

Wytyczne i zalecenia w chorobach układu oddechowego

Guidelines for diseases of the respiratory tract

Tadeusz Plusa

Streszczenie

Epidemiologia zakażeń układu oddechowego oraz oporność bakterii na antybiotyki były określane w badaniach klinicznych, będąc podstawą antybiotykoterapii empirycznej. Z kolei układowa reakcja zapalna, wstrząs septyczny czy zespół niewydolności wielonarządowej wyznaczają nowe cele dla pneumonologii. Zasady leczenia astmy oskrzelowej uwzględniają podawanie cyklozonidu i preparatów inty-IgE, a u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc – tiotropium. Obserwacje kliniczne potwierdzają zasadność takiego postępowania.

Ultrasonografia endoskopowa dróg oddechowych oraz elektromagnetyczna nawigacja to nowe sposoby diagnostyki guzów płuca. Z kolei podwyższenie aktywności telomerazy w uzyskiwanych biopsjach może być pomocne w kwalifikowaniu do leczenia operacyjnego.

Słowa kluczowe: antybiotykoterapia, anti-IgE, telomeraza.

Abstract

The epidemiology of respiratory tract infections and bacterial resistance to antibiotics has been evaluated in clinical trials and creates a basis for empiric antibiotic therapy. Systemic inflammatory response syndrome, septic shock and multiple organ dysfunction syndrome indicate a new target for emergency in pneumonology.

In new guidelines for bronchial asthma treatment a ciclesonid and anti-IgE therapy, and tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease, have been implemented. Obtained clinical results have confirmed the usefulness of these new therapies.

Endobronchial ultrasound and electromagnetic navigation in lung tumours give us new possibilities for diagnostic procedures. On the other hand an increase in telomerase activity in specimens from biopsies of lung tumours is a factor helpful in determining the possibilities of surgical treatment.

Key words: antibiotic therapy, anti-IgE, telomerase.

Wstęp

Postęp w naukach podstawowych znajduje odbicie w klinice chorób płuc. Dotyczy to epidemiologii chorób układu oddechowego, możliwości diagnostycznych i terapeutycznych. Opracowywane standardy postępowania w poszczególnych patologiach stają się zasadami obowiązującymi każdego lekarza. Odstąpienie od przyjętych standardów musi mieć racjonalne uzasadnienie.

Zakażenia układu oddechowego

Współczesne patogeny odpowiedzialne za zakażenia

Zakażenia układu oddechowego są najczęstszą przyczyną wizyt u lekarza. Zapalenie płuc jest nadal zagrożeniem dla życia i zdrowia, zwłaszcza u dzieci i chorych w podeszłym wieku obciążonych chorobami współistniejącymi.

Najczęstszymi patogenami odpowiedzialnymi za zakażenia układu oddechowego są wirusy i bakterie, a w wyjątkowych wypadkach także grzyby i pasożyty. Szczególne znaczenie mają patogeny uznane za broń biologiczną (tab. 1.) [1, 2].

Zakażenia wirusowe

Niektóre spośród wymienionych patogenów stanowią w ostatnich latach nowe wyzwanie dla pneumonologów.

• **Ludzkie metapneumowirusy** (*human metapneumovirus* – hMPV) stwierdzone są u ok. 10% chorych dzieci w większości krajów Europy w okresach infekcyjnych [5]. Są odpowiedzialne za zaostrzenia przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego u dzieci i dorosłych [3]. Wykazano także znaczenie hMPV w zakażeniach układu oddechowego stwierdzanych u chorych po przeszczepach płuc [5].

Tab. 1. Czynniki etiologiczne zakażeń w układzie oddechowym [2–5]

Czynniki etiologiczne zakażeń w układzie oddechowym	
patogeny pierwotne	patogeny wtórne
<ul style="list-style-type: none"> • adenowirusy • rinowirusy • RSV (<i>respiratory syncytial virus</i>) • <i>Human metapneumovirus</i> (hMPV) • koronawirusy • wirusy grypy i paragrypy • wirusy paragrypy • <i>Streptococcus pyogenes</i> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Chlamydia pneumoniae</i> • <i>Legionella pneumophila</i> • <i>Corynebacterium diphtheriae</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Pneumocystis carinii</i> • <i>cytomegalowirus</i> (CMV)

