



MONOGRAFIA NAUKOWA

Biomarkery chorób cywilizacyjnych

TOM III

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Nauk o Zdrowiu

Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

Monografia naukowa

Biomarkery chorób cywilizacyjnych

Tom III

Praca zbiorowa pod redakcją

dr hab. n. med. Mateusza Maciejczyka

prof. dr hab. Małgorzaty Żendzian-Piotrowskiej

Redaktorzy z Zakładu Higieny, Epidemiologii i Ergonomii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Białystok 2025

Recenzenci

Barbara Choromańska, Justyna Dorf, Karolina Gerreth,
Katarzyna Guzińska-Ustymowicz, Elżbieta Supruniuk,
Magdalena Świdorska, Blanka Wolszczak-Biedrzycka, Anna Zalewska

Skład

Renata Mowel, Gabriela Wanczewska

ISBN – 978-83-68761-08-5

Wydanie I

Białystok 2025

SPIS TREŚCI

BIOMARKERY CHORÓB TARCZYCY

Biomarkers of thyroid diseases 5

CHOROBA HASHIMOTO – DIAGNOSTYKA I LECZENIE

Hashimoto's thyroiditis – diagnosis and treatment 29

OD ŻÓŁTACZKI NOWORODKOWEJ DO ENCEFALOPATII

BILIRUBINOWEJ – PATOGENEZA, DIAGNOSTYKA

LABORATORYJNA I LECZENIE KERNICTERUS

From neonatal jaundice to bilirubin encephalopathy –
pathogenesis, laboratory diagnosis, and treatment of kernicterus 44

ZESPÓŁ GILBERTA - OD BIOCHEMII DO KLINIKI

Gilbert's syndrom – from biochemistry to clinics 61

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE TRZUSTKI - PATOGENEZA, DIAGNOSTYKA I NOWOCZESNE PODEJŚCIA TERAPEUTYCZNE

Chronic pancreatitis – pathogenesis, diagnosis, and modern
therapeutic approaches 75

INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIEDZIA – PATOGENEZA, DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA I LECZENIE

Infective endocarditis – pathogenesis, laboratory diagnosis, and
treatment 94

BIOMARKERY LABORATORYJNE W CHOROBACH NEREK

Laboratory biomarkers in kidney diseases 108

**ZNACZENIE BADANIA MOCZU W CHOROBYCH UKŁADU
MOCZOWEGO**

The importance of urine testing in urinary tract diseases 128

**SZPICZAK MNOGI – CHARAKTERYSTYKA I MARKERY
BIOCHEMICZNE**

Multiple Myeloma – Characteristics and Biochemical Markers 153

**MARKERY DIAGNOSTYCZNE NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH
OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO – PRZEGLĄD
LITERATURY**

Diagnostic markers for malignant central nervous system tumors -
a literature review..... 167

**HEMOGLOBINA GLIKOWANA ORAZ FRUKTOZAMINA:
ZASTOSOWANIE, OGRANICZENIA I PERSPEKTYWY KLINICZNE**

Glycated hemoglobin and fructosamine: applications, limitations,
and clinical perspectives..... 179

BIOMARKERY CHORÓB TARCZYCY

Biomarkers of thyroid diseases

Agnieszka Polak-Iwaniuk^{1*}

¹*Zakład Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Łomżyńska;
agn.polak@wp.pl (*autor korespondencyjny)*

WPROWADZENIE

Tarczycą jest narządem należącym do układu dokrewnego, położonym za tchawicą. Zbudowana jest z dwóch płatów połączonych cieśnią. Tarczycą jest silnie unaczyniona - szacuje się iż w ciągu 1 minuty przez 1 g tkanki przepływa około 5 ml krwi. Objętość gruczołu tarczowego różni się w zależności od płci, terenu zamieszkania i związanego z tym dostępu do jodu oraz wieku. U osoby dorosłej powinna wynosić 15-30 g. Jej fizjologiczną funkcją jest wytwarzanie hormonów – trójjodotyroniny (T3), tyroksyny (T4) oraz kalcytoniny [1, 2]. Ilość syntetyzowanych hormonów T3 i T4 ściśle zależy od prawidłowego funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka mózgowa-tarczycy [3]. Większość hormonów tarczycy uwalnianych przez gruczoł (~85%) to tyroksyna (T4), podczas gdy mniejsza część (~15%) to trójjodotyronina (T3) [4]. W obrębie podwzgórza produkowany jest hormon uwalniający tyreotropinę (z ang. *thyrotropin releasing hormone*, TRH), który następnie krążeniem wrotnym transportowany jest do przedniego płata przysadki mózgowej, gdzie pobudza wydzielanie hormonu tyreotropowego (z ang. *thyroid-stimulating hormone*, TSH). Następnie TSH dostając się do krwioobiegu stymuluje komórki pęcherzykowe tarczycy do syntezy hormonów T3 i T4, które przede wszystkim wpływają na metabolizm ustroju (funkcje hormonów tarczycy przedstawiono w tabeli nr 1) [5].

Układ nerwowy	• W życiu płodowym oraz u dzieci stymulują wytwarzanie osłonek mielinowych oraz dojrzewanie mózgowia • U osób dorosłych wpływają na nastrój
Metabolizm	• Zwiększają podstawową przemianę materii – prowadzą do zwiększonego zużycia tlenu, i termogenezy • Stymulują metabolizm węglowodanów i anabolizm białek - w dużych dawkach hormony tarczycy mogą indukować katabolizm białek • Zwiększają glukoneogenezę, syntezę glikogenu i utlenianie glukozy
Układ krążenia	• Wpływ permissyjny na katecholaminy działające na mięsień sercowy • Zwiększenie ekspresji receptorów β-adrenergicznych, przyspieszenie akcji serca, zwiększenie objętości wyrzutowej, pojemności minutowej i kurczliwości mięśnia sercowego
Układ hematologiczny	• Hormony tarczycy wywierają bezpośredni wpływ na parametry krwi poprzez stymulację prekursorów erytrocytów i pośrednio poprzez zwiększenie produkcji erytropoetyny
Układ oddechowy	• Stymulacja ośrodków oddechowych – zwiększone natlenienie organizmu poprzez wzrost ukrwienia
Mięśnie szkieletowe	• Stymulacja rozwoju włókien mięśniowych typu II, szybkokurczliwych
Układ kostno-chrzęstny	• U dzieci hormony tarczycy wykazują działanie synergistyczne z hormonem wzrostu stymulując wzrost organizmu, wpływają na aktywność chondrocytów, osteoblastów i osteoklastów

Rycina 1. Fizjologiczne działanie hormonów T3 i T4 [3, 6, 7].

Natomiast kalcytonina jest hormonem produkowanym przez komórki C tarczycy biorącym udział w regulacji równowagi wapniowo-fosforanowej. Jest wydzielana w odpowiedzi na wysokie stężenie wapnia we krwi. Jej funkcją jest hamowanie uwalniania wapnia z osteoklastów, wzrost wydalania wapnia przez nerki i spadek wchłaniania wapnia przez jelita [5].

CHOROBY CZYNNOŚCIOWE TARCZYCY

Najczęściej występującym zaburzeniem czynności pracy tarczycy jest jej niedoczynność [2, 5]. Do dnia dzisiejszego nie poznano wszystkich czynników predysponujących do jej rozwoju, jednakże w literaturze najczęściej wymieniane są choroby autoimmunologiczne takie jak zapalenie tarczycy typu Hashimoto, chirurgiczne uszkodzenie tarczycy, leczenie jodem radioaktywnym, całkowita strumektomia, czy też niedobór jodu w diecie [2]. Niedoczynność tarczycy jest stanem klinicznym wywołanym niedoborem hormonów tarczycy (T3 i/lub T4) z powodu zmian czynnościowych lub strukturalnych tarczycy [5]. W przypadku pierwotnej niedoczynności gruczołu tarczowego obserwuje się obniżenie stężenia hormonów produkowanych przez tarczycę (T3 i T4), co pobudza przysadkę mózgową na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego do zwiększenia wydzielania TSH. We wtórnej niedoczynności tarczycy odnotowuje się nieproporcjonalnie niskie stężenie TSH w stosunku do stężenia T4 i T3. Dosyć często pacjenci na wczesnym etapie niedoczynności tarczycy mogą nie zauważać u siebie objawów klinicznych, a w badaniach laboratoryjnych obserwuje się podwyższone stężenie TSH przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu hormonów tarczycy. Stan ten zwany jest subkliniczną niedoczynnością tarczycy [2]. Zarówno łagodna, jak i subkliniczna niedoczynność może przejść w stan ciężkiej

niedoczynności. W zdecydowanej większości przypadków niedoczynność tarczycy rozwija się przez wiele lat, a objawy pojawiają się w późnym okresie choroby. Jednostka ta częściej dotyka kobiet niż mężczyzn - ryzyko rozwoju jawnej niedoczynności tarczycy w ciągu całego życia wynosi odpowiednio 3,5% i 1%. Objawy kliniczne są podobne u obu płci – zazwyczaj chorzy odczuwają zmęczenie, następuje zwolnienie metabolizmu i wzrost masy ciała, pojawiają się zaparcia, nietolerancja na zimno, objawy depresyjne, suchość skóry [3, 5]. W przypadku nasilonej hipotyreozy u pacjentów obserwuje się spowolnienie mowy, zaburzenia słuchu, zwiększoną retencję wody, wodobrzusze, obrzęk obwodowy, zwiększenie ilości płynu wypełniającego opłucną i worek osierdziowy [2]. W celu wykrycia przyczyny niedoczynności tarczycy rozpatrywany jest każdy z elementów układu osi podwzgórze-przysadka mózgowa-tarczyca [5]. Najczęściej ocenianymi parametrami oceniającymi pracę gruczołu tarczowego w praktyce klinicznej są:

- T3 – wyłącznie 0,2-0,3% T3 krąży w postaci wolnej (fT3), niezwiązanej z białkami osocza krwi. T3 jest głównie przenoszona przez globulinę wiążącą tyroksynę, a nieznaczna frakcja - przez transtyretynę. Wykazano, że stężenie T3 jest mniej wiarygodne w przypadku diagnostyki niedoczynności tarczycy niż T4. Pacjenci z guzami przysadki mózgowej wydzielającymi TSH często mają wysokie poziomy T3 [5].
- T4 – jest głównym hormonem wydzielanym przez tarczycę. Obwodowa konwersja T4 przez 5'-monodejodynazę odpowiada za 80% stężenia T3 w surowicy krwi. Tylko 0,02% T4 w krwiobiegu krąży w postaci wolnej (fT4). Kobiety mają zazwyczaj nieco większe stężenie całkowitej T4 w porównaniu do mężczyzn [5].
- TSH – jest istotne do określenia prawidłowości działania sprzężenia zwrotnego między gruczołem tarczowym a przednim płatem przysadki

mózgowej. Aktualnie jest najbardziej czułym i swoistym markerem stanu funkcjonalnego tarczycy, przez wielu lekarzy stosowany jako badanie przesiewowe u pacjentów z podejrzeniem zaburzeń w pracy tarczycy [5]. Związek między hormonami tarczycy a TSH jest logarytmiczno-liniowy, co powoduje, że niewielkie zmiany fT3/fT4 powodują bardzo duże zmiany TSH, a bardzo małe zmiany TSH wiążą się z nieznacznymi zmianami stężenia fT3 i fT4. Przykładowo, dwukrotny wzrost stężenia fT4 (z 1 ng/dl do 0,5 ng/dl) powoduje 100-krotną zmianę stężenia TSH (z 0,5 mIU/ml do 50 mIU/ml). Każdy człowiek ma osobniczo zmienny, dość stabilny fizjologiczny zakres fT3 i fT4. Z tego względu zmiany w zakresie wydzielania tych hormonów będą skutkowały nieprawidłowym stężeniem TSH [4]. Parametr ten oznaczany jest chemiluminescynnie. Chociaż wartości w zakresie 0,5-4,5 mIU/ml są prawidłowe [5], sugeruje się aby parametr ten nie przekraczał wartości 2,5 mIU/ml, w szczególności jeżeli pacjent jest poddawany terapii regulującej stężenie hormonów tarczycy [4].

- fT3 i fT4 – ponieważ wyłącznie forma wolna, niezwiązana z białkami jest aktywna biologicznie, pomiar tych parametrów ma większe znaczenie w diagnostyce chorób tarczycy. Zakres referencyjny w stosunku do fT4 wynosi 13-39 pmol/l [5]. Formy wolne są istotne w wykrywaniu zaburzeń funkcji tarczycy w szczególności w przypadku nieprawidłowego stężenia białek przenoszących hormony tarczycy, m.in. u osób z wrodzonym niedoborem lub nadmiarem TBG, kobiet w ciąży, pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi infekcjami układu moczowego i przyjmujących leki zmieniające stężenie TBG, jak np. preparaty zawierające w składzie estrogen, androgeny czy heparynę [8]. W wielu przypadkach klinicyści po zdiagnozowaniu jednostki chorobowej w celu monitorowania terapii niedoczynności (i nadczynności) stosują oznaczenia TSH oraz fT4 we krwi obwodowej. Zmiany w ekspresji transporterów hormonów tarczycy nie wpływają

istotnie na stężenie fT4, a samo fT4 wykazuje znikomą zmienność wewnątrzsobniczą. Zakres referencyjny w stosunku do fT3 wynosi 35-77 pmol/l [5]. Pomiar fT3 może być szczególnie przydatny przy ustalaniu etiologii nadczynności tarczycy. Stymulacja gruczołu tarczowego wynikająca z wytwarzanych w chorobie Gravesa-Basedowa przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi tyreotropiny (z ang. *Thyrotropin Receptor Antibodies*, TRAb) powoduje zwiększoną sekrecję T3. W rezultacie obserwuje się podwyższony stosunek fT3/fT4 w porównaniu zarówno do eutyreozy, jak i tyreotoksykozy występującej przy zapaleniu tarczycy niebędącej wynikiem choroby Gravesa-Basedowa [9].

- rT3 (z ang. *reverse T3*) – odwrotna trójiodotyronina jest stosowana w celu różnicowania prawdziwej niedoczynności tarczycy od zespołu niskiej T3. Forma rT3 różni się pozycją atomów jodu, które są przyłączone do pierścieni aromatycznych, co powoduje, iż jest nieaktywna biologicznie pomimo, iż posiada aktywność wiązania się z receptorem dla T3. Zdecydowana większość rT3 powstaje w wyniku obwodowej dejodynacji T4. Kiedy dochodzi do wzrostu stężenia rT3 zmniejsza się uwalnianie hormonów z tarczycy i pojawia się zespół niskiej T3. Ponieważ stężenie rT3 koreluje z poziomem T4 to w przypadku niedoczynności obserwuje się jego spadek, a przy nadczynności – wzrost [5, 8].
- TBG (z ang. *thyroxine-binding globulin*) – globulina wiążąca tyroksynę jest białkiem transportującym hormony tarczycy. Parametr ten oznaczany jest metodą radioimmunologiczną, charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością [5].
- Wychwyt jodu radioaktywnego – pomiar ten był w przeszłości często wykorzystywany jako wskaźnik aktywności tarczycy. Jednakże po opracowaniu testów dokładnie wykrywających stężenie TSH i hormonów tarczycy z próbki krwi żyłnej metoda ta straciła na znaczeniu. Wynik pomiaru jest

zmienny w zależności od podaży jodu do organizmu, głównie wraz z pokarmem. W związku z istnieniem regionalnych różnic w zawartości jodu w diecie istotne jest ustalenie lokalnych wartości referencyjnych tego parametru. Wykonanie badania polega na przyjęciu preparatu zawierającego radioaktywny jod i obserwacji jego wychwytu przez gruczoł tarczowy. Pierwszy pomiar wychwytu jodu najczęściej wykonuje się po 4-6 godzinach od zażycia preparatu. W tym celu wykorzystywana jest sonda gamma, która mierzy siłę promieniowania emitowanego przez radioaktywny jod, który wbudowuje się do gruczołu. Kolejny monitoring przeprowadza się po 24 godzinach [5].

Wykonując diagnostykę stanu czynnościowego tarczycy, gdy zaobserwowano wystąpienie niedoczynności (a także w przypadku nadczynności) gruczołu wskazane jest wykonanie badań dodatkowych, takich jak oznaczenie profilu lipidowego, parametrów czerwonych krwinek czy stężenia pierwiastków śladowych (Rycina 2).

BADANIA DODATKOWE		
Profil lipidowy	Cholesterol całkowity	• Prawidłowy poziom <200mg/dl • Hipercholesterolemia przy niedoczynności tarczycy (zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych) • Pośrednio potwierdza zmianę stężenia TSH (korelacja pozytywna)
	Triacyloglicerol	• Hipertriglicerydemia przy niedoczynności tarczycy

	(TAG)	(zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych)
	Lipoproteiny o dużej gęstości (z ang. <i>high-density lipoproteins</i> , HDL)	• Wysoki poziom HDL wskazuje na niskie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych • Wartość nieprawidłowa <40mg/dl, wskazane osiągnięcie poziomu >60mg/dl • Niskie stężenie HDL często współistnieje z wysokim poziomem TAG
	Stosunek cholesterolu całkowitego do HDL (z ang. TC-HDL ratio)	• Powinien być niższy niż 5:1
	Lipoproteiny o niskiej gęstości (z ang. <i>low-density lipoproteins</i> , LDL)	• Przy niedoczynności tarczycy obserwujemy wzrost frakcji LDL, spadek liczby receptorów LDL, zmniejszenie wrażliwości receptorów w stosunku do cząsteczek LDL, wydłużenie okresu półtrwania cząsteczek LDL
Parametry związane z krwinkami czerwonymi	Morfologia krwi obwodowej (RBC, HGB, MCH, MCV)	• Przy niedoczynności tarczycy obserwuje się niedokrwistość, najczęściej mikrocytarną, wynikającą z zaburzeń w gospodarce żelazowej ustroju
	Żelazo, ferrytyna, transferyna,	• TIBC – ocenia ilość żelaza, która może być związana z transferyną

	całkowita zdolność wiązania żelaza (z ang. <i>Total Iron Binding Capacity</i> , TIBC)	• Transferyna odpowiada za transport jonów żelaza (Fe^{3+}) do komórek i miejsc magazynowania (m.in. wątroby oraz szpiku kostnego) • Ferrytyna magazynuje jony żelaza • Żelazo – pierwiastek niezbędny do syntezy hemu
	B12, kwas foliowy	• Niezbędne do syntezy i dojrzewania erytrocytów • W przypadku 25% pacjentów z niedoczynnością tarczycy obserwuje się niedobór witaminy B12 i kwasu foliowego
Gospodarka węglowodanowa	Insulina	• Prawidłowo nie powinien przekraczać 10 mIU/ml • Hormony tarczycy biorą udział w rozwoju komórek β trzustki i wydzielaniu insuliny • Zaburzenia funkcji tarczycy mogą powodować insulinooporność
	Stężenie glukozy	• Prawidłowo 60-99 mg/dl na czczo • Hormony tarczycy wpływają na wychwyt glukozy w przewodzie pokarmowym i mięśniach szkieletowych, stymulują wątrobową glukoneogenezę i glikogenolizę
	Test obciążenia glukozą	• Prawidłowo 60-99 mg/dl na czczo, poniżej 139 mg/dl po 2 godzinach
	Interleukina 6 (IL-6)	• Wpływa na metabolizm, masę ciała i sen

Cytokiny		IL-6 hamuje 5`dejodynazę regulującą przekształcanie T4 do T3
	Czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>tumor necrosis factor α</i> , TNF α)	Odpowiada m. in. za stymulację lipolizy i zmniejszenie transportu kwasów tłuszczowych do adipocytów oraz indukcję insulinooporności.
	Wisfatyna	- Pod względem funkcji naśladuje insulinę, poprzez wiązanie się z receptorami insulinowymi obniża stężenie glukozy we krwi - T3 przyspiesza różnicowanie adipocytów wraz ze wzrostem stężenia wisfatyny
Pierwiastki śladowe	Jod	- Niezbędny jako substrat do syntezy hormonów T4 i T3 - Jodek wpływa na funkcjonowanie komórek tarczycy poprzez wychwyt reaktywnych form tlenu i hamowanie procesu zapalnego
	Selen	- Tworzy centrum katalityczne 5`dejodynazy - W niedoczynności tarczycy często obserwowane jest obniżenie stężenia selenu we krwi
	Cynk	- Synteza tyreotropiny wymaga obecności cynku jako kofaktora - W niedoczynności tarczycy i nowotworach tarczycy dochodzi do spadku stężenia cynku w surowicy
	Miedź	Wspiera integralność DNA komórek gruczołu tarczowego -

		kofaktor dysmutazy ponadtlenkowej 1 i 3 (zawierającej miedź i cynk) i oksydazy cytochromu C • Stężenie miedzi koreluje z poziomem hormonów tarczycy
Witaminy	D3	• Udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej ustroju • Prawdopodobny udział w ochronie przed uszkodzeniami DNA i stymulacji procesów naprawczych • Zmniejszone stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu występuje u wielu chorych na choroby autoimmunologiczne gruczołu tarczowego, w szczególności zapalenie tarczycy Hashimoto

Rycina 2. Badania dodatkowe zalecane przy zaburzeniach stanu czynnościowego gruczołu tarczowego [1, 2, 5-7, 10].

