

Joanna Chorostowska-Wynimko, Joanna Domagała-Kulawik, Anna Fijałkowska,
Maria Korzeniewska Koseła, Paweł Kuca, Elżbieta Radzikowska, Monika Szturmowicz

Nowości z Kongresu ERS w Barcelonie, 18–22 września 2010 (Część I)

Highlights from the ERS Congress in Barcelona, 18–22 September, 2010 (Part 1)

Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 2: 151–164

Słowo od Delegata Narodowego

Joanna Domagała-Kulawik

Podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Płucnego (ERS, *European Respiratory Society*) została wybrana Delegatem Narodowym Polski na 3-letnią kadencję. Polskim członkom ERS bardzo dziękuję za wybór i postaram się nie zawieść okazanego mi zaufania.

W bieżącym roku ERS obchodzi 20-lecie powstania. Towarzystwo utworzono w Londynie w 1990 roku z połączenia *Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae* (SEPCR), założonego w 1966 roku w Pradze przez Paula Sadoula z Francji, Severina Dauma z Czechosłowacji i Antoniego Koziorowskiego z Polski i skupiającego głównie fizjopatologów oddychania, i *European Society of Pneumology* (SEP), powstałego w 1981 roku, obejmującego głównie klinicystów. Kongres ERS w Barcelonie miał uroczysty, rocznicowy charakter i wzięło w nim udział około 20 000 uczestników z krajów całego Świata. Polskę reprezentowało 279 osób. Pod względem liczby uczestników zajęliśmy 28 miejsce. Wyprzedziły nas nie tylko kraje o większej liczbie mieszkańców, jak Wielka Brytania — 1657 uczestników, Francja — 1323, Rosja — 383, ale także mniejsze: Grecja — 631 czy Holandia — 591 uczestników.

Obecnie do ERS należy 179 członków z Polski. Stanowi to około 1% wszystkich członków Towarzystwa, których jest 10 670. Większość (113) polskich członków posiada złoty pakiet, a członków w wieku poniżej 35. roku życia korzystających z bezpłatnego członkostwa jest 19. Podobnie mały odsetek młodych członków jest w całym ERS. Należy mieć nadzieję, że w nadchodzącym roku

znacznie więcej młodych polskich pneumonologów wykorzysta nową szansę bezpłatnego członkostwa, jaką stworzyło Towarzystwo. Aktywność polskich członków przejawia się w udziale w sekcjach i grupach naukowych. Do Grupy Problemów Klinicznych należy 19 osób, do Sekcji Raka Płuca — 12, Farmakologicznej — 10, Snu — 9, Chorób Śródmiąższowych — 9, Patologii Molekularnej — 8, Alergii i Immunologii — 8. Do pozostałych licznych grup i sekcji należą pojedyncze osoby.

Większość uczestników z Polski brała aktywny udział w Kongresie. Przyjęto 111 streszczeń. Sześć prac prezentowano jako doniesienia ustne, 27 w postaci tak zwanego plakatu elektronicznego, który obecnie odpowiada dawnej dyskusji posterowej, resztę stanowiły klasyczne plakaty. Aktywność reprezentantów Polski w bieżącym roku przejawiała się także w udziale w kwalifikacji prac na Kongres oraz współprzewodniczeniu sesjom (5 osób). W bieżącym roku cztery osoby otrzymały granty pokrywające koszty udziału w Kongresie. Byli to laureaci szóstej edycji konkursu stypendialnego Polskiej Grupy ERS i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc. Podobny konkurs dla osób poniżej 40. roku życia odbędzie się w 2011 roku, a jego laureaci będą mieli szansę uczestniczenia w Kongresie w Amsterdamie. Kilku uczestników z Polski otrzymało też brązowe granty ERS.

Jednym z najważniejszych zadań jako Delegata Narodowego będzie zachęcanie do wstępowania do Towarzystwa. Od bieżącego roku wprowadzono unikalną okazję do bezpłatnego członkostwa dla młodych osób, które nie ukończyły 35. roku życia. Dla osób po 35. roku życia istnieje możliwość połączenia opłatyjazdowej z opłatą członkowską. Członkostwo w ERS, które jest międzynarodowym

prestżowym towarzystwem naukowym, stwarza wyjątkową okazję do udziału w życiu naukowym, kontaktów z ekspertami, dostępu do wykładów po corocznym kongresie, ulgi w opłacie wpisowej na kongresy i konferencje, organizowane przez ERS, aplikowania o różnego typu stypendia. Umożliwia także dostęp do *European Respiratory Journal* — miesięcznika Towarzystwa, wielu książkowych monografii pneumonologicznych oraz licznych publikacji i materiałów edukacyjnych, w tym światowych zaleceń w zakresie diagnostyki i leczenia chorób płuc. *European Respiratory Society* prowadzi bardzo żywą działalność w zakresie edukacji. Jedną z jej form jest udział w programie międzynarodowej specjalizacji w pneumonologii HERMES (*Harmonise Education in Respiratory Medicine for European Specialists*). Liczne materiały dostępne w internecie oraz publikacje książkowe umożliwiają przygotowanie do zdania prestiżowego egzaminu w ramach tego programu.

W ramach ERS istnieje 11 sekcji naukowych, w których udział daje bardzo dużo satysfakcji: umożliwia bezpośredni kontakt ze specjalistami w danej dziedzinie pneumonologii, współprzewodniczenie sesjom w trakcie kongresu, udział w opracowaniu tematyki sympozjów, sesji oraz wykładów w ramach kursów podyplomowych. Aktywni członkowie sekcji często zapraszani są do udziału w przygotowaniu wytycznych w danej dziedzinie. Gorąco zachęcam polskich członków ERS do aktywnego udziału w pracach sekcji. Służę pomocą w kontaktach. Proszę także o odwiedzanie strony internetowej ERS: <http://www.ersnet.org>.

Szczególą okazję do kontaktów osobistych z innymi polskimi członkami ERS i wymiany doświadczeń stanowią Spotkania Polskiej Grupy ERS. Podobnie, jak w czasie poprzednich spotkań w trakcie XXI Spotkania w Szczyrku prezentowane będą wyniki prac oryginalnych, szczególnie tych, przygotowanych na następny Kongres ERS. Sesje naukowe odbywają się w godzinach popołudniowych. Godziny poranne zarezerwowane są na jazdę na nartach i inne formy rekreacji. Prace są omawiane i dyskutowane w gronie specjalistów, a sesje tematyczne poprzedzają wykłady na temat postępów w danej dziedzinie pneumonologii.

Osoby, które zdecydują się na wstąpienie do ERS lub poszukują dodatkowych informacji mogą skorzystać z bezpośredniego adresu:

<http://www.ersnet.org/index.php/options-fees-entitlements.html>

Ja również cały czas służę pomocą. Czekam na pytania i sugestie od polskich członków ERS, a także członków PTChP zainteresowanych ERS.

E-mail: domagala.kulawik@gmail.com.

Znaczenie infekcji wirusowych/bakteryjnych dla progresji i efektywności leczenia astmy oskrzelowej i POChP

Joanna Chorostowska-Wynimko

Astma oskrzelowa

Wirusowe zakażenia dróg oddechowych, (zwłaszcza spowodowane przez rinowirusy (RV), są najczęstszą przyczyną zaostrzenia astmy oskrzelowej u dzieci i dorosłych. Ostatnie badania dowodzą, że RV rozprzestrzeniający się w dolnych drogach oddechowych bezpośrednio zmienia przebieg reakcji odpornościowej/zapalnej w drogach oddechowych gospodarza, prowadząc do jej szybkiej eskalacji. Bezpośredni wpływ wirusów na patomechanizm rozwoju zaostrzenia astmy jest związany z samym procesem namnażania cząstek wirusowych, ale również wzmożoną stymulacją odpowiedzi typu Th2 oraz/lub osłabieniem reaktywności komórek Th1 i mniejszym uwalnianiem przeciwzapalnej IL-10. Eksperymentalne zakażenie wirusem RV powodowało u chorych na astmę oskrzelową znacząco bardziej nasilone objawy kliniczne ze strony dróg oddechowych niż u osób zdrowych, większy wzrost reaktywności oskrzeli, bardziej wyrażony napływ komórek kwasochłonnych do oskrzeli. Co więcej jedynie u chorych na astmę zaobserwowano wprost proporcjonalną zależność pomiędzy dawką wirusa a natężeniem objawów klinicznych, nadreaktywnością oskrzeli oraz zaburzeniami w profilu komórkowym krwi obwodowej — spadkiem całkowitej liczby limfocytów oraz limfocytów CD8+. Z kolei pogorszenie parametrów wentylacyjnych u tych chorych było znamienne zależne od aktywności kwasochłonnego lub neutrofilowego odczynu zapalnego rozwijającego się w oskrzelach. Wymienione parametry kliniczne i immunologiczne były w grupie astmatyków ściśle związane również z poziomem produkcji cytokin — spadkiem IFN-gamma i IL-10 (osłabiona odpowiedź typu TH1) oraz wzrostem IL-4, IL-5 i IL-13 (zmożona odpowiedź typu TH2) (sesje „Animal models of asthma and lung inflammation”, „Mechanisms of asthma and lung inflammation”, „Clinical aspects of asthma and allergic respiratory diseases”).

