

**Ewa Augustynowicz-Kopeć¹, Iwona Bestry², Maria Korzeniewska-Koseła³, Jan Kuś⁴,
Ilona Michałowska⁵, Lucyna Opoka², Elżbieta Radzikowska⁶, Witold Tomkowski⁷, Jan Zieliński⁸**

¹Zakład Mikrobiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Zakład Radiologii, Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

³Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

⁴I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

⁵Zakład Radiologii Instytutu Kardiologii w Warszawie

⁶III Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

⁷Oddział Intensywnej Terapii Pneumonologiczno-Kardiologicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób w Warszawie

⁸Instytut Gruźlicy i Chorób w Warszawie

Postępy w pneumonologii w 2012 roku

Advances in pulmonology in year 2012

Praca nie była finansowana.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81, 1: 73–88

Postępy w zakresie diagnostyki i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc 2012

Jan Zieliński

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest trzecią lub czwartą przyczyną zgonu na świecie po nowotworach, chorobach serca i naczyń oraz (w niektórych krajach) śmierci z przyczyn gwałtownych. Wszelkie aspekty choroby od jej patogenety do paliatywnej opieki pod koniec życia są przedmiotem badań bardzo licznych zespołów naukowców. Najwyżej cenione czasopisma naukowe w dziedzinie pneumonologii przeznaczają część każdego zeszytu na prace poświęcone tej chorobie.

Zostałem poproszony o omówienie wybranych prac dotyczących POChP, opublikowanych w 2012 roku w cieszących się wysokim wskaźnikiem cytacji w międzynarodowych czasopismach anglojęzycznych. Wybór był, z powodu wyłuszczonego powyżej, a który Francuzi nazywają *embarass de richesse* („kłopot z nadmiarem”), bardzo trudny. Do omówienia dołączyłem jedną — bardzo ważną publikację z 2011 roku.

W 2011 roku cztery liczące się towarzystwa lekarskie: Amerykańskie Towarzystwo Lekarskie (*American College of Physicians*), Amerykańskie

Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (*American College of Chest Physicians*), Amerykańskie Towarzystwo Chorób Płuc (*American Thoracic Society*) i Europejskie Towarzystwo Oddechowe (*European Respiratory Society*) opublikowały wspólne zalecenia rozpoznawania i leczenia POChP. Zalecenia te dają się streścić w siedmiu poniższych rekomendacjach [1].

1. Badanie spirometryczne powinno być wykonane w celu potwierdzenia rozpoznania POChP u osoby mającej objawy ze strony narządu oddychania (np. przewlekły kaszel — przyp. autora). Nie powinno się wykonywać spirometrii u osób niemających objawów ze strony układu oddechowego (mocne zalecenie, umiarkowane dowody).
2. U chorych na POChP w stabilnym okresie choroby i mających FEV₁ (*forced expiratory volume in one second*) pomiędzy 60–80% wartości należnej, można stosować leki rozszerzające oskrzela w inhalacji (słabe zalecenie, słabe dowody).
3. U chorych z objawami choroby i FEV₁ poniżej 60% wartości należnej zalecane jest stosowanie leków rozszerzających oskrzela w inhalacji (mocne zalecenie, umiarkowane dowody).
4. Zalecana jest monoterapia albo długodziałającymi lekami antycholinergicznymi, albo ago-

nistami receptorów beta w inhalacji u chorych mających objawy choroby i FEV₁ poniżej 60% wartości należytnej (słabe zalecenie, umiarkowane dowody).

5. Można stosować kilka leków w inhalacjach: długodziałający lek antycholinergiczny + długodziałający agonista receptorów beta lub steroid w inhalacji (ICS, *inhaled corticosteroid*) u mających objawy choroby z FEV₁ poniżej 60% wartości należytnej (słabe zalecenie, umiarkowane dowody).
6. Rehabilitacja oddechowa powinna być zalecana chorym z objawami choroby i z FEV₁ powyżej 50% wartości należytnej (słabe zalecenie, umiarkowane dowody).
7. Ciągłe domowe leczenie tlenem powinno być rozpoczynane u chorych z ciężką, spoczynkową, hipoksemią, PaO₂ do 55 mm Hg lub SpO₂ do 88% (silne zalecenie, umiarkowane dowody).

Kolejną publikacją, ważną dla wszystkich lekarzy, którzy chcą zmniejszyć chorobowość i umieralność z powodu POChP, jest artykuł przeglądowy o epidemiologii POChP na świecie [2]. Spośród 2838 prac opublikowanych na ten temat w latach 2000–2008 wybrano 133 z największą liczbą zbadanych zmiennych, na podstawie których napisano omawiany artykuł.

Częstość występowania POChP wahała się od 0,2% do 37%, w zależności od kraju, badanej populacji i sposobu rozpoznawania POChP. Najczęstsze występowanie POChP stwierdzono u mężczyzn powyżej 75. roku życia. Umieralność z powodu POChP wynosiła od 3 (Japonia) do 111 (Stany Zjednoczone) zgonów na 100 000 ludności. W ostatnich latach, w niektórych krajach, umieralność wśród mężczyzn zmniejszyła się, a wzrosła lub pozostała stabilna wśród kobiet. Zjawisko to tłumaczy się zmieniającym się nasileniem nałogu palenia w zależności od płci i prawdopodobnie większą wrażliwością płuc kobiety na dym tytoniowy. W większości badań stwierdzono, że mężczyźni chorują częściej niż kobiety.

Przyczyny zgonów u chorych na POChP

Związki między emocjami i nastrojem człowieka a jego stanem somatycznym są znane od czasów Hipokratesa, który rozróżniał cztery rodzaje nastroju i towarzyszącą im skłonność do pewnych chorób. Laurin C. i wsp. [3] przeprowadzili analizę literatury o wpływie napięcia i depresji na występowanie zaostrzeń POChP. Na podstawie analizy 9 badań zawierających odpowiednią liczbę zbadanych zmiennych autorzy stwierdzili, że istnieje statystycznie istotny wpływ poziomu na-

pięcia i nasilenia cech depresji na częstość zaostrzeń choroby, liczbę hospitalizacji i długość pobytu w szpitalu. Spośród przyczyn tego stanu autorzy wymieniają niską samoocenę chorych, depresję, obniżenie umiejętności dawania sobie rady z chorobą i zdolności do samoopieki. Tacy chorzy niechętnie poddają się proponowanej rehabilitacji i sugestiom zwiększania aktywności fizycznej, są niechętni działaniom antynikotynowym, nie przestrzegają zaleceń dietetycznych zmierzających do obniżenia lub korekty BMI (*body mass index*) i przyjmowania przepisanych leków. Depresja obniża także naturalną skłonność do szukania pomocy lekarskiej w razie zaostrzenia objawów choroby.

Obecnie uważa się, że POChP jest przewlekłą chorobą zapalną często prowadzącą do zniszczenia płuc (rozedma). Coraz liczniejsze są prace wykazujące, że stężenia wielu związków uznawanych za markery stanu zapalnego są podwyższone w POChP.

Na szczególną uwagę zasługuje wielośrodkowe, międzynarodowe badanie z udziałem przodujących ośrodków naukowych Europy i Ameryki Północnej — ECLIPSE [4]. W badaniu oceniano predykcyjną wartość stężeń markerów stanu zapalnego w ocenie ryzyka zgonu chorych na POChP. Duża grupa, licząca 1843 chorych na POChP, była obserwowana przez trzy lata. Dziewięć procent badanych zmarło w tym czasie. Najczulszymi zmiennymi określającymi ryzyko zgonu okazały się tradycyjnie: wiek, wskaźnik BODE (BMI, FEV₁, stopień duszności, dystans przebyty podczas 6-minutowego chodu) i częstość hospitalizacji. Wartość wskaźnika predykcyjnego C wyniosła 0,686. Dodatkowo stężenie markera IL-6 (*interleukin 6*) poprawiało wskaźnik do 0,708 a wszystkich badanych markerów — 0,726. Była to poprawa statystycznie istotna, ale w praktyce lekarskiej ze względu na koszty i dostępność praktycznie bez znaczenia.

Bardzo interesujące poznawczo są wyniki badań Dodda i wsp. [5], którzy, posługując się metodami obrazowymi (NMR, *nuclear magnetic resonance*), analizowali czynność mózgu u chorych na POChP w umiarkowanym lub ciężkim stopniu obturacji oskrzeli, ale bez hipoksemii spoczynkowej. Stwierdzili, że funkcje poznawcze były istotnie obniżone w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnie zaburzona była czynność materii białej. Zaburzenia funkcji poznawczych przypisywano dotąd wpływowi niedotlenienia mózgu. Wyniki badań Dodda sugerują, że są one związane ze zmianami w ultrastrukturze mózgu, których przyczyny wymagają dalszych badań.

Operacyjne zmniejszenie objętości płuc (OZOP, ang. LVRS, *lung volume reduction surge-*

ry) [6] stało się rutynową metodą leczenia heterogenicznej postaci rozedmy płuc. Usunięcie najbardziej chorobowo zmienionej części płuca, szczególnie jeśli dotyczy szczytów płuc umożliwia poprawę funkcjonowania pozostałych partii płuc z poprawą FEV₁, a nawet gazów krwi tętniczej. Kluczem do sukcesu leczniczego jest prawidłowe zakwalifikowanie chorego do zabiegu i doświadczenie chirurga. Zabiegi takie wykonuje się w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie od 1997 roku.

W miarę gromadzenia doświadczeń w przeprowadzaniu tych zabiegów zdecydowano się na próbę znacznego zmniejszenia urazu, jakim jest torakotomia u chorego z niewydolnością wentylacyjną, a często i niewydolnością oddychania. Zaproponowano zastąpienie operacji wyłączeniem z wentylacji tej części płuca, które miało być usunięte, poprzez zatkanie odpowiedniego oskrzela jednokierunkową zastawką. Snell i wsp. [7] opublikowali wyniki lokalnego zastosowania pary wodnej na wewnętrzną ścianę oskrzela w celu uzyskania jego zamknięcia u 44 chorych z dominującą rozedmą szczytowych partii płuc. U 44 chorych poddanych temu zabiegowi wielkość FEV₁ zwiększyła się (średnio) o 146 mL, a objętość zalegająca (RV, *residual volume*) zmniejszyła się o 406 mL. Dystans przebyty w czasie testu 6-minutowego chodu zwiększył się o 46 metrów, a duszność w skali *Medical Research Council* (MRC) zmniejszyła o 0,9 punktu.

Divo i wsp. [8] analizowali wpływ chorób współistniejących na umieralność z powodu POChP. Dwanaście różnych chorób, z których najczęstszymi były: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, choroba wieńcowa i przerost prostaty, zwiększało ryzyko zgonu w przebiegu POChP. Ryzyko zgonu zwiększało się wraz ze wzrostem liczby punktów klasyfikacji BODE.