Wystąpienie niedoczynności tarczycy niesie istotne ryzyko podczas ciąży. Wykazano, iż może prowadzić do hipertrofii i wad wrodzonych płodu, wystąpienia stanu przedrzucawkowego, odklejenia się łożyska oraz poronienia samoistnego. Niedobór hormonów tarczycy istotnie wpływa na rozwój struktur ośrodkowego układu nerwowego płodu, w szczególności w aspekcie tworzenia osłonek mielinowych, co może przyczynić się do wystąpienia wrodzonego zespołu niedoboru jodu (dawniej kretynizmu) u narodzonego dziecka. Z tego względu u ciężarnych obowiązkowo monitoruje się stan funkcjonalny tarczycy [1, 2].

Nadczynność tarczycy najczęściej jest wynikiem choroby autoimmunologicznej Gravesa-Basedowa, wola guzowatego lub gruczolaków tarczycy. Nadczynność tarczycy występuje częściej u dzieci niż u osób dorosłych, oraz kobiet

niż mężczyzn. Choć zaburzenie to może pojawić się w każdym wieku, to zdecydowana większość przypadków pojawia się w okresie pokwitania, ciąży lub menopauzy. Najbardziej charakterystycznymi objawami klinicznymi manifestującymi istnienie choroby są nietolerancja ciepła, nadpobudliwość emocjonalna i krążenie hiperkinetyczne. W obrębie zaburzeń układu krążenia odnotowuje się tachkardię zatokową, migotanie przedsionków i szmery naczyniowe. Wskutek wzrostu przemian metabolicznych obserwuje się spadek masy ciała. Ponadto występuje wzrost potliwości, biegunki wytrzesz gałek ocznych, czy wole naczyniowe [2, 8].

CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE TARCZYCY

Szacuje się iż 2-5% ogólnej populacji cierpi z powodu chorób autoimmunologicznych tarczycy. Do najczęściej występujących należy choroba Gravesa-Basedowa i zapalenie tarczycy Hashimoto [11].

W chorobie Gravesa-Basedowa dochodzi do produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi TSH (TRAb), co następnie prowadzi do stymulacji gruczołu tarczowego i wzrostu produkcji hormonów. W badaniach laboratoryjnych u pacjentów można zaobserwować obniżenie stężenia TSH, a wzrostu stężenia fT3 i fT4 oraz dodatniego wyniku testu wykrywającego obecność przeciwciał TRAb klasy IgG [3]. Pacjenci często zgłaszają się z objawami typowymi dla nadczynności tarczycy oraz obecnością wola rozlanego. Przeciwciała TRAb mogą prowadzić do przewlekłego zapalenia tkanek oczodołu i wystąpienia orbitopatii tarczycowej charakteryzującej się wytrzeszczem gałek ocznych, retrakcją powiek, utrudnieniem odpływu żylnego, wzrostem ciśnienia śródgałkowego wraz z uciskiem nerwu wzrokowego, podwójnym widzeniem i zaburzeniem ruchomości gałek ocznych. W przebiegu choroby Gravesa-Basedova poza

orbitopatią charakterystycznym objawem jest obrzęk śluzowaty okolicy przedgoleniowej, wynikający z nadmiernej stymulacji fibroblastów skóry właściwej prowadzącego do odkładania się glikozaminoglikanów. Makroskopowo objawia się zgrubieniem skóry o barwie od czerwono-pomarańczowej do sino brunatnej, które może być ograniczone, rozlane bądź guzkowe. Dość często dochodzi do nadmiernego rogowacenia i powstawania brodawek oraz powstania efektu „skórki pomarańczy” [3, 12].

Zapalenie tarczycy Hashimoto nazywane jest przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy lub przewlekłym limfocytarnym zapaleniem tarczycy. Jednostka ta jest przykładem narządowo-specyficznej choroby zanikowej i najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy w obszarach o niewystarczającej ilości jodu [12]. Prawdopodobną przyczyną zapalenia tarczycy Hashimoto jest niszczenie komórek pęcherzykowych tarczycy przez limfocyty T CD8+ oraz rekrutacja i aktywacja makrofagów przez limfocyty Th1 uwalniające interferon γ , interleukinę typu I, czy też TNF α [13]. U większości pacjentów na początku choroby w obrębie szyi pojawiają się symetryczne, bezbolesne wole. W miarę nasilania się stanu zapalnego dochodzi do pęknięcia komórek pęcherzykowych. Pacjenci mogą nie mieć objawów klinicznych lub może pojawić się hashitoksyczność spowodowana uwalnianiem nadmiernej ilości hormonów tarczycy z uszkodzonych komórek pęcherzykowych wywołując klasyczne objawy nadczynności tarczycy. Podczas przebiegu choroby tkanka gruczołu tarczowego może zmieniać swój rozmiar, prowadząc nawet do znacznego zaniku i zwłóknienia, co powoduje objawy typowe dla niedoczynności tarczycy. W diagnostyce zapalenia tarczycy Hashimoto wykorzystuje się oznaczanie stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) i tyreoperoksydazie tarczycowej (anty-TPO), TSH, fT3, fT4 oraz badanie USG tarczycy. W obrazie USG tarczycy mogą pojawiać się zmiany sugerujące obecność zmiany

złośliwej (chłoniaka lub raka tarczycy), co jest wskazaniem do wykonania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) [3, 11]. Typowe wyniki badań laboratoryjnych u osób z zapaleniem tarczycy Hashimoto obejmują wysoki poziom TSH i niski fT4, chociaż na początku choroby obserwowana jest subkliniczna niedoczynność tarczycy. Wzrost stężenia przeciwciał anti-TPO w surowicy występuje u 90% chorych, a wysokie miano anti-TG u 50-90% chorych, stąd też rozpoznanie tej jednostki poza zaburzeniem w zakresie wydzielania hormonów opiera się głównie na stwierdzeniu wykraczającego poza normę miana przeciwciał anti-TPO [12].

W przypadku kobiet istotnym problem klinicznym jest poporodowe zapalenie tarczycy, którego częstość występowania wynosi 8-11%. Jednostka ta określana jest jako destrukcyjne zapalenie tarczycy wywołane procesem autoimmunologicznym występującym w ciągu roku od momentu porodu. Do czynników ryzyka tej jednostki chorobowej zalicza się głównie wcześniejsze dysfunkcje gruczołu tarczowego, cukrzycę typu I oraz czynniki genetyczne (rodzinna historia chorób tarczycy). W przypadku 40-50% pacjentek obserwuje się jawną niedoczynność tarczycy, a nadczynność tarczycy występuje u około 20-40% kobiet. Natomiast u 20-30% pacjentek występuje trójfazowy przebieg choroby – nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy i eutyreoza. Podwyższone miano przeciwciał anti-TPO odnotowuje się u 60-85% pacjentek [12].

CHOROBY NOWOTWOROWE TARCZYCY

Choroby nowotworowe tarczycy makroskopowo objawiają się obecnością guzków w obrębie gruczołu tarczowego. Przy czym zdecydowana ich większość (90-95%) ma charakter łagodny [14]. W diagnostyce wykorzystuje się najczęściej BAC pod kontrolą USG, a pobraną próbkę poddaje się analizie

cytologicznej. Należy jednakże podkreślić, iż metoda ta ma istotne ograniczenia ze względu na małą objętość uzyskanej próbki oraz niemożność wykonania końcowej oceny wszystkich rodzajów nowotworów tarczycy. Problem ten dotyczy

w szczególności raka pęcherzykowego, w przypadku którego jednym z kryteriów diagnostycznych jest ocena naciekania torebki guza i naczyń krwionośnych, co jest niemożliwe pod względem technicznym w przypadku wykonania wyłącznie badania cytologicznego [15].

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym, który może rozwinąć się z komórek pęcherzykowych (rak zróżnicowany, rak anaplastyczny) lub z komórek C (rak rdzeniasty). Wśród czynników ryzyka, predysponujących do pojawienia się raka tarczycy wymienia się napromieniowanie okolicy szyi w dzieciństwie oraz przyjmowanie radiojodu [2]. Przewlekły niedobór jodu w diecie jest czynnikiem ryzyka rozwoju wola i raka pęcherzykowego tarczycy. Z drugiej strony, nadmiar jodu wiąże się ze zwiększoną częstotliwością występowania raka brodawkowego tarczycy [14]. Natomiast zapalenie tarczycy jest czynnikiem ryzyka rozwoju złośliwego chłoniaka tarczycy [2]. Chorzy najczęściej nie mają objawów klinicznych przy niewielkim rozmiarze guza. W przypadku raka pęcherzykowego u niewielkiej liczby pacjentów występuje niedoczynność tarczycy. U chorych z rakiem rdzeniastym dość często obserwuje się występowanie przewlekłych biegunek. W diagnostyce nowotworów tarczycy poza biopsją cienkoigłową oznaczane są laboratoryjne markery nowotworowe, takie jak kalcytonina (rak rdzeniasty), czy nieswoisty marker – antygen karcynoembrionalny (CEA). W badaniu USG rak tarczycy zazwyczaj charakteryzuje się hipoechogenicznością i nieostrych granic guza [2], a także litą strukturą, występowaniem mikrozwapnień, większym wymiarem pionowym niż poziomym oraz unaczynieniem typu centralnego [14]. Zmiany łagodne w badaniu USG są zazwyczaj torbielowate, dobrze odgraniczone, o łagodnych granicach bez mikrozwapnień [14].

Stosowany od 2009 roku standaryzowany system stratyfikacji zmian tarczycy (z ang. *Thyroid Imaging Reporting and Data System*, TI-RADS) umożliwia ocenę ryzyka złośliwości guzków obecnych w tarczycy na podstawie cech ultrasonograficznych oraz podjęcie decyzji o sposobie leczenia pacjenta [14]. W 2022 roku Polskie Towarzystwa Naukowe wraz z Narodową Strategią Onkologiczną wprowadziły zmodyfikowaną na podstawie europejskiego klasyfikatora EU-TI-RADS klasyfikację służącą diagnostyce i leczeniu raka tarczycy u osób dorosłych. Zgodnie z wytycznymi ryzyko złośliwości zmian tarczycy klasyfikowane jest do jednej z pięciu grup – zmiany niepodjętrzanej, łagodnej (TR2), niskiego ryzyka (TR3), średniego ryzyka (TR4) i wysokiego ryzyka (TR5) [16].

Wynik badania cytologicznego wraz z korelacją z danymi klinicznymi jest podstawą do skierowania pacjenta do leczenia, często zabiegu chirurgicznego lub zastosowanie terapii radiojodem, napromieniowania tarczycy lub chemioterapii [2]. Zmiany obecne w gruczole tarczowym nakłuwane są igłą średnicy 22-27 G, a materiał pobierany jest bezpośrednio na szkiełko mikroskopowe bez stosowania aspiracji (biopsja cienkoigłowa bezaspiracyjna; technika kapilarna) lub nakłucie wykonuje się igłą podłączoną do strzykawki o pojemności 3-10 ml umieszczoną w specjalnym metalowym lub plastikowym uchwycie (klasyczna BAC). Następnie wykonuje się rozmazy suszone na powietrzu lub utrwalane alkoholem etylowym. Możliwe jest też przeniesienie próbki do specjalnego podłoża w celu wykonania cytologii płynnej. Rozmazy suszone na powietrzu barwione są metodą May-Grünwalda-Giemsy (MGG), zaś utrwalone w alkoholu - hematoksyliną i eozyną (H&E) lub metodą Papanicolaou (PAP). Zaletą barwienia MGG jest lepsze uwidocznienie szczegółów cytoplazmatycznych i tła preparatu. Natomiast barwienia H&E i PAP wpływają na uzyskanie w obrazie mikroskopowym lepszego wybarwienia szczegółów strukturalnych jądra, w szczególności chromatyny, obecności jąderek, czy charakterystycznych bruzd i inkluzji jądrowych [17, 18]. Ocenę cytologiczną preparatów wykonuje się według

wprowadzonego jednolitego międzynarodowego systemu Bethesda, określającego ryzyko złośliwości zmiany (Rycina 3) [19].

KATEGORIA	NAZWA KATEGORII	OPIS KATEGORII
I	Biopsja niediagnostyczna	• brak materiału • materiał zbyt skąpy • materiał nie nadający się do oceny z powodu złego utrwalenia, pokrycia krwią
II	Zmiana łagodna	• rozrost guzkowy, guzki hiperplastyczne, guzki koloidowe • zapalenia tarczycy
III	Atypia o nieokreślonym znaczeniu (z ang. <i>Atypia of undetermined significance</i> , AUS)	• atypia może dotyczyć jądra i/lub cytoplazmy, układu komórek • w wyniku należy wskazać czy atypia dotyczy jądra (AUS-nuclear) czy zmian pozajądowych (AUS-other)
IV	Nowotwór pęcherzykowy	• należy określić czy jest to typ onkocytarny
V	Zmiana podejrzana o nowotwór złośliwy	• podejrzenie raka brodawkowatego, rdzeniastego lub niezróżnicowanego (anaplastycznego) tarczycy • podejrzenie raka przerzutowego • podejrzenie chłoniaka • inne

VI	Zmiana złośliwa	• rak brodawkowaty tarczycy • rak pęcherzykowy wysokiego stopnia • rak rdzeniasty tarczycy • rak anaplastyczny tarczycy • rak płaskonabłonkowy • rak o cechach mieszanych • przerzutowy nowotwór złośliwy • chłoniak nieziarniczy • inne
----	-----------------	--

Rycina 3. Kategorie rozpoznań w badaniu cytologicznym gruczołu tarczowego wg klasyfikacji Bethesda [19].

Zgodnie z klasyfikacją systemu Bethesda głównym kryterium przydatności rozmazu do oceny cytologicznej jest obecność co najmniej sześciu grup zawierających minimum 10 dobrze zachowanych komórek pęcherzykowych tarczycy. Jednakże rozmaz może zostać zakwalifikowany do grupy II mimo skąpej ilości tyreocytów, jeżeli zawiera dużą ilość koloidu, a dane kliniczne i ultrasonograficzne przemawiają za łagodnym charakterem zmiany [18]. Pod względem morfologicznym w prawidłowym rozmazie mogą być obecne tyreocyty tworzące makropęcherzyki lub płaskie płyty równomiernie rozmieszczonych tyreocytów z małymi, okrągłymi jądrami i skondensowaną chromatyną. Każdy aspirat zawierający komórki nieprawidłowe, niezależnie od ich liczby jest uznawany za adekwatny do oceny [14].

Pomimo ustalonych morfologicznych kryteriów rozpoznania zmian nowotworowych gruczołu tarczowego, dosyć często obraz cytologiczny nie daje jednoznacznej odpowiedzi odnośnie typu zmiany. W związku z powyższym konieczne stało się uzupełnienie diagnostyki panelem badań immunocytochemicznych (ICC) oraz badań molekularnych. W przypadku kategorii podejrzanych o złośliwość często konieczne staje się pobranie materiału tkankowego z obrębu

gruczołu tarczowego do badania histopatologicznego, a następnie ocena preparatów wybarwionych metodą H&E i wykonanie barwień immunohistochemicznych (IHC). Zdecydowaną przewagą badań IHC nad ICC jest możliwość szczegółowej oceny struktury gruczołu tarczowego wraz z jego torebką i naczyniami krwionośnymi oraz niższy odsetek wyników fałszywie ujemnych w przypadku oceny ekspresji antygenów błonowych i cytoplazmatycznych wynikających z uszkodzenia aspirowanych w BAC komórek [20].

GUZY TARCZYCY	EKSPRESJA DODATNIA	EKSPRESJA UJEMNA
PIERWOTNE		
Wywodzące się z komórek pęcherzykowych tarczycy	• CK7 • PAX8 • TTF-1 • TG	• CK20 • Chromogranina • Kalcytonina • Synaptofizyna
Wywodzące się z komórek okołopęcherzykowych tarczycy (komórek typu C)	• CK7 • TTF-1 • Kalcytonina • CEA • Synaptofizyna • Chromogranina	• PAX8 • TG
PIERWOTNE (INNE)		
Mieszane nowotwory tarczycy	• Kalcytonina • TTF-1 • TG	
Rak	• CK • PAX8	• 75% przypadków z ujemną ekspresją CK,

anaplastyczny tarczycy	• p53 * p63, p40, CK5/6 (fenotyp raka płaskonabłonkowego)	50% przypadków z ujemną ekspresją PAX8 i p53
Rak onkocytarny	• CK7 • PAX8 • TTF-1 • TG	• Kalcytonina
Guz beleczkowy szklawiejący	• MIB-1 (ekspresja błonowa) • PAX8 • TTF-1 • TG	
Rak śluzowo-naskórkowy	• AE1/AE3 • CK-PAN • P63 • PAX8 • TG • TTF-1	• Możliwe przypadki z ujemną ekspresją PAX8, TG, TTF-1
Rak śluzowo-naskórkowy twardniejący z eozynofilią	• TTF-1	• PAX8 • TG
Rak tarczycy wariant "cribriform morular"	• B-katenina • TTF-1	• PAX8 • TG
WTÓRNE		
Czerniak	• HMB-45 • Melan-A • SOX10 • S100	• CK7 • CK20
Płuco	• CK7 • Napsyna • TTF-1	• PAX8 • TG

Pierś	• CK7 • GCDFP15 (-/+) • GATA3 • ER • Mammoglobina (+/-) • PR	• CK20 • TG • TTF-1
--------------	---	---

Rycina 4. Przykładowe immunoprofile guzów tarczycy; CK (z ang. *cytokeratin*, cytokeratyna, ER (z ang. *estrogen receptor*, receptor estrogenowy), GCDFP-15 (z ang. *Gross Cystic Disease Fluid Protein 15*, białko indukowane prolaktyną), PR (z ang. *progesteron receptor*, receptor progesteronowy), TG (z ang. *thyroglobulin*, tyreoglobulina), TTF-1 (z ang. *thyroid transcription factor 1*, czynnik transkrypcyjny tarczycy typu I) [14, 21].

Badania molekularne są przydatne w szczególności w przypadku otrzymania wyniku III lub IV kategorii ze względu na ryzyko złośliwości szacowane odpowiednio na 18% i 40%. Badania te wykonuje się z materiału uzyskanego podczas BAC, a ich wynik dość często pozwala pacjentom na uniknięcie diagnostycznej lobektomii [17].

Główne zaburzenia molekularne w nowotworach tarczycy wywodzących się z komórek pęcherzykowych dotyczą szlaku MAPKs-ERKs zaangażowanego m. in. w różnicowanie, proliferację, czy apoptozę komórek. W nowotworach pochodzenia pęcherzykowego rzadziej obserwowane są mutacje w szlaku PI3K-AKT, z których część wiąże się z występowaniem raka anaplastycznego. Natomiast fuzja PAX8-PPAR γ obserwowana jest w 35% przypadków raków pęcherzykowych i w inwazyjnym wariantcie pęcherzykowym raka brodawkowego tarczycy. W raku brodawkowym tarczycy mutacje BRAF wykrywane są nawet w 69% przypadków, przegrupowanie RET dotyczy nawet 43% chorych, mutacja RAS – do 21%, a przegrupowanie TRK1 - do 13%. Nowotwory wywodzące się z komórek okołopęcherzykowych typu C są związane głównie z punktowymi mutacjami RET, które ostatecznie prowadzą do nieprawidłowej aktywacji m. in. szlaku MAP [14, 22].

Najczęściej stosowanymi testami molekularnymi na świecie pomagającymi w wykluczeniu zmiany złośliwej są ThyroSeq i Afirma GSC. Na początku badania Afirma GSC bazowały na analizie ekspresji mRNA przy użyciu mikro-macierzy. Aktualnie testy opierają się na sekwencjonowaniu RNA, których czułość wynosi 96%, swoistość - 68%, negatywna wartość predykcyjna – 96%, a dodatnia wartość predykcyjna - 47% [23]. Dopuszczone od 2017 roku do użytku klinicznego testy Thyroseq v3 obejmują panel 112 punktowych mutacji genetycznych, insercji, delecji, zmian liczby kopii, fuzji i nieprawidłowej ekspresji genów związanych z nowotworami tarczycy. Czułość testu szacowana jest na 94%, swoistość – 82%, negatywna wartość predykcyjna – 97%, zaś dodatnia wartość predykcyjna – 66% [24, 25]. Jednakże pomimo możliwości ich wykonania, badania te nie są jeszcze dobrze znane klinicytom i pacjentom w Polsce.

PODSUMOWANIE

Hormony tarczycy biorą udział w regulacji licznych procesów fizjologicznych, stąd też objawy zaburzeń funkcjonowania gruczołu tarczowego mogą dotyczyć wielu układów, w tym nerwowego, sercowo-naczyniowego, oddechowego, kostno-chrzęstnego czy też metabolizmu. Z tego względu schorzenia gruczołu tarczowego są istotnym problemem klinicznym dzisiejszej medycyny, który wymaga dokładnej diagnostyki przed wdrożeniem odpowiedniego leczenia. W związku z powyższym w pracy przedstawiono markery laboratoryjne przydatne w diagnostyce chorób tarczycy, w tym zarówno w zaburzeniach funkcji, jak również w chorobach autoimmunologicznych i nowotworowych.