Ostatnie dane doświadczalne wskazują również, że aktywne zakażenie wirusowe może istotnie modyfikować mechanizm działania kortykosteroidów na poziomie komórkowym, hamując ich efektywność. Wziewne kortykosteroidy działają przez przyłączenie i aktywację receptorów cytozolowych (GR), które następnie podlegają translokacji do jądra komórkowego. Tam, przyłączając się

do DNA, regulują jego „aktywność biologiczną”: powodują stymulację ekspresji genów przeciwzapalnych bądź normalizując ekspresję wzbudzonych genów prozapalnych odpowiedzialnych za produkcję cytokin i mediatorów. GR selektywnie wpływa też na aktywność konkretnych genów prozapalnych poprzez oddziaływanie na szlaki przekazywania wewnątrzkomórkowego i czynniki transkrypcyjne zwłaszcza NFκB i szlak kinaz. Wykazano, że w przebiegu infekcji wirusowej dochodzi do nadmiernej aktywacji tych szlaków, co skutkuje ograniczeniem translokacji GR do jądra komórkowego i osłabieniem jego aktywności. Spekuluje się również, że okresowa steroidooporność limfocytów T może być także efektem oddziaływania superantygenu bakteryjnych, które interferują ze szlakiem kinaz (MEK-ERK), hamując translokację jądrową GR (S.L. Johnston „Rhinovirus susceptibility and persistence in the asthmatic and COPD airway”).

Na marginesie warto wspomnieć o innym aspekcie steroidooporności u chorych na astmę oskrzelową i POChP. Choć negatywny wpływ palenia tytoniu, czynnego i biernego, na efektywność kortykoterapii u tych chorych jest dobrze udokumentowany, po raz pierwszy wskazano na istnienie bezpośredniej interakcji pomiędzy związkami zawartymi w dymie tytoniowym a cząsteczkami leku (beklometazon formuła HFA). Udowodniono, że kontakt pomiędzy zawieszoną leku a dymem tytoniowym prowadzi do dramatycznych zmian w profilu wielkości cząsteczek leku generowanych przez inhalator: zmniejszenia frakcji drobnocząsteczkowej (0,3–1,0 um) z 90% do około 3% i odpowiednio wzrostu odsetka większych cząstek leku (frakcji 1,1–2,0 um) z 6,6% do 66,6% oraz frakcji 2,1–3,0 um z 2,8% do 31%. Powyższe procesy zachodzą już w ciągu pierwszych sekund po kontakcie leku z dymem tytoniowym i w oczywisty sposób mogą negatywnie wpływać na depozycję w drogach oddechowych (zmiana wielkości cząstek leku, zmiana właściwości aerodynamicznych) oraz wzrost niekorzystnej depozycji w jamie ustnej i przewodzie pokarmowym (działania niepożądane). Dla przypomnienia — szacuje się, że aktywnie pali 50% chorych na POChP i 25% chorych na astmę oskrzelową (sesja „Occupational and environmental exposures and respiratory disease”).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Niekorzystny wpływ zakażeń na przebieg POChP jest dla klinicystów oczywisty. Na poziomie molekularnym i komórkowym te zależności nadal są analizowane. Podobnie jak w astmie oskrzelowej wykazano, że zakażenie wirusowe

dróg oddechowych znacząco moduluje przebieg reakcji zapalnej i obronnej gospodarza. Eksperymentalne zakażenie wirusem RV spowodowało u chorych na POChP, ale nie u zdrowych palaczy, wzrost populacji komórek CD8/IFN-gamma we krwi obwodowej i wzmożony napływ limfocytów T i CD8 do płuc (w stopniu proporcjonalnym do liczby cząstek wirusa w BAL). Inne doniesienia wskazywały na bezpośrednią zależność pomiędzy odsetkiem granulocytów obojętnochłonnych lub ich aktywnością (produkcja czynników chemotaktycznych) a liczbą cząstek wirusa w indukowanej płwocinie chorych z zaostrzeniem POChP. Co ciekawe wykazano, że po eksperymentalnym zakażeniu wirusem RV, liczba jego cząstek obecnych w drogach oddechowych chorych na POChP była znacząco wyższa niż u zdrowych palaczy, co niewątpliwie należy łączyć z niższym poziomem IFN-alfa, IFN-beta, IFN-lambda w płynie BAL u tych chorych. Nie bez znaczenia jest również niekorzystne działanie wirusów na komórki nabłonka oddechowego, które podobnie jak dym tytoniowy, silnie stymulują (*in vitro*) nekrozę i apoptozę tych komórek wraz z intensywnym odczynem zapalnym oraz osłabieniem mechanizmów obronnych (zahamowanie produkcji IFN-gamma, IFN-lambda przez komórki nabłonka). Co istotne, zjawiska te wzajemnie nasilają swoją aktywność, a ich dynamika była znacząco mniejsza, gdy wyeliminowano działanie dymu tytoniowego.

Bardzo ciekawym problemem, nie tylko z punktu widzenia patomechanizmu POChP, jest znaczenie latentnych infekcji wirusowych oraz zjawiska „nieefektywnej replikacji” (*abortive replication*) analizowanego na modelu RSV. Ma ono niewątpliwie istotne znaczenie w klinice POChP — zapewnia bowiem stałą obecność wirusa w drogach oddechowych i jego przewlekłe oddziaływanie na proces chorobowy (większe natężenie procesu zapalnego, szybszy spadek parametrów wentylacyjnych), jednak bez wzbudzania aktywnej odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Zaprezentowano dane wskazujące, że również latentna infekcja adenowirusowa powoduje znaczącą eskalację odpowiedzi zapalnej ze strony komórek nabłonka oskrzelowego, zmniejszoną produkcję endogennych substancji ochronnych (elafina) oraz większą podatność na drażniące działanie dymu tytoniowego, co w oczywisty sposób wzmacnia aktywność komponenty zapalnej patomechanizmu POChP. Wykazano również, że latentne zakażenie adenowirusowe sprzyja zmianie fenotypu komórek nabłonka oddechowego w kierunku „mezenchymalnym” co oznacza efektywnie znacząco większą produkcję czynników wzrostu, TGF-beta1

i CTGF i większą aktywność procesów przebudowy tkanek (*remodelling*) (F. Blasi „Exacerbations of COPD role of bacteria and viruses”).

Streszczenia prac i prezentacje są dostępne na stronie www.ersnet.org.

E-mail: immuno@igichp.edu.pl

Rak płuca

Joanna Domagała-Kulawik

Podczas ostatniego kongresu, podobnie jak w poprzednich latach, tematyka onkologiczna była poruszana w szerokim zakresie i stanowiła jeden z wiodących tematów. Należy wspomnieć, że sympozja dotyczące problemów onkologicznych oznaczona są w programie zjazdu odrębnym, różowym kolorem, co ułatwia wybranie ich spośród wielu innych toczących się równocześnie sesji. W bieżącym roku tematyka wykładów była skoncentrowana na leczeniu, zaś wśród doniesień oryginalnych dominowały zagadnienia zarówno rozpoznawania, jak i badań molekularnych i ich znaczenia prognostycznego. Ogółem było 7 sympozjów, jedna sesja interaktywna, w której prezentowano przypadki onkologiczne, w trzech sesjach prezentowano doniesienia ustne, a w 12 prace w formie plakatów klasycznych bądź elektronicznych. Tradycyjnie w sobotę, pierwszy dzień Kongresu, można było skorzystać z wykładów w ramach kursu podyplomowego. Jeden z nich poświęcono postępowaniu u chorych, u których wystąpiły powikłania leczenia raka płuca, zaś drugi — chemioterapii w III stopniu zaawansowania raka niedrobnokomórkowego oraz leczeniu wczesnych stadiów raka drobnokomórkowego. Należy wspomnieć, że wykłady i doniesienia oryginalne dotyczyły w większości raka niedrobnokomórkowego, rak drobnokomórkowy omawiany był jedynie w kilku pracach. Odzwierciedla to obserwowane od kilku lat zmniejszenie występowania tego typu nowotworu.

Od kilku lat w strukturach ERS istnieje samodzielna sekcja onkologiczna. Początkowo, w 2006 roku utworzono grupę „Thoracic Oncology” w ramach Sekcji Klinicznej. W 2009 roku grupa została przekształcona w samodzielną Sekcję Onkologiczną (nr 11) i w jej skład weszły dwie grupy: raka płuca oraz nowotworów opłucnej i śródpiersia. Organizatorem sesji poświęconych onkologii były wymienione grupy robocze. Kolegów zainteresowanych sekcją namawiam do kontaktu z sekretarzem dr Johanem Vansteenkiste: johan.vansteenkiste@uz.kuleuven.ac.be.

Po przedstawionych na poprzednich Kongresach zmianach w klasyfikacji klinicznej oraz patomorfologicznej raka gruczołowego, obecnie nie prezentowano istotnych nowości o charakterze praktycznym. W podejściu do zagadnień diagnostyki dominował problem precyzyjnego rozpoznawania stopnia zaawansowania klinicznego. W sesji zatytułowanej: „Kryteria selekcji do leczenia operacyjnego raka płuca: co zmieniło się istotnie?” przedstawiono ważne zagadnienia właściwej kwalifikacji chorych do zabiegów diagnostycznych i leczniczych w celu uniknięcia zbędnych interwencji chirurgicznych i zmniejszenia ryzyka powikłań. Na wstępie omówiono metody obrazowe oceny stopnia zaawansowania. W dalszym ciągu brakuje metody o 100% czułości i swoistości w określaniu zajęcia węzłów chłonnych. Badania, takie jak pozytonowa tomografia emisyjna (PET), biopsja transbronchialna pod kontrolą sondy wewnątrzskrzelowej (EBUS/TBNA) i mediastinoskopia, uzupełniają się. Prelegent, P. De Leyn (Belgia) zaznaczył, że jeżeli w badaniu radiologicznym po leczeniu indukcyjnym utrzymuje się cecha N2, należy stosować jak najwięcej metod diagnostycznych, uzupełniających się, aby uniknąć zbędnych torakotomii. Zastosowanie PET zmniejsza ryzyko zbędnych zabiegów aż o 20%. PET pozostaje jednak nie w pełni skuteczną metodą badania węzłów chłonnych po leczeniu indukcyjnym ze względu na stosunkowo małą czułość. Podobne zastrzeżenia wymieniono w stosunku do wykonywania biopsji transbronchialnej (TBNA) po leczeniu. Jedynie dodatni wynik biopsji jest pewny, ujemny może wynikać ze zmian po leczeniu. O ile są wątpliwości odnośnie wartości PET w ocenie zajęcia węzłów chłonnych, to w dalszym ciągu uważa się, że PET jest najlepszą metodą w diagnostyce małych guzów w stadium T1. Na podstawie dyskusji, jaka miała miejsce po tym wykładzie, nasuwa się wniosek, że nie ma metody idealnej, a jej wartość zależy w największym stopniu od doświadczenia ekspertów w danym ośrodku. Należy dążyć do osiągania jak najwyższej jakości tych metod badawczych, którymi dysponuje dany ośrodek.