Potwierdzeniem wniosków z pracy Divo były badania nad wpływem choroby wieńcowej na przebieg POChP przeprowadzone przez Patela i wsp. [9]. Zbadali oni grupę 386 chorych na POChP, z których 64 miało jednocześnie chorobę wieńcową. Grupa była obserwowana przez 5 lat. Chorzy na POChP i chorobę wieńcową mieli gorszą od pozostałych jakość życia o prawie 8 punktów skali szpitala Św. Jerzego, bardziej nasiloną duszność (skala MRC), mniejszą sprawność wysiłkową (krótszy o 92 metry dystans pokonany w teście 6-minutowego chodu). Dodatkowo stwierdzono u nich częste zaostrzenia choroby, 1,95/rok v. 1,86/rok, $p = 0,029$ oraz dłuższy o 5 dni (mediana) czas trwania zaostrzenia.

Stany Zjednoczone są krajem, w którym po raz pierwszy stosowano na szeroką skalę wentylację

mechaniczną w leczeniu ostrej niewydolności oddychania, używając „żelaznych płuc”, czyli wielkich, szczelnych skrzyń, do których wkładano chorego z wyjątkiem głowy i objętej szczelnym kołnierzem szyi. Płuca wentylowano wytwarzając ujemne ciśnienie dookoła klatki piersiowej. Wkrótce potem rozwinęła się wentylacja mechaniczna (MV, *mechanical ventilation*) pod dodatnim ciśnieniem, która całkowicie wyeliminowała „żelazne płuca”. Gdy MV była potrzebna dłużej niż kilka dni, dokonywano tracheotomii, łącząc respirator z rurką tracheotomiczną. W Europie dość szybko zaczęto wprowadzać też znacznie mniej dolegliwą dla leczzonego nieinwazyjną wentylację mechaniczną (NMV, *non-invasive mechanical ventilation*) [10]. W Stanach Zjednoczonych wprowadzenie NMV było powolne. Właśnie ukazała się praca oceniająca rozwój NMV w leczeniu zaostrzeń POChP w latach 1998–2008 [11]. Analizie poddano imponującą liczbę siedmiu i pół miliona hospitalizacji z powodu POChP. W tym czasie zastosowanie NMV wzrosło o 46,2%, a zastosowanie MV obniżyło się o 42%. Ograniczyło to powikłania towarzyszące inwazyjnej wentylacji (infekcje, zwężenie tchawicy, trudności z zakończeniem wentylacji).

Jakie korzyści?

Ten istotny postęp połączony był ze zwiększeniem umieralności wśród niewielkiej grupy chorych, u których trzeba było po wstępnym stosowaniu NMV, z powodu braku jej skuteczności, zastosować MV.

Bardzo istotne dla praktyki lekarskiej są wyniki badań Bafadhel i wsp. [12] dotyczące stosowania steroidów u chorych na POChP. Powszechnie przyjmuje się, że u chorych z ciężkimi zaostrzeniami POChP należy stosować krótkie leczenie steroidami podawanymi systemowo. Bafadhel i wsp. [12] przeprowadzili badania nad skutecznością stosowania steroidów u chorych na POChP, starając się znaleźć związki między skutecznością steroidów i procentem eozynofili w rozmazie białych krwinek. Potwierdzono poprzednio opublikowane wyniki sugerujące, że eozynofilia powyżej 2% wiąże się z większą skutecznością stosowania steroidów w leczeniu zaostrzenia POChP.

Pomimo wzrostu świadomości lekarzy o możliwości występowania żyłnej choroby zakrzepowozatorowej (VTE, *venous thrombembolism*) wśród chorych na POChP ciągle rozpoznaje się ją dopiero po wystąpieniu bardzo groźnego powikłania, jakim jest zator tętnicy płucnej. Wskazują na to wyniki badań Bertolletiego i wsp. [13], którzy zbadali prawie 3000 chorych na POChP i porównali ich z prawie 26 tysiącami chorych bez POChP.

Wśród chorych na POChP najczęstszą kliniczną prezentacją VTE (59 przypadków) był zator tętnicy płucnej. W czasie 3-miesięcznej obserwacji zmarło 10,8% chorych na POChP i VTE i 7,6% chorych bez POChP zarejestrowanych w rejestrze chorych na VTE. Zator tętnicy płucnej był najczęstszą przyczyną zgonu.

e-mail: j.zielinski@igichp.edu.pl

Co nowego w gruźlicy w 2012 roku?

Ewa Augustynowicz-Kopeć,
Maria Korzeniewska-Koseła

Przygotowanie przez ekspertów *The European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) i *European Respiratory Society* (ERS) standardów opieki nad chorymi na gruźlicę w krajach Unii Europejskiej było w 2012 roku ważnym wydarzeniem w dziedzinie zwalczania gruźlicy [14]. Inne znaczące publikacje omawiały badania zrealizowane w dużych grupach. Wśród zwracających uwagę opracowań były metaanalizy, pozwalające świeżym okiem spojrzeć na stare problemy.

Od dawna wiadomo, że szczepionka BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) zmniejsza u dzieci ryzyko groźnych krwiopochodnych postaci gruźlicy. Wyniki badań, w których stosowano nowe testy oparte na pomiarze interferonu- γ (IGRA, *interferon- γ release assay*), przybliżają do odpowiedzi na pytanie, czy szczepionka BCG chroni także przed gruźlicą płuc. Testy IGRA wiarygodnie wykrywają utajone zakażenie prątkiem gruźlicy, nie dając wyników fałszywie dodatnich u osób szczepionych BCG. Wynik badania z udziałem 2385 mężczyzn, osadzonych w tajwańskim więzieniu, którzy nie byli zakażeni wirusem HIV i nie chorowali na gruźlicę, wykazał, że osoby z blizną po szczepieniu BCG miały rzadziej, w stopniu statystycznie istotnym, dodatni wynik testu IGRA (QFT-IT, *QuantiFERON-TB Gold in-Tube*) w porównaniu z nieszczepionymi. Na Tajwanie szczepi się BCG wszystkie noworodki, do 1997 roku szczepiono także dzieci w wieku szkolnym. Odsetek dodatnich wyników QFT-IT ($\geq 0,35$ j.m./ml) wzrastał z wiekiem i wynosił 14% u więźniów od 18 do 34 lat, 32% w grupie od 35 do 54 lat i 50% u najstarszych (≥ 55 lat). Opisana wyżej zależność wyników IGRA i obecności blizny poszczepiennej występowała w każdej grupie wiekowej i utrzymywała się, jeśli za dodatni wynik testu uznano stężenie interferonu γ co najmniej 0,7 j.m./ml. Badacze przyjęli, że takie stężenie świadczy o niedawnym zakażeniu. Wynik badania wskazuje, że szczepienie BCG chroni przed zakażeniem *Mycobacterium tuberculosis* [15].

Podobne wyniki dała metaanaliza badań z udziałem 1128 dzieci europejskich. Szczepienie BCG wiązało się istotnie z ujemnym wynikiem testu IGRA. Ta sama zależność występowała, gdy do analizy włączono tylko dzieci z domowego kontaktu. Wykazano, że szczepienie BCG zmniejsza o ponad 50% ryzyko utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Dodatni wynik QFT-IT stwierdzano u 5,5% dzieci ze średnicą odczynu tuberkulinowego (OT) poniżej 5 mm; u 14,8% dzieci z OT poniżej 10 mm i 20,2% z OT poniżej 15 mm. Stwierdzono ponadto częstsze występowanie nieokreślonego wyniku testu IGRA u małych dzieci (3,6% u dzieci < 5 lat i 1% u dzieci > 5 lat) [16].

Ryzyko zachorowania na gruźlicę jest wyższe przez pierwsze pięć lat od zakażenia niż po tym czasie. Już w latach 20. ubiegłego wieku znane były dowody, że zakażenie prątkiem gruźlicy chroni przed kolejnymi zakażeniami. Lekarze norwescy dokonali w tym czasie obserwacji, że dużo uczennic pielęgniarstwa zapada na gruźlicę w pierwszym roku zajęć klinicznych. Rozpoczęto wykonywanie próby tuberkulinowej u wszystkich pielęgniarek przed rozpoczęciem szkolenia w szpitalach. Okazało się, że znacznie częściej chorują pielęgniarki z ujemnym na początku wynikiem próby. Problem reinfekcji interesuje także współczesnych badaczy. Metaanaliza opublikowana w 2012 roku dotyczyła wyłącznie badań, które zawierały informacje o przypadkach gruźlicy w grupie osób z utajonym zakażeniem *M. tuberculosis* i wśród osób niezakażonych, także o rocznym ryzyku zakażenia, o ekspozycji i długości obserwacji. Z metaanalizy wykluczono kohorty, w których były osoby przyjmujące izoniazyd i szczepione BCG. Kryteria spełniło 18 badań z informacjami o 19 886 osobach, w większości studentach pielęgniarstwa i medycyny, wszystkie sprzed 1960 roku. Gruźlica u osób z utajonym zakażeniem prątkiem gruźlicy, narażonych na kolejne zakażenie występowała ponad cztery razy rzadziej niż u osób z zakażeniem pierwotnym. Ryzyko zachorowania w następstwie reinfekcji było o 79% mniejsze. Za doktorem Charlesem Connorem można powiedzieć, że dodatni wynik próby tuberkulinowej jest jednocześnie faktem niekorzystnym i korzystnym. Opinię tę wygłosił w 1940 roku [17].

Metaanaliza badań, w których określano, czy osoby z dodatnim wynikiem testu IGRA są narażone na większe ryzyko zachorowania na aktywną gruźlicę, wykazała, że ten związek jest jedynie umiarkowany, tzn. 2,11 (95% CI [*confidence interval*] 1,29–3,46) dla IGRA v. 1,60 (0,94–2,72) dla OT co najmniej 10 mm. Autorzy metaanalizy wnioskują, że ani testy IGRA, ani próba tuberkulinowa

nie mają dużej zdolności prognozowania wystąpienia aktywnej gruźlicy, niemniej, stosowanie IGRA pozwala zmniejszyć liczbę osób kwalifikowanych do chemioprophylaktyki. Ma to znaczenie w środowiskach, gdzie specyficzność próby tuberkulinowej została upośledzona w wyniku reakcji krzyżowych z prątkami niegruźliczymi i prątkami BCG [18].

W literaturze światowej ukazały się publikacje dotyczące wykorzystania testów IGRA, wykonanych w płynach ustrojowych, do diagnostyki gruźlicy płuc (płyn uzyskany podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego [BAL, *bronchoalveolar lavage*]) i pozapłucnej (płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn z jamy opłucnowej, płyn z osierdza). W badaniu Cattamanchi i wsp. z 2012 roku, prowadzonym w Ugandzie, czułość testu T-SPOT.TB dla gruźlicy płuc u osób zakażonych HIV, z ujemnym wynikiem badania bakterioskopowego płwociny, wykonanym w płynie z BAL, wynosiła 73%, a specyficzność 48%. Odnotowano znaczny odsetek wyników nieokreślonych (34%). Wynik badania wskazuje na ograniczoną przydatność testów IGRA wykonanych w płynie z BAL w wykrywaniu gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV, z krajów o wysokiej zapadalności na gruźlicę [19].