1. Arczewska K. D., Piekiełko-Witkowska, A.: The Influence of Micronutrients and Environmental Factors on Thyroid DNA Integrity. *Nutrients*, 2025, 17 (13).
2. Ponichtera A., Borowiak E.: Choroby tarczycy jako poważny problem medyczny w Polsce. *Nursing Problems*, 2008, 16 (1), 192-198.
3. Shahid M. A., Ashraf M. A., Sharma S. (2025). *Physiology, Thyroid Hormone*. StatPearls Publishing. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>, data dostępu [25.05.2025].
4. Sheehan M. T: Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed - A Review for Primary Care. *Clin Med Res*, 2016, 14 (2), 83-92.
5. Sharma H., Kakadiya J.: Different novel biomarkers involved in diagnosing hypothyroidism. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 2023, 35 (1), 28.
6. Ahmed S. S., Mohammed A. A.: Effects of thyroid dysfunction on hematological parameters: Case controlled study. *Ann Med Surg (Lond)*, 2020, 57, 52-55.
7. Babiker A., Alawi A., Al Atawi M., Al Alwan I.: The role of micronutrients in thyroid dysfunction. *Sudan J Paediatr*, 2020, 20 (1), 13-19.
8. Spencer C. A.: Laboratory Thyroid Tests: A Historical Perspective. *Thyroid*, 2023, 33 (4), 407-419.
9. Baral S., Shrestha P. K., Pant V.: Serum Free T. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11 (7), OC12-OC14.
10. Eom Y. S., Wilson J. R., Bernet V. J.: Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis. *Diabetes Metab J*, 2022, 46 (2), 239-256.
11. Petranović Ovčariček P., Görges R., Giovanella L.: Autoimmune Thyroid Diseases. *Semin Nucl Med*, 2024, 54 (2), 219-236.
12. Franco J. S., Amaya-Amaya J., Anaya J. M. (2013). Chapter 30. Thyroid disease and autoimmune diseases. *Autoimmunity: From Bench to Bedside*. Bogota (Colombia), El Rosario University Press. Dostępne na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459466/>, data dostępu [27.06.2025].
13. Tywanek E., Michalak A., Świrski J., Zwolak A.: Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland-The Perspective of Hashimoto's Thyroiditis and Its Treatment. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (9).
14. Bakula-Zalewska E. B., Żyłka A.; Dedecjus M., Góralski P., Gałczyński J., Długosińska J., Durzyńska M., Prochorec-Sobieszek M., Domanski H. A.: Cytology of thyroid and parathyroid glands in oncology diagnosis – a contemporary review of updates and innovations. *Journal of Oncology*, 2024, 74 (2), 112-122.
15. Macvanin M. T., Gluvi Z. M., Zaric B. L., Essack M., Gao X., Isenovic E. R.: New biomarkers: prospect for diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14, 1218320.
16. Jarzab B., Dedecjus M., Lewiński A., Adamczewski Z., Bakula-Zalewska E., Bałdys-Waligórska A., Barczyński M., Biskup-Frużyńska M., Bobek-Billewicz B., Bossowski A. i in.: Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients — Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update. *Endokrynologia Polska*, 2022, 73 (2), 173-300.
17. Jasim S., Dean D. S., Gharib H. (2023). *Fine-Needle Aspiration of the Thyroid Gland*. Endotext South Dartmouth (MA), MDText.com, Inc.. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285544/>, data dostępu [28.06.2025]
18. Stanek-Widera A.: Współczesna diagnostyka cytologiczna zmian tarczycy; Wydawnictwo

Wyższej Szkoły Technicznej w Katowicach, Katowice, 2022.

19. Ali S. Z., Baloch Z. W., Cochand-Priollet B., Schmitt F. C., Vielh P., VanderLaan P. A.: The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol*, 2023, 12 (5), 319-325.
20. Domanski H.: *Atlas of Fine Needle Aspiration Cytology*; 2019.
21. Crescenzi A., Baloch Z.: Immunohistochemistry in the pathologic diagnosis and management of thyroid neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14, 1198099.
22. Carneiro H. C., de Andrade Natal R., Farias E. C., Bastos A. A., Guastapaglia L., Bezerra A. M. P. S., de Oliveira Hoff A. A. F.: Predictive biomarkers in thyroid cancer in the current molecular-morphology paradigm. *Surgical and Experimental Pathology*, 2024, 7 (1), 14.
23. Patel K. N., Angell T. E., Babiarz J., Barth N. M., Blevins T., Duh Q. Y., Ghossein R. A., Harrell, R. M., Huang J., Kennedy G. C., Kim S. Y., Kloos R. T., LiVolsi V. A., Randolph G. W., Sadow P. M., Shanik M. H., Sosa J. A., Traweek S. T., Walsh P. S., Whitney D., Yeh M. W., Ladenson P. W.: Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg*, 2018, 153 (9), 817-824.
24. Labourier E., Shifrin A., Busseniers A. E., Lupo M. A., Manganelli M. L., Andruss B., Wylie D., Beaudenon-Huibregtse S.: Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (7), 2743-2750.
25. Silaghi C. A., Lozovanu V., Georgescu C. E., Georgescu R. D., Susman S., Năsui B. A., Dobrea A., Silaghi H.: Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA Panels Versus Previous Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12, 649522.

CHOROBA HASHIMOTO – DIAGNOSTYKA I LECZENIE

Hashimoto's thyroiditis – diagnosis and treatment

Piotr Lipka^{1*}, Michał Jan Grochala¹, Mateusz Maciejczyk²

¹Studenckie Koło Naukowe "Biochemii" przy Wydziale Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Radomskiego im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu;
piotrek.lipka123@gmail.com (*adres korespondencyjny)

²Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

WPROWADZENIE

Choroba Hashimoto (HT - Hashimoto's thyroiditis) została po raz pierwszy opisana w 1912 roku przez japońskiego lekarza Hakaru Hashimoto[1]. Jest ona definiowana jako przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie gruczołu tarczowego przebiegające zwykle ze zwiększeniem anatomicznych rozmiarów tarczycy. Zespół ten związany jest z autoprzeciwciałami przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) i przeciwko tyreoglobulinie (anty-Tg). W jego przebiegu bardzo często dochodzi do nacieków limfocytowych na tarczycy związanych z odpowiedzią komórkową i humoralną, co w większości przypadków odpowiada za rozwój pierwotnej niedoczynności tarczycy[1]. Do czynników ryzyka choroby zalicza się elementy genetyczne, czynniki środowiskowe czy wpływy epigenetyczne [1,2].

Obecnie HT jest jedną z najczęściej występujących chorób, a częstość występowania wynosi około 0,03–0,15% [1]. Rasa biała wykazuje większą częstotliwość występowania niż rasa czarna. Wśród populacji mieszkańców wysp Pacyfiku choroba ta występuje rzadko. U mężczyzn występowanie choroby jest 10-

krotnie mniejsze niż u kobiet. Ponad 10% kobiet wykazuje obecność przeciwciał tarczycowych, z czego około 2% ma objawy kliniczne [1,3,4].

Wykazano silną komponentę genetyczną HT. Wysoki wskaźnik zgodności u bliźniąt jednojajowych (>50%) w porównaniu z całkowitym brakiem zgodności u bliźniąt dwujajowych wskazuje, że geny odgrywają istotną rolę w rozwoju choroby [1]. HT nie jest dziedziczona w sposób prosty (np. autosomalny dominujący). Jest to choroba wieloczynnikowa zależna od genów kodujących cząsteczki układu HLA (ang. Human Leukocyte Antigens) czy CTLA4 (ang. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) oraz czynników środowiskowych (np. nadmiar jodu, palenie tytoniu, niedobór selenu, niski poziom witaminy D, infekcje wirusowe, ciąża) [3]. U osób dotkniętych chorobą występuje znacznie wyższe ryzyko chłoniaka tarczycy – nawet sześćdziesiąt razy wyższe niż w populacji ogólnej [1]. Osoby dotknięte HT często diagnozowane są z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak: cukrzyca typu 1, celiakia, Vitiligo, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy, anemia złośliwa czy choroba Addisona [1,3,4].

FIZJOLOGIA GRUCZOŁU TARCZOWEGO I DZIAŁANIE HORMONÓW WYDZIELANYCH PRZEZ TARCZYCĘ

Tarczycza jest gruczołem dokrewnym znajdującym się w dolnej przedniej części szyi. Embriologicznie gruczoł tarczowy jest najwcześniej rozwijającą się strukturą endokrynną w rozwoju embriologicznym człowieka. Powstaje około 22. tygodnia ciąży i pochodzi z endodermy zarodkowej [5].

Anatomicznie tarczycza to gruczoł zbudowany z dwóch płatów połączonych cieśnią. Składa się z nabłonkowych pęcherzyków tarczycy, z których każdy wypełniony jest galaretowatym kwasochłonnym koloidem. Koloid składa się

głównie z tyreoglobuliny (Tg; glikoproteina o masie około 660 kDa) i stanowi główną formę magazynowania hormonów tarczycy (TH; thyroiditis hormone - hormony tarczycy). Ponadto Tg jest prekursorem do syntezy TH, ponieważ zawiera w swojej strukturze reszty tyrozynowe [5].

Hormony produkowane i wydzielane przez tarczycę to tyroksyna (T4) i trójjodotyronina (T3). Gruczoł tarczowy produkuje około 90% nieaktywnego T4 oraz 10% aktywowanego hormonu – T3 [6]. Są one niezbędne do wzrostu i rozwoju człowieka. Oddziałują na wszystkie komórki jądrzaste organizmu wpływając na ich funkcjonowanie oraz procesy metaboliczne [6,7].

Synteza i wydzielanie hormonów tarczycy podlegają ścisłej regulacji przez oś podwzgórze-przysadka mózgowa-tarczyca (HPT; hypothalamus-pituitary gland-thyroid gland). Oś HPT zaczyna się w jądrze przykomorowym podwzgórza i przechodzi przez przedni płat przysadki mózgowej oddziałując w etapie końcowym na tarczycę. Następnie gruczoł tarczowy wydziela hormony do krwiobiegu, które docierają do obwodowych narządów docelowych stymulowanych lub hamowanych przez TH [7]. Podwzgórzowy hormon tyreoliberyna (TRH; thyrotropin-releasing hormone) stymuluje przedni płat przysadki mózgowej do syntezy i wydzielania tyreotropiny (TSH; thyroid stimulating hormone). TSH jest produkowany w przysadce mózgowej w komórkach nazywanych tyreotrofami, skąd jest wydzielany w odpowiedzi na sprzężenie zwrotne ujemne wynikające z krążących w krwi TH. Gdy we krwi spada stężenie TH, zostaje aktywowana oś HPT, co skutkuje pobudzeniem przedniego płata przysadki mózgowej do wydzielania TSH. Stymulujące to gruczoł tarczowy do syntezy T4 i T3 poprzez oddziaływanie na receptor TSH-R (thyroid stimulating hormone - receptor) znajdujący się w błonie podstawnej komórek pęcherzykowych tarczycy. Efekt ten wykazuje również działanie przeciwne. Gdy we krwi następuje wzrost stężenia TH, oś podwzgórze-przysadka mózgowa- gruczoł tarczowy jest hamowana. Ponadto, TSH przysadkowa reguluje

wychwyt jodu za pośrednictwem symportera sodowo-jodowego (NIS; Na/I symporter) [7,8,9].

Tarczycza stymulowana przez TSH syntetyzuje, przy udziale zawartej w koloidzie pęcherzyków tarczycowych Tg, monojodotyrozynę (MIT) lub diiodotyrozynę (DIT). Substancje te powstają poprzez jodowanie reszt aminokwasu - tyrozyny - pod wpływem przyłączonego do błony komórkowej tyreocyту enzymu - peroksydazy tarczycowej [6]. MIT i DIT są kowalencyjnie sprzęgane i tworzą T3 oraz T4 nadal w obrębie Tg. Proces ten kończy się, gdy jodowana Tg jest endocytowana przez tyreocyty i ulega degradacji w lizosomach uwalniając aktywne T3 i T4 do naczyń włosowatych [6]. W naczyniach krwionośnych oba hormony przenoszone są do narządów docelowych za pomocą przenośników białkowych, do których należą globulina wiążąca tyroksynę (TBG; thyroxine-binding globulin), albuminy osocza oraz transtyretyna [5]. Tylko około 1% TH we krwi występuje w formie wolnej niezwiązanej. Stosunek związanego z białkiem T4 do fT4 (free-thyroxine) jest znacznie wyższy niż stosunek T3 do fT3 (free-triiodothyronine) [5].

Nieaktywny hormon T4 po wydzieleniu przez tarczycę może być przekształcany do postaci T3. Dzieje się to dzięki aktywności enzymów dejodynaz w procesie dejodynacji. Dejodynacja jest procesem zachodzącym przeważnie w tarczycy, jednak poziomy TH są głównie regulowane przez dejodynazy obecne w tkankach docelowych. Opisano trzy typy tych enzymów. Dejodynaza typu 2 (D2) aktywuje T4 poprzez dejodynację pierścienia w celu syntezy T3. Dejodynaza typu 3 (D3) działa dezaktywująco na obydwa hormony (T3 i T4) poprzez odłączenie jodu od pierścienia w celu uzyskania rT3 (reverse triiodothyronine) z T4 oraz 3',3-T2 (3',3-diiodothyronine) z T3. Dejodynaza typu 1 (D1) katalizuje przemianę pierścienia z równomolową wydajnością, a produktem tej reakcji jest T3 [7,9].

TH wpływają na wiele organów i tkanek, co prowadzi do zwiększenia tempa metabolizmu i syntezy białek. TH zwiększają stężenie wapnia we wnętrzu kardiomiocytów, powodując wzrost siły i szybkości skurczu mięśnia sercowego. Prowadzi to do rozszerzenia naczyń krwionośnych znajdujących się w mięśniach, sercu i skórze, zmniejszając tym samym obwodowy opór naczyniowy, podczas gdy objętość krążącej krwi wzrasta poprzez aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron [6]. Obserwowane jest też zwiększenie wychwyty glukozy i kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych, tkance tłuszczowej oraz wątrobie [5]. Wzrasta intensywność utleniania kwasów tłuszczowych, co skutkuje nasileniem termogenezy i wymaga zwiększonego rozpraszania ciepła. Ponadto, T3 stymuluje częstość oddechów spoczynkowych i wentylację minutową, co rekompensuje zwiększone tempo utleniania [6].

T3 zwiększa też dostępność tlenu w tkankach poprzez stymulowanie produkcji erytropoetyny i hemoglobiny oraz promowanie wchłaniania kwasu foliowego i kobalaminy przez przewód pokarmowy [6].

OBJAWY CHOROBY HASHIMOTO

Do najczęstszych objawów HT należy: zmęczenie, osłabienie, nietolerancja, niekontrolowany przyrost masy ciała, zmniejszona tolerancja wysiłku, senność, ogólne spowolnienie ruchowe, zmniejszenie zdolności do skupiania uwagi, zaburzenia pamięci, uczucie chłodu oraz skłonność do marznięcia [10]. Objawy HT mogą dotyczyć też twarzy oraz skóry. Zimna, sucha i blada skóra o żółtawym zabarwieniu z nadmiernym rogowaceniem naskórka, np. w okolicach łokci, obrzęk podskórny widoczny jako pogrubienie rysów twarzy oraz obrzęk powiek i rąk. U pacjentów zauważalna jest łamliwość włosów oraz skłonność do ich wypadania, co skutkuje przerzedzeniem owłosienia

w okolicach głowy [10]. W przebiegu HT istnieje też ryzyko powikłań ze strony układu nerwowego takich jak uszkodzenie nerwów oraz parestezje cechujące się mrowieniem, pieczeniem czy uczuciem ukłucia. Często przy HT występują też objawy psychiczne takie jak depresja, niestabilność emocjonalna, objawy choroby dwubiegunowej lub psychozy paranoidalnej, a w skrajnych przypadkach także otępienie, skrócenia długości cyklu, obfitych krwawień miesięcznych oraz niepłodności lub trudności w donoszeniu ciąży [10]. U mężczyzn pojawia się osłabienie libido oraz zaburzenia wzdrodu, wole tarczycowe lub guzkowe, a także zanikowa (związana ze zmniejszeniem) postać gruczołu tarczowego [1,10,11]. Ponadto, HT cechuje się w wielu przypadkach objawami niedoczynności tarczycy, gdyż predysponuje do rozwoju tej choroby [1].

DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA CHOROBY HASHIMOTO

Metodą o wysokiej skuteczności diagnostycznej jest badanie histopatologiczne tarczycy. W praktyce klinicznej nie jest ono jednak stosowane powszechnie [10]. Do diagnostyki HT najczęściej stosuje się ocenę stężenia przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej TPOAb (thyroid peroxidase antibodies), przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie TgAb (thyreoglobulin antibodies), rzadziej przeciwciał przeciwko receptorowi TSH TRAb (TSH receptor antibodies) oraz badanie ultrasonograficzne (USG). U pacjentów z HT często obserwuje się podwyższone TSH (>4 mJ/l) oraz obniżone fT4 (<8 ng/l) i fT3 (wolna <2 ng/l, całkowita $<0,7$ µg/l) [10,11]. W badaniach laboratoryjnych krwi (morfologia krwi obwodowej i biochemia krwi) obserwuje się niedokrwistość (obniżone poziomy hemoglobiny, żelaza, spadek liczby erytrocytów). Ponadto, badania diagnostyczne wskazują na hiperlipidemie [2,12]. Głównym markerem choroby są przeciwciała TPOAb, które

występują u 60-90% pacjentów z HT [10]. Ich obecność oznacza, że przeciwko enzymowi TPO prowadzona jest odpowiedź autoimmunologiczna. TPOAb mogą prowadzić do lizy tyreocytów oraz zwiększać stres oksydacyjny [11]. TgAb występują u znacznej części pacjentów z HT [1]. Zwiększona synteza TgAb może być efektem zniszczenia tkanki tarczycowej. Ich obecność, szczególnie ze zwiększoną obecnością TPOAb, zwiększa wartość diagnostyczną [11]. TRAb nie są typowe dla HT, ale mogą występować u 10-20% przypadków [11]. TRAb mają większe znaczenie w różnicowaniu z chorobą Gravesa-Basedowa [11]. W badaniu wykonanym na 24014 pacjentach (6195 pacjentów z HT, 17819 pacjentów bez choroby) została sprawdzona czułość, swoistość, dodatnia wartość predykcyjna PPV (positive predictive value), czyli prawdopodobieństwo, że pacjent z dodatnim wynikiem testu jest chory oraz ujemną wartość predykcyjną NPV (negative predictive value), czyli prawdopodobieństwo, że pacjent z ujemnym wynikiem testu jest zdrowy. Wyniki badania pokazały, że czułość TPOAb wynosiła 62,6%, swoistość 91,8%, PPV 73,0%, a NPV 87,4%. Dla TGAb czułość wynosiła 61,6%, swoistość 89,8%, PPV 68,2%, a NPV 86,9% [12]. Badanie wykazało, że przeciwciała TPOAb i TGAb są przydatne do wczesnego wykrywania HT, zanim wystąpią objawy kliniczne lub zmiany w USG. Połączenie badania USG oraz przeciwciał zwiększa skuteczność diagnostyczną (swoistość wynosi 98,4%, PPV 88,1%, a czułość spada do 33,6%) [12]. Część badanych pacjentów z HT nie ma wykrywalnych przeciwciał, dlatego rozpoznanie HT nie powinno opierać się wyłącznie na wynikach badań - konieczna jest kompleksowa ocena kliniczna [10].

DIAGNOSTYKA OBRAZOWA CHOROBY HASHIMOTO

Badania obrazowe stanowią obok badań laboratoryjnych istotny element diagnostyki HT. Statystyki wskazują, że niezastosowanie badań obrazowych do

diagnostyki HT spowodowałyby niewykrywalność HT u co najmniej połowy pacjentów cierpiących na tą chorobę [13]. Najczęściej wykonywanym badaniem radiologicznym w celu postawienia prawidłowej diagnozy jest USG. Wygląd sonograficzny HT jest charakterystyczny, dzięki czemu osoba przeprowadzająca badanie jest w stanie poprawnie zinterpretować jego wynik [1]. Tarczycza ma zwykle zmieniony i rozlany miąższ. Ponadto, gruczoł tarczowy wykazuje powiększone zarysy, hipoechogeniczność z niejednorodną echostrukturą i echogenicznymi przegrodami. Zmniejszona echogeniczność obrazu gruczołu jest wynikiem nacieków limfocytowych na jego strukturę [1,13]. Wykazano, że USG gruczołu tarczowego wykazuje swoją największą przydatność w diagnostyce HT z przebiegiem guzkowym [1].

Poza widoczną hipoechogenicznością, w wielu przypadkach uwidaczniano też mikroguzki o średnicy od 1 do 7 mm. Guzki te wykazywały hipoechogeniczność. Ponadto, gruczoł tarczowy wykazuje hiperwaskularyzację [13,14]. We wczesnej fazie choroby ta hiperwaskularyzacja jest dobrze zobrazowana w USG Dopplera, natomiast w późniejszych stadiach wykazuje zmniejszenie wielkości tarczycy z rozproszoną heterogenicznością w związku z tworzącymi się obszarami włóknienia miąższu tarczycy i awaskularyzacją [14].

Kolejnym badaniem, które może zostać zastosowane do rozpoznania lub oceny stadium HT jest dwudniowa scyntygrafia jodowa. Badanie to polegające na podaniu pacjentowi izotopu jodu i poddaniu go detekcji za pomocą kamery gamma pozwala na ocenę wielkości, kształtu, położenia oraz zdolności do wychwytu jodu przez gruczoł tarczowy. Scyntygrafia stosowana jest jednak częściej w przebiegu nadczynności tarczycy lub choroby Gravesa-Basedowa niżeli w przypadku HT [13,15].