- **Coronavirus** (rząd *Nidovirales*, rodzina *Coronaviridae*, rodzaj *Coronavirus*) – wirusy RNA o dodatniej polarności, z osłonką i helikalną symetrią nukleokapsydu odpowiedzialne są za ciężkie objawy zapalenia płuc z odczynem opłucnowym, a w późniejszym okresie – z zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego i wstrząsem określanym jako SARS (*severe acute respiratory syndrome*) [6–10].
- **Zespoły chorobowe wirusowej gorączki krwotocznej** (VHF – *viral hemorrhagic fever*) spowodowane są zakażeniem różnego typu wirusami zawierającymi RNA. Ze względu na sposób zakażenia w warunkach naturalnych wyróżnia się poszczególne postaci choroby (tab. 2) [2, 11–14].
- **Ptasia grypa** – wywoływana jest przez wirusy grypy H5N1, których naturalnym rezerwuarem są ptaki wodne rzędu *Anseriformes* (kaczki i gęsi) oraz *Charadriiformes* (kury, ptactwo lądowe) [1]. U swoich naturalnych żywicieli wirusy grypy replikują głównie w obrębie układu pokarmowego i dostają się do wody wraz z wydaliniami, podtrzymując ciągły cykl transmisji wirusa (tab. 3.) [1].

Zakażenia bakteryjne

- **Pneumokoki** (*Streptococcus pneumoniae*) są głównym patogenem odpowiedzialnym za pozaszpitalne zakażenia układu oddechowego. Powodują zapalenia zatok, ucha środkowego, zaostrzenia w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, a także zapalenia płuc. Niekiedy doprowadzają do bakteriemii i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, będąc poważnym zagrożeniem życia (tab. 4.) [4, 5]:
 - wg danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów pneu-

mokoki wyizolowane z dróg oddechowych w dużym odsetku wykazują obniżoną wrażliwość na penicylinę oraz cefalosporyny III generacji (cefotaksym, ceftriaksone) [4];

- równie szybko narasta oporność pneumokoków w stosunku do makrolidów i zwykle jest to oporność krzyżowa, która obejmuje większość leków z tej grupy, a także linkosamidy i streptograminy typu B [3]. Makrolidy nie powinny więc być stosowane w leczeniu tych zakażeń jako leki pierwszego rzutu;
- ostrożnie należy wprowadzać do leczenia zakażeń pneumokokowych fluorochinolony Gram-dodatnie, np. lewofloksacynę i moksifloksacynę. Nie powinny być jednak stosowane jako antybiotyki pierwszego rzutu, bowiem stwierdza się już szczepy odporne na ich działanie. Błędem jest także podawanie ciprofloksacyny w zakażeniach wywołanych przez *S. pneumoniae*, ponieważ wykazuje ona zbyt małą aktywność do patogenu i toruje drogę do wywołania innych oporności w grupie [1, 5].
- **Zakażenia szczepami gronkowca złocistego opornego na metacylinę (CA-MRSA – *community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus*)** powstają w wyniku mechanizmu receptorowego oporności bakterii. Wytwarzane przez komórkę gronkowca białko wiążące penicylinę (PBP2a lub PBP2’), zależne od genu *mecA*, powoduje obniżenie powinowactwa do wszystkich antybiotyków β -laktamowych i ich skojarzeń z inhibitorami β -laktamaz i karbapenemów. Początkowo opisywano szczepy występujące w szpitalach (HA-MRSA – *hospital-acquired MRSA*), ale ostatnio coraz więcej doniesień dotyczy zakażeń pozaszpitalnych (CA-