Aktywne wykrywanie przypadków gruźlicy w grupach ryzyka jest uważane w krajach o dobrej sytuacji epidemiologicznej za postępowanie, mimo kosztów, uzasadnione, ponieważ przyspiesza eliminację choroby. Z tego wynika, że identyfikacja takich grup w społeczności jest ważna. Wynik badania, w którym uczestniczyło 17715 mieszkańców Tajwanu, potwierdził związek gruźlicy z cukrzycą. Dane o cukrzycy czerpano z badania kwestionariuszowego, wykonanego w tym kraju w 2001 roku, oraz z powszechnej bazy ubezpieczenia zdrowotnego (kody ICD-9-CM, zużycie leków). Skorygowany współczynnik ryzyka gruźlicy wynosił 2,09 (95%CI 1,10–3,95) dla wszystkich przypadków cukrzycy i 2,60 (95%CI 1,34–5,03) dla cukrzycy leczonej. Ryzyko wzrastało wraz z liczbą powikłań cukrzycy oraz było wyższe u osób z wysokim wskaźnikiem ciężkości powikłań cukrzycy (*Diabetes Complications Severity Index*). Mechanizm, w jakim cukrzyca zwiększa skłonność do gruźlicy, nie jest wyjaśniony [20].

Wynik brytyjskiego badania z udziałem dużej kohorty kobiet w ciąży wykazał, że wzrost ryzyka zachorowania na gruźlicę następował dopiero w okresie poporodowym (współczynnik częstości występowania wynosił 1,95; 95%CI 1,24–3,7). W czasie ciąży zachorowania nie były częstsze. Badanie prowadzono, wykorzystując bazę danych od lekarzy ogólnych (*General Practitioner Research*

Database), włączając wszystkie kobiety w ciąży w latach 1996–2008 [21].

Gruźlica wielolekooporna (MDR-TB, *multi-drug-resistant tuberculosis*), wywołana przez prątki odporne na dwa najważniejsze leki, to znaczy na izoniazyd i ryfampicynę, i gruźlica wielolekooporna o rozszerzonej oporności, z opornością prątków na izoniazyd, ryfampicynę i dodatkowo na fluorochinolony, oraz na conajmniej jeden lek drugiej linii podawany we wstrzyknięciach (XDR-TB, *extensively drug-resistant tuberculosis*) stanowią przeszkodę w walce z gruźlicą w wielu rejonach świata. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 2010 roku wykryto 490 000 przypadków MDR-TB, które stanowiły 3,4% nowych zachorowań i 20% przypadków powtórnie leczonych. 25 000 chorych w 2010 roku miało XDR-TB. Znaczący odsetek MDR-TB odnotowuje się w krajach, które w przeszłości tworzyły Związek Radziecki.

Niepokojącym zjawiskiem jest wzrost zachorowań na MDR-TB na Białorusi. Najwyższy na świecie odsetek chorych na tę postać gruźlicy odnotowano ostatnio w stolicy kraju — Mińsku (liczba ludności 1,8 mln); 35,3% (95%CI 27,7–42,8%) nowych przypadków gruźlicy i 76,5% (95%CI 66,1–86,8%) wznów, wykrytych między listopadem 2009 roku i grudniem 2010 roku, miało MDR-TB; XDR-TB stanowiła 14% (95%CI 7,3–20,7%) przypadków MDR-TB. Iloraz szans MDR-TB był dwukrotnie wyższy u chorych poniżej 35 lat niż starszych [22].

GeneXpert jest szybkim w wykonaniu i w pełni zautomatyzowanym testem umożliwiającym w jednej próbce jednoczesne wykrycie obecności prątków gruźlicy w materiale klinicznym od chorego oraz ich oporności na ryfampicynę. Czas wykonania badania jest bardzo krótki i wynosi 2 godziny, nie wymaga też konieczności wstępnego opracowania materiału. Zaletą testu jest wykonanie poszczególnych etapów (izolacji DNA, amplifikacji oraz detekcji amplikonów) w zintegrowanym jednorazowym kartridżu. Każda z reakcji przebiega w osobnej komorze, a niezbędne odczynniki są uwalniane w odpowiednim czasie reakcji. Według rekomendacji WHO system GeneXpert powinien być stosowany jako wstępny test przy podejrzeniu gruźlicy MDR, XDR lub HIV TB.

W badaniach przeprowadzonych przez Williamson i wsp. z 2012 roku wykazano błędne oznaczenie oporności na ryfampicynę w 4/13 (31%) próbach. Williamson zwraca uwagę, że jednym z głównych założeń systemu GeneXpert było zastosowanie go jako testu diagnostycznego w gruźlicy w krajach ubogich. Bez możliwości potwierdzenia

oporności na ryfampicynę metodami fenotypowymi lub innymi metodami genetycznymi (sekwencjonowanie) może dochodzić do nadwykrywania oporności na ryfampicynę, co może skutkować nieprawidłowym leczeniem. Dlatego dalsze badania powinny być prowadzone w celu oceny skuteczności systemu GeneXpert jako testu do wykrywania oporności na ryfampicynę [23].

e-mail: m.korzeniewska@igichp.edu.pl

Śródmiąższowe choroby płuc — najważniejsze publikacje w 2012 roku

Jan Kuś

Dokonując wyboru najważniejszych publikacji naukowych, dotyczących śródmiąższowych chorób płuc, wybrałem 10 prac, starając się uwzględnić ciekawe badania podstawowe oraz te, które mają duży aspekt praktyczny.

Teoria na temat etiologii sarkoidozy jako reakcji na antygeny mykobakterii powraca i zyskuje poważne dowody dzięki coraz większym możliwościom badawczym wynikającym z rozwoju techniki. Autorzy amerykańscy badali odpowiedź immunologiczną komórek z BAL i w wycinkach tkanek pobranych od chorych na sarkoidozę w różnych stadiach choroby, na antygeny *Propionibacterium acnes* oraz ESAT-6 (*early secreted antigenic target, 6 kDa*), który jest antygenem występującym u prątków gruźlicy i kilku gatunków mykobakterii niegruźliczych [24]. Chorzy na sarkoidozę mieli ujemne odczyny tuberkulinowe. Do bardzo precyzyjnej lokalizacji odpowiedzi immunologicznej stosowano nowoczesną technikę spektrometrii mas MALDI-IMS (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Imaging Mass Spectrometry*), która jest niezwykle czułym narzędziem badań proteomicznych, umożliwiających przestrzenną identyfikację antygenów i biomarkerów, w tym tych o małej cząsteczce, w mrożonych preparatach z wycinków tkanek, czyli *in situ*. Grupami porównawczymi dla chorych na sarkoidozę byli chorzy na mykobakteriozy oraz zdrowi z ujemnym odczynem tuberkulinowym. Odpowiedź komórek BAL na antygen ESAT-6 była istotnie statystycznie większa w grupie sarkoidozy niż w pozostałych grupach i dotyczyła komórek CD4+ oraz CD8+. Wynik badania wycinków tkanek (węzły chłonne, skóra, gruczoł piersiowy) pobranych od chorych na sarkoidozę za pomocą spektrometrii mas MALDIS-IMS wykazał, że antygen ESAT-6 był zlokalizowany w ziarniniakach i nie był widoczny poza nimi. Sygnały dla antygenów *Propionibacterium* nie miały specyficznej lokaliza-

cji i były rozproszone po całych wycinkach. Nie było istotnych różnic między badanymi grupami w odpowiedzi na antygeny *Propionibacterium acnes*. Na antygeny *Propionibacterium* odpowiadały komórki tylko tych chorych na sarkoidozę lub mykobakteriozy, którzy mieli dodatnią odpowiedź na antygen ESAT-6. We wszystkich próbach, gdzie występowała jednocześnie odpowiedź na obydwa antygeny, odpowiedź komórek od chorych na sarkoidozę na ESAT-6 była zawsze większa niż odpowiedź na antygeny *Propionibacterium* [24]. Te nowoczesne i bardzo szczegółowe badania wskazują, że spośród dotychczas rozważanych antygenów odgrywających rolę w patogenezie sarkoidozy, antygen mykobakterii ESAT-6 jest najważniejszy.

Współcześnie dostępne leczenie farmakologiczne samoistnego włóknienia płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) budzi wiele kontrowersji. W ostatnich wytycznych z 2011 roku żadne leczenie nie jest zdecydowanie polecane, a różne leki mają wskazania określane jako „słabe nie” lub „słabe tak”, zostawiając decyzję lekarzowi i pacjentowi po przedyskutowaniu z nim argumentów za i przeciw leczeniu [25]. Uważane poprzednio za niemal standardowe leczenie skojarzone prednizonem, azatiopryną i n-acetylcysteiną, w ostatnich wytycznych nie jest polecane do szerokiego stosowania u większości pacjentów, ale ciągle wymieniane jako możliwe do rozważenia w wybranych przypadkach. W pierwszym numerze czasopisma Thorax w 2012 opublikowano artykuł redakcyjny, w którym bardzo ostro skrytykowano to leczenie nie tylko jako nieprzynoszące poprawy, ale wręcz niebezpieczne dla chorych [26]. Oparto się na opinii komisji monitorującej bezpieczeństwo dużego badania klinicznego, którego celem było ostateczne określenie wartości leczenia samoistnego włóknienia płuc prednizonem (PRED), azatiopryną (AZT) i n-acetylcysteiną (NAC). Zaplanowana z góry analiza wyników, w połowie badania wykazała niebezpieczeństwo takiego leczenia i spowodowała przerwanie badania. Wyniki zostały opublikowane w maju 2012 roku w *New England Journal of Medicine* [27]. W badaniu z randomizacją, wykonanym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo, zrandomizowano 236 chorych na samoistne włóknienie płuc, z których 81 otrzymało tylko n-acetylcysteinę, 77 prednizon (PRED), azatioprynę (AZT) i n-acetylcysteinę (NAC), a 78 chorych stanowiło grupę kontrolną, która otrzymywała placebo. Wspomniana analiza w połowie badania, czyli po zebraniu około 50% zaplanowanych danych, co trwało 32 tygodnie, wykazała, że w grupie leczonej AZT, PRED i NAC zmarło 8 osób, podczas gdy w grupie placebo tyl-