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE CHOROBY HASHIMOTO

Leczenie HT polega głównie na doustnym podawaniu syntetycznego hormonu lewotyroksyny L-T4 (levo-Thyroxine 4) w dawce dziennej 1,6-1,8 mikrogramów na kilogram masy ciała [1]. Do osiągnięcia prawidłowego stężenia krążącej TSH, terapia substytucyjna musi trwać do końca życia. W rzadkich przypadkach leczenie L-T4 może nie być wymagane i wystarczającą dla pacjenta będzie tylko obserwacja kliniczna [1]. Mechanizm działania L-T4 polega na normalizacji wydzielania TSH, poprawie profilu lipidowego i ciśnienia tętniczego, zmniejszeniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zmniejszeniu objętości tarczycy (wole tarczycowe) oraz potencjalnej poprawie statusu antyoksydacyjnego [15,16].

Zastosowanie glikokortykoidów w leczeniu HT jest kwestionowane. Choć mogą one poprawiać funkcje tarczycy, ryzyko związane z wysokimi dawkami i długoterminowym leczeniem jest wyższe niż potencjalne korzyści. Glikokortykoidy mogą obniżać poziom TSH, hamować konwersję T4 i T3 oraz wpływać na metabolizm TH. Krótkoterminowe stosowanie prednizolonu może przynieść długoterminowe korzyści w podgrupie pacjentów z chorobą IgG4 [1].

Trwają badania nad zastosowaniem różnych farmaceutyków w terapiach immunomodulujących. Prowadzone są eksperymenty na zwierzętach oraz badania kliniczne nad metforminą (lek z grupy pochodnej biguanidu; zmniejsza stężenie glukozy we krwi poprzez aktywację kinazy białkowej aktywowanej przez adenylozynomonofosforan-AMP), która odpowiada za obniżenie TPOAb, TgAb i poprawę mikrobioty jelitowej [15]. Również inne substancje, takie jak: AUDA (ang. Adamantyl-urea-dodecanonic acid; inhibitor enzymu rozpuszczalnej hydrolazy epoksydowej-sEH), Allo-aca (antagonista receptora leptyny) czy Edaravone (silny „zmiatacz” wolnych rodników oraz inhibitor peroksydacji lipidów) są w fazie badań na zwierzętach [15]. Również nowy czynnik immunomodulujący zwany

regulującym czynnikiem reumatoidalnym (regRF-regulatory rheumatoid factor), stanowi obiecujący cel terapeutyczny w leczeniu HT. [15] Działa poprzez hamowanie namnażania limfocytów T CD4+, a także ogranicza produkcję przeciwciał cytotoksycznych limfocytów T [16].

STYL ŻYCIA A LECZENIE CHOROBY HASHIMOTO

W przebiegu HT, wraz z rozwojem niedoczynności tarczycy, spada spoczynkowa przemiana materii [17]. Przyczynia się to do wzrostu masy ciała, który wynika z nadmiernego wydatkowania energii i, w wielu przypadkach, z braku kontroli diety i wartości energetycznych posiłków. Niekontrolowana dieta oraz nadmierne wydatki energetyczne prowadzą do rozrostu tkanki tłuszczowej u pacjentów z HT. Badania wskazują na silny związek między nasileniem stresu oksydacyjnego i procesów zapalnych (w tym autoimmunologicznych) oraz chorobą otyłościową czy stanem nadwagi [18]. W związku z powyższym, istotnym elementem leczenia HT powinno być zastosowanie odpowiednio dobranej diety wraz z indywidualnie ustalaną wartością energetyczną posiłków [19].

Osoby, u których zdiagnozowano HT wykazują w większości problemy jelitowe [20]. Niedoczynność tarczycy predysponuje do zaburzeń pasażu jelitowego, co prowadzi do zaparć. Analizy statystyczne dowodzą, iż wśród polskiej populacji pacjentów z HT spożycie wody i błonnika jest zbyt niskie [18,20]. Wykazano, że zastosowanie diety niskokalorycznej z suplementacją błonnika pokarmowego w ilości 30 g oraz zwrócenie uwagi na odpowiednią ilość przyjmowanych płynów (z wykluczeniem napojów wysoce przetworzonych) sprzyjała zmniejszeniu masy ciała i poprawie jakości życia pacjentów. Niwelowała też skutki zaburzeń pasażu jelitowego [19].

Pacjenci obarczeni HT są też bardziej podatni na niedobory następujących składników mineralnych: jodu, żelaza, cynku, miedzi, magnezu i potasu oraz witamin: witaminy A, kwasu askorbinowego, witaminy D oraz witamin z grupy B (w szczególności kobalaminy ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych wynikających z otyłości i niedoborów potasu)[19].

Mikroelementem, który należy suplementować w przebiegu HT jest żelazo [7]. Istotnym źródłem tego pierwiastka jest nieprzetworzone mięso. Niedoborom żelaza zwykle towarzyszy niedokrwistość, której wynikiem jest upośledzenie wchłaniania innych składników mineralnych [20]. Ponadto, żelazo jest niezbędne do produkcji TH, a jego niedobór uniemożliwia działanie peroksydazy tarczycowej – enzymu niezbędnego do syntezy TH [7]. Skutkiem niedoborów żelaza w diecie pacjentów z HT jest zmniejszenie syntezy T4 i T3 oraz wzrost stężenia TSH i objętości gruczołu tarczowego. Prowadzi to do pogorszenia stanu pacjenta oraz rozwoju niedoczynności tarczycy [1,7,19].

Powszechnym problemem terapeutycznym u chorych z HT są niedobory jodu [16]. Jod jest składnikiem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania gruczołu tarczowego - w szczególności do syntezy TH [9,16]. Niedostateczna podaż jodu w diecie pacjentów jest czynnikiem predysponującym do rozwoju wola tarczycowego [16]. U pacjentów z HT spożycie jodu powinno być kontrolowane, a jego suplementacja zalecana tylko wtedy, gdy jest to konieczne [1]. Nadmiar jodu wpływa toksycznie na gruczoł tarczowy, szczególnie u osób obarczonych HT [1,10,12]. Ponadto, nadmiar jodu może hamować działanie enzymów antyoksydacyjnych, co nasila stres oksydacyjny i przyczynia się do degradacji komórek tarczycy [16]. Badania przeprowadzone w 2010 roku na myszach pozwoliły ustalić, że podanie selenu wraz z jodem zmniejsza ryzyko działań niepożądanych związanych z suplementacją jodu [17].

Obok jodu, również cynk uczestniczy w syntezie TH. Jego niedobory prowadzą do zaburzeń produkcji T4 i T3, co nasila stan zapalny związany z HT [18]. Do skutków niedoboru cynku w przebiegu HT zaliczono wypadanie włosów, które można zahamować suplementacją tego pierwiastka. Produkty zawierające w dużych ilościach cynk to pestki dyni, siemię lniane czy pełnoziarniste płatki zbożowe [19,20].

Niedobory witaminy D są powszechnym problemem populacyjnym. Witamina ta reguluje gospodarkę wapniowo-fosforanową oraz moduluje odpowiedź immunologiczną [20]. Choć brak jest przekonujących dowodów na temat zastosowania witaminy D jako składowej leczenia HT, [20] zaleca się suplementację witaminy D wraz z odpowiednią podażą wapnia w diecie [20]. Nie należy zapominać o zdrowym stylu życia, który w ogólnym rozumieniu traktuje o regularnej i przynajmniej umiarkowanej aktywności fizycznej, odpowiedniej ekspozycji na słońce oraz rezygnacji z żywności wysoce przetworzonej, która może być uboga w składniki niezbędne do funkcjonowania organizmu [19,20].

PODSUMOWANIE

HT stanowi poważny problem zdrowia publicznego, szczególnie w populacji kobiet. Jest to choroba autoimmunologiczna prowadząca do postępującego ubytku nabłonkowych komórek tarczycy, czemu towarzyszą nacieki limfocytarne i włóknienie. Przyczyna choroby nie jest dotąd w pełni wyjaśniona, ale zidentyfikowano liczne mechanizmy immunologiczne, które mogą uczestniczyć w uszkodzeniu tyreocytów: zabijanie komórek nabłonkowych tarczycy, w czym pośredniczą limfocyty T CD8+; śmierć komórkowa, w której pośredniczą cytokiny (np. Interferon γ) oraz wiązanie przeciwciał antytarczycowych - czego następstwem jest cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał [21].

Należy zwrócić uwagę na poprawne diagnozowanie HT, które jest kluczem i pierwszym krokiem do poprawy jakości życia pacjentów. Niezbędne są dalsze badania nad wpływem suplementacji mikro – i makroelementów oraz witamin w przebiegu HT, a także stworzenie wytycznych na temat zalecanej diety i aktywności fizycznej u pacjentów z HT. Zmiana stylu życia pacjentów jest nieodłącznym elementem leczenia wielu chorób cywilizacyjnych, w tym otyłości i chorób sercowo-naczyniowych, które mogą wystąpić jako choroby wtórne do HT.

1. M. Ralli et al., "Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation," *Autoimmun Rev*, vol. 19, no. 10, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649.
2. A. 'Szczeklik and P. 'Gajewski, "Interna Szczeklika 2024 Podręcznik chorób wewnętrznych," *Medycyna Praktyczna*, 2024.
3. A. P. Weetman, "An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis," *J Endocrinol Invest*, vol. 44, no. 5, pp. 883–890, May 2021, doi: 10.1007/S40618-020-01477-1.
4. Y. Li et al., "Exploring the diagnostic value of endothelial cell and angiogenesis- related genes in Hashimoto's thyroiditis based on transcriptomics and single cell RNA sequencing," *Arch Biochem Biophys*, vol. 757, Jul. 2024, doi: 10.1016/j.abb.2024.110013.
5. N. Stathatos, "Thyroid Physiology," *Medical Clinics of North America*, vol. 96, no. 2, pp. 165–173, Mar. 2012, doi: 10.1016/J.MCNA.2012.01.007.
6. "Physiology, Thyroid Function - PubMed." Accessed: May 13, 2025. [Online]. Available: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/30725724/>
7. G. A. Brent, "Mechanisms of thyroid hormone action," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 122, no. 9, pp. 3035–3043, Sep. 2012, doi: 10.1172/JCI60047.
8. U. Feldt-Rasmussen, G. Effraimidis, and M. Klose, "The hypothalamus-pituitary- thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions," *Mol Cell Endocrinol*, vol. 525, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.mce.2021.111173.
9. A. Mendoza and A. N. Hollenberg, "New insights into thyroid hormone action," *Pharmacol Ther*, vol. 173, pp. 135–145, May 2017, doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.012.
10. P. 'Miśkiewicz and T. 'Bednarczyk, "Choroba Hashimoto - co to, objawy, badania, leczenie," *Medycyna Praktyczna*, 2016.
11. H. Vargas-Uricoechea, J. P. Nogueira, M. V. Pinzón-Fernández, and D. Schwarzstein, "The Usefulness of Thyroid Antibodies in the Diagnostic Approach to Autoimmune Thyroid Disease," *Antibodies*, vol. 12, no. 3, p. 48, Sep. 2023, doi: 10.3390/ANTIB12030048.
12. H. L. Tan, H. Ge, Z. E. Qin, Y. L. Jiang, S. Chang, and N. Tang, "Evaluating the diagnostic efficiency of ultrasound and serum autoantibodies in Hashimoto's thyroiditis: a cross-sectional study," *Sci Rep*, vol. 15, no. 1, p. 12674, Dec. 2025, doi: 10.1038/S41598-025-97299-3.
13. L. Anderson et al., "Hashimoto thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis," *American Journal of Roentgenology*, vol. 195, no. 1, pp. 208–215, 2010, doi: 10.2214/AJR.09.2459.
14. I. Ceylan, S. Yener, F. Bayraktar, and M. Secil, "Roles of ultrasound and power Doppler ultrasound for diagnosis of Hashimoto thyroiditis in anti-thyroid marker- positive euthyroid subjects.," *Quant Imaging Med Surg*, vol. 4, no. 4, pp. 232–8, Aug. 2014, doi: 10.3978/J.ISSN.2223-4292.2014.07.13.
15. R. Li, T. He, Z. Xing, L. Mi, A. Su, and W. Wu, "The immune system in Hashimoto's thyroiditis: Updating the current state of knowledge on potential therapies and animal model construction," *Autoimmun Rev*, vol. 24, no. 6, p. 103783, May 2025, doi: 10.1016/J.AUTREV.2025.103783.
16. P. Ichnatowicz, M. Drywien, P. Wator, and J. Wojsiat, "The importance of nutritional factors and dietary management of hashimoto's thyroiditis," *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, vol. 27, no. 2, pp. 184–193, 2020, doi: 10.26444/AAEM/112331.
17. H. Xue et al., "Selenium upregulates CD4+CD25+ regulatory T cells in iodine- induced autoimmune thyroiditis model of NOD.H-2h4 mice," *Endocr J*, vol. 57, no. 7, pp. 595–601, 2010, doi: 10.1507/ENDOCRJ.K10E-063.

18. A. Kawicka and B. Regulska-Ilow, "Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases," *Postepy Hig Med Dosw*, vol. 69, pp. 80–90, 2015, doi: 10.5604/17322693.1136383,.
19. A. Ratajczak, M. Moszak, and M. Grzymisławski, "Dietary recommendations for hypothyroidism and Hashimoto's disease," *Nursing and Public Health*, vol. 7, no. 4, pp. 305–311, Dec. 2017, doi: 10.17219/PZP/76716.
20. A. F. de Souza, C. M. da Silva Mazzeti, and B. P. M. Rafacho, "Effect of vitamin D supplementation in adults with Hashimoto's Thyroiditis: an integrative review," *Nutrire*, vol. 50, no. 1, p. 21, Jun. 2025, doi: 10.1186/s41110-025-00324-8.
21. V. Kumar, A. K. Abbas and J. C. Aster, "Patologia Robbins" wydanie 10. 2019.

OD ŻÓŁTACZKI NOWORODKOWEJ DO ENCEFALOPATII BILIRUBINOWEJ – PATOGENEZA, DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA I LECZENIE KERNICTERUS

From neonatal jaundice to bilirubin encephalopathy – pathogenesis, laboratory diagnosis, and treatment of kernicterus

Wiktoria Daria Pastuszka^{1*}, Kinga Maria Muś¹, Mateusz Maciejczyk²

¹ *Studenckie Koło Naukowe Biochemii, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Radomski; pastuszkawiktoria03@gmail.com (*autor korespondencyjny)*

² *Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku*

WPROWADZENIE

Żółtaczka noworodka jest zjawiskiem fizjologicznym występującym po 24h od urodzenia. [1] Polega na żółtym zabarwieniu skóry lub innych narządów, spowodowanym gromadzeniem się bilirubiny, która jest produktem rozpadu hemoglobiny noworodka. [1] Szacuje się, że żółtaczkę rozwija ok. 60% donoszonych noworodków oraz 80% wcześniaków. [2] Jeśli hiperbilirubinemia osiągnie wartości neurotoksyczne, może wiązać się z wystąpieniem kernicterus. Kernicterus (żółtaczka jąder podkorowych mózgu) to nazwa pochodząca z języka niemieckiego – słowo „kern” oznacza „rdzeń” i odnosi się do głębokich struktur mózgu, czyli jąder podstawy. [1] Uszkodzane są one przez neurotoksyczność niesprężonej bilirubiny, a choroba określana jest jako przewlekła encefalopatia bilirubinowa. [1] Pomimo postępu w diagnostyce i profilaktyce żółtaczki noworodków, kernicterus pozostaje ważnym problemem

klinicznym, szczególnie w krajach o ograniczonym dostępie do opieki neonatologicznej. [3] Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego epidemiologii, mechanizmów patofizjologicznych, diagnostyki oraz współczesnych metod leczenia i profilaktyki kernicterus.

PATOLOGIA

Kernicterus jest chorobą występującą u niemowląt powodowaną przez neurotoksyczność bilirubiny. Występuje, gdy stężenie niesprężonej bilirubiny przekracza 25 mg/dl we krwi. [4] Może ona przenikać przez barierę krew mózg, ponieważ jest rozpuszczalna w tłuszczach, czym różni się od sprężonej bilirubiny. Niesprężona bilirubina odkłada się głównie w jądrach podstawy. Ma ona szczególne powinowactwo do struktur takich jak: gałka biała, hipokamp i jądro podwzgórzowe, natomiast rzadziej wiąże się ze strukturami takimi jak prążkowie, wzgórze, jądra nerwów czaszkowych, oliwki dolne oraz jądra zębate mózdzku. [1,4] Neurotoksyczność bilirubiny polega na tym, że wiąże z błonami komórkowymi neuronów i oligodendrocytów prowadząc do uszkodzenia mitochondriów (hamowanie fosforylacji oksydacyjnej) oraz zwiększonego uwalniania jonów wapnia, co indukuje apoptozę. [4] Zakłóca również syntezę DNA i białek oraz jest przyczyną pęknięć nici DNA. Jest także odpowiedzialna za zmianę prawidłowego funkcjonowania kanałów jonowych receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA). [1]

Wzrost stężenia niesprężonej bilirubiny może być skutkiem wzrostu produkcji bilirubiny, ale także problemu z jej usuwaniem. Przyczyny wzrostu stężenia niesprężonej bilirubiny to: polycytemia (nadkrwistość, za duża liczba krwinek czerwonych w organizmie), hemoliza, uraz w trakcie porodu, a przykładami spadku wydalania bilirubiny są: hipoalbuminemia, dziedziczne zaburzenia sprzęgania bilirubiny, żółtaczka niemowląt karmionych mlekiem

matki, uszkodzenie czy też niedrożność w drogach żółciowych. Najczęściej odpowiedzialne za niesprężoną hiperbilirubinemię są: zespół Criglera-Najjara, zespół Gilberta, choroby hemolityczne, a także obniżona zdolność do sprzęgania bilirubiny u noworodków. [4] Warto zauważyć, że wcześniaki są bardziej narażone na toksyczne działanie pośredniej bilirubiny, ponieważ posiadają niższe stężenia albumin, niedojrzały ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i często choroby współistniejące, takie jak krwotok śródkomorowy, leukomalacja okołokomorowa, sepsa czy martwicze zapalenie jelit. [1]

EPIDEMIOLOGIA

W krajach rozwiniętych, przed erą immunoprofilaktyki anty-D, kernicterus stanowił istotny problem kliniczny przyczyniając się do ciężkich powikłań neurologicznych, a nawet śmierci. Obecnie stał się rzadkim, ale niebezpiecznym powikłaniem ciężkiej hiperbilirubinemii, przez co jest wskaźnikiem jakości opieki neonatologicznej w danym kraju. [4] Przykładowo, patologiczna hiperbilirubinemia noworodków pozostaje poważną patologią w krajach rozwijających się, takich jak Pakistan, gdzie problem ten pozostaje w dużej mierze nierozpoznawany i niepoddawany leczeniu. [5]

Wskaźnik zapadalności na kernicterus (stężenie bilirubiny we krwi >30 mg/dl lub $510 \mu\text{mol/l}$) w krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych wynosi 6,8 na 100 000 urodzeń. W krajach wysoko rozwiniętych, takich jak Kanada, Kalifornia i Dania odnotowano, że wskaźnik zapadalności na kernicterus wynosi od 0,5 do 1 na 100 000 urodzeń, w Norwegii natomiast został oszacowany na mniej niż 0,5 na 100 000 urodzeń. Sugeruje to, że kraje wysokorozwinięte mają niski wskaźnik zachorowalności na kernicterus, co jest zupełną odwrotnością w krajach azjatyckich, gdzie zachorowalność jest szacowana na 1500 do 3000 na 100 000 urodzeń. [3, rycina 1] Na skalę występowania żółtaczki noworodków

wpływają więc rozwój społeczny, czynniki ekonomiczne oraz poziom opieki medycznej. [6]

Podczas badania przeprowadzonego w Szwecji odnotowano systematyczny wzrost liczby przypadków niebezpiecznie wysokiego poziomu bilirubiny (>30 mg/dl) u noworodków w wieku ciążowym powyżej 35 tygodnia życia. W 2008 roku ciężka hiperbilirubinemia występowała tylko u 2 noworodków na 100 000 urodzeń, natomiast w 2017 roku już u 12 na 100 000 urodzeń. Najwyższy zarejestrowany poziom bilirubiny u dzieci z kernicterus w surowicy wynosił 50 mg/dl ($847 \mu\text{mol/l}$). [3]

L.p.	Kraj	Zachorowalność
1.	Szwecja	1,3 na 100 000 urodzeń
2.	Kanada, Kalifornia, Dania	0,5 - 1 na 100 000 urodzeń
3.	Norwegia	$<0,5$ na 100 000 urodzeń
4.	Kraje azjatyckie o niskich i średnich dochodach.	1500 do 3000 na 100 000 urodzeń

Rycina 1. Zachorowalność na kernicterus w wybranych krajach: [3]