Tab. 2. Postacie gorączki krwotocznej

Postacie gorączki krwotocznej	
czynnik wywołujący	charakterystyka
zakażenie szerzące się na drodze bezpośredniego kontaktu wziewnego z wydaliniami i wydzielinami gryzoni	<ul style="list-style-type: none"> – gorączki z regionu Ameryki Południowej (argentyńska gorączka krwotoczna wywołana przez wirusa Junin, boliwijska gorączka krwotoczna wywołana przez wirusa Machupo, brazylijska gorączka krwotoczna wywołana przez wirusa Sabia) [12]; – gorączki spowodowane przez Hanta-wirusy (szczep Dobrava na Półwyspie Bałkańskim i szczep Puumala w europejskiej części Rosji, Skandynawii, Czechach, Słowacji i sporadycznie w Europie Zachodniej) [2, 11];
wirusy Marburg i Ebola	<ul style="list-style-type: none"> – należą do rodziny <i>Filoviridae</i>, zawierają RNA i występują w dwóch biotypach, – głównym rezerwuarem wirusów są małpy, – drogą szerzenia się zakażenia jest kontakt bezpośredni między ludźmi, a także krew, wydzieliny, narzędzia chirurgiczne i strzykawki, – nie wyklucza się drogi wziewnej do szerzenia się choroby [13, 14], – za wrota zakażenia przyjmuje się skórę, przewód pokarmowy, spojówkę oka i drogi oddechowe [14];
zakażenia przenoszone przez bezpośredni kontakt z osobą chorą	– gorączka Lassa stwierdzana endemicznie w Afryce Zachodniej, mimo że pierwotnym źródłem zakażenia są gryzonie [12];
zakażenia przenoszone przez komary	– na obszarach Azji, Afryki i Ameryki Południowej wywołują m.in. żółtą febrę i dengę (czynnikiem są flavowirusy występujące w krajach tropikalnych), a rezerwuarem są dzikie zwierzęta, w tym małpy; istnieje możliwość szerzenia się zakażenia drogą wziewną [12, 14].

Tab. 3. Główne objawy zakażenia wirusem grypy A H5N1 [1]

Główne objawy zakażenia wirusem grypy A H5N1
<ul style="list-style-type: none"> • W 58–90% przypadków udokumentowano kontakt z ptactwem domowym. • Początek choroby następował po 3–4 dniach od ekspozycji. • Głównym objawem było zapalenie płuc i stany gorączkowe. • Wolne stolce były objawem wyprzedzającym obraz grypy u 42–70% chorych. • Limfopenia i trombocytopenia są częstymi zmianami stwierdzanymi u większości zakażonych, co było obciążającym wskaźnikiem prognostycznym wskazującym na możliwość rozwoju ARDS i zgonu. • U wszystkich chorych stwierdzono zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej w postaci nacieków mięszu płucnego zajmującego cały płat, z niedodmą i konsolidacją zmian oraz powietrznym bronchogramem. Odemę jamy opłucnej rozpoznano u chorych, którzy wymagali sztucznej wentylacji. • Czas do ujawnienia się objawów ARDS wynosił 6 dni (średnio od 4 do 13 dni) od początku choroby.

–MRSA). Wywołują one ciężkie zakażenia z niewydolnością wielonarządową, odporne na wszystkie antybiotyki β -laktamowe (tab. 4.):

– CA-MRSA wykazują jednak wrażliwość na antybiotyki makrolidowe, linkozamidy, kotrimoksazol, linezolid i glikopeptydy;

– HA-MRSA są odporne także na makrolidy, linkozamidy i aminoglikozydy [3].

- **Zakażenia wywołane przez patogeny atypowe** zostały po raz pierwszy opisane pod koniec lat 30. jako pierwotnie atypowe zapalenie płuc (PAP – *primary atypical pneumonia*) [5]. Zapalenia płuc wywołane przez drobnoustroje atypowe przebiegają najczęściej jako śródmiąższowe zapalenia płuc (tab. 4.) [2, 3, 5]:

– *Mycoplasma pneumoniae* stwierdzana u 10–20% chorych we wszystkich grupach wiekowych z ob-

Tab. 4. Bakterie najczęściej odpowiedzialne za zakażenia układu oddechowego [4]

Bakterie najczęściej odpowiedzialne za zakażenia układu oddechowego	
tlenowe	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>
beztlenowe	<i>Bacteroides</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>
atypowe	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumoniae</i> <i>Coxiella burnetii</i>

jawami pozaszpitalnego zapalenia płuc, a do 70% w okresach epidemicznych. Szczególnie często stwierdzana w skupiskach ludzkich u dzieci i osób w wieku podeszłym (przedszkola, szkoła, internaty, domy opieki), bowiem patogen jest przekazywany drogą kropelkową. Co 3–5 lat opisywane są zachorowania epidemiczne [3, 5];

- *Chlamydomphila pneumoniae* jest stwierdzana u 10–15% chorych na pozaszpitalne zapalenia płuc, a w większym odsetku w okresach epidemicznych [5];
- *Legionella pneumophila* stwierdzana jest u 3–15% chorych na pozaszpitalne zapalenia płuc, głównie w Stanach Zjednoczonych i coraz częściej w krajach europejskich [3, 15, 16]. W Polsce opisano jedynie pojedyncze przypadki udokumentowane diagnostycznie.