ko jedna ($p = 0,01$). W grupie leczonej zestawem PERD, AZT, NAC były 23 hospitalizacje, podczas gdy w grupie placebo 7 ($p < 0,001$). Wynik badania wykazał, że leczenie samoistnego włóknienia płuc AZT z PRED i NAC zwiększa ryzyko zgonu i częstość hospitalizacji w porównaniu z placebo [27]. Badanie dało jednoznaczną odpowiedź, że nie należy zalecać tego leczenia w samoistnym włóknieniu płuc. Należy jeszcze raz podkreślić, że stwierdzenie to odnosi się wyłącznie do samoistnego włóknienia płuc. Zwracając na to uwagę przedstawiciele najlepszych europejskich ośrodków leczenia chorób śródmiąższowych w swym artykule redakcyjnym nawiązującym do tych badań, zamieszczonym w *European Respiratory Journal* [28]. Zmiany o typie włóknienia płuc, określane w badaniu metodą tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computer tomography*) jako odpowiadające zwykłemu śródmiąższowemu zapaleniu płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*) lub udokumentowane w biopsji jako nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP, *non-specific interstitial pneumonia*) mogą występować w przebiegu włóknienia spowodowanego sarkoidozą, alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub chorobą tkanki łącznej. W takiej sytuacji leczenie skojarzone prednizonem z azatiopryną może przynieść poprawę i należy je rozważyć [28]. Ostatnie wytyczne leczenia samoistnego włóknienia płuc z 2011 wymieniają leczenie przeciwkrzepliwe jako możliwe do rozważenia u chorych na samoistne włóknienie płuc [25]. W 2012 roku opublikowano wyniki badania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia warfaryną SWP, prowadzone metodą podwójnego zaślepienia i randomizacji z kontrolą placebo [29]. Wynik tego badania wykazał, że warfaryna nie przynosi korzyści i zwiększa ryzyko zgonu. Niezależna komisja monitorująca bezpieczeństwo badania nakazała jego przerwanie po zrandomizowaniu ponad połowy planowanej liczby chorych, po 28 tygodniach trwania próby. Badanie to daje jednoznaczną i definitywną odpowiedź, że warfaryna nie może być zalecana jako leczenie samoistnego włóknienia płuc [29].

W 2012 roku ukazało się wiele prac o dużym znaczeniu praktycznym. Jedną z nich dotyczy rozlanego krwawienia pęcherzykowego (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*) [30], które wymaga szybkiej diagnostyki i decyzji terapeutycznych, podczas gdy stan chorego często nie pozwala na zastosowanie niektórych metod diagnostycznych, szczególnie inwazyjnych. De Prost i wsp. opisują 112 chorych z DAH, co jest jednym z największych materiałów klinicznych opublikowanych dotychczas w piśmiennictwie światowym i największym

w ciągu ostatnich 30 lat. Na podstawie analizy tego materiału autorzy wyciągają wnioski co do etiologii i rokowania. Wyodrębniono 4 grupy przyczyn krwawienia wewnątrzpęcherzykowego: choroba immunologiczna, niewydolność serca, różne oraz idiopatyczne. Najczęstszą przyczyną DAH stanowiły choroby immunologiczne — 35% przypadków, wśród nich dominowało mikroskopowe zapalenie naczyń i ziarniniakowatość Wegenera. Za immunologiczną przyczyną krwawienia przemawiały: zajęcie skóry, objawy ze strony stawów, górnych dróg oddechowych i układu moczowego. W grupie nieimmunologicznych krwawień dominowała niewydolność serca — 29%. U chorych z objawami infekcji identyfikowano najczęściej *Staphylococcus aureus*. U 15% chorych główną lub dodatkową przyczyną krwawienia pęcherzykowego było leczenie przeciwkrzeplowe, szczególnie jeżeli było ono łączone z lekami przeciwplatekcyjnymi. Tylko u 12% chorych nie zidentyfikowano przyczyny krwawienia i uznano je za idiopatyczne; 77% chorych wymagało na wstępie przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej. Śmiertelność w czasie hospitalizacji była największa w grupie z niewydolnością serca (36,4%), a najmniejsza w grupie z idiopatycznym DAH (7,1%) [30]. Wnioski z tej pracy dają lekarzowi praktykowi wskazówkę, że u młodszych chorych krwawienie do pęcherzyków płucnych częściej ma etiologię immunologiczną i może być płucną manifestacją choroby ogólnoustrojowej, podczas gdy u starszych częściej może być związane z niewydolnością serca i leczeniem przeciwkrzepliwym oraz przeciwplatekowym.

Klinicyści często styka się z problemem śródmiąższowej choroby płuc u chorych z dodatnim wynikiem autoprzeciwciał wskazujących na chorobę tkanki łącznej, którzy jednak najczęściej nie spełniają kryteriów rozpoznania takiej choroby. Autorzy z wiodących ośrodków na świecie, między innymi *Royal Brompton Hospital* w Londynie, Uniwersytetu w Sydney i *Mayo Clinic* w Stanach Zjednoczonych badali znaczenie cech choroby tkanki łącznej u chorych na idiopatyczne, śródmiąższowe zapalenia płuc [31]. Szczegółową analizą objęto 101 chorych, którzy mieli wykonaną tomografię komputerową, biopsję płuca i spełniali histologiczne oraz kliniczne kryteria rozpoznania UIP lub NSIP. Chorobę tkanki łącznej rozpoznawano, jeżeli wykrywano przynajmniej jedno z autoprzeciwciał: SS-A, SS-B, anty-Scl70, anty-RNP, przeciwciała antycentromerowe lub anty-Jo-1 lub przeciwciała ENA lub ANA i równocześnie objawy wskazujące na chorobę tkanki łącznej takie jak: objaw Reynauda, objawy suchości błon śluzowych, bóle stawów, sztywność poranna, osła-

bień mięśni proksymalnych. W pracy wykazano, że cechy choroby tkanki łącznej występują często u chorych na śródmiąższowe włóknienie płuc. Stwierdzono je u 21 osób, co stanowiło 21% całej grupy. Autorzy stwierdzili, że w przypadkach włóknienia płuc bez typowych cech UIP w badaniu płuc metodą HRCT, w biopsji stwierdza się zarówno zmiany typu UIP, jak i NSIP. Rozpoznanie choroby tkanki łącznej wiązało się z trzykrotnym wzrostem prawdopodobieństwa rozpoznania NSIP. Rozpoznanie choroby tkanki łącznej u chorych na włóknienie płuc nie poprawiało szansy przeżycia, natomiast wykrycie zmian typu UIP pogarszało przeżycie. Wynik badania wykazał, że u chorych na śródmiąższowe włóknienie płuc istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo, sięgające 93%, że są to zmiany typu NSIP, jeżeli w badaniu HRCT nie występują typowe cechy UIP, a pacjent jest kobietą poniżej 50. roku życia lub osobą z obecnym objawem Reynauda [31].

W ostatnim czasie zwraca się uwagę na problem nadciśnienia płucnego w śródmiąższowych chorobach płuc, którego wystąpienie i narastanie pogarsza sprawność chorego i może budzić błędne podejrzenie progresji choroby śródmiąższowej. Duńscy autorzy badali częstość występowania nadciśnienia płucnego, jego znaczenie prognostyczne i wpływ na wynik 6-minutowego testu chodu w grupie 212 chorych na różne śródmiąższowe choroby płuc, w tym samoistne włóknienie płuc, inne idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc, sarkoidozę, choroby śródmiąższowe płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i inne (niesklasyfikowane) choroby śródmiąższowe płuc [32]. Kryterium, na podstawie którego rozpoznawano nadciśnienie płucne było wystąpienie jednej z wymienionych cech: gradient ciśnień pomiędzy prawą komorą i prawym przedsionkiem (TPRG, *tricuspid pressure regurgitation gradient*) powyżej 40 mm Hg, amplituda ruchu bocznej części pierścienia trójdzielnego w skurczu (TAPSE, *tricuspid anular plane systolic excursion*) poniżej 1,8 cm i rozstrzeń prawej komory serca. Nadciśnienie płucne stwierdzono u 14% chorych, w tym u 6% ciężkie. Pod względem częstości występowania nadciśnienia płucnego wyróżniała się grupa SWP — 41%, iloraz szans wynosił 2,9 (1,03–8,2), $p = 0,043$. W grupie wszystkich chorych z nadciśnieniem płucnym wskaźniki badań spirometrycznych i wynik pomiaru zdolności dyfuzyjnej dla tlenku węgla (DLCO, *diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide*) były niższe niż w grupie bez nadciśnienia. Chorzy z nadciśnieniem płucnym pokonywali krótszy dystans w 6-minutowym teście chodu

i częściej obserwowano u nich desaturację poniżej 88% niż u pozostałych. Jak niepomysłne znaczenie rokownicze ma pojawienie się nadciśnienia płucnego u chorego na śródmiąższową chorobę płuc, pokazuje analiza ryzyka zgonu. Było ono w grupie nadciśnienia płucnego statystycznie wysoce znamienne wyższe niż w grupie bez nadciśnienia, niezależnie od tego, czy byli to chorzy na SWP czy inną śródmiąższową chorobę płuc [32].

W śródmiąższowych chorobach płuc, które nie poddają się leczeniu i prowadzą do niewydolności oddychania, jedynym leczeniem przedłużającym życie i poprawiającym jego jakość, może być przeszczepienie płuc. W bieżącym roku opublikowano analizę wyników przeszczepiania płuc z powodu chorób śródmiąższowych [33]. Analizowano materiał 111 chorych, którzy byli poddani jednostronnej lub obustronnej operacji przeszczepienia płuc. Porównanie wyników leczenia w obu grupach chorych wykazało, że przeszczepienie obu płuc było częściej wykonywane u osób młodszych w średnim wieku 43 lat, natomiast średnia wieku osób z przeszczepieniem jednego płuca wynosiła 57 lat i najczęściej były to osoby z rozpoznaniem IPF. Nie wykazano różnic w długości przeżycia między grupą chorych z pojedynczym przeszczepem w stosunku do tych z przeszczepem obustronnym. Pierwotne zaburzenia funkcji przeszczepu i potrzeba mechanicznej wentylacji występowały rzadziej u chorych z jednostronnym przeszczepieniem płuc. Wniosek autorów jest taki, że obustronne przeszczepienie płuc z powodu choroby śródmiąższowej nie ma przewagi nad przeszczepieniem jednostronnym [33].

Bardzo duże znaczenie praktyczne ma ostatnio opublikowane oficjalne stanowisko ekspertów *American Thoracic Society* odnośnie do wartości analizy składu komórkowego BAL w diagnostyce śródmiąższowych chorób płuc [34]. Dokument jest opracowany przez najlepszych specjalistów, z największym doświadczeniem w tej dziedzinie, nie tylko ze Stanów Zjednoczonych, ale również z ośrodków europejskich. Po ponad 20 latach doświadczeń z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym, setkach prac opublikowanych w piśmiennictwie międzynarodowym, których wyniki i wnioski były często niezgodne, opracowano dokument porządkujący wiedzę na temat BAL, który dokładnie podaje, jak należy wykonywać badanie i jak można wykorzystać jego wynik w diagnostyce różnicowej śródmiąższowych chorób płuc. Dokumentu tego nie można streścić w tym krótkim opracowaniu, ale należy korzystać z niego w codziennej praktyce.

e-mail: j.kus@igichp.edu.pl

Postępy w zakresie diagnostyki i leczenia rzadkich chorób płuc

Elżbieta Radzikowska

Rzadkie choroby płuc należą do często marginalizowanych problemów zarówno od strony zdrowia publicznego jak i diagnostyki oraz wdrażania nowych procedur terapeutycznych.