Różnice w zachorowalności w różnych krajach świata wynikają z czynników ryzyka kernicterus. Na ryzyko znacznej hiperbilirubinemii znacząco wpływa: wiek ciążowy <38 tygodni, żółtaczka występująca poniżej 24 godziny życia, całkowita bilirubina w surowicy (TSB) lub bilirubina przezskórna (TcB) blisko progu fototerapii, dowody hemolizy lub szybko rosnącego TSB lub TcB, fototerapia przed wypisaniem ze szpitala, historia rodzinna, w której noworodek wymagał fototerapii lub transfuzji wymiennej, wywiad rodzinny dotyczący zaburzeń krwinek czerwonych (RBC), w tym niedobór dehydrogenazy glukozy-

6-fosforanowej (G6PD), wyłączenie karmienia piersią z nieoptymalnym spożyciem mleka (np. z utratą masy ciała noworodka), krwiak skóry głowy lub znaczne siniaki, zespół Downa, duży w stosunku do wieku ciążowego noworodek matki chorej na cukrzycę. [7] Ponadto, do wystąpienia żółtaczki predysponuje rasa azjatycka, płeć męska, niska masa urodzeniowa, młody wiek ciążowy, nadciśnienie matki czy cukrzyca matki. [8] Czynniki ryzyka neurotoksyczności związanej z hiperbilirubinemią, które obniżają próg fototerapii i intensyfikacji leczenia obejmują: wiek ciążowy poniżej 38 tygodni, stężenie albuminy $<3,0$ g/dl, posocznicę, stany hemolityczne [7] oraz znaczną niestabilność kliniczną z innej przyczyny. [8]

Chociaż liczba przypadków kernicterus znacząco spadła dzięki poznaniu czynników ryzyka, skutecznemu monitorowaniu poziomu bilirubiny i szerokiemu zastosowaniu fototerapii, to choroba ta wciąż jest aktualnym problemem w krajach rozwijających się. [9] Szacuje się, że rocznie na całym świecie dochodzi do 75 000 przypadków trwałych uszkodzeń neurologicznych spowodowanych kernicterus, a około 114 000 dzieci umiera z powodu powikłań ciężkiej hiperbilirubinemii. [10]

OBRAZ KLINICZNY

Początkowo termin kernicterus odnosił się do makroskopowych zmian patologicznych - charakterystycznego żółtego zabarwienia jąder podstawy mózgu i mózdzku w wyniku odkładania się niesprężonej bilirubiny. W obrazie mikroskopowym natomiast obserwuje się pyknozę jąder komórkowych, wakuolizację cytoplazmy i zanik substancji Nissla w neuronach, co odzwierciedla nieodwracalne uszkodzenie komórek nerwowych. [1]

Z upływem czasu kernicterus zaczęto używać zamiennie z encefalopatią bilirubinową, co wprowadzało pewne nieścisłości. Obecnie, zgodnie

z zaleceniami Amerykańskiej Akademii Pediatrii (AAP), wyróżnia się ostrą encefalopatię bilirubinową (ostre objawy toksyczności bilirubiny obserwowane w pierwszych dniach lub tygodniach po urodzeniu) i właściwy kernicterus, czyli przewlekłą encefalopatię bilirubinową z przewlekłymi i trwałymi następstwami klinicznymi toksyczności bilirubiny. [11]

Początkowe objawy ostrej encefalopatii bilirubinowej są często niespecyficzne i łatwe do przeoczenia. Wczesne stadium choroby objawia się widoczną żółtaczką z letargiem, obniżonym napięciem mięśniowym, osłabionym ssaniem, a co za tym idzie, trudnościami w karmieniu dziecka. Niepokój powinien wywołać wysoki, piskliwy krzyk dziecka, który informuje o narastającej neurotoksyczności. Gorszy obraz kliniczny ma choroba w kolejnym stadium, rozpoczynającym się w połowie pierwszego tygodnia. Dziecko miewa naprzemienne napady hipertoniczności objawiające się jako: wygięcie głowy ku tyłowi (*retrocollis*) i łukowate wygięcie tułowia (*opisthotonos*) z napadami hipotoniczności. Następnie, w fazie 3 dołączają gorączka, drgawki i charakterystyczna hipertonia. [3,4] Patofizjologię hipertonii i dystonii można zrozumieć dzięki 2-fluoro-2-deoksy-D-glukozie, która ujawnia specyficzne wzorce metabolizmu glukozy w spoczynku. W przypadku kernicterus stwierdza się hipometabolizm glukozy obejmujący przednio-przyśrodkową korę skroniową, gałki bładą, wzgórze, śródmózgowie, most, mózdzek (układ zębatokorowy) oraz korę okołowyspową, natomiast hipermetabolizm glukozy - w górnych płatach ciemieniowych. [12]

U dzieci z obrazem kernicterus rozwijają się trwałe uszkodzenia neurologiczne, obejmujące tetradę objawów rozpoczynając od mózgowego porażenia dziecięcego, manifestującego się mimowolnymi, spastycznymi i powolnymi ruchami kończyn i tułowia. [1] Ruchy te wynikają z uszkodzenia jąder podstawy mózgu, które są wyjątkowo wrażliwe na działanie bilirubiny. Kolejnym objawem jest paraliż spojrzenia ku górze (*vertical gaze palsy*),

wynikający z uszkodzenia śródmózgowia. Nie można też pominąć czuciowo-nerwowej utraty słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (neuropatia słuchowa). Dodatkowo, obserwuje się dysplazję szkliwa zębów. Mogą też wystąpić deficyty poznawcze i łagodne upośledzenie rozwoju intelektualnego. [3,4]

Pomimo swojej wyrazistej postaci klinicznej, kernicterus wymaga starannego różnicowania z innymi jednostkami chorobowymi przebiegającymi z objawami neurologicznymi. [4]

DIAGNOSTYKA

W celu diagnostyki kernicterus wykorzystuje się badania biochemiczne, takie jak bilirubina całkowita, pośrednia i bezpośrednia. Należy też sprawdzić grupę krwi matki i noworodka, a także wykonać bezpośredni test Coombsa (bezpośredni test antyglobuliny BTA polegający na sprawdzeniu obecności przeciwciał przeciwko antygenom i/lub składowych dopełniacza na powierzchni krwinek czerwonych). Liczba retikulocytów może być pomocna w określeniu okresu trwania hemolizy, anemii i hematopoezy. [4] Dodatkową pomocą może być współczynnik bilirubiny do albuminy (B/A), który służy jako wskaźnik eskalacji leczenia. [1]

Wartość całkowitego stężenia bilirubiny jest wykorzystywana jako wskazanie do fototerapii i jako wartość decyzyjna dotyczącą intensyfikacji leczenia, choć należy też sugerować się obecnością czynników ryzyka neurotoksyczności bilirubiny - wiek ciąży poniżej 38 tygodnia, stężenie albuminy poniżej 3 g/dL, niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, posocznica czy choroba hemolityczna noworodka. [13] TCB wzrasta zasadniczo u wszystkich noworodków porównując to z prawidłowymi wartościami TCB u osób dorosłych ($\leq 1,5$ mg/dl). W czasie pierwszych tygodni życia u znacznej

większości noworodków, TCB rośnie powyżej wartości 5 mg/dl i będzie u nich zauważalne zażółcenie skóry. Wartość TCB równą 5 mg/dl posiada 40% noworodków w wieku 24 godzin i jest to określane jako żółtaczka fizjologiczna. [14, rycina 2] Objawy kernicterus należy też różnicować z porażeniem mózgowym, urazem głowy, noworodkową posocznicą czy wrodzonymi infekcjami TORCH (akronim od nazw czynników zakaźnych wrodzonych infekcji: T - toksoplazmoza, O - Other, inne wirusy (np. wirus Zika, ospa wietrzna, parwovirus B19), R - różyczka, C- cytomegalia, H - *Herpes simplex*, wirus opryszczki). [4] U chorych można wykonać badania obrazowe, gdy badania laboratoryjne są niejednoznaczne, takie jak USG głowy, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. Są wykonywane również badania potencjałów słuchowych wywołanych z pnia mózgu (BEAR) w celu określenia skutków neurotoksyczności bilirubiny.

Lp	Wiek noworodka (h)	Bilirubina całkowita w surowicy (mg/dl)			
		Strefa niskiego ryzyka hiperbilirubinemii (poniżej 40. percentyla)	Strefa niskiego pośredniego ryzyka hiperbilirubinemii (między 40. a 75. percentylem)	Strefa wysokiego pośredniego ryzyka hiperbilirubinemii (między 75. a 95. percentylem)	Strefa wysokiego ryzyka hiperbilirubinemii (powyżej 95. percentyla)
1.	12	<4,0	4,0-5,0	5,0-7,0	>7,0
2.	24	<5,0	5,0-6,0	6,0-7,7	>7,7
3.	48	<8,5	8,5-11,0	11,0-13,0	>13,0

4.	72	<11,2	11,2-13,5	13,5-16,0	>16,0
5.	96	<12,2	12,2-15,1	15,1-17,3	>17,3
6.	120	<13,2	13,2-15,8	15,8-17,4	>17,4
7.	144	<13,1	13,1-15,2	15,2-17,1	>17,1

Rycina 2. Tabelaryczna wersja nomogramu Bhutaniego [14]

Doświadczeni klinicyści potrafią oszacować wizualnie TSB, chociaż różnica między wartością rzeczywistą (TSB lub TcB) a zmierzoną w sposób wizualny wynosi około 13 do 15 mg/dL. Jeżeli niemowlę nie jest żółtawe, to wartość TSB ≥ 12 mg/dL jest jednak bardzo mało prawdopodobna. Zgodnie z wytycznymi, wszystkim noworodkom należy zmierzyć choć raz stężenie bilirubiny TSB lub TcB między 24 a 48 godziną po porodzie. [13]

Przezskórne testy do mierzenia bilirubiny polegają na pomiarze różnicy absorpcji przez skórę w obszarach widmowych, które odpowiadają długości fal światła o kolorze niebieskim (436 nm - 495 nm) i zielonym (495 nm do 566 nm). [10] Metody kolorymetryczne są wygodne i nieinwazyjne, ale są one ograniczone u niemowląt o ciemnej karnacji i po zastosowaniu fototerapii [1, 10]. Warto wspomnieć, że TcB jest stosowany jako test przesiewowy do identyfikacji niemowląt, które wymagają pomiaru TSB z surowicy. Stąd też, gdy wartość TcB przekracza lub mieści się w granicy 3 mg/dL progu leczenia fototerapią lub jeśli wartość TcB wynosi ≥ 15 mg/dL, należy zmierzyć wartość TSB. [10]

Przeprowadzono także badanie oceniające użyteczność telefonu (iPhone'a 6) do oceny żółtaczki noworodkowej. Zbadano 3 metody: telefon założony bezpośrednio na skórę; z pomocą dermatoskopu, który został przymocowany do iPhone'a 6 i za pomocą metody filtrowania, w której żółtawo-zielony filtr został umieszczony między telefonem a dermatoskopem. Wysunięto

wniosek, że tylko metoda wykorzystująca dermatoskop i telefon jest jedyną, która przyniosła prawidłowe wyniki. [15]

U noworodków karmionych mlekiem matki, które są zabarwione na żółto w wieku 3-4 tygodni, należy zidentyfikować patologiczną przyczynę cholestazy. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku noworodków karmionych mlekiem zmodyfikowanym, które mają żółtaczkę w wieku 2 tygodni. O patologicznej cholestazie będzie świadczyć wzrost bezpośredniej lub związanej bilirubiny. [13]

PROFILAKTYKA

Okolo 85% przypadków kernicterus jest możliwe do uniknięcia. Częstsze występowanie kernicterus wiąże się z niewłaściwą opieką medyczną [3], zaczynając od nieodpowiednio wykonanego pomiaru stężenia bilirubiny, źle zinterpretowanego wyniku, a kończąc na leczeniu rozpoczętym zbyt wcześnie lub zbyt późno. [16]

W celu profilaktyki, wszystkie ciężarne kobiety powinny mieć wykonane badania określające miano przeciwciał przeciwko czynnikowi D na powierzchni krwinek czerwonych. Jeśli badanie przeciwciał matki jest dodatnie lub nieznane, noworodki powinny przejść badania krwi w celu ustalenia grupy krwi i statusu bezpośredniego testu antyglobulinowego. Jeśli grupy krwi matki i noworodka są niezgodne należy wprowadzić odpowiednie leczenie. Po porodzie wszystkie noworodki powinny być oceniane pod kątem czynników ryzyka zwiększających ryzyko hiperbilirubinemii (na przykład wcześniactwo, urazy okołoporodowe tj. krwiaki podpajęczynówkowe) i ściśle kontrolowane w celu zapobiegania wystąpieniu żółtaczki. [3] Personel medyczny powinien również wykazać się wsparciem i edukacją w zakresie karmienia piersią. Każda matka powinna otrzymać pomoc w karmieniu dziecka, ponieważ zbyt małe spożycie pokarmu jest częstą przyczyną wzrostu stężenia bilirubiny u noworodków. Zaleca się

karmienie piersią w ciągu pierwszej godziny życia, a następnie karmienie na żądanie minimum 8 razy dziennie. Matki muszą znać oznaki głodu noworodka, takie jak cmokanie, mlaskanie czy wydawanie dźwięków. Personel medyczny ma również za zadanie poinformować matkę o wystarczalności pokarmu kobiecego i braku potrzeby dopajania dziecka wodą, glukozą czy mlekiem sztucznym w przypadku hiperbilirubinemii. [14] Problemem jest również przedwczesne wypisanie dziecka z oddziału noworodkowego w połączeniu z brakiem zapewnienia terminowej opieki następczej. [14] Stąd też, jeśli dziecko opuszcza szpital przed 72 godziną życia, powinno pozostawać pod ambulatoryjną opieką lekarza przez kolejne 1-2 dni. [17]

Zaobserwowano, że dzieci matek, które paliły w czasie ciąży mają mniejsze ryzyko na rozwinięcie hiperbilirubinemii (nie dotyczy to dzieci poniżej 34 tygodnia życia), natomiast nie jest to praktyka proponowana do zapobiegania wysokiemu poziomowi bilirubiny. [8]

LECZENIE

Głównym celem leczenia kernicterus jest doprowadzenie do spadku stężenia bilirubiny. Jednym ze sposobów leczenia jest fototerapia, której celem jest przekształcenie nierozpuszczalnej w wodzie bilirubiny w jej rozpuszczalną formę. Kolejna metoda to wymienna transfuzja krwi. Stosowana jest, gdy stężenie bilirubiny w osoczu jest większe niż 20-25 mg/dL. Należy również rozważyć doustne podawanie fosforanu wapnia u pacjentów z zespołem Criglera-Najjara typu I (choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie objawiająca się brakiem aktywności UDP-glukuronylotransferazy). [4]

FOTOTERAPIA

Należy ją stosować na jak największej powierzchni ciała niemowlęcia. Wymaga użycia niebieskiego światła o długości fali około 475 nm. Światło poza zakresem 460-490nm ma potencjalną szkodliwość. Niewątpliwą zaletą fototerapii jest to, że pozwala na szybkie obniżenie TSB i skrócenie czasu leczenia. Istnieją dowody, że fototerapia może prowadzić do wystąpienia padaczki dziecięcej, jednakże korzyści tej metody zdecydowanie przeważają nad potencjalnym ryzykiem. [13] Fototerapia powoduje również inne skutki niepożądane, takie jak: ingerencja w więź matki z noworodkiem, zespół brązowego dziecka, zwiększona częstość wystąpienia chorób alergicznych i czerniaka. [10] W przypadku noworodków, które zostały wypisane ze szpitala, ale doszło u nich do podwyższenia stężenia bilirubiny powyżej progu fototerapii, można zastosować leczenie urządzeniem do fototerapii LED w warunkach domowych. Jest to możliwe, jeżeli pacjent spełnił następujące warunki: wiek ciążowy ≥ 38 tygodni; wiek dziecka ≥ 48 h; brak znanych czynników ryzyka neurotoksyczności hiperbilirubinemii; brak wcześniejszej fototerapii; gdy stężenie TSB nie wynosi więcej niż 1 mg/dl powyżej progu leczenia fototerapią. [13]

U hospitalizowanych noworodków należy oznaczyć stężenie TSB w ciągu 12 godzin od rozpoczęcia fototerapii. Warto pamiętać, że TcB na skórze noworodka poddanego fototerapii może być zaniżone względem rzeczywistego stężenia TSB. Przerywa się fototerapię, gdy TSB zmniejsza się o co najmniej 2 mg/dl. Należy też mieć na uwadze, że może dojść do ponownego wzrostu stężenia TSB. Nawracająca hiperbilirubinemia jest definiowana jako stężenie TSB, które osiąga próg fototerapii odpowiedni do wieku noworodka, w ciągu 72 - 96 godzin od przerywania fototerapii. Do takiego nawrotu może dojść, gdy występuje choroba hemolityczna, noworodek jest w wieku poniżej 2 dni lub gdy wiek ciąży wynosił poniżej 38 tygodnia. [13] Zgłoszono również zwiększone

ryzyko śmiertelności związanej z nadmierną fototerapią u noworodków o bardzo niskiej masie urodzeniowej. Co prawda, w przypadku zbyt pochopnego skrócenia terapii doszło do wzrostu stężenia bilirubiny u 4,6% noworodków z grupy ponad 7 tysięcy dzieci. [10]

ESKALACJA OPIEKI I ZAPEWNIENIE TRANSFUZJI KRWI

Próg eskalacji stanowi 2 mg/dL poniżej progu transfuzji wymiennej krwi. Należy ją rozważyć, gdy dochodzi do podwyższonego lub szybko rosnącego stężenia bilirubiny, aby zapobiec żółtaczce jąder podstawy. W czasie eskalacji opieki noworodek powinien być leczony na oddziale intensywnej terapii noworodków. W tym czasie należy sprawdzać wartość TSB co najmniej co 2 godziny od rozpoczęcia okresu eskalacji opieki. U chorych podaje się też dożylnie immunoglobulinę (VZlg; *intravenous immune globulin* w dawce 0,5 - 1 g/kg) jeżeli stwierdzono chorobę hemolityczną. Dawkę można powtórzyć w ciągu 12 godzin. [13]

Pilną transfuzję wymienną należy wykonać u noworodków z objawami pośrednimi lub w zaawansowanym stadium ostrej encefalopatii bilirubinowej (hipertonia, wygięcie łukowe, *retrocollis*, *opisthotonos*, wysoki płacz czy nawracający bezdech). Do transfuzji wykorzystuje się zgodne, zagęszczone krwinki czerwone, zmieszane z odmrożonym świeżo-zamrożonym osoczem dorosłego, aby wartość hematokrytu wynosiła w przybliżeniu 40%. Do określenia konieczności transfuzji można wykorzystywać stosunek bilirubiny do albuminy w połączeniu ze stężeniem TSB. Próg leczenia zależy także od wieku ciążowego i czynników ryzyka [13, rycina 3]. [13]

Lp.	Wartość wskaźnika bilirubina/albumina	Wiek ciążowy	Czynniki ryzyka neurotoksyczności hiperbilirubinemii
1.	≥ 8	≥ 38 tygodnia ciąży	brak
2.	$\geq 7,2$	≥ 38 tygodnia ciąży	co najmniej 1 czynnik ryzyka
3.	$\geq 7,2$	35-37 tydzień ciąży	brak
4.	$\geq 6,8$	35-37 tydzień ciąży	co najmniej 1

Rycina 3. Progi leczenia poprzez transfuzję wymienną [13]

PODSUMOWANIE

Problematyka kernicterus może być przez wielu zapomniana, jednakże, nie można jej ignorować ze względu na ciężkie powikłania zdrowotne. Choroba występuje szczególnie w krajach określanych jako rozwijające się, czyli np. Pakistan czy kraje azjatyckie o niskich i średnich dochodach, natomiast kraje wysokorozwinięte mają niski wskaźnik zachorowalności, co sugeruje, że kernicterus może być używany jako wskaźnik jakości opieki neonatologicznej w danym kraju. Wykrycie następuje za pomocą badań biochemicznych z surowicy krwi, a także przezskórnych testów do mierzenia bilirubiny. Bardzo ważna jest znajomość czynników ryzyka, aby szybko wprowadzić leczenie, za pomocą fototerapii o długości fali około 475 nm lub transfuzji krwi.

Podsumowując, warto rozwijać ogólnodostępne, nieinwazyjne, przezskórne metody mierzenia bilirubiny, aby umożliwić częstsze kontrolowanie stężenia bilirubiny u noworodków, szczególnie przydatne w krajach mniej rozwiniętych. Do tego świetnym pomysłem będzie

udoskonalenie metod terapeutycznych i wprowadzenie ich w krajach o ograniczonym dostępie do opieki medycznej, aby problem kernicterusa stał się przeszłością, a nie codziennym zjawiskiem.