- **Postać płucna wąglika** stanowi przedmiot zainteresowania bioterrorystów. Źródłem zakażenia mogą być formy przetrwalnikowe wąglika zawarte w aerozolu lub w proszku. W warunkach pokojowych mogą być one wdychane podczas kontaktu ze skórą i wełną [1, 2]. Obraz kliniczny choroby charakteryzuje się pojawieniem po 1–6 dniach od zakażenia pierwszych rzekomogrypowych objawów w postaci stanów gorączkowych, osłabienia, ogólnego rozbicia, suchego kaszlu i dolegliwości bólowych w klatce piersiowej.

- **Posocznica** wciąż powraca jako problem kliniczny. Badania epidemiologiczne prowadzone w Stanach Zjednoczonych wskazują na 3-krotne zwiększenie liczby zachorowań na posocznicę na przełomie lat 80/90 i o ok. 10% zwiększenie liczby przypadków wstrząsu septycznego. Wśród analizowanych chorych aż 68% wykazuje objawy zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS), u ok. 26% rozwija się posocznica, u 18% ciężka posocznica (*severe sepsis*), zaś u 4% dochodzi do rozwoju wstrząsu septycznego (*septic shock*) (Moore). Kryteria rozpoznawania ulegały ewaluacji i obecnie za najbardziej istotne przyjmuje się wykładniki określające dysfunkcję narządową [17–20]:

- **SIRS** (*systemic inflammatory response syndrome*) – wg zaleceń *Society for Critical Care Medicine* z 1991 r. może być rozpoznany, gdy stwierdza się co najmniej dwa poniższe objawy: podwyższenie ciepłoty ciała do ponad 38°C lub poniżej 36°C, przy tętnie ponad 90/min, częstości oddechu ponad 20/min, leukocytozie ponad 12 tys./mm³ lub leukopenii poniżej 4 tys./mm³ lub obecności ponad 10% niedojrzałych postaci granulocytów obojętnochłonnych [20]. Wykazano, że towarzyszące chorobie serca objawy ostrego niedokrwienia jelit przebiegające z podwyższeniem stężenia

amylazy i trombocytemią wskazują na SIRS [17];

- **posocznica** (*sepsis*) – jest zagrażającym życiu zakażeniem, które objawia się zespołem uogólnionej reakcji zapalnej z dodatnim posiewem krwi lub ewidentnym zakażeniem narządowym [19, 20];
- **wstrząs septyczny** (*septic shock*) – obejmuje objawy posocznicy wraz z towarzyszącym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi i zaburzeniami przepływu tkankowego. Zespół septyczny (*septic syndrome*) określa się jako zespół niewydolności wielonarządowej wymagający podtrzymania podstawowych funkcji życiowych organizmu [17–19].
- **zespół niewydolności wielonarządowej** (MODS – *multiple organ dysfunction syndrome*) – powstający w wyniku urazu, oparzenia i wstrząsu, obciążony jest dużą śmiertelnością. Szeroko zakrojone badania ujawniły ostatnio, że czynniki pochodzenia limfatycznego (głównie z węzłów chłonnych jelit) mają istotne znaczenie w kształtowaniu tego ciężkiego zespołu klinicznego obciążonego wysoką śmiertelnością [19, 20].

- **Leczenie zapaleń płuc** uwzględnia stopień ciężkości choroby oraz rodzaj patogenu. Przy ustalaniu cytowanych zasad uwzględniono wyniki badań nad opornością bakterii na antybiotyki (tab. 5 i 6.) [2, 3, 5].