W poprawie wyników leczenia operacyjnego niezwykle istotna jest właściwa ocena stanu danego chorego przed zabiegiem. C. Bolliger (Afryka Południowa) zwrócił uwagę na kilka ważnych aspektów nowego podejścia do przedoperacyjnej oceny czynnościowej układu oddechowego. Zauważył między innymi, że około 40% chorych kwalifikowanych do zabiegów ma nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych płuc. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do planowanych dużych zabiegów, gdy na przykład śmiertelne powikłania

pulmonektomii sięgają 5,7%. Najważniejsze przesłania z tej prezentacji są następujące: obecnie graniczne wartości należy odnosić do odsetka normy, a nie wartości bezwzględnej. Stanowiące poprzednio wartość graniczną $FEV_1 = 1.5$ L nie stanowi takiego samego ograniczenia do zabiegu u niskiej kobiety jak u wysokiego mężczyzny, wartości odsetka normy dla danej osoby znacznie lepiej odzwierciedlają stan rezerw wentylacyjnych. Graniczną wartością jest więc wartość przedoperacyjna FEV_1 wynosząca 80% normy. Zauważono ponadto, że nawet w przypadku prawidłowego wyniku spirometrii należy wykonać badanie DLCO, które może ujawnić nieprawidłowości w krążeniu płucnym, które, jak się okazało, są jedną z poważniejszych przyczyn śmiertelności pooperacyjnej. Cennym uzupełnieniem badań czynnościowych jest wykonanie testu wysiłkowego, najlepiej na bieżni lub schodkowego. Wartości FEV_1 i DLCO < 80% normy są wskazaniem do wykonania tego testu. Wartość $VO_{2,max} > 20$ ml/kg/min umożliwia wykonanie dowolnego rodzaju resekcji płuca. U osób z nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych bardzo duże znaczenie ma wyliczenie pooperacyjnej wartości FEV_1 i DLCO oraz $VO_{2,max}$ w teście wysiłkowym. Graniczne wartości wynoszą dla: DLCO i $FEV_1 > 30\%$, a dla $VO_{2,max} > 35\%$ normy. Podkreślono, że w przypadku nieprawidłowych wyników badań czynnościowych należy chorego przygotować do zabiegu, a odpowiednie postępowanie zwykle przynosi wymierne efekty. Zdaniem C. Bolligera kluczowe znaczenie ma zaprzestanie palenia papierosów, a u osób z cechami obturacji włączenie steroidów wziewnych i beta-mimetyków o przedłużonym działaniu. Do czynników istotnie pogarszających rokowanie u chorych operowanych z powodu raka płuca zaliczono wiek, choroby serca i POChP.

Zarówno tematyka wykładów oraz wielu przedstawionych prac oryginalnych dotyczyła poznania szlaków onkogenezy raka płuca oraz implikacji terapeutycznych wyników tych badań. Interesującym zagadnieniem jest współistnienie raka płuca i śródmiąższowego włóknienia płuc. Sympozjum „Wspólne mechanizmy w raku płuca i włóknieniu płuc” poświęcono prześledzeniu wspólnych elementów patomechanizmu dwóch najgorzej rokujących chorób układu oddechowego. Przedstawiono bardzo ciekawe spostrzeżenia, które mogą być podstawą do projektowania nowych badań.

W patologii od dawna znane jest zjawisko wytwarzania tkanki łącznej wokół guza. Wręcz znane są guzy desmoplastyczne, czyli „tworzące” tkankę łączną w najbliższym otoczeniu. Proces ten

z jednej strony ma znaczenie ograniczające guz, z drugiej obserwowany w guzach złośliwych jest wykładnikiem aktywacji jednostki nabłonkowo-mezenchymalnej w rozprzestrzenianiu się komórek rakowych i tworzeniu przerzutów. W procesie tym biorą udział macierzyste komórki mezenchymalne (MSC, *mesenchymal stem cells*). Wyróżnia się komórki macierzyste embrionalne i występujące w organizmie dorosłym. Te ostatnie występują w szpiku, a także sporadycznie, ogniskowo w pewnych „niszach” jak na przykład miejsca gojenia. W szpiku, wyróżnia się dwa rodzaje komórek macierzystych: hematopoetyczne (HSC, *hematopoietic stem cells*) oraz mezenchymalne (MSC, *mesenchymal stem cells*). S. Janes (Wielka Brytania) przedstawił bardzo interesującą propozycję leczenia raka płuca z zastosowaniem komórek MSC. Niepowodzenia w leczeniu raka wynikają między innymi z przedłużenia życia komórek nowotworowych i oporności na apoptozę. W guzach złośliwych obserwuje się niedobór czynników proapoptotycznych. W celu „dostarczenia” ich do komórek guza można wykorzystać komórki MSC, które stosunkowo łatwo mogą migrować do miejsc uszkodzenia, zapalenia lub nowotworzenia i mogą służyć jako wektory do przenoszenia czynników przeciwnowotworowych. W tym przypadku zastosowano bezpośrednie wprowadzenie do komórek ligandu dla receptorów śmierci komórki z rodziny TRAIL (*Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*). Znaczenie TRAIL polega na tym, że jest zdolny do indukowania apoptozy komórek transformowanych, a oszczędza komórki zdrowe, jest więc bardzo dobrym kandydatem do leczenia nowotworów. TRAIL ma krótki okres półtrwania, co z kolei niweluje wykorzystanie komórek MSC jako wektorów.

B. Crestani (Francja) omówił charakterystykę procesów komórkowych, wspólnych dla raka płuca i śródmiąższowego włóknienia płuc, jak na przykład zwiększona liczba komórek dendrytycznych oraz przyspieszenie ich dojrzewania i obecność nacieków limfocytarnych w postaci wykształconych grudek chłonnych. Wykazano, że w raku płuca, podobnie jak we włóknieniu, dochodzi do nowotworzenia naczyń limfatycznych (użyto określenia neolimfangiogeneza). Wyniki ostatnich obserwacji sugerują, że można uważać samoistne włóknienie płuc jako proces naprawczy po pierwotnym uszkodzeniu nabłonka. Podobna może być przyczyna włóknienia w ogniskach raka, gdzie uszkodzenie i zniszczenie pierwotnej struktury nabłonka jest kluczowe w przebiegu choroby.

Problem rozwoju raka płuca w płucu zmienionym w przebiegu chorób śródmiąższowych jest

kontrowersyjny, ostatnio jednak obserwuje się w literaturze powrót do tego zagadnienia. Zaobserwowano, że w płucach resekowanych z powodu raka występują liczne ogniska włóknienia. Są to jednak zwykle zmiany ogniskowe, a nie typowe dla chorób śródmiąższowych rozlane włóknienie miąższu. Współistnienie raka i procesów włóknienia przypisuje się wpływowi palenia papierosów.

Pomimo ogromnych wysiłków badaczy leczenie raka płuca przynosi niewielkie efekty. Nadal w większości przypadków w chwili rozpoznania choroba jest zaawansowana i nie kwalifikuje się do leczenia radykalnego, wobec czego poszukiwane są nowe sposoby skutecznego leczenia systemowego. W ubiegłym roku przedstawiono nową klasyfikację raka gruczołowego, która ma wyraźne implikacje terapeutyczne, a stosowanie terapii celowanej w tym typie nowotworu jest w wielu przypadkach skuteczne. W roku bieżącym raz jeszcze podkreślano konieczność precyzyjnego rozpoznawania typu histologicznego raka niedrobnokomórkowego, w szczególności potwierdzenie rozpoznania raka gruczołowego. W różnicowaniu głównych typów raka niedrobnokomórkowego uznane miejsce ma immunohistochemiczna ocena ekspresji p63, TTF1 (tarczycowy czynnik transkrypcyjny) i cytokeratyn CK5/6. Ta ścisła klasyfikacja histologiczna ma związek z promowaną obecnie tendencją do indywidualizacji leczenia. Kryteria kwalifikacji klinicznej do leczenia chemicznego raka płuca zostały ściśle określone i są aktualizowane. Ostatnie zalecenia polskie zostały opublikowane w piśmie *Nowotwory 2010*; 60: 258–270.

Wyniki kilku dużych badań klinicznych potwierdziły, że stosowanie chemioterapii pooperacyjnej z cisplatyną zwiększającą szansę 5-letnich przeżyć o 4,2%. Jest to szczególnie korzystne w guzach większych od 2 cm, a więc większości operowanych zmian. Uważa się jednak, że niezadowalające wyniki stosowania chemioterapii w raku niedrobnokomórkowym wynikają między innymi z tego, że do tego samego sposobu leczenia kwalifikuje się chorych z różnymi rodzajami guzów nie tylko pod względem zaawansowania klinicznego, ale różnorodnych pod względem histologicznym oraz charakterystyki molekularnej. W przypadku terapii celowanej istotne znacznie ma ocena mutacji naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Analogicznie, obecność pewnych zmian molekularnych może być czynnikiem predykcyjnym w chemioterapii raka niedrobnokomórkowego.