1. Ansong-Assoku B., Adnan M., Daley SF, Ankola PA. (2024) Neonatal Jaundice. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930/> . 2025 Jan
2. Magda Ahmed Abd El Aziz, Baraka Fam Mary, Hanan Kheir Abd Ellatif Elmowafi, Hoda Wahid Amer, Effect of Awareness Program on Newly Mothers' Knowledge and Practices Regarding Neonatal Jaundice, Egyptian Journal of Health care, June 2024 EJHC Vol.15 No. Dostępne na: https://ejhc.journals.ekb.eg/article_368899_c086f75de5e0839c8e3b9cbff02b2eb1.pdf
3. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. JAMA Netw Open. 2019;2(3):e190858. Dostępne na: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2728619>
4. Reddy DK, Pandey S. (2023) Kernicterus. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559120/>
5. Tikmani SS, Warraich HJ, Abbasi F, Rizvi A, Darmstadt GL, Zaidi AK. Incidence of neonatal hyperbilirubinemia: a population-based prospective study in Pakistan. Trop Med Int Health. 2010 May;15(5):502-7. Dostępne na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2010.02496.x>
6. Zuo S, Li J, Hua ZY. 1990—2019年全球新生儿黄疸疾病负担分析 [Global disease burden of neonatal jaundice from 1990 to 2019]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2023 Oct 15;25(10):1008-1015. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2303063. PMID: 37905756; PMCID: PMC10621063. Dostępne na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37905756/>
7. Hall V, Vadakekut ES, Avulakunta ID. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (2025)Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan 22. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557423/>
8. McCarthy ME, Oltman SP, Baer RJ, Ryckman KK, Rogers EE, Steurer-Muller MA, Witte JS, Jelliffe-Pawlowski LL. (2018) Newborn Metabolic Profile Associated with Hyperbilirubinemia With and Without Kernicterus. Clin Transl Sci. 2019 Jan;12(1):28-38. Dostępne na: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.12590>
9. Slusher TM, Olusanya BO. Chapter 13. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries. In: Stevenson DK, Maisels M, Watchko JF. eds. Care of the Jaundiced Neonate. The McGraw-Hill Companies; 2012. Accessed May 12, 2025. Dostępne na: <https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?bookid=528§ionid=41538486>
10. Inamori G., Kamoto U., Nakamura F, Isoda Y, Uozumi A, Matsuda R, Shimamura M, Okubo Y, Ito S, Ota H. Neonatal wearable device for colorimetry-based real-time detection of jaundice with simultaneous sensing of vitals. Sci Adv. 2021 Mar 3;7(10):eabe3793. Dostępne na <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abe3793>
11. Beal JA. American Academy of Pediatrics' Updated Clinical Guidelines for Managing Neonatal Hyperbilirubinemia. MCN Am J Matern Child Nurs. 2023 Jan-Feb 01;48(1):49.. Dostępne na: https://journals.lww.com/mcnjournal/citation/2023/01000/american_academy_of_pediatrics__updated_clinical.9.aspx
12. Tsagkaris S, Yau EKC, McClelland V, Papandreou A, Siddiqui A, Lumsden DE, Kaminska M, Guedj E, Hammers A, Lin JP. Metabolic patterns in brain 18F-fluorodeoxyglucose PET relate to aetiology in paediatric dystonia. Brain. 2023 Jun 1;146. Dostępne: <https://academic.oup.com/brain/article/146/6/2512/6852748?login=false>

13. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, Grout RW, Bundy DG, Stark AR, Bogen DL, Holmes AV, Feldman-Winter LB, Bhutani VK, Brown SR, Maradiaga Panayotti GM, Okechukwu K, Rappo PD, Russell TL. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2022 Sep 1;150(3):e2022058859. Dostępne: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/150/3/e2022058859/188726/Clinical-Practice-Guideline-Revision-Management-of?autologincheck=redirected>
14. Szczygiel A., Asztabska K., Królak-Olejek B. (2022) ABM Protokół Kliniczny Nr 22, Wytoczne postępowania w żółtaczce u noworodków karmionych piersią urodzonych w 35 tygodniu ciąży lub później, Dostępne na: <https://laktacja.org.pl/ciekawe-artykuly/abm-protokol-kliniczny-nr-22/>
15. Munkholm SB, Krøgholt T, Ebbesen F, Szecsi PB, Kristensen SR. The smartphone camera as a potential method for transcutaneous bilirubin measurement. 2018 Jun 1;13(6):e0197938. Dostępne na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5983497/>
16. Kang, W., Yuan, X., Zhang, Y., Song, J., Xu, F., Liu, D., Li, R., Xu, B., Li, W., Cheng, Y. and Zhu, C. (2020), Early prediction of adverse outcomes in infants with acute bilirubin encephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, 7: 1141-1147. Dostępne na: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acn3.51077?getft_integrator=scopus&src=getft&utm_source=scopus
17. Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, Nassar N. (2015) Early discharge of infants and risk of readmission for jaundice. *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):314-21 Dostępne na: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/135/2/314/33401/Early-Discharge-of-Infants-and-Risk-of-Readmission?redirectedFrom=fulltext>

ZESPÓŁ GILBERTA - OD BIOCHEMII DO KLINIKI

Gilbert's syndrom – from biochemistry to clinics

Gabriela Wójtowicz¹, Julia Brańska^{1*}, Mateusz Maciejczyk²

¹Studenckie Koło Naukowe "Biochemii", Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Radomski; juliabranka123@gmail.com (* autor korespondencyjny),

²Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

WPROWADZENIE

Zespół Gilberta (ang. *Gilbert's syndrom*; GS) został po raz pierwszy opisany na początku XX wieku przez Gilberta, Castigne i Lerboulette jako przewlekła, łagodna żółtaczka, nie związana z chorobą hemolityczną. [1], [2] Zespół Gilberta jest zaburzeniem genetycznym, dziedziczonym w sposób autosomalny recesywny. [1] Niesprzężona hiperbilirubinemia u chorych z zespołem Gilberta jest skutkiem zmniejszenia glukuronidacji bilirubiny w wątrobie. [1]

Częstość występowania Zespołu Gilberta waha się od 2 do 20% w populacji i jest zależna od pochodzenia etnicznego. [1] Objawy kliniczne występują natomiast u około 50% osób z tym schorzeniem, a prawie 1/3 pacjentów nie wie o chorobie. Zespół Gilberta ujawnia się zazwyczaj w okresie dojrzewania, częściej dotykając mężczyzn w stosunku do kobiet (4:1). [10] Różnice w stężeniach hormonów steroidowych między płciami są uważane za główną przyczynę tego stanu rzeczy, gdyż wyższy poziom androgenów u mężczyzn hamuje enzymatyczną glukuronidację bilirubiny. [1], [3] Dodatkowo, wyższa produkcja bilirubiny u mężczyzn niż u kobiet odpowiada za częstsze diagnozowanie choroby w tej subpopulacji. [1], [3]

Podczas oceny pacjenta, u którego występuje podejrzenie zespołu Gilberta, należy zebrać szczegółowy wywiad na temat przyjmowanych leków. Może on okazać się przydatny w celu oceny stanu wątroby, a także ewentualnego wpływu leków na metabolizm wątrobowy bilirubiny. [1], [2] Dodatkowo, przeprowadzenie wywiadu rodzinnego umożliwi diagnostykę pod kątem wzorca dziedziczenia choroby. Pacjenci z zespołem Gilberta zwykle wykazują normalne testy laboratoryjne czynności wątroby, poza podwyższonym poziomem niesprężonej bilirubiny, a także prawidłową morfologię. Obrazowanie diagnostyczne wątroby i dróg żółciowych, biopsja, bądź testy prowokacyjne nie są wymagane podczas przeprowadzania procesu diagnostycznego tego schorzenia. [2], [3], [5]

Zespół Gilberta diagnozowany jest na podstawie testów genetycznych obejmujących testy aktywności *UGT1A1* (glukuronozylotransferaza difosforanu urydyny 1A1; EC 2.4.1.17) i łańcuchową reakcję polimerazy w celu identyfikacji polimorfizmów A (TA)₇TAA w regionie promotora *UGT1A1*. [1]

Prawidłowa diagnoza przyczyny podwyższonego poziomu bilirubiny jest jednak kluczowa w określeniu czynników ryzyka związanych z toksycznością leków wpływających na aktywność *UGT1A1* oraz w celu wykluczenia innych schorzeń, jak ostre lub przewlekłe zaburzenie wątroby. [1]

Niniejsze opracowanie stwarza możliwość przybliżenia aktualnej wiedzy na temat zespołu Gilberta, uwzględniając obraz kliniczny oraz znaczenie dla diagnostyki i opieki nad pacjentem.

PATOFIZJOLOGIA

Bilirubina jest barwnikiem żółciowym powstałym w wyniku rozpadu krwinek czerwonych, a dokładniej znajdującego się wewnątrz nich hemu. Około 80% bilirubiny pochodzi z degradacji hemoglobiny pochodzenia erytrocytarnego w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, który znajduje się głównie w wątrobie i śledzionie. [3], [4], [6] Pozostałe 20% pochodzi z nieefektywnego procesu namnażania i różnicowania się erytrocytów w szpiku kostnym (erytropoezy) i degradacji innych białek zawierających hem. [3], [6] Początkowo nierozpuszczalna w wodzie, niesprężona bilirubina (UCB) wiąże się z albuminą. W takiej formie jest transportowana do wątroby, gdzie w cytoplazmie hepatocytów łączy się z ligandyną. [6] Kompleks ligandyny z bilirubiną jest następnie transportowany do retikulum endoplazmatycznego, gdzie zachodzi koniugacja bilirubiny z kwasem glukuronowym (powstaje bilirubina sprężona). [4], [6] Proces ten jest katalizowany przez enzym glukuronylotransferazę difosforanu urydyny 1A1 (*UGT1A1*; enzym kodowany przez pojedynczy gen położony w locus 2q37). Jest on kluczowy dla nadania bilirubinie rozpuszczalności w wodzie. [6], [10]

Podczas przeprowadzania badań obejmujących genom *UGT1A1*, gen ten został określony jako główny gen kontrolujący wewnątrznaczyniowe stężenia bilirubiny. [2] Poszczególne mutacje w genie *UGT1A1* mogą powodować więc zmniejszoną ekspresję, częściową, a w skrajnych przypadkach całkowitą inaktywację enzymu glukuronylotransferazy difosforanu urydyny 1A1. Konsekwencją tego stanu jest wystąpienie łagodnej niesprężonej przewlekłej hiperbilirubinemii (zespół Gilberta). [1], [2], [3], [5], [6], [10]

Pośród społeczeństwa o zachodnioeuropejskim pochodzeniu etnicznym zespół Gilberta jest najczęściej związany z występującą w obu allelach insercją dodatkowej, siódmej pary TA (TA6>TA7) w promotorze genu *UGT1A1*. Mutacja

ta jest oznaczana jako (A[TA]7TAA), w przeciwieństwie do prawidłowego wariantu (A[TA]6TAA), (*UGT1A1**28). [1], [2], [3], [5], [6] Wspomniana mutacja jest odpowiedzialna za ograniczenie transkrypcji *UGT1A1* do 20% jej normy i redukcję wątrobowej zdolności sprzęgania bilirubiny z kwasem glukuronowym nawet o około 80%. [6] Allele *UGT1A1**28 występują z częstością około 35-40% u osób o jasnej karnacji oraz w populacji afroamerykańskiej. [6] Pośród społeczeństwa azjatyckiego jest ona znacznie niższa, około 13% u Koreańczyków, 16% u mieszkańców Chin i 11% u mieszkańców Japonii. [6] Co więcej, stwierdzono, że ekspresja genów odpowiedzialnych za aktywność *UGT1A1* cechuje się zróżnicowaną ekspresją kliniczną, różniącą się pomiędzy populacjami. W badaniach skandynawskich wykazano, że aż 11% Norwegów z mutacją w obu allelach TA7/TA7 ma prawidłowe stężenie bilirubiny. [10] Warto również zauważyć, że częstotliwość *UGT1A1**28 jest porównywalna u mężczyzn i kobiet. Dlatego uważa się, że niższe stężenia bilirubiny w surowicy kobiet są wynikiem zmiany aktywności *UGT1A1* przez hormony płciowe lub zależnej od płci zmienności penetracji genu *UGT1A1*. [1], [2] Jednak poza mutacjami w regionie promotora genu *UGT1A1* u pacjentów z zespołem Gilberta, ekspresja tego genu może być spowodowana mutacjami w jego regionach strukturalnych. Zaobserwowano bowiem przypadki wystąpienia objawów klinicznych u chorych z defektem genu w jednym allelu. Zjawisko to jest obecne zwłaszcza w populacji azjatyckiej. [6], [10]

Zmniejszenie aktywności enzymu łączącego bilirubinę z kwasem glukuronowym może wynikać również na skutek insercji dwóch par TA: A[TA]8TAA (*UGT1A1**37). [10]

Dodatkowo mutacje, takie jak:

- mutacja typu missens G>A w nukleotydzie 211 – (*UGT1A1**6),

- mutacja C>A w nukleotydzie 686 – (*UGT1A1**27),
- mutacja T>G w nukleotydzie 3297 – (*UGT1A1**60),
- mutacja T>C w nukleotydzie 247 – (*UGT1A1**62),
- polimorfizmy typu SNP obecne w genach kodujących transportery anionów organicznych również mogą powodować zmniejszenie aktywności glukuronylotransferazy difosforanu urydyny 1A1.

Na patogenezę zespołu Gilberta może wpływać także krótszy czas życia krwinek czerwonych i zmniejszenie wychwytu bilirubiny sprzężonej z kwasem glukuronowym przez komórki wątroby. [6], [10] Z kolei występująca u niektórych ludzi delecja jednej pary TA: A[TA]5TAA (*UGT1A1**36) skutkuje zwiększeniem aktywności enzymu *UGT1A1*. [10]

Zespół Gilberta ma wiele postaci wynikających z upośledzenia aktywności glukuronylotransferazy difosforanu urydyny 1A1. Opisano ponad 100 mutacji związanych z tym zespołem, które różniły się częstotliwością swojego występowania w zależności od badanej grupy etnicznej. [1], [10]

OBJAWY

Zespół Gilberta ma zwykle bezobjawowy przebieg. [5] Dlatego też rozpoznawanie tej choroby odbywa się zazwyczaj przypadkowo przy wykonywaniu badań kontrolnych lub diagnostyki innych chorób wątroby. Czasami jednym z objawów jest okresowe zażółcenie skóry i/lub twardówek. Dodatkowymi symptomami, które obserwuje się w przebiegu zespołu Gilberta mogą być m.in. bóle brzucha, nudności, wymioty czy osłabienie. [10]

Objawy i ich intensywność mogą różnić się w zależności od pacjenta. Istotne jest jednak, że objawy zespołu Gilberta są przejściowe. [11]

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka zespołu Gilberta opiera się na podstawie badań laboratoryjnych [Rycina 1.] oraz wykluczeniu innych przyczyn hiperbilirubinemii. Dlatego też, u każdego pacjenta powinien zostać wykonany szczegółowy wywiad lekarski z uwzględnieniem chorób występujących w rodzinie, gdyż zespół Gilberta to wrodzona, dziedziczna choroba genetyczna. [2]

Zespół Gilberta jest opisywany jako bezobjawowa, niesprężona, łagodna hiperbilirubinemia. W praktyce klinicznej, w celu diagnostyki i różnicowania hiperbilirubinemii, stosuje się pomiar TB (total bilirubin), czyli pomiar bilirubiny całkowitej we krwi. Dodatkowo, można zastosować pomiary: [7]

- bilirubiny niesprężonej (pośredniej) (indirect bilirubin; IBIL)
- bilirubiny sprężonej (bezpośredniej) (direct bilirubin; DBIL) [7]

W przypadku podwyższonego stężenia TB w surowicy oraz prawidłowego stężenia DBIL, podejrzewa się wystąpienie niedokrwistości hemolitycznej lub można podejrzewać zespół Gilberta, a także na zespół Criglera-Najjara. Kluczowe dla interpretacji klinicznej są wartości stężeń otrzymanych biomarkerów. U niektórych osób z zespołem Gilberta stwierdza się stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 40-45 $\mu\text{mol/l}$, co wywołuje objawy żółtaczki. Natomiast, jeśli stężenie TB wynosi ponad 85 $\mu\text{mol/l}$, należy podjąć diagnostykę w celu wykluczenia choroby hemolitycznej czy zespołu Criglera-Najjara. [7]

Dodatkowo przeprowadza się dogłębną analizę na temat przyjmowanych ksenobiotyków, ponieważ niektóre leki mogą zaburzać metabolizm bilirubiny doprowadzając do hiperbilirubinemii. Następnie, powinno się wykonać badania laboratoryjne w celu wykluczenia chorób wątroby. Do takich badań należą m.in. aminotransferaza asparaginianowa (AST; aspartate transaminase), aminotransferaza alaninowa (ALT; alanine transaminase), gamma-glutamylotransferaza (GGTP; gamma glutamyl tranferase), fosfataza zasadowa (ALP; alkaline phosphatase). Dodatkowo wykonuje się badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej [Rycina 1.]. W celu wykluczenia przyczyn hemolitycznych zleca się wykonanie pełnej morfologii krwi. Konieczne jest także wykluczenie zakażenia HBV i HCV, niedoboru alfa1-antyproteazy oraz choroby Wilsona [Rycina1.]. Jeśli poza podwyższonym poziomem niesprężonej bilirubiny wszystkie inne wyniki badań są prawidłowe oraz badanie ultrasonograficzne nie wskazuje na żadne odchylenia od normy, powinno się wykonać badania ponownie po 6-12 miesiącach, aby zakończyć proces diagnostyczny i stwierdzić zespół Gilberta.

Należy zauważyć, że rozpoznanie choroby jednoznacznie potwierdza jedynie badanie genetyczne, które wykaże mutację genu *UGT1A1*. Dlatego obecnie z racji szerokiej dostępności i niewysokich kosztów badań molekularnych [Rycina 1.], wskazane jest zastosowanie metod genetycznych w celu ostatecznego potwierdzenia wystąpienia choroby.[10] Dodatkowym przesłaniem ku wykonaniu genotypowania *UGT1A1* jest odróżnienie zespołu Gilberta od zespołu Criglera-Najjara typu 2, ponieważ oba zespoły mogą występować przy wyższych stężeniach bilirubiny w surowicy (ponad 85 $\mu\text{mol/l}$). Tego rodzaju badania genetyczne stosowane są także przy rozważaniu farmakoterapii wpływającej na aktywność *UGT1A1*. [7]

W diagnostyce zespołu Gilberta stosowało się pewne testy, które są obecnie uważane za przestarzałe ze względu na niską czułość i swoistość. [2] [10] Zaliczamy do nich:

- Test głodówki – metoda ta wymaga 24-godzinnego ograniczenia spożywanych kalorii. [5]
- Test prowokacji ryfampicyną [5]
- Test z kwasem nikotynowym [10]
- Test fenobarbitalem [10]

BADANIA LABORATORYJNE
Morfologia krwi obwodowej z rozmazem białokrwinkowym
Morfologia krwi obwodowej - ocena obecności sferocytów i odsetka retikulocytów
Wskaźnik protrombinowy INR
Stężenie ceruloplazminy
Stężenie miedzi w surowicy krwi
Wydalanie miedzi w dobowej zbiorce moczu
Stężenie α 1-antyproteazy w surowicy krwi
Stężenie IgG w surowicy krwi
Obecność przeciwciał anty-HCV, antygenu HBs

BADANIA OBRAZOWE

Badanie USG jamy brzusznej

BADANIA MOLEKULARNE

Badanie promotora genu UGT1A1

Rycina 1. Diagnostyka różnicowa w przypadku podejrzenia zespołu Gilberta. [10]

LECZENIE

Leczenie zespołu Gilberta nie wymaga szczególnej farmakoterapii czy drastycznej zmiany diety. Obejmuje ono przede wszystkim unikanie czynników, które mogłyby spowodować nasilenie hiperbilirubinemii. [10] Do przyczyn wzrostu stężenia bilirubiny zaliczamy m.in. spożywanie alkoholu, głodzenie się, doświadczanie silnego stresu, spożywanie tłustych posiłków, gorączkę, infekcje, okres dojrzewania, zbyt małą ilość snu, okres okołomiesiączkowy, czy odwodnienie. [10] [11] Ważnym aspektem jest edukacja pacjentów w zakresie choroby, zapewnienie wsparcia i udzielanie porad odnośnie stylu życia. [5]

Z uwagi na to, że zespół Gilberta nie powoduje marskości oraz niewydolności wątroby, należy podkreślić, że rokowanie pacjentów jest bardzo dobre, a choroba nie ma wpływu na skrócenie życia. Dodatkowo, warto podkreślić, że dzieci oraz młodzież nie muszą rezygnować z aktywności fizycznej i uprawiania sportu. [11]

IMPLIKACJE FARMAKOLOGICZNE I KLINICZNE

UGT1A1 nie tylko zwiększa rozpuszczalność bilirubiny, ale bierze również udział w metabolizmie estrogenów i niektórych ksenobiotyków, które ulegają metabolizmowi poprzez glukuronidację. [1] Dlatego, należy mieć na uwadze, że osoby z zespołem Gilberta mogą być bardziej narażone na toksyczne działanie leków, których biotransformacja wymaga glukuronidacji bądź hamujących aktywność enzymu glukuronylotransferazy difosforanu urydyny 1A1. [1]

Jednym z leków wykazujących toksyczne działanie u pacjentów z zespołem Gilberta jest irinotecan (CPT-11). [1], [3] Irinotecan jest środkiem przeciwnowotworowym, który stosowany jest u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. [3] 7-etylo-10-hydroksykamptotecyna (SN-38), będąca jego aktywnym metabolitem jest glukuronidowana przez glukuronozylotransferazę (UGT). [3] Badania wskazują, że izoformą UGT odpowiedzialną za metabolizm leku jest właśnie *UGT1A1*. W związku z tym, pacjenci o niskiej aktywności tego enzymu, tacy jak pacjenci z zespołem Gilberta, mogą być szczególnie narażeni na działania niepożądane leku, takie jak biegunka [1], [3], [5], neuropenia [5] bądź zahamowanie funkcji krwiotwórczych szpiku kostnego. [1]

Kolejnym lekiem mającym wpływ na wątrobowy metabolizm u chorych z zespołem Gilberta jest atazanawir (środek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu pacjentów z zakażeniem HIV). [2], [4] Lek ten jest inhibitorem aktywności UGT w wątrobie [4], co nasila objawy choroby. [2]

Zespół Gilberta poza implikacjami związanymi ze zmienionym metabolizmem niektórych leków może też odpowiadać za powikłania podczas ciąży lub opieki noworodkowej. Zaostrzona niesprężona hiperbilirubinemia może czasami wymagać cesarskiego cięcia i powodować hiperbilirubinemię noworodków. [5] Bilirubina w swojej niesprężonej postaci jest bowiem lipofilna i może

przenikać przez łożysko. [4], [6] Jeżeli więc jej stężenie w organizmie jest bardzo wysokie, może akumulować się w organizmie płodu, który ma ograniczoną zdolność sprzęgania bilirubiny z kwasem glukuronowym. Stan ten zwiększa więc ryzyko żółtaczki i hiperbilirubinemii u nowonarodzonego dziecka. [10] Noworodki z zespołem Gilberta u których występują również inne czynniki nasilające hiperbilirubinemię, mogą być potencjalnie zagrożone encefalopatią bilirubinową (*kernicterus*; uszkodzenie mózgu spowodowane toksycznym działaniem niesprężonej bilirubiny przenikającej barierę krew-mózg). [6]

POTENCJALNE KORZYŚCI ZDROWOTNE

Zespół Gilberta, pomimo swojego chorobowego charakteru, może nieść również pozytywne skutki.