Postępy w leczeniu chorób obturacyjnych

Leczenie chorych na astmę oskrzelową

Zasady leczenia chorych na astmę oskrzelową zostały opracowane przez gremia specjalistów, powołanych przez towarzystwa naukowe w wielu krajach świata. W Polsce zaakceptowano GINA 2006, z niewielkimi zmianami, uwzględniającymi lokalne uwarunkowania (tab. 7.). W ciągu ostatnich 2 lat pojawiały się nowe możliwości terapeutyczne, które zostały tu uwzględnione:

- **cyklezonid** (Alvesco, Altana) jako prolek okazał się farmaceutykiem przydatnym w leczeniu chorych na astmę oskrzelową wymagających podawania glikokortykosteroidów. Uaktywniany w drogach oddechowych przez esterazy płucne działa przeciwzapalnie i nie powoduje działań układowych [21];
- **terapia anti-IgE** znajduje się w fazie wdrażania klinicznego u chorych na astmę oskrzelową z podwyższonym stężeniem przeciwciał IgE. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu syntezy IgE oraz blokowaniu przyłączania przeciwciał do FcεRI przez wiązanie wolnych krążących IgE w nieczynne kompleksy. Dotychczasowe wyniki badań i własne obserwacje potwierdzają wysoką skuteczność stosowanych preparatów (Xolair, Novartis) [22].

Tab. 5. Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane przez bakterie typowe

Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane przez bakterie typowe		
przypadki o lekkim i średnio ciężkim przebiegu	leczenie początkowe (doustnie)	amoksylicyna lub amoksylicyna z kwasem klawulanowym
	leczenie alternatywne (w stanie ciężkim)	cefuroksym
przypadki o ciężkim przebiegu		ceftriakson lub cefotaksim z makrolidem

Tab. 6. Pozaszpitalne śródmiąższowe zapalenie płuc wywołane przez bakterie atypowe

Pozaszpitalne śródmiąższowe zapalenie płuc wywołane przez bakterie atypowe	
leczenie początkowe	makrolid
leczenie alternatywne	fluorochinolon (lewofloksacyna, moksifloksacyna) lub doksycyklina

Tab. 7. Leczenie chorych na astmę oskrzelową wg GINA 2006 [23]

Leczenie chorych na astmę oskrzelową wg GINA 2006 [23]	
stopień ciężkości	leki stosowane codziennie
stopień 5.	leczenie jak w stopniu 4. + GKS doustny (najmniejsza dawka) +/- przeciwciała anti-IgE
stopień 4.	leczenie jak w stopniu 1. + GKS wziewny w średniej lub dużej dawce + LABA alternatywnie: GKS wziewny w średniej dawce + LABA + lek przeciwleukotrienowy, GKS wziewny w średniej lub dużej dawce + LABA + teofilina o przedłużonym uwalnianiu, GKS wziewny w średniej lub dużej dawce + lek przeciwleukotrienowy
stopień 3.	leczenie jak w stopniu 1. + GKS wziewny w małej dawce + LABA alternatywnie: GKS wziewny w średniej lub dużej dawce, GKS wziewny w małej dawce + lek przeciwleukotrienowy, GKS wziewny w małej dawce + teofilina o przedłużonym uwalnianiu
stopień 2.	leczenie jak w stopniu 1. + GKS wziewny w małej dawce alternatywnie: lek przeciwleukotrienowy
stopień 1.	– szybko działający β_2 -mimetyk wziewny doraźnie – kontrola czynników środowiskowych – edukacja

Leczenie chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP)

W leczeniu chorych na POChP od wielu lat dyskutuje się uzasadnienie dla podawania preparatów glikokortykosteroidowych oraz agonistów beta-2-mimetyków. Ostatnio przedstawione zasady – GOLD 2005 (Światowa Strategia Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Przewlekłej Obturacyjnej Choroby

Płuc – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD) dopuszczają ich stosowanie, ale skuteczność lub jej brak ma być oceniana w 3–4-tygodniowym okresie obserwacyjnym.

Leki antycholinergiczne nadal są podstawową grupą leków zalecanych u chorych na POChP. Dokonujący się postęp w badaniach farmakologicznych przyniósł doskonałą propozycję terapeutyczną ofe-

rując nowy preparat – tiotropium (Spiriva, Boehringer). Charakteryzuje się on efektywnym długotrwałym działaniem nawet do 24 godz. Podawany wziewnie raz na dobę umożliwia istotne zmniejszenie podawania glikokortykosteroidów i poprawia jakość życia, co koreluje ze zwiększeniem wartości parametrów spirometrycznych [24].