Jednak choroba, która w populacji występuje z częstością 1–10/milion przekłada się na tysiące czy nawet miliony zachorowań na całym świecie.

Istnieje potrzeba oszacowania częstości występowania rzadkich chorób, w tym również układu oddechowego, tworzenia centrów referencyjnych w celu poprawy wykrywalności tych chorób, właściwej diagnostyki i leczenia. Przejawem tej tendencji jest powstawanie rejestrów narodowych i ponadnarodowych tych chorób. Między innymi powstała sieć EuroHistoNet, skupiająca badaczy i lekarzy zajmujących się chorymi na histiocytozę z komórek Langerhansa (LCH, *Langerhans cell histiocytosis*), czy EuPAPNet zajmująca się chorymi na proteinozę pęcherzykową.

Histiocytoza z komórek Langerhansa

Dyskutowanym problemem jest przynależność LCH do chorób odczynowych czy proliferacyjnych. Nowym argumentem przemawiającym na korzyść klonalnej, nowotworowej etiologii LCH jest fakt, że u 50% chorych stwierdza się mutację genu BRAF 600E. Odkrycie to pociąga za sobą nowe możliwości terapeutyczne substancjami hamującymi aktywność tego onkogenu. Jednak, jak dotychczas brakuje prac analizujących związki pomiędzy obecnością mutacji BRAF 600E a ekspresją kliniczną choroby oraz odpowiedzią na zastosowane leczenie [35].

Również interesujące są doniesienia o zastosowaniu clofarabiny — nowego analogu deoxyadenozyny. W przypadku 3 chorych z progresją LCH, po wielokrotnych próbach chemioterapii, u których zastosowano wymienione leczenie, zanotowano regresję zmian (Simko S. i wsp. prezentacja na *Histiocyte Society Congress — London 2012*).

Dodatkowo godnym zauważenia jest fakt stwierdzenia u chorych na LCH poddanych przeszczepieniu płuc, dodatkowego komponentu naczyniowego związanego z proliferacją drobnych naczyń w obrębie płuc a wpływającego na powstawanie nadciśnienia płucnego. Obserwacja zainicjowała badanie Le Pevec i wsp. oceniające leczenie obniżające ciśnienie w tętnicy płucnej u chorych na płucną postać LCH z nadciśnieniem płucnym. Dzięki zastosowanemu leczeniu antagonistą recep-

tora ednoheliny, inhibitorem fosfodiesterazy lub prostanoidami uzyskano zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej, poprawę czynnościową oraz nieco lepsze rokowanie [36].

Limfangioleiomiomatoza

W bieżącym roku Oprescu i wsp. zaprezentowali dane z rejestru chorych na limfangioleiomiomatozę (LAM, *lymphangioleiomyomatosis*) opartego na samozgłoszeniach do Fundacji LAM. Przedstawiono analizę czynników klinicznych wpływających na przeżycie 410 chorych na LAM. Średni czas przeżycia chorych od pierwszych objawów do zgonu lub transplantacji wynosił 29 lat, a od rozpoznania — 23 lata [37]. Ponadto 86% zgłoszonych chorych nie wymagało przeszczepienia płuc w ciągu pierwszych 10 lat od rozpoznania. Palenie tytoniu, rasa, obecność stwardnienia guzowatego, występowanie odmy, ciąża, nie korelowały z przeżyciem lub faktem przeszczepienia płuc. Późniejszy wiek ustalenia rozpoznania oraz obecność *angiomiolipoma* w nerkach były pozytywnymi czynnikami rokowniczymi (HR [*hazard ratio*] 0,8, i 0,49 odpowiednio), natomiast ubytek masy ciała — istotnym czynnikiem pogarszającym rokowanie (HR 1,93). Leczenie progesteronem wiązało się ze zdecydowanie gorszym rokowaniem chorych na LAM, jednak wynikało ono z bardziej zaawansowanej choroby, a nie samego leczenia [37].

Cotin i wsp. przedstawili badania nadciśnienia płucnego u chorych na LAM. Cechy nadciśnienia płucnego obserwowano u 7% chorych na LAM. W przypadku 4/20 chorych średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) przekraczało 35 mm Hg. U 6 chorych z nadciśnieniem płucnym zastosowano leczenie bosentanem lub sildenafilem, uzyskując istotne obniżenie mPAP, obniżenie całkowitego oporu naczyniowego płuc oraz wydłużenie dystansu w 6-minutowym teście chodu [38].

Proteinoza pęcherzykowa

Kolejny progres, który dokonał się w leczeniu rzadkich chorób płuc dotyczy autoimmunologicznej postaci proteinozy pęcherzykowej (APAP, *autoimmunological pulmonary alveolar proteinosis*).

Chorzy na proteinozę pęcherzykową (PAP, *pulmonary alveolar proteinosis*) charakteryzują się deficytem funkcjonalnym makrofagów pęcherzykowych związanym z obecnością przeciwciał przeciwko czynnikowi stymulującemu tworzenie kolonii granulocytowo-makrofagalnych (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Fakt, że APAP jest chorobą autoimmunologiczną, spowodował rozpoczęcie badań klinicznych z zastosowaniem nowych, biologicznych leków stoso-

wanych w tego typu chorobach. Jednym z nich jest Rituximab (przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi CD20 limfocytów B). Lek ten został zarejestrowany przede wszystkim do leczenia rozrostów wywodzących się z limfocytów B, ale również wielu chorób autoimmunologicznych, takich jak toczeń trzewny układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń. Kavurui *wsp.* wykazali skuteczność leczenia Rituximabem u 7 na 9 chorych na APAP, którzy ukończyli leczenie. Dodatkowo autorzy wykazali poprawę zaburzonej funkcji makrofagów wyrażającą się wzrostem uprzednio obniżonej ekspresji PPAR γ (*peroxisome-proliferator-activated receptor gamma*) i regulowanych przez niego transporterów lipidów ABC i ABCG1 [39].

Rituximab stanowi, zgodnie z sugestiami Leth i *wsp.*, trzecią linię leczenia APAP. Jako ostateczne leczenie u chorych na ciężkie, postępujące i niepoddające w się leczeniu postaci APAP, kwalifikowanych do przeszczepienia płuc, proponowane jest leczenie plazmaferezami [40].

Nadal jednak „złotym standardem” leczenia chorych na APAP pozostaje płukanie całych płuc. W różnych ośrodkach zabieg ten jest wykonywany w nieco inny sposób, który ewoluował na przestrzeni około 50 lat od czasu pierwszego zabiegu wykonanego przez Ramirezę i *wsp.* Dlatego w ramach EuPAPNet zaproszono wszystkie osoby wykonujące ten zabieg do wzięcia udziału w badaniu mającym na celu ocenę: liczby zabiegów, sposobu ich wykonywania oraz liczby ośrodków zajmujących się leczeniem chorych na PAP. Formularz zgłoszeniowy znajduje się na stronie www.alveolarproteinosis.eu/index.php/en.

e-mail: e.radzikowska@wp.pl

Postępy w zakresie diagnostyki i leczenia żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej w 2012

Witold Z. Tomkowski

Członek *Study Management and Coordinating Committee* w badaniach EINSTEIN, CASSIOPEA, EQUINOX

Ograniczenia związane ze stosowaniem antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) oraz innych starszych leków przeciwzakrzepowych stały się czynnikiem, który spowodował dynamiczny rozwój podstawowych badań naukowych nad nowymi lekami. Poszukiwano związków, które mogą być zastosowane zarówno doustnie, jak i dożylnie, skuteczniejszych i bezpieczniejszych niż aktualnie stosowane. Celem badań było znalezienie substancji, które miały się odznaczać

stabilnością działania przeciwzakrzepowego, brakiem konieczności rutynowego monitorowania efektywności terapii, brakiem interakcji pokarmowych i lekowych oraz możliwością, w razie potrzeby, szybkiego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego.

Kilka dni temu ukazała się wiadomość, że *Food and Drug Administration* zarejestrowało rywaroksaban w leczeniu VTE (*venous thromboembolic disease*).

Rywaroksaban jest bezpośrednim, doustnym inhibitorem aktywnego czynnika X, a więc hamuje propagację procesu krzepnięcia. W czasie stosowania rywaroksabanu nie jest konieczne monitorowanie jego działania przeciwzakrzepowego. Interakcje zarówno lekowe, jak pokarmowe są nieliczne. Od kilkadziesiątu lat nie odnotowano tak znaczącego postępu w leczeniu VTE, jakim jest możliwość tego efektywnego i bezpiecznego leku.

Rywaroksaban był dotychczas zarejestrowany w profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych poddanych wymianie stawu biodrowego i kolanowego, a pod koniec 2011 lek ten został zarejestrowany w Unii Europejskiej, a tym samym w Polsce, do terapii ostrej fazy zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) oraz długotrwałego leczenia (wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej) tego schorzenia, a także do profilaktyki udarów mózgu i zatorów systemowych u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Rywaroksaban jest od wielu dziesięcioleci pierwszym, przeciwzakrzepowym lekiem doustnym niewymagającym kontroli laboratoryjnej, który pomyślnie przebrnął trzecią fazę badań klinicznych i znalazł się w armamentarium terapii DVT i zatoru tętnicy płucnej.

Wyniki badań EINSTEIN DVT, PE (opublikowanego w 2012 r.) i EXT przedstawione w NEJM [41, 42] autorstwa *'The EINSTEIN investigators'*, są przełomowymi doniesieniami dotyczącymi leczenia VTE: ostrej fazy choroby, długotrwałej terapii przeciwzakrzepowej oraz przedłużonej wtórnej profilaktyki.

Uważam za celowe, aby wyniki wspomnianych powyżej badań omówić razem, choć część z nich została opublikowana w 2010 roku. Taki sposób narracji da czytelnikowi lepszą orientację w ich analizie i zrozumieniu.

Do badania EINSTEIN DVT włączono 3449 chorych, z których 1731 otrzymywało rywaroksaban przez początkowe 3 tygodnie 2 × 15 mg, a następnie 1 × 20 mg przez 3, 6 i 12 miesięcy od początku leczenia ostrego epizodu DVT (warto podkreślić, że część chorych z tej grupy otrzymywała na początku terapii heparyny do 48 godzin przed podaniem rywaroksabanu). Częstość nawrotów VTE w grupie otrzymującej rywaroksaban wynio-

sła 2,1%, a w grupie kontrolnej 3% (stosowano w niej ogólnie akceptowane leczenie ostrej fazy choroby: enoxaparin 1 mg/kg mc. 2 × na dobę oraz antagonistę wit. K) (HR 0,68; 95% CI 0,44–1,04, $p < 0,001$ dla *non inferiority*). Częstość powikłań krwotocznych była podobna w obu grupach.