Symposium „Customised chemotherapy for lung cancer” było poświęcone przedstawieniu tych czynników, co podsumowała E. Brambilla (Francja) w bardzo profesjonalnie przedstawionym wy-

kładzie. Udowodniono, że odpowiedź na leczenie w istotnym stopniu wiąże się z obecnością genów i białek naprawy DNA: ERCC1 (*excision repair cross-complementation group 1*), RRM1 (*ribonucleotide reductase M1*) i genu BRCA. Białka oznaczone były metodą immunohistochemii, oceniano skuteczność schematów leczenia cisplatyną/gemcytabiną. Stwierdzono, że chorzy z dodatnią reakcją żyją dłużej bez leczenia, natomiast zastosowanie chemioterapii u chorych „negatywnych”, z ujemną reakcją na ERCC1 przynosi wyraźne efekty i poprawia rokowanie. Podobnie odnośnie reakcji z RRM1. Wyniki tych obserwacji można również zinterpretować następująco: u chorych z dodatnią reakcją stosowanie danego typu chemioterapii jest prawdopodobnie bezcelowe. Inne czynniki o znaczeniu predykcyjnym, to p53 i Kras, których wysoka ekspresja wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie. Tubuliny to białka, tworzące struktury cytoskeletonu. Stwierdzono, że obecność tubuliny beta III wiąże się z pozytywną reakcją na leczenie lekami z grupy taksanów.

Efektom dobrze poznanych i możliwych do identyfikacji szlaków programowanej śmierci komórki (apoptozy) jest wykorzystanie ekspresji receptorów lub modyfikatorów apoptozy w planowaniu leczenia. Należą tu: inhibitory kinaz: p21(Cip1) i p27(Kip1), rodzina Bcl2, receptor Fas i Fas ligand. Na przykład wykazano, że im wyższy stosunek Fas/FasL tym lepsza odpowiedź na leczenie. Wyniki badań biologii molekularnej mają udowodnione znaczenie w planowaniu włączenia do leczenia: gemcytabiny, pemetreksedu i taksanów. Wspomniano również o mających już udokumentowane miejsce w leczeniu raka gruczołowego inhibitorach kinazy tyrozynowej. Niestety obserwuje się oporność na te leki aż w około 40%, co jest przyczyną poszukiwania nowych preparatów.

E-mail: domagalakulawik@gmail.com

Gruźlica

Maria Korzeniewska Koseła

Tematem wielu prac dotyczących gruźlicy była przydatność testów opartych na pomiarze interferonu γ (IGRA, *interferon γ release assays*) do wykrywania latentnego zakażenia gruźliczego i jako badań pomocniczych w rozpoznawaniu aktywnej gruźlicy w różnych grupach pacjentów. Stosowano najczęściej testy dostępne komercyjnie: *QuantiFERON-TB Gold in Tube* (QFT) i T-SPOT.TB. Kolejnym interesującym zagadnieniem była gruźlica wywołana przez prątki odporne na leki, tym

bardziej, że możliwe stało się szybkie wykrywanie oporności za pomocą badań molekularnych. Jedną z przedstawionych niżej prac dotyczyła oznaczania zgodności szczepów metodą *DNA finger printing*, która pozwala na wykrycie szlaków transmisji gruźlicy. Ciekawe prezentacje dotyczyły klinicznych aspektów oraz zagadnień walki z gruźlicą, na przykład działań podejmowanych w grupach ryzyka.

Celem trwającego jeszcze wieloośrodkowego badania europejskiej grupy TBNET jest ustalenie roli QFT i T-SPOT.TB jako testów wykrywających latentne zakażenie gruźlicze u osób w immunosupresji. Zbadano dotychczas 652 osoby zakażone HIV i 262 chorych na przewlekłą niewydolność nerek. U zakażonych HIV odsetek dodatnich wyników próby tuberkulinowej, T-SPOT.TB i QFT wynosił kolejno: 10,6%, 14,1% i 14,7%. Zgodność obu testów IGRA była umiarkowana ($\kappa = 0,55$), a zgodność IGRA i próby tuberkulinowej niska ($\kappa = 0,20$ i $0,23$). W grupie z liczbą komórek T CD4 we krwi $< 200/\mu\text{l}$ odsetek dodatnich wyników próby tuberkulinowej (6,6%) był istotnie niższy niż T-SPOT.TB (11,5%) i QFT (15,7%, $p = 0,008$). Wyniki wszystkich testów pozostawały w związku z wcześniejszym narażeniem na gruźlicę. Związek między ekspozycją a wynikiem był silniejszy dla IGRA i w odniesieniu do IGRA nie zależał od wieku, płci i liczby komórek T CD4. U chorych na przewlekłą niewydolność nerek dodatnie wyniki testów uzyskiwano częściej (26,3%, 27,1%, 26,7%) niż u zakażonych HIV ($p < 0,0001$). Zgodność obu testów IGRA była umiarkowana ($k = 0,52$), a zgodność IGRA i próby tuberkulinowej niska ($k = 0,28$ i $0,32$). Różnice częstości dodatnich wyników w obu grupach nie wynikały z większego narażenia na *M. tuberculosis* chorych na przewlekłą niewydolność nerek. IGRA mają większą czułość niż próba tuberkulinowa przy wykrywaniu latentnego zakażenia gruźliczego także u chorych w immunosupresji, ale wyjaśnienie przyczyny rozbieżności wyników QFT i T-SPOT.TB wymagają dalszych badań i długotrwałej obserwacji. (Sester M. i wsp. Head-to-head analysis of IGRAs and skin-testing in immunocompromised patients: interim analysis of a multicenter TBNET study).

Także metaanaliza przeprowadzona przez badaczy z grupy TBNET wykazała przewagę T-SPOT.TB i QFT nad próbą tuberkulinową przy wykrywaniu latentnego zakażenia gruźliczego. IGRA pozwalają także z dużą wiarygodnością wykluczać to zakażenie. Potrzeba jednak długotrwałej obserwacji, by testy udowodniły swą trafność diagnostyczną (Diel R. i wsp. Evidence assessment on the use of IGRA testing in diagnosing latent tuberculosis — A TBNET review).

W krajach, gdzie znaczna część populacji jest zakażona prątkiem gruźlicy, wartość IGRA jako badania pomocniczego przy wykrywaniu gruźlicy aktywnej jest ograniczona. W Egipcie u 50 chorych bez zaburzeń odporności i u 50 z takimi zaburzeniami, u których podejrzewano gruźlicę płuc i którzy mieli ujemny wynik bakterioskopii płwociny, wykonano posiewy, próbę tuberkulinową, badanie radiologiczne i QFT. Chorzy z obu grup mieli istotnie częściej dodatni wynik QFT niż dodatni wynik próby tuberkulinowej. Chorzy z zaburzeniami odporności nie różnili się istotnie od chorych bez zaburzeń co do częstości dodatnich wyników QFT (60% v. 66%) natomiast częściej mieli wynik nieokreślony (10% v. 4%, $p < 0,001$). Po ustaleniu ostatecznego rozpoznania czułość QFT dla wykrywania gruźlicy z ujemnym rozmazem płwociny obliczono na 92,5%, a specyficzność tylko na 60% (Hasaneen N. i wsp. QuantiFERON-TB Gold for detection of latent and active tuberculosis infection in immunocompromised versus immune-competent).

Cukrzyca należy do chorób, w których występują zaburzenia odporności i która zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy. Wydaje się jednak, co wykazali badacze z Singapuru, że nie wpływa na wydzielanie interferonu-gamma przez komórki T u chorych na gruźlicę. Chorzy na gruźlicę potwierdzoną w posiewach, a jednocześnie chorzy na cukrzycę (99) i chorzy na gruźlicę bez cukrzycy (176), mieli podobne wyniki QFT i T-SPOT.TB (Hong Gan S. i wsp. Does diabetes mellitus affect T-cell interferon-gamma responses in TB patients?).

Badanie przeprowadzone w Japonii jest kolejnym wskazującym na przydatność IGRA, szczególnie T-SPOT.TB, w diagnozowaniu gruźlicy w różnych stanach immunosupresji jak nowotwory, cukrzyca, leczenie immunosupresyjne, przewlekła niewydolność nerek, HIV. Wśród 36 takich chorych z potwierdzoną gruźlicą wynik T-SPOT.TB był dodatni u 92%, QFT u 75%, odczyn tuberkulinowy u 50% (Kobashi Y. i wsp. Clinical evaluation of two interferon-gamma release assay tests for immunocompromised patients).

W badaniu, którego elementem była ocena przydatności T-SPOT.TB z krwi w diagnostyce gruźliczego zapalenia opłucnej uczestniczyli chorzy, u których w szpitalu akademickim w Bristolu w Wielkiej Brytanii wykryto w jamie opłucnowej płyn limfocytny lub z domieszką limfocytów, bez komórek nowotworowych. Wśród 49 takich chorych, w wieku od 32 do 98 lat (śr. 77) rozpoznano jako przyczynę płynu: niewydolność krążenia — 24%, chłoniak — 10%, mezothelioma — 10%, inny nowotwór — 10%, gruźlica opłucnej — 10%, inne

zakażenie jamy opłucnowej — 8%, inny proces zapalny — 14%, inna łagodna lub nieznaną przyczyną — pozostali. U 4 na 5 chorych na gruźlicę opłucnej T-SPOT.TB z krwi był dodatni (ujemny u chorej na szpiczak); wynik testu był dodatni w 5 przypadkach innych chorób. Czułość T-SPOT.TB dla wykrywania gruźlicy opłucnej wyniosła 80%, specyficzność 88%, trafność predykcyjna rozpoznania 44%, trafność predykcyjna wykluczenia 97%. T-SPOT.TB wykonany z krwi ma dużą zdolność wykluczania gruźlicy u chorych bez zaburzeń odporności, diagnozowanych z powodu limfocytarnego płynu w jamie opłucnowej (Lamb H. i wsp. A prospective observational trial examining the value of T-cell interferon gamma release assays (IGRAs) in undiagnosed lymphocytic pleural effusions).