Bilirubina wykazuje właściwości przeciwutleniające, dlatego jej podwyższone stężenie może wpływać pozytywnie na łagodzenie stanu zapalnego, jak i stresu oksydacyjnego. [5] Dodatkowo, bilirubina działa jako immunosupresant. [8] Dlatego u pacjentów z zespołem Gilberta stwierdza się zmniejszone ryzyko wystąpienia takich chorób jak: cukrzyca, zespół metaboliczny, otyłość czy niektóre choroby autoimmunologiczne. [5] Zauważa się również tendencję do niższego przyrostu poziomu tkanki tłuszczowej oraz niższego BMI. [2]

Właściwości przeciwutleniające bilirubiny warunkują ochronę przed uszkodzeniami oksydacyjnymi, co zmniejsza utlenianie białek czy lipidów. [5] Taki mechanizm może tłumaczyć zmniejszenie rozległości zawału u chorych z zespołem Gilberta. [5] Udowodniono, że każdy 1 mmol/l wzrostu stężenia bilirubiny w surowicy warunkuje około 6,5% spadek wystąpienia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. [5] W hodowlach komórkowych mięśnia sercowego, które były narażone na niewielkie stężenia bilirubiny zaobserwowano ochronę

przed martwicą zależną od reaktywnych form tlenu. Wskazuje się na potencjalną ochronną rolę bilirubiny przed chorobami sercowymi, naczyniowymi oraz udział w neutralizacji wolnych rodników. [4]

Dodatkowo, bilirubina w postaci niesprężonej wykazuje 20 razy większą skuteczność w zapobieganiu utlenianiu LDL w porównaniu z analogiem witaminy E (Trolox). W innych badaniach wykazano, że stężenia bilirubiny na poziomie 10 nmol/l zapewniają skuteczną ochronę neuronów przed stresem oksydacyjnym, a tym samym zmniejszają ryzyko wystąpienia niektórych chorób neurodegeneracyjnych. [5], [8]

Podczas badań nowych postaci leku oceniano kompleksy bilirubiny z różnymi nanocząsteczkami. Następnie oceniano skuteczność tak modyfikowanych nanocząsteczek w terapii chorób związanych ze stresem oksydacyjnym lub stanem zapalnym (zapalenie trzustki, nieswoiste zapalenie jelit). W wyniku przeprowadzonych badań przedklinicznych udowodniono, że bilirubina włączona do nanocząsteczki powoduje modyfikację odpowiedzi odpornościowej - hamowanie stanów zapalnych w obrębie trzustki oraz jelit. Dodatkowo dowiedziono, że bilirubina wpływa korzystnie na różnorodność mikrobiomu. [9]

PODSUMOWANIE

Zespół Gilberta charakteryzowany jest jako niesprężona, łagodna hiperbilirubinemia wynikająca z mutacji w genie *UGT1A1*, co prowadzi do zmniejszonej ekspresji lub całkowitej inaktywacji enzymu, odpowiadającego za sprzęganie bilirubiny z kwasem glukuronowym. Choć choroba ma zwykle bezobjawowy przebieg, u części pacjentów może wystąpić zażółcenie skóry i/lub twardówek ze względu na długotrwałą głodówkę, infekcję, stres czy spożycie alkoholu.

Diagnostyka zespołu Gilberta opiera się na wywiadzie rodzinnym ze względu na dziedziczny charakter choroby oraz badaniach laboratoryjnych, które pozwalają wykluczyć inne przyczyny hiperbilirubinemii. Badania molekularne jednoznacznie potwierdzają obecność mutacji w genie *UGT1A1*. Zespół Gilberta nie wymaga specjalnego leczenia, aczkolwiek zalecane jest prowadzenie zdrowego stylu życia w celu zminimalizowania potencjalnie występujących objawów.

1. L. M. Grant, T. W. Faust, V. T. Chandrasekar, and S. John, "Gilbert Syndrome," *StatPearls*, Oct. 2024, Accessed: May 12, 2025. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470200/>
2. L. Vitek and C. Tiribelli, "Gilbert's syndrome revisited," Oct. 2023, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.004.
3. P. Radu and J. Atsmon, "Gilbert's syndrome - Clinical and pharmacological implications," 2001.
4. A. C. Bulmer *et al.*, "Bilirubin acts as a multipotent guardian of cardiovascular integrity: More than just a radical idea," Sep. 2018, *American Physiological Society*. doi: 10.1152/ajpheart.00417.2017.
5. A. P. De Silva, N. Nuwanshika, M. A. Niriella, and J. H. De Silva, "Gilbert's Syndrome: The Good, the Bad and the Ugly," May 2024. doi: 10.20944/preprints202405.0500.v1.
6. E. Sticova and M. Jirsa, "New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications," Oct. 2013, *Baishideng Publishing Group Co.* doi: 10.3748/wjg.v19.i38.6398.
7. K. H. Wagner, R. G. Shiels, C. A. Lang, N. Seyed Khoei, and A. C. Bulmer, "Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome," *Crit Rev Clin Lab Sci*, vol. 55, no. 2, pp. 129–139, Feb. 2018, doi: 10.1080/10408363.2018.1428526.
8. J. Woronyczová *et al.*, "Serum Bilirubin Concentrations and the Prevalence of Gilbert Syndrome in Elite Athletes," *Sports Med Open*, vol. 8, no. 1, p. 84, Dec. 2022, doi: 10.1186/S40798-022-00463-6.
9. L. Vitek and C. Tiribelli, "Bilirubin: The yellow hormone?," *J Hepatol*, vol. 75, no. 6, pp. 1485–1490, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.JHEP.2021.06.010.
10. Tiribelli, Więcek, S., Jankowska, I., Kwiecień, J., & Liberek, A. (2019). Zespół Gilberta – standard diagnostyczno-terapeutyczny [Gilbert's syndrome – Diagnostic and therapeutic standard]. *Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci*. doi: <https://ptghizd.pl/cm/uploads/2020/10/Z.-Gilberta-SM.pdf>
11. Kościelna, M. (2021). Zespół Gilberta. *Medycyna Praktyczna*. doi: <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/watroba/200395,zespol-gilberta>

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE TRZUSTKI - PATOGENEZA, DIAGNOSTYKA I NOWOCZESNE PODEJŚCIA TERAPEUTYCZNE

Chronic pancreatitis – pathogenesis, diagnosis, and modern therapeutic approaches

Adriana Grądalska¹, Aleksandra Kondrat^{1*}, Mateusz Maciejczyk²

¹*Studenckie Koło Naukowe Biochemii, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego; kondratale@gmail.com (*autor korespondencyjny),*

²*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku*

WPROWADZENIE

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) to postępujący i długotrwały stan zapalny prowadzący do stopniowego zastępowania prawidłowej tkanki trzustki przez tkankę włóknistą oraz do narastającego uszkodzenia narządu. Trzy cechy kliniczne charakteryzujące PZT to ból, zaburzenie trawienia i cukrzyca [1]. Częstość występowania PZT nie jest dokładnie znana, jednak szacuje się, że może wynosić nawet 150 przypadków na 100 000 osób [3]. PZT znacząco pogarsza jakość życia chorych, skraca długość życia i zwiększa ryzyko wystąpienia raka trzustki. Wczesne stadia choroby przebiegają bez charakterystycznych objawów, dlatego diagnoza opiera się na wykryciu zmian strukturalnych lub zaburzeń funkcji trzustki w badaniach obrazowych i laboratoryjnych [2]. Pomimo, że ustalono kilka czynników ryzyka PZT, w tym długotrwałe spożywanie alkoholu, palenie papierosów, obecność kamieni żółciowych oraz predyspozycje genetyczne, pełny mechanizm powstawania przewlekłego zapalenia trzustki

pozostaje niejasny. W ostatnim czasie coraz większą uwagę poświęca się udziałowi komórek układu odpornościowego w rozwoju tej choroby [2].

Tekst koncentruje się na ukazaniu przewlekłego zapalenia trzustki jako istotnego problemu klinicznego i badawczego, przedstawiając je w świetle aktualnych danych literaturowych. Opracowanie obejmuje syntezę współczesnej wiedzy medycznej wraz z wytycznymi towarzystw naukowych, porządkując zagadnienia pod kątem praktyki klinicznej i przyszłych badań.

ETIOLOGIA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA TRZUSTKI

Przewlekłe zapalenie trzustki to długotrwała choroba zapalna, która stopniowo prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia tkanki trzustkowej, w tym zaniku komórek zrazikowych, włóknienia oraz upośledzenia zarówno funkcji zewnątrzwydzielniczej, jak i wewnątrzwydzielniczej tego narządu. Choroba ma złożone podłoże obejmujące różnorodne czynniki środowiskowe, genetyczne, metaboliczne, immunologiczne lub może mieć charakter idiopatyczny [2]. Dokładne poznanie przyczyn występowania PZT jest kluczowe dla prawidłowego rozpoznania i skutecznej profilaktyki.

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Alkohol i palenie tytoniu

Alkohol jest główną przyczyną występowania przewlekłego zapalenia trzustki w krajach rozwiniętych - szacuje się, że odpowiada za 40-70% wszystkich przypadków tej choroby [4]. W kohortowym badaniu przeprowadzonym przez Bang i współautorów w 2020 roku [4], które objęło dużą grupę pacjentów

z wykorzystaniem danych z duńskich rejestrów zdrowotnych, stwierdzono, że nawet umiarkowane spożycie alkoholu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki [4]. Wieloletnie spożywanie alkoholu może zaburzać prawidłowe wydzielanie enzymów trzustkowych oraz zmieniać skład soku trzustkowego. Sprzyja to tworzeniu czopów białkowych, które blokują przewody trzustkowe, co prowadzi do nawracających stanów zapalnych i stopniowego włóknienia trzustki. Alkohol wykazuje także działanie prozapalne i może potęgować stres oksydacyjny, prowadząc do uszkodzenia komórek trzustkowych [4].

Palenie tytoniu zostało uznane za samodzielny czynnik ryzyka. Może ono przyczyniać się do zwiększenia stresu oksydacyjnego oraz nasilać procesy prowadzące do włóknienia trzustki [5]. W badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Rebours i współpracowników [5] wykazano, że u pacjentów z dziedziczną postacią zapalenia trzustki osoby palące chorowały wcześniej i doświadczały cięższego przebiegu choroby [5]. Wielokrotne epizody ostrego zapalenia trzustki spowodowane alkoholem i paleniem tytoniu mogą z czasem prowadzić do trwałych uszkodzeń narządu i rozwoju przewlekłego zapalenia. W dużym, prospektywnym badaniu przeprowadzonym w wielu ośrodkach Yadav i współautorzy [6] zaobserwowali, że ponad 70% osób z przewlekłym zapaleniem trzustki miało wcześniej zdiagnozowane ostre zapalenie. Wyniki te wspierają tzw. "hipotezę płynnego przejścia" według której przewlekłe zmiany są wynikiem nawracającego, niewygojonego procesu zapalnego o ostrym charakterze [6].

Czynniki genetyczne

Wnioski wynikające z dotychczasowych analiz genetycznych wskazują, iż do kluczowych determinant ryzyka zapalenia trzustki należą mutacje w genach

PRSS1, SPINK1 oraz CTRC [7]. Skutkiem tych mutacji jest deregulacja aktywności trypsyny w obrębie mięszu trzustki, co istotnie zwiększa predyspozycje do nawracających epizodów ostrego zapalenia oraz progresji do postaci przewlekłej [7]. W ramach tzw. szlaku patogenetycznego zależnego od trypsyny (ang. trypsin dependent pathway), zmiany genetyczne nasilają nieprawidłową aktywację trypsynogenu in situ, jednocześnie upośledzając mechanizmy jego inaktywacji i degradacji lub hamując funkcję fizjologicznych inhibitorów proteaz. Pionierskie badania przeprowadzone przez Whitcomb i współpracowników [7] w 1996 roku wykazało, że zmiany w sekwencji genu PRSS1 są odpowiedzialne za dziedziczne postaci zapalenia trzustki (ang. hereditary pancreatitis, HP). Od tego momentu zidentyfikowano wiele innych patogennych wariantów tego genu takich jak N29I czy S27C, które również zaburzają fizjologiczne mechanizmy aktywacji enzymów trzustkowych [7].

Należy jednak podkreślić, że patogeneza przewlekłego zapalenia trzustki nie ogranicza się wyłącznie do mechanizmów trypsyno-zależnych. Istnieją również alternatywne szlaki molekularne, w których mutacje prowadzą do nieprawidłowego fałdowania białek enzymatycznych w retikulum endoplazmatycznym, co indukuje stres ER (ang. endoplasmic reticulum stress) i wtórną aktywację odpowiedzi zapalnej niezależnie od trypsyny. Obecność zarówno trypsyno-zależnych jak i trypsyno-niezależnych mechanizmów molekularnych w etiopatogenezie PZT wskazuje na złożony, wieloczynnikowy charakter choroby [7].

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (AIP)

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (AIP) jest unikatową postacią przewlekłego zapalenia trzustki o etiologii immunologicznej, wyróżniającą się odmiennym przebiegiem klinicznym, histopatologią i odpowiedzią na leczenie w porównaniu z innymi postaciami PZT. Choroba ta zaliczana jest do tzw. IgG4-zależnych zapaleń narządów (ang. IgG4 related disease, IgG4-RD), które obejmują również zmiany w śliniankach, nerkach, drogach żółciowych czy płucach [8]. Cechą charakterystyczną AIP, która odróżnia go od innych typów PZT, jest bardzo dobra odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami, co może być wykorzystywane jako element kryteriów diagnostycznych [8]. W badaniu przeprowadzonym przez Uchidę i wsp. [8] w Japonii, na grupie ponad 90 pacjentów wykazano, że większość chorych z AIP odpowiedziała klinicznie i radiologicznie na leczenie prednizonem, a remisja była osiągana u zdecydowanej większości przypadków już po kilku tygodniach terapii [8].

Idiopatyczne zapalenie trzustki

W około 10-30% przypadków przewlekłego zapalenia trzustki, mimo przeprowadzenia pełnej diagnostyki klinicznej, obrazowej i laboratoryjnej, nie udaje się ustalić jednoznacznej przyczyny choroby. Takie przypadki określa się mianem idiopatycznych. Szczególnie często występują one u dzieci i młodych dorosłych, co sugeruje odmienny profil etiologiczny w tej grupie wiekowej. W badaniu przeprowadzonym przez Schwarzenberga i wsp. [9] obejmującym 170 dzieci z przewlekłym zapaleniem trzustki wykazano, że znaczna część przypadków uznawanych pierwotnie za idiopatyczne wykazywała obecność wyżej

wspomnianych mutacji genetycznych w genach PRSS1, SPINK1 oraz CFTR oraz CTSC. Najczęściej identyfikowano mutację PRSS1, SPINK1 oraz CFTR. Co istotne, wiele z tych mutacji wykrywano dopiero po przeprowadzeniu dedykowanych badań genetycznych, których wcześniej nie stosowano rutynowo [9].

Na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że dynamiczny rozwój genetyki oraz technologii bioinformatycznych w nadchodzących latach przyczyni się do znaczącego ograniczenia liczby przypadków przewlekłego zapalenia trzustki określanych jako idiopatyczne.

OBJAWY

Obraz kliniczny przewlekłego zapalenia trzustki cechuje się znaczną zmiennością i niespecyficznością. Objawy nie zawsze są charakterystyczne, a ich nasilenie oraz czas występowania mogą się znacznie różnić pomiędzy pacjentami. Często mają charakter utrzymujący się i nawracający, co może prowadzić do trudności diagnostycznych [3]. Ponadto, symptomy PZT mogą przypominać inne choroby przewodu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa, zespół jelita drażliwego czy przewlekłe zapalenie żołądka, co dodatkowo opóźnia rozpoznanie [3].

Ból brzucha

Najczęstszym i najbardziej uciążliwym objawem PZT jest przewlekły ból brzucha. Występuje on jako początkowy objaw u około 75% pacjentów, a w trakcie przebiegu choroby obserwuje się go u 85-97% chorych [3]. Ból ten określany jest jako pain associated with chronic pancreatitis (PACP) - ma zwykle

charakter nadbrzusznego dyskomfortu często promieniującego do pleców i może być zarówno przerwany, jak i stały.

W europejskim badaniu przekrojowym z udziałem 1384 pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki stwierdzono, że blisko 60% uczestników doświadczało bólu brzucha jako objawu występującego w trakcie trwania choroby. Około 40% pacjentów doświadcza bólu przerywanego, natomiast 60% skarży się na ból o charakterze stałym. Co istotne, u około 60% pacjentów wzorec bólu zmieniał się w czasie, przechodząc z formy przerywanej w stałą i odwrotnie, w ciągu czteroletniego okresu obserwacji [3]. Czynniki modyfikującymi percepcję bólu są również współistniejące zaburzenia psychiczne. Badanie Phillipsa i wsp. wykazało [3], że pacjenci cierpiący na lęk lub depresję istotnie częściej zgłaszali zarówno ból stały, jak i przerywany w porównaniu z pacjentami nieodczuwającymi bólu. Wskazuje to, że komponent psychologiczny może nasilać dolegliwości bólowe i odgrywać rolę w patomechanice bólu przewlekłego. Ból w przebiegu PZT ma również istotne znaczenie kliniczne - jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji pacjentów oraz najsilniejszym czynnikiem pogarszającym jakość życia [10].

Ból towarzyszący przewlekłemu zapaleniu trzustki jest efektem złożonych mechanizmów patofizjologicznych, w których współistnieją procesy obwodowe, ośrodkowe oraz czynniki psychiczne [3]. Jak wskazano w międzynarodowych wytycznych konsensusu opublikowanego w 2021 roku przez Drewesa i współautorów [3], źródła bólu w PZT nie można sprowadzić wyłącznie do anatomicznego uszkodzenia narządu. Autorzy podkreślają, że mamy tu do czynienia z zaburzeniem przetwarzania bodźców bólowych, którego charakter nosi cechy zarówno neuropatii, jak i modulacji psychogennej. Na poziomie obwodowym do aktywacji receptorów bólowych w trzustce dochodzi na skutek podwyższenia ciśnienia w przewodach trzustkowych, obecności stanu zapalnego, zwłóknienia

mięszu oraz formowania pseudotorbieli. Długotrwała stymulacja aferentnych włókien nerwowych może prowadzić do ich przekształceń strukturalnych, a w konsekwencji do utrwalenia przewlekłego bólu o komponentach neuropatycznych. W patofizjologii bólu w przewlekłym zapaleniu trzustki istotne miejsce zajmuje centralna sensytyzacja, czyli stan nadmiernej pobudliwości neuronów ośrodkowego układu nerwowego. Prowadzi ona do zaburzonego przetwarzania bodźców, a nawet nieszkodliwe sygnały mogą być odczuwane jako bolesne (alodynia), a bodźce bólowe znacznie nasilone (hiperalgezia) [3]. Na rozwój i utrwalenie się tego mechanizmu wpływają czynniki psychologiczne m.in. przewlekły stres, depresja czy lęk. Zmiany neuropatyczne w obrębie kory przedczołowej i układu limbicznego zaburzają równowagę między szlakami tłumiącymi a nasilającymi ból, nadając mu złożony, emocjonalno-somatyczny charakter [3]. W związku z tym zaleca się kompleksowe podejście do leczenia i oceny bólu, obejmujące zarówno aspekty somatyczne jak i psychiczne.