Do badania EINSTEIN PE włączono 4832 chorych z zatorom tętnicy płucnej — jest to jak dotychczas najbardziej obszerne badanie poświęcone tej patologii. W EINSTEIN PE [42] wykazano, że terapia z zastosowaniem rywaroksabanu jest równie skuteczna, jak terapia konwencjonalna (nawroty VTE wystąpiły u 2,1% chorych z zatorom tętnicy płucnej leczonych rywaroksabanem oraz u 1,8% leczonych enoksaparyną/VKA: HR 1,12, 95% CI: 0,75–1,68, $p = 0,003$). Poważne powikłania krwotoczne wystąpiły statystycznie znacznie rzadziej w grupie terapii eksperymentalnej (1,1% w grupie leczonej rywaroksabanem *v.* 2,2% w grupie leczonej enoksaparyną/VKA; HR 0,49, 95% CI 0,31–0,79, $p = 0,003$). Należy podkreślić, że w grupie chorych, u których stosowano rywaroksaban, robiono to identycznie jak u chorych z DVT.

W badaniu EINSTEIN *extension* (EXT) [41], które dotyczyło kontynuacji terapii zaistniałego epizodu VTE, po przerwaniu przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego w początkowo zdefiniowanym okresie 6- lub 12-miesięcznym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu *v.* placebo. Do grupy otrzymującej 20 mg rywaroksabanu 1 x/dobę włączono 602 chorych, a grupa otrzymująca placebo składała się z 594 chorych. Nawroty VTE wystąpiły u 7,1% chorych z grupy otrzymującej placebo *v.* 1,3% w grupie otrzymującej rivaroxaban. Poważne powikłania krwotoczne nie różniły się statystycznie (0,7% w grupie leczonej rivaroxabanem i 0 w grupie trzymującej placebo).

W badaniu EINSTEIN DVT i PE złamano powszechnie obowiązujący dogmat polegający na konieczności zastosowania, w ostrej fazie leczenia VTE heparyn drobnocząsteczkowych jako leków z wyboru.

Wyniki badania EINSTEIN EXT wskazują, że obecnie stosowana zasada akceptowania nawrotów VTE po zaprzestaniu terapii z zastosowania VKA (do 10% nawrotów VTE w pierwszym roku po odstawieniu warfaryny czy acenokumarolu) staje się nie do przyjęcia. W świetle opublikowanych badań kontynuacja długotrwałej terapii przeciwzakrzepowej z zastosowaniem rywaroksabanu jest niezwykle skuteczna i, co bardzo ważne, bezpieczna ze względu na niską częstość poważnych powikłań krwotocznych.

Chemiczne modyfikacje cząsteczki fondaparynuksu — pośredniego inhibitora Xa od kilku lat

stosowanego w leczeniu ostrej fazy DVT i zatoru tętnicy płucnej — doprowadziły do syntezy pentasacharydu o długim — bo 80-godzinnym okresie półtrwania, który nosi nazwę idraparynuks. Lek ten podaje się 1 raz/tydzień.

Idraparynuks wymaga do swego działania przeciwzakrzepowego kofaktora, którym jest antytrombina (AT). Wykonano kilka bardzo obszernych prób klinicznych dedykowanych skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwu idraparynuksu u chorych na VTE (Van Gogh DVT, PE i EXT) oraz profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych z migotaniem przedsionków (AMADEUS). Uzyskane wyniki spowodowały wstrzymanie badań nad idraparynuksiem. Powodem był brak zadowalającej skuteczności terapeutycznej u chorych z zatorom tętnicy płucnej oraz wzrost częstości powikłań krwotocznych u chorych z migotaniem przedsionków. Okazało się również, że w trakcie długotrwałej terapii, idraparynuks akumuluje się, wykazując działanie przeciwzakrzepowe — terapeutyczną aktywność anty-Xa — nawet kilka tygodni po odstawieniu.

Kolejnym krokiem w rozwoju pentasacharydów o długim okresie półtrwania była synteza idrabiotaparynuksu. Jest to złożona substancja składająca się z idraparynuksu i biotyny (witaminy H). Synteza pentasacharydu i biotyny zaowocowała kilkoma, nowymi i istotnymi cechami charakterystycznymi idrabiotaparynuksu: możliwością bardzo szybkiej neutralizacji działania przeciwzakrzepowego, uzyskiwanej za pomocą awidyny (odpowiednio spreparowanego białka jaja kurzego) oraz niewielką akumulacją aktywności przeciwzakrzepowej. W przypadku idrabiotaparynuksu następuje spontaniczna debiotynizacja. Powstający spontanicznie w niewielkich ilościach idraparynuks akumuluje się.

Efektywność i bezpieczeństwo idrabiotaparynuksu w leczeniu VTE zostały ocenione w trzech obszernych badaniach klinicznych [43–45].

W badaniu EQUINOX opublikowanym na przełomie lat 2011/2012 stosowano idrabiotaparynuksu w dawce 3 mg raz na tydzień przez 6 miesięcy u chorych z potwierdzoną DVT. Komparator stanowił idraparynuks podawany w dawce 2,5 mg raz na tydzień. Nawroty VTE wystąpiły u 2,3% chorych otrzymujących idrabiotaparynuks oraz u 3,2% chorych leczonych idraparynuksiem. Częstość powikłań krwotocznych nie różniła się statystycznie [43].

Badanie CASSIOPEA [45] dedykowano długotrwałemu leczeniu zatoru tętnicy płucnej. Początek terapii w grupie eksperymentalnej i kontrolnej był taki sam — chorzy otrzymywali enoksaparynę

w dawce terapeutycznej. Idraparynuks stosowany był jako kontynuacja leczenia ostrej fazy. Podawano go w dawce 3 mg raz na tydzień przez okres 3/6 miesięcy. Grupa kontrolna otrzymywała warfarynę według ogólnie przyjętych zasad (celem terapeutycznym był INR [*international normalized ratio*] między 2 a 3).

Do badania włączono 3202 chorych. Częstość nawrotów VTE wyniosła w grupie otrzymującej idraparynuks 2%, a w grupie otrzymującej enoksaparynę/VKA 3% ($p = 0,0001$ dla *non-inferiority*). Klinicznie istotne powikłania krwotoczne wystąpiły statystycznie znacznie rzadziej w grupie terapii eksperymentalnej ($p = 0,0098$) odpowiednio u 5% chorych otrzymujących idrabiotaparynuks i 7% chorych z grupy kontrolnej.

Jak wspomniano uprzednio, za pomocą awidyny podawanej przez 30 minut możliwe jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego idrabiotaparynuksu (aktywność anty-Xa zmniejszyła się gwałtownie średnio o 78% po zastosowaniu awidyny). Awidyna okazała się dobrze tolerowanym preparatem. Co istotne, nie obserwowano nawrotów VTE po zastosowaniu awidyny [44].

Pomimo pozytywnych wyników omówionych powyżej badań idrabiotaparynuks nie został dotychczas zarejestrowany w leczeniu VTE.

e-mail: w.tomkowski@igichp.edu.pl

Postępy diagnostyki obrazowej klatki piersiowej

Lucyna Opoka, Iwona Bestry, Ilona Michałowska

W ostatnich latach dokonał się istotny postęp w zakresie diagnostyki obrazowej klatki piersiowej. Niezwykle dynamiczny rozwój wielorzędowej tomografii komputerowej oraz wysokoteslowych systemów rezonansu magnetycznego spowodował znaczne podwyższenie jakości obrazu, a tym samym podwyższenie parametrów czułości i swoistości diagnostyki obrazowej. Istotnie wzrosły możliwości diagnostyki strukturalnej i diagnostyki czynnościowej, na której rozwój aktualnie kładzie się największy nacisk.

Tomografia komputerowa

Wprowadzenie wielorzędowej tomografii komputerowej (MSCT, *multi-slice computed tomography*) spowodowało przewrót w diagnostyce obrazowej klatki piersiowej. W metodzie tej zwiększono liczbę detektorów, zwiększając tym samym liczbę warstw obrazowanych w trakcie jednego obrotu lampy wokół pacjenta. Skraca to czas badania i zmniejsza dawkę promieniowania. Uzysku-

je się większą liczbę danych, można udoskonalić rekonstrukcje. Otrzymuje się dowolnie wybrane przekroje, a także trójwymiarowy obraz narządów. Używając tego samego pliku danych można analizować obraz anatomiczny, używając dostępnych aplikacji graficznych w zależności od potrzeb. Często stosuje się programy wspomagające rozpoznawanie, na przykład wyszukiwanie małych guzków w mięszu płuca (CAD, *computer aided diagnosis*).

Badania przesiewowe w raku płuca i algorytm postępowania w ocenie guzków płuca

Po opublikowaniu w 2011 pracy będącej wynikiem badań *National Lung Screening Trial* (NLST) [46] szczególny nacisk położono na doskonalenie metod wczesnego wykrywania raka płuca w tomografii. W wymienionej pracy przedstawiono wyniki badań przesiewowych 53 500 osób z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na raka płuca, na podstawie których wykazano spadek wskaźnika umieralności z powodu raka płuca o 20% u pacjentów poddanych skriningowi przy użyciu niskodawkowej tomografii komputerowej (DCT, *low dose computed tomography*) w stosunku do pacjentów poddanych badaniom przesiewowym przy użyciu radiografii klasycznej.

Jednak badania przesiewowe w raku płuca nadal pozostawiają dużo wątpliwości. Obliczono, że wykrycie raka płuca we wczesnym stadium u jednego pacjenta wymaga zbadania 320 pacjentów, co nadal jest wartością wyższą w stosunku do badań przesiewowych w raku piersi. Wadą badań przesiewowych jest także duża liczba wyników fałszywie pozytywnych (do 95%) [47], wysoki koszt oraz promieniowanie jonizujące.

Algorytm postępowania powinien dawać duże szanse wykrycia raka płuca, minimalizować wyniki fałszywie pozytywne, a także minimalizować narażenie pacjenta na promieniowanie oraz na inwazyjne, kosztowne procedury dodatkowe.

Algorytm powinien uwzględnić czynniki kliniczne w zestawieniu z wielkością, morfologią i charakterystyką metaboliczną guzka. Cechy morfologiczne i objętość guzka oraz tempo jego wzrostu (VDT, *volume doubling time*) mają ścisły związek z jego złośliwością.