Antygeny ESAT-6 i CFP-10 stosowane w komercyjnych testach IGRA nie są specyficzne wyłącznie dla *M. tuberculosis*, występują w niektórych prątkach niegruźliczych, jak *M. szulgai*, *M. kansasii*, *M. marinum*. Wieloośrodkowe badanie prowadzone we Włoszech wykazało, że mimo niecałkowitej specyficzności QFT może być pomocny w wykluczaniu aktywnej gruźlicy u chorych na mikobakteriozy. Chorzy na mikobakteriozy płuc wywołane przez *M. avium*, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. intracellulare* mieli w 77,6% (38 z 49), łącznie z przypadkami wywołanymi przez *M. kansasii*, ujemny wynik QFT. Wiek chorych, w większości mężczyzn, wynosił średnio $52,1 \pm 23,6$; 18,4% było zakażonych HIV. Dodatni wynik testu odnotowano u 2 chorych — jeden przebył gruźlicę, drugi miał bliski kontakt z chorym na gruźlicę. U dziewięciu chorych, w tym u 5 zakażonych HIV wynik QFT był nieokreślony (Losi M. i wsp. Use of the quantiferon-TB in tube test in the diagnosis of non tuberculous mycobacteria lung disease).

Zapobieganie przenoszeniu gruźlicy w szpitalach polega na szybkiej identyfikacji przypadków, izolacji chorych i niezwłocznym podaniu skutecznego leczenia. Jak wykazują badania molekularne choroby na gruźlicę stanowią zagrożenie także dla siebie nawzajem, ponieważ mogą zostać zakażeni szczepami prątków, na które stosowane u nich leki są odporne. W Mołdawii w szpitalu, gdzie nie przestrzegano zasad kontroli zakażeń, u 13 z 26 chorych po od 2 do 4 miesięcy leczenia doszło do rozwoju MDR/XDR. Metodą *DNA fingerprinting* wykazano, że wyhodowane wówczas szczepy *M. tuberculosis* różnią się od szczepów pierwotnych czyli, że doszło do egzogenne go zakażenia (Valeriu Crudu i wsp. Poor infection control increase risk of reinfection with MDR or XDR-TB strains).

Rozwój technik molekularnych przyczynił się do wielkiego postępu w wykrywaniu oporności na leki przeciwprątkowe. System TB-Biochip i TB-Biochip-2 pozwala, według badaczy rosyjskich, na szybkie — w ciągu 48 godzin, i wiarygodne (> 90% zgodności z metodą z zastosowaniem podłoża Löwensteina-Jensena) wykrywanie oporności na izoniazyd, ryfampicynę i fluorochinolony (Nosova E. Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis drug resistance using molecular genetic methods).

W Europie Zachodniej gruźlica jest przede wszystkim problemem wielkich miast. W Londynie liczba zachorowań na gruźlicę rośnie (w 2009 roku zarejestrowano 3500 przypadków), a jeden na sześciu chorych należy do grupy społecznie zmarginalizowanej i trudno dostępnej (bezdolność, alkoholizm i narkomania, pobyt w więzieniu). Chorzy tacy diagnozowani są późno, stanowiąc zagrożenie dla społeczności, częściej mają gruźlicę wywołaną przez prątki odporne na leki i częściej umierają z powodu gruźlicy. W odpowiedzi na pogarszającą się sytuację epidemiologiczną 200 pracowników i 30 przychodni prowadzi w Londynie aktywne wykrywanie gruźlicy za pomocą przenośnego zestawu do badań radiologicznych, nadzoruje leczenie i odszukuje chorych przerywających leczenie. Jest to kosztowne i trudne zadanie, które wymaga współdziałania wielu organizacji. W ciągu roku zmiany radiologiczne wskazujące na gruźlicę wykrywa się u 1% wśród około 8000 badanych; zapadalność w tej grupie wynosi 264/100 000. Zmniejszył się z 50% do 5% odsetek chorych, którzy nie zgłosili się na kolejne wizyty. Przypadki wykryte podczas badań screeningowych istotnie rzadziej mają dodatni wynik bakterioskopii w porównaniu z wykrytymi biernie. W ciągu ostatnich dwóch lat wykryto 24 chorych na gruźlicę wielolekooporną (Story A. i wsp. Tackling tuberculosis among hard to reach groups in London — The Find&Treat experience).

Prątki gruźlicy z rodziny molekularnej Beijing budzą na świecie szczególne obawy, ponieważ w przypadkach gruźlicy wywołanej przez te prątki obserwowano tak niepokojące zjawiska, jak oporność na leki, niepowodzenia leczenia i wznowy, a także dużą zdolność transmisji zakażenia wyrażającą się mnogimi zachorowaniami. Wśród 1897 szczepów prątków gruźlicy izolowanych w latach 1990–2007 w Kanadzie, w prowincji Alberta, 356 (19%) stanowiły szczepy Beijing, pochodzące w 84% od imigrantów z rejonu Zachodniego Pacyfiku. Nie wykazano różnic w: wieku chorych, płci, obrazie klinicznym choroby, lekowrażliwości, odsetka dodatnich wyników bakterioskopii płwociny ani większej liczby zachorowań w klasterach.

Autorzy wnioskuje, że prątki gruźlicy Beijing w porównaniu z innymi szczepami nie stanowią większego zagrożenia dla zdrowia publicznego (Langlois-Klassen D. Beijing/w family of Mycobacterium tuberculosis in a major immigrant-receiving country: An emerging public health threat?).

Gruźlica jest na świecie istotną przyczyną chorobowości i zgonów młodych kobiet. Autorzy brytyjscy przedstawili przebieg gruźlicy u 20 kobiet, w tym u 19 urodzonych poza Wielką Brytanią, które chorowały na gruźlicę, będąc w ciąży. U 15 rozpoznano gruźlicę płuc, potwierdzenie bakteriologiczne uzyskano u 14. Większość chorych dostała standardowe leczenie przeciwprątkowe, a objawy niepożądane (zmiany skórne i przejściowe zapalenie wątroby) obserwowano rzadko. U dwóch kobiet dokonano aborcji, pozostałe urodziły dzieci o prawidłowej, oprócz jednego przypadku, wadze ciała. U chorej na gruźlicę kręgosłupa, rozpoznanej w drugim trymestrze ciąży, wykonano cesarskie cięcie w 32 tygodniu (Allen C. i wsp. Tuberculosis in pregnancy: A review of cases in a high prevalence area).

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

Nadciśnienie płucne

Anna Fijałkowska, Monika Szturmowicz

Definicja

Nadciśnienie płucne (PH) jest obecnie definiowane jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) większe lub równe 25 mm Hg, mierzone w spoczynku podczas cewnikowania serca. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zrezygnowano z kryterium wysiłkowego. P.H. Whyte i wsp. (Clamart, Francja) poddali 38 chorych w wieku niższym niż 50 lat, bez spoczynkowego nadciśnienia płucnego oraz z ciśnieniem zaklinowania niższym niż 16 mm Hg testowi wysiłkowemu na cykloergometrze rowerowym, stwierdzając u 63% mPAP wyższe niż 30 mm Hg. Odsetki chorych z mPAP > 30 mm Hg w grupach z wartością ciśnienia spoczynkowego < 21 mm Hg i 21–24 mm Hg wynosiły odpowiednio 53% i 82%. Obserwacje te wskazują na konieczność dalszych badań i prowadzenia obserwacji odległej chorych podejrzanych o nadciśnienie płucne z nadmiernym wzrostem mPAP w czasie wysiłku.

Rejestr

Zaprezentowano wyniki największego, jak do tej pory, amerykańskiego rejestru tętniczego nadciśnienia płucnego REVEAL. Z danych dotyczą-

cych 3405 pacjentów zebranych do dnia 10 sierpnia 2009 roku z 54 ośrodków, Frost i wsp. (rejestr wieloośrodkowy) wnioskowali, że pacjenci z *de novo* zdiagnozowanym PAH mają istotnie gorsze rokowanie w porównaniu z pacjentami, którzy zostali włączeni do rejestru z PAH rozpoznanym w przeszłości. Takie obserwacje są zgodne z publikowanymi ostatnio danymi francuskimi i chińskimi wykazującymi istotnie gorsze rokowanie u tak zwanych „*incidence patients*” v. „*prevalent patients*”.

Pittrow i wsp. (Papworth, Wielka Brytania — badanie wieloośrodkowe) podsumowali wstępne dane pochodzące z wieloośrodkowego rejestru nadciśnienia płucnego (Comp ERA-XL) utworzonego w maju 2007 (26 ośrodków z 7 krajów europejskich). Do stycznia 2010 zarejestrowano 1264 chorych, 73% z tętnicznym PH (PAH), 60% stanowiły kobiety, średni dystans chodu w teście 6-minutowym wynosił 312 metrów, większość chorych pozostawała w III klasie czynnościowej według NYHA/WHO. mPAP mierzone bezpośrednio wynosiło 44 mm Hg, średni płucny opór naczyniowy (mPVR) 734 dyn/sec/cm⁵, średnie ciśnienie w prawym przedsionku (mRAP) 7,6 mm Hg, średni rzut serca (mCI) 2,4 l/min/m². Jest to aktualnie jeden z największych światowych rejestrów PH. Autorzy zamierzają ocenić na jego podstawie wyniki leczenia celowanego pierwszego rzutu oraz leczenia podtrzymującego w celu ustalenia najbardziej optymalnego sposobu postępowania w PAH.

