki po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego z powodu przewlekłej białaczki szpikowej, z towarzyszącą patologią płucną pod postacią zarostowego zapalenia oskrzelików płucnych jako wyraz przewlekłej reakcji przeszczepu przeciw gospodarzowi, leczonej przewlekłe glikokortykosteroidami.

Chora przyjęta została z powodu pojawienia się duszności spoczynkowej, kaszlu z obfitym odkrztuszaniem i stanów podgorączkowych. W badaniach czynnościowych stwierdzano częściową niewydolność oddechową oraz zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego (FEV<sub>1</sub> 0,67 l tj. 22% w.n.) z obniżeniem VC (2,23 l tj. 64% w.n.). W HRCT uwidoczono zmiany naciekowe i rozstrzenie oskrzeli w polach górnych i środkowych obu płuc, które to zmiany były nieobecne w badaniu pochodzącym z 2002 roku. Z wydzielin oskrzelowej wyhodowano prątki kwasoodporne oraz *Pseudomonas aeruginosa* ESBL (+). Badaniem HPLC zidentyfikowano *Mycobacterium avium*. Wdrożono leczenie klarytromycyną, ciprofloksacyną, INH, EMB oraz optymalne leczenie infekcji współistniejącej, nie uzyskując odprątkowania w przeciągu 3 miesięcy ani też eradykacji *Ps. aeruginosa*. Leczenie kontynuowano w ośrodku macierzystym, gdzie po wielu miesiącach uzyskano odprątkowanie. Po ponad roku chora zmarła wskutek postępu choroby zasadniczej — zarostowego zapalenia oskrzelików płucnych.

Chora należała do grupy ryzyka infekcji atypowymi mikobakteriami, zaś przebieg infekcji był typowy, zdecyd-

dowaliśmy się jednak opisać ten przypadek ze względu na skąpość doniesień na ten temat.

### **Współwystępowanie gruźlicy płuc i węzłów chłonnych śródpiersia z chorobą EALES — prezentacja przypadku**

**A. Soszka, M. Situwa, P. Droszcz, R. Langfort, I. Bestry, J. Kuś**

I Klinika Chorób Płuc, Zakład Patomorfologii, Zakład Radiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Gruźlica węzłów chłonnych śródpiersia występuje w naszej populacji niezwykle rzadko. Stąd wystąpienie u chorego z poszerzeniem cienia śródpiersia takich objawów, jak: gorączka, kaszel, krwioplucie, utrata wagi ciała każe przede wszystkim myśleć o procesie rozrostowym.

Przypadek 27-letniego Hindusa z rozpoznaniem gruźlicy płuc i węzłów chłonnych śródpiersia pokazuje trudności diagnostyczne w różnicowaniu gruźlicy i nowotworu oraz rzadko występujące zmiany zapalne siatekówek w przebiegu gruźlicy. Z powodu współwystępowania gruźlicy i zmian w narządzie wzroku chory oprócz leków przeciwprątkowych przyjmował Encorton.

### **Mykobakterioza wywołana *Mycobacterium kansasii* u młodej kobiety — opis przypadku**

**K. Lewandowska<sup>1</sup>, M. Korzeniewska-Koseła<sup>1</sup>, P. Radwan-Röhrenscheff<sup>1</sup>, R. Langfort<sup>2</sup>, K. Oniszh<sup>3</sup>, I. Bestry<sup>3</sup>, M. Chabowski<sup>4</sup>, T. Orłowski<sup>4</sup>, J. Kuś<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>I Klinika Chorób Płuc, <sup>2</sup>Zakład Patomorfologii, <sup>3</sup>Zakład Radiologii, <sup>4</sup>Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

34-letnia kobieta, niepaląca, bez chorób przewlekłych w wywiadzie, zgłosiła się do IGiChP z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych z nieproduktywnym kaszlem, gorączką do 39,2°C oraz dusznością wysiłkową. Kilka miesięcy wcześniej podczas podobnej infekcji 2-krotnie wystąpił epizod krwioplucia, wówczas nie diagnozowany. W dzieciństwie chora przeżyła zapalenie płuc, poza tym 2–3 razy w roku chorowała na zapalenie oskrzeli. Osluchowo nad płucami nie stwierdzano nieprawidłowości. W zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej uwidoczono rozległe zagęszczenia miąższowe z bronchogramem powietrznym oraz jamami w okolicy języczka płuca lewego, ponadto zmiany drobnoguzkowe i zgrubienia opłucnowe w szczytach obu płuc. Odczyn tuberkulinowy był ujemny. W bronchoskopii obserwowano cechy przebytego procesu swoistego. W wydzielinie oskrzelowej w badaniu bezpośrednim nie stwierdzono prątków, sonda genetyczna w kierunku *M. tuberculosis* była ujemna. Metodą MB/BacT po 10 dniach wyhodowano prątki kwasoodporne gatunku *M. kansasii* (2 posiewy dodatnie).

Rozpoczęto leczenie przeciwprątkowe (rifampicyna, izoniazyd, etambutol), w czasie którego stan chorej bardzo szybko się poprawił, gorączka ustąpiła. Po 3 miesiącach

terapii przeprowadzono badania kontrolne — wykazano niewielką regresję zmian radiologicznych (głównie guzków i nacieków), z utrzymaniem się dużych przestrzeni powietrznych w okolicy języczka płuca lewego. Podjęto decyzję o leczeniu operacyjnym — wykonano lingulektomię. W badaniu histopatologicznym uwidoczniło obraz charakterystyczny dla infekcji swoistej z martwicą serowaciejącą, ziarnianiami olbrzymiokomórkowe oraz rozstrzenia oskrzeli, barwienia w kierunku prątków były ujemne. Po zabiegu kontynuowano lecze-

nie przeciwprątkowe (rifampicyna, izoniazyd, etambutol) do 18 miesięcy. W kontrolnych badaniach radiologicznych obserwowano całkowitą regresję zmian miąższowych.

Opisywany przypadek przebiegał nietypowo dla mykobakteriozy — chora nie należała do grup osób o zwiększonym ryzyku zachorowania, choroba miała przebieg ostrej infekcji z wysoką gorączką, w obrazie radiologicznym dominowały jamy, konieczne było leczenie operacyjne.