Nowotwory układu oddechowego

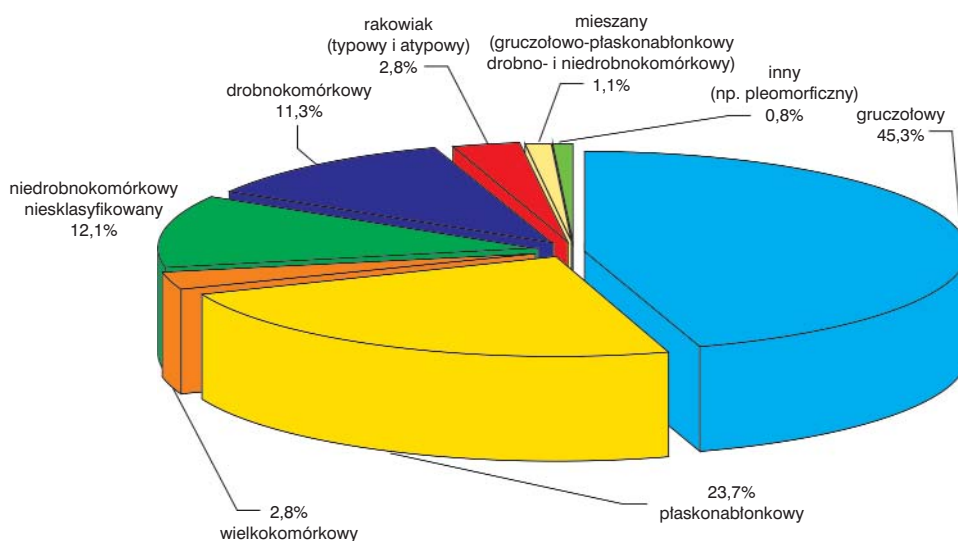
Epidemiologia zachorowań

- W populacji chorych na nowotwory złośliwe odsetek zgonów z powodu raka płuca jest wyższy w krajach wysokorozwiniętych niż w krajach rozwijających się (22% vs 14,6%). Szacuje się, że w krajach rozwiniętych w ostatnim 20-leciu ponadczterokrotnie zwiększyła się liczba zgonów z powodu tej choroby (ryc. 1.) [25].
- Wśród mężczyzn na raka płuca najczęściej chorują mieszkańcy Europy Wschodniej, Ameryki Północnej, i Południowej oraz Australii, a najrzadziej mieszkańcy Indii, Pakistanu i Afryki Subsaharyjskiej. Wśród płci męskiej grupą wybitnie narażoną na rozwój raka są czarnoskórzy mieszkańcy Ameryki Północnej i nowozelandzcy Maorysi, u których prawdopodobieństwo zachorowania do 75. roku życia wynosi aż 13% [26].
- Wśród kobiet najczęściej chorują narażone na dym tytoniowy mieszkanki Ameryki Północnej i Europy Północno-Zachodniej, chociaż podkreśla się w ostatnich latach zwiększenie zapadalności na gruczolakoraka płuc u kobiet rasy żółtej, które nigdy nie paliły tytoniu [26].

- Pomimo zahamowania w ostatnich latach tendencji do zwiększania zapadalności i umieralności, rak płuca jest pierwszą przyczyną zgonów w grupie chorób nowotworowych w Polsce [wg 27]. Podstępny rozwój choroby powoduje, że wczesna diagnostyka raka płuca jest nadal wysoce niezadawalająca, a 5-letnie przeżycia są udziałem niewielkiego odsetka chorych.

Nowe możliwości diagnostyczne u chorych na raka płuca

- **Ultrasonografia endoskopowa** stanowi nieocenioną metodę lokalizacji powiększonych węzłów i innych nieprawidłowości w zakresie śródpiersia oraz wskazuje dokładne miejsce ich nakłucia przez ścianę oskrzela. Zminiaturyzowanie głowicy ultradźwiękowej pozwoliło na nieinwazyjne ultrasonograficzne badanie endoskopowe (EBUS – *Endobronchial Ultrasound*) oskrzeli oraz struktur śródpiersia. 20 MHz sonda pozwala z dużą dokładnością określić wielkość oraz grubość obszaru podśluzówkowego rozrostu nowotworowego i śródoskrzelowego oraz na różnicowanie gęstości różnych struktur pozaoskrzelowych [25, 28].
- **Elektromagnetyczna nawigacja** podejrzanych o rozrost nowotworowy zmian obwodowych płuc jest nowością w diagnostyce raka. Założeniem tej metody jest precyzyjne wewnątrzoskrzelowe nrowadzanie sondy do miejsca patologicznego rozrostu. Jej istota polega na nałożeniu obserwowanego w określonych punktach anatomicznych, np. górny brzeg rękojeści mostka, dolny brzeg wyrostka mieczykowatego i wewnątrzoskrzelo-