Pepke-Żaba i wsp. prezentowali wyniki największego międzynarodowego rejestru zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH), w którym uczestniczyło 26 ośrodków europejskich i 1 kanadyjski. Zebrano dane 679 pacjentów z nowo (< 6 miesięcy) rozpoznany CTEPH hospitalizowanych pomiędzy lutym 2007 i styczniem 2009. Średni czas do postawienia rozpoznania wynosił 14 miesięcy. Większość chorych (99,3%) była leczona przeciwzakrzepowo, a 37,7% otrzymywała leki specyficzne dla PH. Ponad 50% chorych poddana była zabiegowi trombendarteriektomii płucnej, obciążonego niską 4,5% śmiertelnością.

Nowe biomarkery

Propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP) jest uznanym markerem niewydolności serca o znaczeniu prognostycznym w idiopatycznym nadciśnieniu płucnym (IPAH). Rhodes i wsp. (Londyn, Wielka Brytania) stwierdzili, że u chorych z IPAH znaczenie rokownicze posiadają również RDW (rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów) oraz GDF-15 (różnicujący czynnik wzrostu). Jako optymalne wartości progowe wyznaczono: 15,65% dla

RDW i 800 pg/ml dla GDF-15. Podwyższone wartości obu markerów wiązały się z niekorzystnym rokowaniem, które dotyczyło również tych chorych, u których stwierdzono niskie stężenie NT-proBNP. RDW było obok NT-proBNP, dystansu w 6-minutowym teście chodu (6MWT) oraz klasy czynnościowej, niezależnym czynnikiem rokowniczym w IPAH.

Nickel i wsp. (Hanower, Niemcy) przedstawili interesujące dane dotyczące stężenia angiotensyny-2 w osoczu chorych z IPAH. Stężenie angiotensyny-2 wykazywało wysoki współczynnik korelacji z CI ($r = -0,53$, $p < 0,001$) oraz PVR ($r = 0,6$, $p < 0,001$). Marker ten był niezależnym czynnikiem rokowniczym. Zmiany stężenia angiotensyny-2 po 3 miesiącach leczenia celowanego wykazywały bardzo dobrą korelację ze zmianami mRAP, mPVR i saturacji mieszanej krwi żyłnej. Autorzy sądzą, że angiotensyna-2 może być nowym obiecującym biomarkerem ciężkości IPAH oraz odpowiedzi na leczenie celowane w tej grupie chorych.

Nadciśnienie płucne w chorobach płuc

Nadciśnienie płucne w chorobach płuc jest obecnie przedmiotem intensywnych badań klinicznych i eksperymentalnych z uwagi na niekorzystny charakter rokowniczy tego zjawiska oraz próby kwalifikacji do celowanego leczenia PH w wybranych przypadkach.

POChP

Ulasli i wsp. (Ankara, Turcja) poszukiwali genów odpowiedzialnych za rozwój nadciśnienia płucnego u chorych z POChP. Wykazali oni, że 88,9% chorych z POChP i skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej (PASP) ≥ 50 mm Hg, ocenianym nieinwazyjnie na podstawie badania echo serca, posiada genotyp LL 5-hydroksylazy tryptaminy, enzymu odpowiedzialnego za metabolizm serotoniny, natomiast genotyp ten występował istotnie rzadziej u chorych z POChP bez nadciśnienia płucnego i u zdrowych.

Hurdman i wsp. (Sheffield, Wielka Brytania) poddali retrospektywnej analizie grupę chorych z POChP i nieproporcjonalnie wysokim nadciśnieniem płucnym definiowanym jako mPAP > 40 mm Hg (pomiar bezpośredni) i porównali ją z grupą pozostałych chorych z POChP. Stwierdzili, że w grupie chorych z POChP i mPAP > 40 mm Hg nasilenie obturacji jest istotnie niższe, niż u pozostałych, natomiast mają oni znacznie mniejszą wartość zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (TLCO%) niż pozostali, odpowiednio 28% i 41%. Podczas cewnikowania serca u chorych z nieproporcjonalnie wysokim nadciśnieniem płucnym w przebiegu POChP w porównaniu z pozostałymi, stwierdzono również znamienne wyższe wartości

PVR (odpowiednio: 752 v. 280 dyn/sec/cm⁵, $p < 0,001$) oraz istotnie niższy CI (odpowiednio: 2,5 v. 3,3 l/min/m², $p < 0,001$).

Higton i wsp. (Londyn, Wielka Brytania) poddali retrospektywnej analizie chorych z zaostrzeniem POChP, u których wykonano echo serca lub cewnikowanie oraz badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej (TK klp). U 33% stwierdzono nadciśnienie płucne (śr. wartość PASP wynosiła 50 ± 15 mm Hg). PASP nie wykazywało korelacji z nasileniem rozedmy i włóknienia w TK klp.

Wyniki prac J. Hurdman i A. Higton przemawiają za możliwością udziału czynnika naczyniowego w patogenezie PH u chorych z POChP i nieproporcjonalnie wysokimi wartościami PH. Świadczy o tym niska zdolność dyfuzyjna przy stosunkowo niewielkich zmianach obturacyjnych i niewielkim nasileniu rozedmy w TK klp.

Choroby śródmiąższowe

Benjamin-Smith i wsp. (Londyn, Wielka Brytania) stwierdzili w retrospektywnej analizie chorych hospitalizowanych z powodu chorób śródmiąższowych płuc obecność nadciśnienia płucnego w badaniu echo serca lub podczas cewnikowania serca u 20–25% chorych na sarkoidozę, 40% chorych z samoistnym włóknieniem płuc (IPF). W większości przypadków wykazano łagodne nadciśnienie płucne — PASP 35–49 mm Hg. Nie odzwierciedlało to rzeczywistej częstości PH wśród chorych z tymi rozpoznaniem, gdyż u ponad 30% chorych ze zmianami śródmiąższowymi nie wykonywano ani badania echo serca, ani cewnikowania podczas hospitalizacji.

Raghu i wsp. (badanie wieloośrodkowe ARTEMIS-IPF — Stany Zjednoczone/Europa) przeprowadzili analizę częstości PH (mPAP > 25 mm Hg i PCWP ≤ 15 mm Hg) we wczesnym okresie IPF wśród chorych biorących udział w prospektywnym, kontrolowanym placebo badaniu oceniającym skuteczność ambrisentanu (selektywny bloker receptora alfa endoteliny-1). Obecność PH wykazano u 11% chorych, pomimo zadowalających parametrów czynnościowych i niewielkich zmian w TK klp (był to warunek kwalifikacji do badania). Zdolność dyfuzyjna u chorych z nadciśnieniem płucnym wynosiła $35 \pm 12,5\%$ wartości należnej, natomiast w przypadkach bez nadciśnienia płucnego — $47,6 \pm 25,7\%$.

Nadciśnienie płucne w chorobach układowych tkanki łącznej

Nadciśnienie płucne w chorobach układowych tkanki łącznej jest najczęściej wynikiem zmian w naczyniach płucnych i określane jako tę-

nicze nadciśnienie płucne związane z kolagenozą (PAH-CTD).

Hurdman i wsp. (Sheffield, Wielka Brytania) przedstawili wyniki badania przesiewowego w kierunku nadciśnienia płucnego u chorych z twardziną układową (SS-c) i mieszaną chorobą układową tkanki łącznej (MCTD) oraz z toczeniem układowym (SLE). Screening PH w przypadku SS-c i MCTD polegał na corocznej kontroli echo i TLCO, u chorych z SLE wykonywano badania jednorazowo. Pacjenci byli kierowani do ośrodka specjalistycznego, gdy gradient przez zastawkę trójdzielną (TVPG) był wyższy niż 40 mm Hg lub gdy TVPG 30–40 mm Hg oraz TLCO < 50% wartości należnej + niewyjaśniona duszność. W czasie trwania screeningu wykryto 3–4 razy więcej PAH-CTD niż w okresie poprzedzającym badanie. Nie spowodowało to jednak wykrywania mniej zaawansowanych postaci PAH-CTD.

Kovacs i wsp. (Graz, Austria, San Diego, Stany Zjednoczone) prowadzili badanie prospektywne u chorych z twardziną układową, bez nadciśnienia płucnego w spoczynku, ale wykazujących nadmierny wzrost mPAP w czasie wysiłku (> 30 mm Hg). Cewnikowanie serca powtarzano po 12 miesiącach obserwacji, a następnie po 6 miesiącach leczenia Bosentanem (niselektywny bloker endoteliny-1). Wśród pilotażowej grupy 10 chorych obserwowano istotny wzrost spoczynkowego mPAP po 12 miesiącach obserwacji w stosunku do wyjściowego oraz tendencję do obniżania spoczynkowego mPAP po 6 miesiącach podawania Bosentanu. Wstępne wyniki tego badania mogą przemawiać za tym, że u chorych ze sklerodermią, bez spoczynkowego nadciśnienia płucnego i z tendencją do nieprawidłowego ciśnienia w tętnicy płucnej w czasie wysiłku, dochodzi do progresji zmian naczyniowych i pojawienia się PH. Proces ten może być zahamowany poprzez włączenie Bosentanu (autorzy uważają, że w przyszłości wysiłkowe nadciśnienie płucne będzie być może nowym wskazaniem do leczenia celowanego w twardzinie układowej).

Nadciśnienie płucne — leczenie

Ghofrani i wsp. (badanie wieloośrodkowe Europa/Stany Zjednoczone, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo) analizowali bezpieczeństwo i tolerancję leczenia imatynibem (inhibitor kinazy tyrozynowej antagonizujący działanie płytkowego czynnika wzrostu) w grupie chorych z PAH nie odpowiadających na leczenie konwencjonalne. Chorych randomizowano do 24-tygodniowej fazy zamkniętej (imatynib *v.* placebo). Lek w dawkach 200–400 mg/dobę był dobrze tolerowany. Autorzy

stwierdzili istotne obniżenie PVR w grupie badanej w porównaniu z kontrolną, natomiast nie wykazano różnic w 6MWT. W późniejszej analizie podgrupy z PVR ≥ 1000 dyn/sec/cm⁵ wykazano jednakże istotne wydłużenie dystansu 6MWT w wyniku leczenia. Siedemnastu chorych pozostaje w fazie otwartej i jest leczonych imatynibem 2–3 lat, pozostając w stabilnym stanie hemodynamicznym.