Za obowiązujący uważa się obecnie algorytm opublikowany w 2005 roku przez *Fleischner Society* [48]. Dotyczy on przypadków wykrycia w płucach litych guzków bez zwapnień o wymiarach mniejszych bądź równych 8 mm przy użyciu MSCT. W algorytmie postępowania uwzględnia się podział pacjentów na grupę niskiego bądź wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca i proponuje kontrolę guzka w określonym odstępie czasu.

Za ograniczenia algorytmu postępowania zaproponowanego przez *Fleischner Society* uważa się brak zindywidualizowania sposobu postępowania u pacjentów z pojedynczym guzkiem płuca czy też z licznymi guzkami płuc, a także uznanie guzka za łagodny wówczas, gdy nie powiększy się w ciągu 2 lat [49].

W ostatnim okresie autorzy wielu prac podejmują próby udoskonalenia algorytmu postępowania w przypadku guzków płuca. Ma to na celu zwiększenie prawdopodobieństwa wykrycia raka w stadium operacyjnym w badaniach przesiewowych. Ukazują się prace podejmujące problem algorytmu postępowania w przypadku guzków litych i częściowo litych. W zależności od morfologii guzka w tomografii komputerowej proponuje się inny algorytm postępowania w przypadku tych dwóch grup.

Guzki częściowo lite cechują się znacznie większym prawdopodobieństwem transformacji złośliwej [50], które wynosi 34%, a w przypadku guzków litych tylko 7%.

Guzki częściowo lite stanowią około 19% tych wykrywanych podczas badań przesiewowych. Wydzielenie grupy guzków częściowo litych ma ścisły związek z nową międzynarodową klasyfikacją raków gruczołowych [51] zaproponowaną przez *International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society* (IASLC/ATS/ERS) uwzględniającą różne aspekty ewolucji obrazu tych guzków w tomografii komputerowej oraz ich związek z rokowaniem. Dokonano podziału guzków częściowo litych na guzki o charakterze matowej szyby (*pure GGNs* [*ground glass nodules*], zmiany złośliwe w 18%) oraz na guzki o charakterze matowej szyby z komponentem litym (*partsolid GGNs*, zmiany złośliwe aż w 63%), proponując inny algorytm postępowania dla tych grup. Guzki częściowo lite mają często wolne tempo wzrostu, co może obniżyć czujność badaczy.

Tematem wielu ostatnich publikacji dotyczących skryningu raka płuca jest problem drobnych guzków przylegających do naczyń czy opłucnej kształtu trójkątnego lub owalnego weryfikowanych później jako wewnątrzpłucne węzły chłonne [52, 53].

Dwuźródłowa tomografia komputerowa

W dwuźródłowym aparacie tomograficznym (DSCT, *dual source CT*) podczas jednego obrotu wokół pacjenta następuje jednoczesna akwizycja z 2 prostopadłe ustawionych lamp za pomocą 2 wielorzędowych detektorów. Pozwala to na obrazowanie dwuenergetyczne — każda lampa może emitować promieniowanie o różnej energii. Na

podstawie różnicy we współczynniku osłabienia promieniowania obrazowanych struktur po ekspozycji na promieniowanie o dwóch różnych energiach, struktury te mogą być zidentyfikowane przez komputer i automatycznie oddzielone, co znacznie skraca czas obróbki danych i ułatwia, a także przyspiesza diagnozę. Aparat dwuźródłowy stał się bardzo pomocnym narzędziem diagnostycznym w ocenie perfuzji i wentylacji w chorobach płuc, a także w ocenie guzków płuc. Mapa zakontrastowania jodowym środkiem cieniującym kodowana kolorem pokazuje dystrybucję przepływu krwi w naczyniach płucnych. Często pozwala na ocenę drobnych skrzeplin w naczyniach segmentarnych lub subsegmentarnych, które mogą nie być widoczne w rutynowej angiografii tomografii komputerowej. Badania perfuzyjne mają także istotne zastosowanie w ocenie przewlekłej zatorowości płucnej stanowiącej czasami duże wyzwanie dla radiologów. Oceniają perfuzję płucną w rozedmie (istotny czynnik w ocenie przedoperacyjnej raka płuca) i w przypadku wad wrodzonych, takich jak na przykład hipoplazja płuca. Natomiast badania wentylacyjne po inhalacji ksenonu pozwalają na uzyskanie tak zwanych map wentylacji i są pomocne w takich chorobach jak rozedma, astma, zapalenie oskrzelików. W badaniu wykonanym przy użyciu dwuźródłowego aparatu możliwa jest ponadto ocena pojedynczych guzków płuc poprzez ocenę stopnia ich wzmocnienia w badaniu jednofazowym (po kontraście), gdyż aparat ten daje możliwość wirtualnej rekonstrukcji obrazu przed podaniem kontrastu a także ocena zwapnień w guzkach płuc pomimo podania kontrastu [54].

Ocena serca w badaniu wielorzędowej tomografii komputerowej

Aparaty wielorzędowe obecnie pozwalają nie tylko na określenie stopnia uwapnienia tętnic wieńcowych (badanie bez kontrastu, tzw. wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CS, *calcium score*) czy zwężenia tętnic wieńcowych, ale także są przydatne do oceny funkcji i perfuzji mięśnia sercowego.

W przeciwieństwie do oceny CS w badaniu tętnic wieńcowych, w celu wykluczenia obecności zwężeń w ich obrębie, konieczne jest dożylnie podanie środka cieniującego. Wykonanie tego badania może być uzasadnione u pacjentów z objawami klinicznymi oraz z małym lub umiarkowanym prawdopodobieństwem obecności istotnych hemodynamicznie zwężeń, gdyż może ono pozwolić na uniknięcie badania inwazyjnego. W przeciwieństwie do klasycznej koronarografii badanie tętnic wieńcowych pozwala nie tylko na ocenę

światła naczynia, ale także jego ściany. Jednak CT, podobnie jak koronarografia, dostarcza jedynie informacji anatomicznych dotyczących stopnia zwężenia tętnic wieńcowych, nie pozwalając na określenie jego istotności hemodynamicznej. Obecnie coraz częściej łączy się obrazy uzyskiwane dzięki CT z wynikami badań perfuzyjnych — pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) otrzymując dane dotyczące stopnia i lokalizacji zwężenia oraz jego wpływu na stopień niedokrwienia mięśnia sercowego. W trakcie badania CT jest możliwe określenie parametrów charakteryzujących funkcję serca, takich jak: objętość późnoskurczowa i późnorozkurczowa lewej i prawej komory serca, frakcja wyrzutowa oraz masa mięśnia sercowego. Aktualnie badana jest przydatność aparatów 256- i 320-rzędowych do oceny serca. Zwiększenie liczby rzędów wiąże się z istotnym zmniejszeniem dawki promieniowania, jaką otrzymuje pacjent. Aparaty te pozwalają na objęcie badaniem całego narządu (serca) w trakcie jednej akwizycji, umożliwiając tym samym uniknięcie kilkukrotnej akwizycji miejsc nakładania się skanowanych przez tomograf spiralny obszarów [55].

Rezonans magnetyczny

W ostatnich latach duży nacisk położono na rozwój aparatów rezonansu magnetycznego wytwarzających silne pole magnetyczne. W aparatach tych można zastosować wiele nowych aplikacji. Przy użyciu aparatów wysokoteslowych uzyskuje się zwiększenie rozdzielczości czasowej, liniowej i przestrzennej, skrócenie czasu akwizycji, zwiększenie matrycy obrazu, zmniejszenie grubości warstw lub liczby powtórzeń, co wpływa na poprawę stosunku sygnału do szumu. Do niewątpliwych zalet rezonansu należy brak narażenia pacjenta na promieniowanie jonizujące. Metoda ta jest szczególnie istotna u osób wrażliwych na promieniowanie jonizujące (dzieci, kobiety w ciąży, przed 40. rż.) oraz u pacjentów, u których istnieje konieczność systematycznych badań kontrolnych (np. mukowiscydoza, wady serca).

Zastosowanie rezonansu magnetycznego w ocenie raka płuca

Ważnym zastosowaniem badania rezonansu magnetycznego jest ocena ognisk w płucach podejrzanych o charakter rozrostowy. Badanie dynamiczne rezonansu magnetycznego oraz obrazy dyfuzyjne różnicują ogniska podejrzane z dużą czułością i specyficznością, porównywalną lub w niektórych doniesieniach nawet większą od badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT, *positron emission computed tomography*). Wskazanie w guzie ognisk o najsilniejszym ograniczeniu

dyfuzji może być pomocne w ustaleniu miejsca do biopsji, dając największą szansę na uzyskanie miarodajnego materiału. Ponadto badanie rezonansu magnetycznego pozwala na dobre różnicowanie obszaru współistniejącej niedodmy od samego guza, który ją powoduje [56]. Rezonans magnetyczny wykazuje wyraźnie większą czułość niż CT w przypadku guzów o określonej lokalizacji — położonych przykręgosłupowo, guzów Pancoasta i guzów zlokalizowanych nadprzeponowo, precyzyjnie określając stosunek tych guzów do struktur przylegających. Wielu badaczy uważa rezonans magnetyczny za metodę równorzędną w stosunku do tomografii w ocenie stopnia zaawansowania raka płuca. Badanie rezonansu jest metodą z wyboru w obrazowaniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Wcześniej wizualizuje również przerzuty do kręgosłupa na etapie infiltracji szpiku bez cech destrukcji kostnej. Zwracają uwagę doniesienia wskazujące na przewagę rezonansu nad tomografią komputerową w ocenie wznowy raka płuca po radioterapii.

Zastosowanie rezonansu magnetycznego w badaniach czynnościowych klatki piersiowej

Podobnie jak w przypadku MSCT rozwija się zastosowanie w rezonansie badań czynnościowych klatki piersiowej. Wiele chorób płuc, zwłaszcza w okresie początkowym przejawia się zaburzeniami perfuzji i wentylacji. Badania obrazowe pozwalają na dobrą ocenę procesów patofizjologicznych oraz umożliwiają lepsze planowanie procedur inwazyjnych.

Wentylacyjne badania rezonansu magnetycznego oraz badania perfuzyjne (z kontrastem i bez kontrastu) znajdują zastosowanie u pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem zakrzepowo-zatorowym i cechują się większą rozdzielczością od scyntygrafii. Dynamiczne badania perfuzyjne z kontrastem pozwalają na ocenę stopnia ewolucji skrzeplin w tętnicach płucnych [57]. Ocena perfuzji w badaniu tomografii komputerowej jest niestety możliwa jedynie przy zastosowaniu wysokich dawek napromieniania.

Rezonans magnetyczny (NMR, *nuclear magnetic resonance*) ma istotne ograniczenia w ocenie narządów klatki piersiowej. Wynikają one z obecności ruchów oddechowych i ruchów podczas pracy serca, a także w stosunku do badania CT, z dłużej czasu badania.