Ryc. 1. Częstość występowania różnych typów histologicznych raka płuca [wg 27]

wych (ostroga główna, ostroga oskrzela do płata górnego płuca prawego itp.) obrazu realnego na obraz wygenerowany na podstawie wirtualnej tomografii komputerowej klatki piersiowej. System składa się z generatora pola elektromagnetycznego oraz zminiaturyzowanego czujnika wprowadzanego przez kanał roboczy bronchofiberoskopu. Tak umieszczona sonda, poruszająca się w 8 różnych kierunkach, pozwala na rejestrację obrazu wirtualnego wraz z równoległym oglądanym na monitorze badaniem endoskopowym, a dodatkowe akcesoria (kleszczyki, szczoteczka cytologiczna) pozwalają na pozyskiwanie materiału do badań pracowniowych. Dodatkową zaletą opracowanego systemu jest to, że dzięki pogłębionej endoskopowej penetracji do obwodowego drzewa oskrzelowego, zmniejsza się u części chorych konieczność wykonywania bardziej inwazyjnych procedur, takich jak: biopsja przez ścianę klatki piersiowej lub mediastinoskopia [28].

Telomeraza w rozpoznawaniu i prognozowaniu

- W 1978 r. wykryto, że telomerowy kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) u jednokomórkowego organizmu z rodzaju *Tetrahymena* składa się z bardzo wielu powtórzeń heksamerowej sekwencji nukleotydów, zawierającej tylko dwie zasady azotowe: tyminę (T) i guaninę (G) – TTGGGG [16]. Telomery stabilizują chromosomy i architekturę jądra komórkowego, a ich brak przyczynia się do degradacji, sklejanía lub utraty chromosomów podczas replikacji, co kończy się utratą wartościowego materiału genetycznego i zdolności podziałowych komórek [27].
- Telomeraza zbudowana jest z białka o aktywności odwrotnej transkryptazy (hTERT) i nieaktywnej enzymatycznie komponenty białkowej 1 oraz pojedynczej cząsteczki kwasu rybonukleinowego RNA (hTR), która stanowi matrycę do budowania sekwencji telomerowych na niciach potomnych DNA [27]. W prawidłowych, szybko odnawiających się tkankach aktywność telomerazy jest zdecydowanie niższa niż w nowotworach złośliwych. Im wyższy stopień złośliwości i agresywności nowotworu, tym wyższa jest aktywność telomerazy w jego komórkach.
- Wykrycie wysokiej ekspresji telomerazy w jakimkolwiek biopacie pobranym z miejsca podejrzanego o przemianę złośliwą ma wartość jedynie pomocniczą w diagnostyce różnicowej. O pewnym rozpoznaniu nowotworu przesądza wyłącznie dodatni wynik badania cytologicznego lub histopatologicznego podejrzanego materiału.
- Wysoki poziom aktywności telomerazy w komórkach ogniska pierwotnego niedrobnokomórkowego raka płuca jest istotnym czynnikiem prognostycznym nieoperacyjności raka i/lub obecności przerzutów do narządów odległych.
- Udział telomerazy w aktywacji mechanizmów replikacyjnych kancerogenezy oraz udowodniony związek pomiędzy wysoką ekspresją enzymu a stopniem zaawansowania i rokowaniem raka płuca jest silnym argumentem za poszukiwaniem metod leczenia raka ukierunkowanych na hamowanie aktywności tej specyficznej polimerazy kwasu dezoksyrybonukleinowego. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się próby terapii antysensownych, związanych z podawaniem oligonukleotydów komplementarnych z cząsteczką RNA telomerazy. Udowodniono, że oligonukleotyd GRN163L komplementarny z sekwencją RNA (hTR) telomerazy, łącząc się z nią, hamuje aktywność enzymu w doświadczalnych liniach komórek raka płuca, w wyniku czego maleje liczba podziałów komórek raka oraz zmniejsza się prawdopodobieństwo powstawania przerzutów nowotworu w modelach zwierzęcych [27, 29].