Lang i wsp. w międzynarodowym badaniu II fazy, podwójnie zaślepionej oceniali skuteczność i bezpieczeństwo ACT-293987 (NS-304), doustnego agonisty receptora IP (prostaglandyna I₂). Dorosli pacjenci z PAH byli randomizowani w stosunku 3:1 do ACT-293987 (n = 33) lub placebo (n = 10) na 17 tygodni. W ciągu 3 pierwszych tygodni zwiększano dawkę od 200 μ g do 800 μ g 2 \times dziennie. Osiągnięty był pierwszorzędowy punkt końcowy badania, czyli redukcja naczyniowego oporu płucnego (PVR) o ponad 30% w grupie leczonej aktywnym lekiem. Osiągnięto również drugorzędowy punkt końcowy badania, jakim było wydłużenie dystansu 6MTM. Lek był dobrze tolerowany.

Ghofrani i wsp. (badanie wieloośrodkowe, Niemcy) prezentowali wyniki długoterminowego (śr. 14 miesięcy) leczenia nowym lekiem — riosiguatem w grupie 79 pacjentów z zakrzepowo-zatorowym lub tętniczym nadciśnieniem płucnym. Badanie to było kontynuacją 12-tygodniowej niekontrolowanej próby z tym preparatem. Po okresie średnio 14 miesięcy zachowana była poprawa stanu klinicznego pacjentów uzyskana po pierwszych 12 tygodniach leczenia — dystans 6-minutowego testu marszu był średnio dłuższy o 70 m *v.* 66 m. Również zachowana była poprawa klasy czynnościowej. W tym czasie zmarło 3 chorych — wszyscy z CTEPH z powodu chorób współistniejących. Badania randomizowane z tym lekiem są w toku.

Jacobs i wsp. (Amsterdam, Holandia) w analizie retrospektywnej porównali, dopasowując parami, 37-osobowe grupy pacjentów z PAH leczonych w latach 1998–2006 w terapii pierwszego rzutu epoprostenolem (przed 2003 r.) lub bozentanem (po 2003 r.). Kryteriami doboru był dystans 6MTM i rzut minutowy serca. W obserwacji 3-letniej autorzy wykazali, że większą poprawę mierzoną dystansem 6MTM uzyskali pacjenci leczeni epoprostenolem. W tych nielicznych grupach pacjentów nie wykazano natomiast różnic w przeżyciu i czasie do pogorszenia klinicznego.

Nadciśnienie płucne — rokowanie

Hurdman i wsp. (Sheffield, Wielka Brytania) badali związek etiologii PH z rokowaniem w grupie 1496 chorych hospitalizowanych w latach

2001–2010. Najlepsze rokowanie dotyczyło chorych z PH w przebiegu chorób lewego serca (żylne PH), najgorsze — chorych z PAH w przebiegu twardziny układowej. Ku zaskoczeniu autorów PH w przebiegu chorób płuc wiązało się z gorszym rokowaniem niż w IPAH. Trzyletnie przeżycia wynosiły: 77% w żylnym PH, 74% w CTEPH, 63% w IPAH, 58% w PAH-SSc i 52% w PH w przebiegu chorób płuc. Istotnym walorem tej pracy było wykazanie wydłużenia czasu przeżycia u chorych z IPAH, SSc-PAH oraz CTEPH w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.

Nickel i wsp. (Hanower, Niemcy) stwierdzili niezależny od innych czynników, negatywny wpływ wielkości przesączania kłębkowego (eGFR) na przeżycie chorych z PAH, HR 1,5 (95% CI 1,2–2,1%). Natomiast Chami i wsp. (Baltimore, Stany Zjednoczone) wykazali, że niewydolność nerek występuje istotnie częściej w PAH-SSc niż w IPAH i jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych z twardziną układową (mediana przeżycia u chorych z eGFR < 60 ml/min i > 60 ml/min wynosiły odpowiednio 2,8 lat i 5,2 lat). U chorych z SSc eGFR < 60 ml/min korelowało z niskim rzutem serca.

Veerdonk i wsp. (Amsterdam, Holandia) porównała wartość rokowniczą zmian PVR (oceniających podczas cewnikowania serca) oraz zmian frakcji wyrzutowej prawej komory (RVEF) oceniających na podstawie rezonansu magnetycznego, u 80 chorych z PAH poddanych leczeniu celowanemu. Zarówno wstępne, jak i końcowe wartości PVR i RVEF posiadały wartość rokowniczą. Korelacja zmian PVR i zmian RVEF nie była wysoka ($r = 0,31$, $p < 0,01$). Zmiany RVEF były istotnym korzystnym czynnikiem rokowniczym (HR 0,92, $p < 0,01$), natomiast nie wykazano takiej wartości rokowniczej w przypadku zmian PVR (HR 1,0, $p = 0,28$).

E-mail: a.fijalkowska@igichp.edu.pl
monika.szturmowicz@gmail.com

Intensywna terapia w chorobach płuc

Paweł Kuca

Od kilku lat zwiększa się zainteresowanie problematyką intensywnej terapii w chorobach układu oddechowego na dorocznych Kongresach *European Respiratory Society*. Istotne znaczenie ma w tej dziedzinie działalność Zespołu: *Respiratory Intensive Care*, działającego w ramach ERS. Na Kongresie w Barcelonie przewodniczącym zespołu na lata 2010–2013 został prof. Paolo Pelosi

z Włoch, pełniący także funkcję Prezydenta Europejskiego Towarzystwa Anestezjologicznego na lata 2010–2011. Obok programów szkoleniowych ERS z zakresu pneumonologii dorosłych, który już funkcjonuje, i pneumonologii pediatricznej, który jest tworzony, rozpoczęto przygotowania do wprowadzenia kolejnej ścieżki edukacyjnej dla lekarzy z zakresu intensywnej terapii pneumonologicznej.

Kilka dużych sympozjów było poświęconych podsumowaniu współczesnej wiedzy z zakresu wybranych zagadnień intensywnej terapii pneumonologicznej.

Ostra niewydolność prawokomorowa serca na oddziale intensywnej terapii (Symposium 41)

Ostre przeciążenie i niewydolność prawej komory serca stanowi częsty, trudny i niedoceniany problem na oddziałach intensywnej terapii, który stanowi powikłanie wielu procesów chorobowych (O. Sitbon, Francja). Podwyższenie ciśnienia w tętnicy płucnej, utrzymujące się przez dłuższy czas, może skutkować niewydolnością prawej komory serca, systemową hipotonią, wstrząsem i zgonem chorego. Z diagnostycznego punktu widzenia najistotniejsze znaczenie ma wyróżnienie dwóch sytuacji klinicznych: ostrej niewydolności prawej komory serca u chorych, u których nie stwierdza się przewlekłego nadciśnienia płucnego oraz ostrej niewydolności prawokomorowej u chorych obciążonych przewlekłym nadciśnieniem płucnym. W diagnostyce różnicowej istotna rola przypada echokardiografii. W pierwszej sytuacji postępowanie lecznicze jest ukierunkowane na redukcję płynów, zaś w drugiej na stosowanie leków diuretycznych. W obu przypadkach stwierdzenie niskich wartości ciśnienia systemowego i rzutu serca skłania do stosowania leków inotropowych i wazokonstrykcyjnych.

Patofizjologia ostrej niewydolności prawej komory serca nie jest do końca wyjaśniona (R. Naeije, Belgia). Niewydolność skurczowa prawej komory serca i zaburzenia dynamicznego sprzężenia prawej komory z krążeniem płucnym powodują wtórne zaburzenia funkcji rozkurczowej prawej komory i interakcji między komorami serca. Istotne znaczenie dla postępującego uszkodzenia prawej komory może mieć zapalna aktywacja apoptozy komórek. Badania nad patofizjologią tego zespołu mogą stanowić podstawę do rozwoju nowych opcji terapeutycznych w przyszłości.

Bardzo trudnym problemem jest optymalne postępowanie z chorymi na zaostrzenie przewlekłego nadciśnienia płucnego (M. Maggiorini, Szwajcaria). Leczenie powinno koncentrować się na zmniejszeniu obciążenia i poprawie kurczliwości prawej komory serca. Postęp w tej dziedzinie

polega na stosowaniu noradrenaliny, która zabezpiecza krążenie wieńcowe, leków wazodylatacyjnych, podawanych dożylnie, doustnie lub wziewnie w różnych kombinacjach bez ryzyka systemowej hipotonii, wreszcie stosowaniu dopaminy i lewosimendanu, który ma mieć właściwości uwrażliwiające mięsień serca na jony wapnia.

Kluczowe znaczenie w prowadzeniu takich chorych na oddziałach intensywnej terapii ma dobór parametrów wentylacji mechanicznej (A. Vieillard-Baron, Francja) z optymalizacją ciśnienia *plateau* i ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi tętnicznej.

Wentylacja nieinwazyjna w leczeniu ostrej niewydolności oddychania poza oddziałem intensywnej terapii (Symposium 190)

Upowszechnienie leczenia za pomocą nieinwazyjnej wentylacji stanowi jeden z zasadniczych celów ERS w zakresie nowych możliwości terapeutycznych w pneumonologii. Na symposium przedstawiono ważne zagadnienie, czy taka forma leczenia, która pozostaje domeną pneumonologów, może odbywać się poza oddziałami intensywnej terapii (OIT), które w większości krajów są prowadzone przez anestezjologów (M. Elliott, Wielka Brytania). Miejsca w OIT są przystosowane do prowadzenia zaintubowanych chorych, u których stwierdza się cechy niewydolności wielu narządów, co wymaga precyzyjnego monitorowania wielu parametrów życiowych.