Zastosowanie rezonansu magnetycznego w badaniu serca

Postęp tej metody w ocenie serca to zastosowanie specjalnych cewek, nowe algorytmy obrazowania równoległego pozwalające na skrócenie

czasu trwania badania. Zwiększenie pola magnetycznego do 3 Tesli pozwala na rejestrację prawie dwukrotnie większej liczby informacji w tym samym czasie. Fakt ten pozwala na: skrócenie czasu trwania badania, zmniejszenie ilości podawanego kontrastu oraz poprawę jakości obrazu. Korzyści dotyczą nie tylko badania angiograficznego, ale również obrazowania mięśnia sercowego, gdyż obrazy można uzyskiwać przez akwizycję na jednym zatrzymanym oddechu. W badaniu NMR w przypadku diagnostyki zapalenia mięśnia sercowego istnieje możliwość oceny nie tylko funkcji czy morfologii serca, ale również patologii na poziomie tkankowym wraz z oceną stanu zapalnego. W badaniu rezonansu możemy także ocenić niedokrwienie mięśnia sercowego, wykonuje się je po stymulacji farmakologicznej. Rezonans magnetyczny z uwagi na dobrą rozdzielczość przestrzenną pozwala na uwidocznienie podwiersdziowych ubytków perfuzji. W ocenie żywotności mięśnia sercowego wykorzystuje się zdolność NMR do uwidoczniania nawet niewielkich obszarów martwicy miokardium w tak zwym obrazowaniu późnego kontrastowania. Obszary te są dobrze odgraniczone od zdrowego miokardium z różnicą intensywności sygnału sięgającą 500% [58].

Obrazowanie molekularne

W ostatnich latach w diagnostyce i monitorowaniu leczenia raka płuca szerokie zastosowanie znajduje PET-CT z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy (FDG). Powszechnie znane metody diagnostyki obrazowej, jak CT, pozwalają na uzyskanie obrazu anatomicznego, PET obrazuje procesy czynnościowe, aparat PET-CT łączy zalety obu tych metod.

Badanie to jest bardzo skuteczne w diagnostyce pojedynczych guzków płuc, ocenie stopnia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca oraz w ocenie prognostycznej. Ponadto wykazuje wysoką czułość zarówno w ocenie odpowiedzi na leczenie, jak i w diagnostyce wznowy po leczeniu. W odróżnieniu od klasycznych metod obrazowania PET daje możliwość oceny nie tylko morfologii, ale także metabolizmu zmiany. Ograniczeniem metody jest trudność różnicowania pomiędzy procesem zapalnym a rozrostowym, gdyż oba rodzaje zmian cechuje wzmożony metabolizm tkankowy oraz możliwy wynik fałszywie ujemny w przypadku zmian rozrostowych o niskim metabolizmie glukozy [59].

e-mail: lucyna.opoka@wp.pl

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. i wsp. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 179–191.
2. Rycroft C.E., Heyes A., Lanza L., Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int. J. COPD* 2012; 7: 457–494.
3. Laurin C., Moullec G., Bacon S.L., Lavoie K.L. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 918–923.
4. Celli B.R., Locantore N., Yates J.; ECLIPSE Investigators. i wsp. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 1065–1072.
5. Dodd J.W., Chung A.W., van den Broek M.D., Barrick T.R., Charlton R.A., Jones P.W. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 240–245.
6. Otto T., Zieliński J. Operacyjne zmniejszanie objętości płuc w rozedmie. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997; 65: 5–10.
7. Snell G., Herth F.J., Hopkins P. i wsp. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 1326–1333.
8. Divo M., Cote C., de Torres J.P. for the BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 155–161.
9. Patel A.R., Donaldson G.C., Mackay A.J., Wedzicha J.A., Hurst J.R. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest* 2012; 141: 851–857.
10. Nasiłowski J., Zieliński J. Nieinwazyjna wentylacja w Polsce — komu bije dzwon? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79: 170–172.
11. Chandra D., Stamm J.A., Taylor B. i wsp. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 152–159.
12. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. i wsp. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 48–55.
13. Bertolotti L., Quenet S., Mismetti P., RIETE Investigators i wsp. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 862–868.
14. Korzeniewska-Kosela M. Standardy Unii Europejskiej dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę. Omówienie raportu European Centre for Disease Control i European Respiratory Society 2012. *Med. Prakt.* 2012; 10: 58–67.
15. Pei-Chun Ch., Chin-Hui Y., Luan-Yin Ch. i wsp. Lower prevalence of tuberculosis infection in BCG vaccines: a cross-sectional study in adult prison inmates. *Thorax Online First*, published on September 27, as 10.1136/thoraxjnl-2012-202208.
16. Basu Roy R., Sotgiu G., Altet-Gomez N. i wsp. Identifying predictors of interferon- γ release assay results in pediatric latent tuberculosis: a protective role of Bacillus Calmette-Guerin? A pTB-NET collaborative study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 378–384.
17. Andrews J.R., Noubary F., Walensky R.P. i wsp. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: 784–791.
18. Molebong X.R., Wilkinson K.A., Glynn J.R. i wsp. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12: 45–55.
19. Cattamanchi A., Ssewenyana I., Nabatanzi R. i wsp. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for diagnosis of smear-negative tuberculosis in HIV-infected patients. *PLoS ONE* 2012; 7 (6): 39838. doi: 10.1371/journal.pone.0039838.
20. Baker M.A., Lin H-H., Chang H-Y., Murray M.B. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: 818–825.
21. Zenner D., Kruijshaar M.E., Andrews N., Abubakar I. Risk of tuberculosis in pregnancy. A national, primary-care based co-

- hort and self-controlled case series study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 779–784.
22. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A. i wsp. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus; results of a survey in Minsk. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 1425–1431.
 23. Williamson D.A., Basu I., Bower J., Freeman J.T., Henderson G., Roberts S.A. An evaluation of the Xpert MTB/RIF assay and detection of false-positive rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 74: 207–209.
 24. Oswald-Richter K.A., Beachboard D.C., Seeley E.H. i wsp. Dual analysis for mycobacteria and propionibacteria in sarcoidosis BAL. *J. Clin. Immunol.* 2012; 32: 1129–1140.
 25. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. i wsp. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement; Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788–824.
 26. McGrath E.E., Millar A.B. Hot off the breath: triple therapy for idiopathic pulmonary fibrosis — hear the PANTHER roar. *Thorax* 2012; 67: 97–98.
 27. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. i wsp. Prednisone, azathiopryne, and n-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1968–1977.
 28. Wells A.U., Behr J., Costabel U. i wsp. Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: an alarming press release. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 805–806.
 29. Noth I., Astrom K.J., Calvert S.B. i wsp. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 88–95.
 30. De Prost N., Parrot A., Cuquemelle E. i wsp. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. *Respir. Med.* 2012; 106: 1021–1032.
 31. Corte T.J., Copley S.J., Desai S.R. i wsp. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 661–668.
 32. Andersen C.U., Mellekjaer S., Hilberg O. i wsp. Pulmonary hypertension in interstitial lung diseases: prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respir. Med.* 2012; 106: 875–882.
 33. De Oliveira N.C., Osaki S., Maloney J. i wsp. Lung transplant for interstitial lung disease: outcomes for single versus bilateral lung transplantation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 14: 263–267.
 34. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. i wsp. An official American thoracic society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 1004–1014.
 35. Badalian-Very G., Vergilio J.-A., Degar B.A., Rodriguez-Galindo, Rollins B.J. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *Br. J. Haematol.* 2011; 156: 163–172.
 36. Le Pavec J., Lorillon G., Jais X. i wsp. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012; 142: 1150–1157.
 37. Oprescu N., McCormack F.X., Byrnes S., Kinder B.W. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: A population-based registry. *Lung* 2012; Sep 25, DOI: 10.1007/s00408-012-9419-3.
 38. Cottin V., Harrari S., Humbert M. i wsp. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis characteristics of 20 patients. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 630–640.
 39. Kavuru M.S., Malur A., Marshall I. An open-label trial of Rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1361–1367.
 40. Leth S., Bedstrup E., Vetegaard H., Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; treatment options in the year 2012. *Respirology* 2012; doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02274.x.
 41. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2499–510.
 42. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1287–1297.
 43. Equinox Investigators. Efficacy and safety of once weekly subcutaneous idrabiotaparinux in the treatment of patients with symptomatic deep venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 92–99.
 44. Paty I., Trelu M., Destors J.M. i wsp. Reversibility of the anti-FXa activity of idrabiotaparinux (biotinylated idraparinux) by intravenous avidin infusion. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 722–729.
 45. Büller H.R., Gallus A.S., Pillion G. i wsp.; Cassiopea Investigators. Enoxaparin followed by once-weekly idrabiotaparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 123–129.
 46. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D. i wsp. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 395–409.
 47. Leventhal W. Primary care perspective on lung cancer screening. *J. Thorac. Imaging* 2012; 27: 209–210.
 48. Mac Mahon H., Austin J.H., Gamsu G. i wsp. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237: 395–400.
 49. Nair A., Baldwin D., Field J.K., Hansell D., Devaraj A. Measurement methods and algorithms for the management of solid nodules. *J. Thorac. Imaging* 2012; 27: 230–237.
 50. Myrna C.B., Godoy M.D., Naidich D. Overview and strategic management of subsolid pulmonary nodules. *J. Thorac. Imaging* 2012; 27: 240–248.
 51. Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M. i wsp. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 244–285.
 52. Ahn M.I., Gleeson T.G., Chan I.H. i wsp. Perifissural nodules seen at CT screening for lung cancer. *Radiology* 2010; 254: 949–956.
 53. Xu D.M., van der Zaag-Loonen H.J., Oudkerk M. i wsp. Smooth or attached solid indeterminate nodules detected at baseline CT screening in the NELSON Study: cancer risk during 1 year follow-up. *Radiology* 2009; 250: 264–272.
 54. Kang M.J., Park C.M., Lee C.H., Goo J.M., Lee H.J. Dual-energy CT: clinical applications in various pulmonary diseases. *Radiographics* 2010; 30: 685–698.
 55. Dewey M., Zimmermann E., Deissenrieder F. i wsp. Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation* 2009; 120: 867–875.
 56. Hochegger B., Marchiori E., Sedlaczek O. i wsp. MRI in lung cancer: a pictorial essay. *Brit. J. Radiol.* 2011; 84: 661–668.
 57. Kluge A., Gerriets T., Lange U., Bachman G. MRI for short-term follow-up of acute pulmonary embolism. Assessment of thrombus appearance and pulmonary perfusion: a feasibility study. *Eur. Radiol.* 2005; 15: 1969–1977.
 58. Nandalur K.R., Dwamena B.A., Choudhri A.F. i wsp. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1343–1353.
 59. Nomori H., Watanabe K., Ohtsuka T. i wsp. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning can predict lymph node metastasis and tumor invasiveness in clinical T1N0M0 lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 128: 396–401.