Piśmiennictwo

1. Płusa T. Zagrożenia XXI wieku. Lek Wojsk 2006; 82 (2): 69-75.
2. Płusa T, Jahnz-Różyk K. Broń biologiczna. Zagrożenie i przeciwdziałanie. Medpress, Warszawa 2002.
3. Hryniewicz W. Zakażenia układu oddechowego wywołane przez bakterie *atypowe*. Nowa Klinika 1999; 6: 525-8.
4. Hryniewicz W. Alexander Project – 5 lat w Polsce. Pol Merk Lek 2003; 14: 5-8.
5. Panaszek B. Znaczenie bakterii wewnątrzkomórkowych w etiologii zakażeń dolnych dróg oddechowych – implikacje terapeutyczne. Pol Merk Lek 2005; XIX/113: 609-13.
6. Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in health care workers in Toronto: a case series. CMAJ 2003; 168: 1649-60.
7. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). Thorax 2003; 58: 686-9.
8. Liu C-L, Lu Y-T, Peng M-J, et al. Clinical and laboratory features of severe acute respiratory syndrome vis-a-vis onset of fever. Chest 2004; 126: 509-17.
9. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. Science 2003; 300: 1399-404.
10. Zhang H, Gu Ch, Chang W, et al. Epidemiological analysis of 134 cases died of severe acute respiratory syndromes. Internation Rev Armed Forces Med Service 2006; 79: 160-4.
11. Clement J, Heyman P, McKenna P, et al. The Hantaviruses of Europe: from the bedside to the bench. Emerg Infect Dis 1997; 3: 205-11.
12. Mulic R, Ropac D. Epidemiologic characteristics and military implications of hemorrhagic fever with renal syndrome in Croatia. Croat Med J 2002; 43: 581-6.

13. Voelker R. Surviving Ebola. JAMA 1999; 281: 1689.
14. Zaiki SR. A novel immunohistochemical assay for the detection of Ebola virus in skin: implications for diagnosis, spread and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. J Infect Dis 1999; 179 (supl. 1): S36-47.
15. Edelstein P. Management of legionellosis. W: Pechere JC (red.). Intracellular bacterial infections. International Forum Series 1996; 79-86.
16. Yu VL, Vergis EN. Legionellosis. W: Fischman AP, et al. (red.). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. McGraw-Holl 1998; 2235-46.
17. Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, et al. Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy. Anaesthesist 2006; 55: 835-45.
18. Betrosian AP, Berlet T, Agarwal B. Purpura fulminans in sepsis. Am J Med Sci 2006; 332: 339-45.
19. Grzywocz A, Grzywocz P. Posocznica – aktualny problem kliniczny. Pol Merk Lek 2006; XX/116: 254-6.
20. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? Crit Care Clin 2006; 22/3: 503-19.
21. Targowski T, Płusa T, Grabowska P. Cyklezonid w leczeniu chorych na astmę oskrzelową. Pol Merk Lek 2005; XIX/114: 735-8.
22. Cabrera Navarro P. Therapeutic use of monoclonal antibodies in pneumonology. Arch Bronchopneumol 2006; 42: 2-11.
23. Wytyczne Światowej Inicjatywy Zwalczenia Astmy (GINA 2006). Leczenie astmy u dorosłych. Med Prakt 2007; 1: 63-86.
24. Lubiński W, Płusa T. Tiotropium – nowa jakość w leczeniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Pol Merk Lek 2006; XX/115: 5-7.
25. Scagliotti GV, Selvaggi G. The place of targeted therapies in the management of non-small cell bronchial carcinoma. Target therapies in lung cancer management. Rev Mal Respir 2006; 23: 137-47.
26. Blackhall FH, Shepherd FA. Small cell lung cancer and targeted therapies. Curr Opin Oncol 2007; 19/2: 103-8.
27. Targowski T. Telomery, telomeraza i rak płuca. Medpress, Warszawa 2006.
28. Dudko S, Chciałowski A. Bronchoskopia z zastosowaniem nawigacji elektromagnetycznej – nowe narzędzie w diagnostyce zmian obwodowych w płucach. Lek Wojsk 2006; 82 (4): 276-8.
29. Cascibe T, Gridelli C, Ciardiello F. Combined targeted therapies in non-small cell lung cancer: a winner strategy? Curr Opin Oncol 2007; 19: 98-102.

prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa
kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych,
Pneumonologii i Alergologii
CSK MON
Wojskowego Instytutu Medycznego
w Warszawie