Wielu chorych, kwalifikowanych do nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji, nie wymaga aż takiego stopnia inwazyjnego monitorowania. Wymagałoby to jednak stworzenia oddziałów przejściowych między typowymi OIT i oddziałami ogólnymi, z odpowiednio wyszkolonym personelem oraz oprzyrządowaniem do wentylacji i monitorowania chorych (E. Clini, Włochy). Funkcjonowanie takich oddziałów ma istotne znaczenie w racjonalizacji wykorzystania łóżek OIT oraz redukcji kosztów, nawet przy uwzględnieniu początkowych nakładów na zakup sprzętu i szkolenia personelu.

Korzyść z leczenia za pomocą nieinwazyjnej wentylacji poza OIT została już dość określona dla pewnych grup chorych (L. Brochard, Francja). Są to przede wszystkim chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, przyjmowani do szpitala z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności oddychania, ale bez zaburzeń świadomości, z niewielkim nasileniem kwasicy (pH krwi 7,35–7,30). Chorzy nie powinni mieć poważnie zaburzonych czynności innych narządów, nie wymagają zatem głębokiego wkłucia ani cewnikowania pęcherza

moczowego. Korzyści z takiej formy leczenia odnoszą też pacjenci z hipoksemiczną niewydolnością oddychania, ponieważ jej zastosowanie we wcześniejszym okresie stwierdzanych zaburzeń zmniejsza częstość intubacji w tej grupie chorych. Kolejnymi grupami chorych ze wskazaniami do takiej formy leczenia są pacjenci, u których z różnych przyczyn podjęto decyzję o nieintubowaniu oraz chorzy w okresie 48 godzin po intubacji.

Leczenie sepsy (Symposium 307)

W 2008 roku zostały opublikowane światowe standardy postępowania w sepsie, którym towarzyszyło duże zainteresowanie mediów (M. Levy, Stany Zjednoczone). Dwa lata po tym wydarzeniu nagromadzono wiele doświadczeń na temat zastosowania tych standardów w rutynowej opiece nad chorymi na sepsą w warunkach OIT.

Największe doświadczenie w implementacji tych zaleceń i prowadzeniu szerokiego programu edukacyjnego w ochronie zdrowia zdobyto w Hiszpanii (R. Ferrer, Hiszpania). Warunkiem skuteczności tego postępowania była jego długoterminowość, wprowadzenie rejestrów chorych z sepsą, co umożliwiło gromadzenie unikalnych danych obserwacyjnych, oraz drobiazgową ocenę efektywności stosowanych metod leczenia, zgodnie z przyjętymi standardami. W tym samym czasie ukazało się kilka prac, które spowodowały modyfikację zaleceń (H. Gerlach, Niemcy).

Nadal prowadzi się badania nad skutecznością terapii dwoma antybiotykami w porównaniu ze stosowaniem jednego leku w początkowym okresie leczenia sepsy, nad znaczeniem tak zwanej resuscytacji płynowej oraz stosowania leków wazopresyjnych (dopamina, noradrenalina) w leczeniu wstrząsu, miejsca steroidów oraz agresywnej kontroli glikemii za pomocą insuliny we wstrząsie septycznym, wreszcie nad określeniem optymalnego miejsca aktywowanego białka C w algorytmie leczenia sepsy.

E-mail: p.kuca@igichp.edu.pl

Choroby śródmiąższowe i rzadkie

Elżbieta Radzikowska

W ubiegłym roku w pierwszym numerze *European Respiratory Journal* z 2010 ukazały się wytyczne grupy roboczej dotyczące diagnostyki i leczenia limfangioleiomiomatozy (LAM). Na zjeździe w Barcelonie główni autorzy wytycznych zaprezentowali problem oraz przedstawili istotne punkty wytycznych w ramach sesji poświęconej tej chorobie.

Profesor F. Cordier zwrócił uwagę na fakt, że grupa rzadkich chorób dających w tomografii komputerowej obraz zmian torbielowatych to nie tylko LAM lub histiocytoza z komórek Langerhansa, ale również choroba Birt-Hogg-Dube (BHD), czy choroba lekkich łańcuchów. Choroba BHD jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, a zaburzenie dotyczy funkcji genu dla folikulin. W przebiegu choroby rozwijają się charakterystyczne zmiany na skórze, szczególnie twarzy, o typie włókniaków przymieszkowych, guzy w nerkach oraz zmiany torbielowe w płucach. Torbiele w płucach są obserwowane u około 90% chorych, stosunkowo często będąc przyczyną odmy opłucnowej. U części chorych na BHD cienkościenne torbiele są jedynymi obserwowanymi zmianami. Podobne obserwacje dotyczą osób z chorobą lekkich łańcuchów. W pojedynczych przypadkach choroba ta może przebiegać jedynie z zajęciem płuc pod postacią zmian torbielowatych bez dyskracji i rozrostów pochodzenia szpikowego, zmian w obrębie białek osocza, czy zajęcia innych narządów.

Doktor McCormac zwrócił uwagę na znaczenie stężenia naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu D (VEGF-D) w surowicy w różnicowaniu chorób torbielkowatych. W sporadycznym LAM stężenie tego czynnika angiogenego przekracza 800 pg/ml. Jest to wartość różnicująca LAM od pozostałych chorób prowadzących do tworzenia się torbielek w płucach. Marker ten może być szczególnie pomocny u chorych z izolowanym zajęciem płuc, będących w okresie niewydolności oddychania, kiedy to przeprowadzenie inwazyjnej diagnostyki jest niemożliwe. Inoue i wsp. przedstawili nową metodę ilościową oceny zmian torbielkowatych w płucach z zastosowaniem tomografii komputerowej u chorych na LAM o bardzo dobrej korelacji z wynikiem badania dyfuzji dla tlenu węgla. Metoda oceny funkcji płuc z zastosowaniem tomografii komputerowej byłaby szczególnie korzystna u chorych z bardzo niskimi wartościami rezerw wentylacyjnych, u których wykonanie standardowego testu oceny dyfuzji dla tlenu węgla jest utrudnione.

Ponadto zwrócono uwagę na badania kliniczne z zastosowaniem nowych leków, szczególnie inhibitorów kinazy m-TOR (*mammalian target of rapamycin kinase* — *ssaczy cel rapamycyny*). Jak dotychczas ukazały się publikacje omawiające skuteczność tego leczenia u niewielu chorych. Obserwowano wpływ leczenia na zwiększenie FEV₁, natomiast nie obserwowano wzrostu wskaźnika dyfuzji dla CO. Niestety, zaprzestanie leczenia powodowało stosunkowo szybki powrót mierzonych parametrów wentylacyjnych do wartości sprzed wdrożenia leczenia. Duże nadzieje dotyczą-

ce leczenia LAM wiążą się z nowymi inhibitorami zarówno kinazy tyrozynowej, jak i nowymi blokerami m-TOR.

W sesji plakatowej zaprezentowano doniesienie dotyczące leczenia 26 chorych na LAM doxycykliną. Ideą zastosowania tego antybiotyku jest wykorzystanie jego własności hamujących metaloproteazy. U połowy chorych obserwowano poprawę bądź stabilizację parametrów wentylacyjnych. Lepiej rokującą grupą były osoby z mniej zaawansowaną chorobą.

Kilka sesji poświęconych było leczeniu chorych na samoistne śródmiąższowe zapalenie płuc pirfenidonem. Badacze z Japonii stwierdzili, że najlepiej odpowiadającą na leczenie grupą chorych są osoby z VC > 70% i bez desaturacji < 90% w teście chodu. Profesor Costabel omówił wyniki badania CAPACITY 2 porównującego skuteczność pirfenidonu w dawce 2403 mg/d. oraz w dawce 1197 mg/d. do placebo. W badaniu wzięło udział 435 chorych. Obserwowano korzystny efekt leczenia w zakresie parametrów wentylacyjnych, jak również wydolności oddechowej. Natomiast statystyczną istotność osiągnięto jedynie w różnicy liczby zgonów w grupie otrzymującej lek.

Doktor Morawiec z Francji zaprezentowała ocenę leczenia zaostrzeń śródmiąższowego włóknienia płuc u 22 chorych. Stosowano jeden schemat leczenia endoksanem z pulsami solumedrolu. W obserwowanej grupie rok przeżyło 41% chorych, co przemawia za większą skutecznością tego typu leczenia w porównaniu z wcześniejszymi doniesieniami. Najlepiej rokowały osoby z zaostrzeniem NSIP. Ponadto autorzy zwracają uwagę na fakt niedodiagnozowania podostrych zaostrzeń IPF, które znacząco wpływają na rokowanie chorych.

Przedstawiono również prace z Wielkiej Brytanii dotyczące leczenia wziewnego GMC-SF (czynnik wzrostowy kolonii granulocytarno-makrofagalnych) chorych na proteinozę pęcherzykową nieodpowiadającą na leczenie płukaniami całych płuc. U 7 z 10 chorych uzyskano remisję choroby, a tylko jeden chory wymagał ponownego płukania płuc.

Ponadto zjazd obfitował w prezentacje wielu rzadkich chorób: amyloidozy, mikrolitiazji pęcherzykowej i histiocytozy z komórek Langerhansa. Część z nich pogłębiona była o wnikliwie badania genetyczne oceniające zaburzenia prowadzące do rozwoju tych chorób.

Autorzy zgodnie podkreślali znaczenie tworzenia rejestrów chorób rzadkich oraz grup roboczych oceniających nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne.

E-mail: e.radzikowska@wp.pl