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza- steatorrhea

Wraz z postępem choroby dochodzi do uszkodzenia komórek pęcherzykowych i zmniejszenia wydzielania enzymów trawiennych, głównie lipazy, amylazy i proteaz, co skutkuje niewydolnością zewnątrzwydzielniczą. Objawia się ona klinicznie jako upośledzone trawienie i wchłanianie składników odżywczych, zwłaszcza tłuszczów. Najbardziej charakterystycznym przejawem niewydolności zewnątrzwydzielniczej jest steatorrhea, definiowana jako obecność obfitych, tłuszczowych, cuchnących stolców, wynikająca z upośledzonego trawienia lipidów [11]. W badaniu Wang i wsp. (2016) [3], obejmującym dużą kohortę pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki wykazano, że częstość występowania steatorrhei wykazuje trend wzrostowy w miarę postępu choroby i pozostaje w istotnym związku z nasileniem zmian morfologicznych w obrębie trzustki.

Analiza czynników ryzyka ujawniła istotny związek między występowaniem steatorrhei a płcią męską, obecnością cukrzycy, nadużywaniem alkoholu oraz przebytą pancreaticoduodenektomią (operacja Whipple'a, usunięcie głowy trzustki z dwunastnicą i odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego). Szczególnie cukrzyca i alkoholizm korelowały z wyższym ryzykiem rozwinienia zespołu złego wchłaniania tłuszczów [11].

Niewydolność wewnątrzwydzielnicza - cukrzyca typu 3c

Cukrzyca typu 3c (inaczej cukrzyca wtórna) to forma cukrzycy rozwijającej się w wyniku obecności lub wpływu innej choroby. W przypadku przewlekłego zapalenia trzustki ten typ cukrzycy rozwija się w wyniku choroby trzustki prowadzącej do uszkodzenia jej części zewnętrznej i wewnątrzwydzielniczej. W odróżnieniu od typów 1 i 2, cukrzyca 3c jest bezpośrednio związana z zaburzeniem funkcji wysp Langerhansa w przebiegu chorób tego narządu, w tym zwłaszcza PZT [12].

W przeprowadzonym w 2021 roku badaniu, którego celem była analiza częstości występowania cukrzycy wtórnej do chorób trzustki, oceniono łącznie 1 868 pacjentów z cukrzycą. Zidentyfikowano, że aż 9,2% przypadków stanowiła cukrzyca typu 3c, co wskazuje na istotne klinicznie niedoszacowanie tej jednostki chorobowej. Co więcej, przewlekłe zapalenie trzustki okazało się najczęstszą przyczyną cukrzycy 3c, odpowiadając za 78,5% wszystkich przypadków w analizowanej grupie. Autorzy badania zwracają uwagę, że cukrzyca typu 3c jest często mylnie klasyfikowana jako cukrzyca typu 2, co może skutkować niedostosowaniem leczenia i pominięciem współistniejącej niewydolności zewnętrznej trzustki [12].

DIAGNOSTYKA PZT

Klasyczne metody obrazowania

Diagnostyka przewlekłego zapalenia trzustki obejmuje w pierwszym rzucie tomografię komputerową (CT), rezonans magnetyczny (MRI) oraz rezonans magnetyczny dróg żółciowych (MRCP). Podstawowym ograniczeniem tych badań jest to, że nie biorą pod uwagę zwłóknienia miększu ani zmniejszenia liczby komórek zrazikowych trzustki, co wskazywane jest jako podstawa rozpoznania według Klasyfikacji Cambridge z 1984 roku. [13]

Nowoczesne metody obrazowania

W badaniu Tirkes i wsp. (2023) [13] przeprowadzonym na grupie łącznie 101 osób (51 z nich stanowiło grupę badaną, natomiast 50 grupę kontrolną), szukano takich cech obrazu uzyskanego w MRI, które pozwoliłyby na zróżnicowanie pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki od grupy kontrolnej. W tym celu wykonano pólnościową analizę MRI i opracowano 2 modele analizujące różne cechy obrazu. Model A opierał się na wskaźniku T1 (współczynnik intensywności sygnału trzustki), wskaźniku AVR (ang. arterial-to-venous enhancement ratio, czyli stosunek wzmocnienia w fazie tętniczej do fazy żylniej) i średnicy ogona trzustki, natomiast model B bazował na wskaźniku T1, wskaźniku AVR oraz objętości trzustki. Skuteczność tych modeli oceniono na podstawie pola pod krzywą (AUC, ang. Area Under the Curve), które wyniosło 0,92 dla modelu A oraz 0,93 dla modelu B, co wskazuje na wysoką skuteczność w różnicowaniu chorych z PZT. Badanie potwierdza skuteczność parametrów SQ-MRI (ang. semi-quantitative MRI) w diagnostyce przewlekłego zapalenia trzustki,

jednak należy przeprowadzić bardziej kompleksowe badania na większej grupie badawczej. [13]

Endosonograficzne badanie i testy czynnościowe

Wyzwaniem diagnostycznym są pacjenci, którzy mają objawy przewlekłego zapalenia trzustki, jednak choroba nie jest na tyle zaawansowana, aby zmiany strukturalne były widoczne w badaniach obrazowych. U takich pacjentów możliwe jest wykonanie dodatkowych testów funkcjonalnych, takich jak ePTF (ang. endoscopic pancreatic function test) oraz EUS (ang. endoscopic ultrasound). ePTF, czyli endoskopowy test czynnościowy trzustki bada czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki przez określenie stężenia wodorowęglanów w próbkach dwunastniczych uzyskanych endoskopowo po stymulacji sekretyną dożylną, natomiast EUS służy ocenie mięszu trzustki. Celem badania Monaches i wsp. z 2021 roku [14] było przewidzenie progresji MCPP (ang. minimal change chronic pancreatitis) do pełnego CP (ang. chronic pancreatitis) u pacjentów, którzy otrzymali niejednoznaczne wyniki badania standardowej tomografii komputerowej oraz choleangiopankreatografii z użyciem rezonansu magnetycznego. Jako czynniki predykcyjne wykorzystano badania EUS oraz ePTF. Były one wykonywane na grupie 90 pacjentów z nierozstrzygającymi wynikami CT/MRI do około roku od otrzymania takiego wyniku. Następnie, podczas trwającej 7 lat obserwacji, sprawdzano progresję MCPP do CP. U 19 pacjentów (21%) odnotowało wystąpienie CP, a czynnikami predysponującymi były: ePTF - poziom wodorowęglanu poniżej 80 mmol/l oraz EUS. EUS określany jest jako złoty standard diagnostyczny przewlekłego zapalenia trzustki jako tzw. wskaźnik "sugerujący" lub "najbardziej charakterystyczny" dla PZT (kryteria Rosemont). Autorzy wskazują na przydatność diagnostyczną ePTF

i EUS pozwalającą na wczesne wykrycie choroby oraz odwrócenie obecnych zmian. [14]

Podobne wnioski przynoszą inne badania Domínguez-Munoz (2020) [15] wskazujące EUS oraz ePTF jako bardzo dobre czynniki prognostyczne rozwoju CP. Jednak autorzy podkreślają, że zmiany w tych badaniach są wysoce niespecyficzne i mogą wynikać z palenia tytoniu, starzenia się lub postępującej cukrzycy, dlatego przy interpretacji wyników tych ważny jest odpowiedni kontekst kliniczny. [15]

Zastosowanie endoskopowej ultrasonograficznej elastografii w diagnostyce przewlekłego zapalenia trzustki

W badaniu retrospektywnym Shintani i wsp. z 2024 roku [1] oceniano przydatność diagnostyczną EUS-SWE (ang. shear-wave elastography), czyli endoskopowej ultrasonograficznej elastografii fali ścinającej, stosowanej z powodzeniem w ocenie przewlekłego zapalenia trzustki. W trakcie badania fala ścinająca jest generowana przez impuls mechaniczny emitowany z głowicy endoskopowej, a następnie mierzona jest prędkość rozchodzenia się (V_s , m/s). Jednocześnie wyznaczany jest odsetek skutecznych pomiarów prędkości fali ścinającej (V_{sN} , %), który służy ocenie wiarygodności uzyskanych wyników. Na tej podstawie oceniana jest sztywność miększu trzustki. W badaniu Shitani i wsp. Z 2024 [1] brało udział 657 osób, z których wyselekcjonowano 22 pacjentów z wczesnym przewlekłym zapaleniem trzustki (EPC) w oparciu o japońskie kryteria diagnostyczne z 2019 roku [1] oraz 22 osoby stanowiące grupę kontrolną. Wykazano, że wartość prędkości fali ścinającej była istotnie wyższa wśród pacjentów z EPC w porównaniu do grupy kontrolnej. W dalszej części badania wyłoniono dwa czynniki będące silnie skorelowane z EPC: wcześniej

przebyty epizod ostrego zapalenia trzustki oraz 2 lub więcej nieprawidłowe cechy w EUS. Pomimo, że złotym standardem w diagnostyce PZT pozostają kryteria Rosemont, to badanie EUS-SWE może być ich uzupełnieniem i tym samym przydatnym narzędziem we wczesnym rozpoznawaniu przewlekłego zapalenia trzustki. Należy jednak podkreślić, że to badanie retrospektywne było wykonywane w jednym ośrodku, na stosunkowo małej grupie badawczej, co stanowi ograniczenie i stwarza potrzebę przeprowadzenia podobnych wieloośrodkowych badań na większych populacjach. [1] Najważniejsze metody diagnostyczne stosowane w przewlekłym zapaleniu trzustki zestawiono na Rycinie 1.

Metoda diagnostyczna	Zakres oceny	Zalety	Ograniczenia
CT, MRI, MRCP	Ocena morfologii trzustki i przewodów trzustkowych	Badanie pierwszego rzutu; dobra ocena zmian zaawansowanych	Słaba czułość we wczesnym PZT (brak oceny zwłóknienia i utraty komórek zrazikowych)
ePTF	Funkcja zewnątrzwydzielnicza na podstawie stężenia wodorowęglanów po podaniu sekretyny	Wykrywanie wczesnego PZT; wartość <80mmol/l istotna diagnostycznie; predykcja progresji	Wyniki nieswoiste (wpływ innych czynników: wiek, palenie, cukrzyca)
EUS	Ocena cech strukturalnych miększu trzustki (kryteria Rosemont)	Złoty standard oceny strukturalnej; wysoka czułość w wykrywaniu subtelnych zmian	Wyniki nieswoiste; zależne od operatora
EUS-SWE	Pomiar sztywności miększu na podstawie prędkości fali ścinającej	Możliwość wykrywania wczesnych zmian	Dane ograniczone - badanie jednoośrodkowe - mała grupa badawcza

Rycina 1. Diagnostyka PZT - podsumowanie [1, 13, 14, 15].

LECZENIE

Chirurgiczne leczenie bólu

W ogólnokrajowym badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w Holandii przez Veldhuisen i wsp. (2023) [16] w latach 2010-2020 porównywano skuteczność różnych metod chirurgicznych w leczeniu bólu w przewlekłym zapaleniu trzustki. 381 pacjentów-podzielono na 3 grupy: 33% przeszło zabieg drenażu chirurgicznego, 34% resekcję głowy trzustki z zachowaniem dwunastnicy metodą Frey, natomiast pozostałe 33% formalną resekcję trzustki. Wśród pacjentów objętych badaniem, śmiertelność w ciągu 90 dni była relatywnie niska (2%), natomiast po 11-miesięcznej obserwacji odnotowano dobre wskaźniki znaczącego zmniejszenia bólu (odpowiednio 83%, 69% i 80%, a różnice między tymi grupami nie były statystycznie istotne), natomiast 81% pacjentów przyjmujących opioidy przed operacją zaprzestało ich stosowania. Jest to kluczowe, gdyż jak wskazują autorzy, ból w przewlekłym zapaleniu trzustki jest głównym celem leczenia, z uwagi na silne pogorszenie jakości życia. Autorzy zwracają jednak uwagę na ograniczenia przeprowadzonego badania. Mimo, że dane sugerują dużą skuteczność chirurgii, w badaniu nie uwzględniono oceny bólu z użyciem standaryzowanych skal, dodatkowo badanie było prowadzone przez 10 lat, dlatego część dokumentacji była niepełna. Kolejnymi ograniczeniami są krótki okres obserwacji pooperacyjnej oraz fakt, że większość pacjentów stosowała opioidy przed zabiegiem. Podkreślono także, że z uwagi na selekcję chorych nie można bezpośrednio porównać tej grupy z pacjentami leczonymi endoskopowo lub zachowawczo. Należy jednak zaznaczyć, że chirurgia objawowego PZT jest skuteczną metodą leczenia bólu, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą i wyraźnymi zmianami morfologicznymi trzustki. [16]

Terapia zastępcza enzymami trzustkowymi (pert)

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki (PEI) stanowi częste (między 30 a 90%) powikłanie u pacjentów cierpiących na przewlekłe zapalenie trzustki [17]. Standardem leczenia tego powikłania jest terapia zastępcza enzymami trzustkowymi (PERT), która pozwala na leczenie zaburzeń wchłaniania oraz zapobiegania ich konsekwencjom. W 2022 roku Erchinger i wsp. [17] przeprowadzili badanie na grupie 1006 osób z 8 ośrodków w 5 krajach. Badanie to miało na celu ocenę przestrzegania zaleceń United European Gastroenterology (UEG), czynników ryzyka związanych z nieprzestrzeganiem zaleceń oraz późniejszych konsekwencji. Okazało się, że 64% pacjentów tej grupy było leczonych prawidłowo. 25% pacjentów z niewydolnością trzustki nie przyjmowało enzymów, natomiast kolejne 20% przyjmowało je niezgodnie z zaleceniami (w za małych dawkach). Zidentyfikowano też trzecią grupę, w której pacjenci przyjmowali enzymy, mimo że ich trzustka wykazywała prawidłową czynność zewnątrzwydzielniczą. Wykazano, że palenie papierosów wiązało się z całkowitym brakiem skuteczności leczenia, natomiast nadużywanie alkoholu – z niedostateczną intensywnością leczenia. Co ciekawe, nie zauważono związku między terapią a niedowagą czy niedoborem witaminy D. Badanie to wskazuje na potrzebę zwiększenia nacisku na edukację pacjenta i personelu medycznego, aby zwiększyć zgodność z zaleceniami United European Gastroenterology (UEG). Niewystarczająca wiedza na temat PERT, a także brak rutynowej oceny funkcji trzustki w niektórych ośrodkach mogą prowadzić do niedostatecznego leczenia PEI. Dodatkowo, szczególnej uwagi wymagają pacjenci będący w grupie ryzyka (palący tytoń i nadużywający alkoholu) w celu zapobiegania nieprawidłowemu dawkowaniu enzymów trzustkowych. [17]

Metoda leczenia	Mechanizm	Skuteczność	Ograniczenia
Chirurgiczne leczenie bólu	drenaż chirurgiczny; resekcja głowy trzustki z zachowaniem dwunastnicy (Frey); formalna resekcja trzustki	Znaczące zmniejszenie bólu; 81% pacjentów po operacji odstawiło opioidy	Brak standaryzowanych skal oceny bólu; niepełna dokumentacja; krótki okres pooperacyjnej
PERT	Substytucja enzymów trzustkowych w niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki	64% pacjentów leczonych skutecznie; 20% przyjmowało zbyt małe dawki	25% nie przyjmuje leczenia; leczenie nieskuteczne u pacjentów palących; niewystarczająca skuteczność leczenia u spożywających alkohol; niedostateczna edukacja personelu i pacjentów

Rycina 2. Leczenie PZT - podsumowanie [16, 17].

PODSUMOWANIE

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest długotrwałą, postępującą chorobą zapalną o charakterze wieloczynnikowym, która znacząco obniża jakość życia chorych, a jej rokowanie pozostaje niekorzystne.

Etiologia PZT jest złożona i obejmuje dużą grupę czynników ryzyka, przy czym podłoże choroby może być autoimmunologiczne lub idiopatyczne. PZT w większości przypadków manifestuje się przewlekłym bólem brzucha. Złożona patofizjologia bólu, obejmująca zarówno mechanizmy obwodowe, jak i centralną sensytyzację oraz czynniki psychologiczne, uzasadnia konieczność interdyscyplinarnego podejścia do leczenia pacjentów z PZT. Równocześnie progresja

choroby prowadzi do niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, a także cukrzycy 3c, która wciąż pozostaje jednostką niedostatecznie rozpoznawaną.

Badaniami pierwszego rzutu w PZT pozostają CT, MRI i MRCP, jednak złotym standardem jest EUS, który w połączeniu z elastografią pozwala na wykrywanie niewielkich zmian na wczesnych etapach choroby. Znaczenie w diagnostyce ma również ePTF, który pozwala na ocenę funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki i identyfikację pacjentów z ryzykiem progresji.

Leczenie PZT jest ograniczone, a jego podstawę stanowi chirurgiczne leczenie bólu, którego skuteczność umożliwia redukcję przyjmowanych opioidów u większości pacjentów, co potwierdzają wyniki badań klinicznych. U pacjentów z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki wskazana jest terapia PERT. Jest ona skuteczna u pacjentów niepalących i abstynentów, przy przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych.

Podsumowując przewlekłe zapalenie trzustki wciąż pozostaje dużym wyzwaniem klinicznym. Prawidłowa i wczesna diagnostyka ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia skutecznego leczenia i poprawy jakości życia pacjentów, natomiast dalszy rozwój strategii diagnostyczno-terapeutycznych i badania nad patogenezą PZT mogą przyczynić się do poprawy rokowania pacjentów.

1. Shintani S, Inatomi O, Okamoto T, Hiroe K, Eguchi T, Tomozawa Y, Inoue A, Kimura H, Nishida A, Tsuji Y, Watanabe Y, Andoh A. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonographic shear wave elastography for assessing early chronic pancreatitis using the Japanese diagnostic criteria 2019. *DEN Open*. 2024 Jun 11;5(1):e387. doi: 10.1002/deo2.387. PMID: 38868706; PMCID: PMC11167156.
2. Zhang C, Yang T, Yu Y, Jia Q, Xiao WM, Liu S, Yu ZH, Wen CL, Wei Y, Li H, Lü MH. Causal roles of immune cells and metabolites in chronic pancreatitis: a mendelian randomization study. *Hereditas*. 2025 Feb 12;162(1):20. doi: 10.1186/s41065-025-00378-8. PMID: 39940040; PMCID: PMC11816568.
3. Drewes AM, van Veldhuisen CL, Bellin MD, Besselink MG, Bouwense SAW, Olesen SS, et al. Assessment of pain associated with chronic pancreatitis: An international consensus guideline. *Pancreatology*. 2021;21(4):720–9. doi:10.1016/j.pan.2021.07.010.
4. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen JE. Alcohol and risk of pancreatitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):410–418.
5. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. 2009 Jan;58(1):97–103. doi:10.1136/gut.2008.156554.
6. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. Natural history following the first episode of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Nov;104(11):2461–2466. doi:10.1038/ajg.2009.479.
7. Masson E, Chen JM, Audrézet MP, et al. A rare PRSS1 p.S127C mutation is associated with chronic pancreatitis and causes misfolding-induced ER-stress. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(1):166273. doi:10.1016/j.bbadis.2021.166273.
8. Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, et al. Clinical analysis of autoimmune pancreatitis: a nationwide study in Japan. *Pancreas*. 2009 Jan;38(1):13–20.
9. Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *J Pediatr*. 2015 May;166(5):890–896.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.060
10. Phillips AE, Faghieh M, Drewes AM, Singh VK, Yadav D, Olesen SS. Psychiatric Comorbidity in Patients With Chronic Pancreatitis Associates With Pain and Reduced Quality of Life. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(12):2077–2085. doi:10.14309/ajg.0000000000000782
11. Wang W, Liao Z, Li ZS, et al. Risk factors for steatorrhea in chronic pancreatitis: a multicenter study in China. *Scientific Reports*. 2016;6:21381. doi:10.1038/srep21381
12. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):338–342. doi:10.1002/dmrr.2260
13. Tirkes T, Yadav D, Conwell DL, Territo PR, Zhao X, Persohn SA, Dasyam AK, Shah ZK, Venkatesh SK, Takahashi N, Wachsman A, Li L, Li Y, Pandol SJ, Park WG, Vege SS, Hart PA, Topazian M, Andersen DK, Fogel EL; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, Pancreatic Cancer (CPDPC). Diagnosis of chronic pancreatitis using semi-quantitative MRI features of the pancreatic parenchyma: results from the multi-institutional MINIMAP study. *Abdom Radiol (NY)*. 2023 Oct;48(10):3162–3173. doi: 10.1007/s00261-023-04000-1. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37436452; PMCID: PMC10650972.
14. Monachese M, Lee PJ, Harris K, Jang S, Bhatt A, Chahal P, et al. EUS and secretin endoscopic pancreatic function test predict evolution to overt structural changes of chronic

- pancreatitis in patients with nondiagnostic baseline imaging. *Endosc Ultrasound* 2021;10:116-23.
15. Domínguez-Muñoz JE, Lariño-Noia J, Alvarez-Castro A, Nieto L, Lojo S, Leal S, de la Iglesia-García D, Iglesias-García J. Endoscopic ultrasound-based multimodal evaluation of the pancreas in patients with suspected early chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2020 Aug;8(7):790-797. doi: 10.1177/2050640620936810. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32576096; PMCID: PMC7435005.
 16. Van Veldhuisen CL, Leseman CA, De Rijk FEM, Dekker EN, Wellens MJ, Michiels N, Stommel MWJ, Krikke C, Hofker HS, Mieog JSD, Bouwense SA, Van Eijck CH, Groot Koerkamp B, Haen R, Boermeester MA, Busch OR, Van Santvoort HC, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Nationwide Outcome of Tailored Surgery for Symptomatic Chronic Pancreatitis Based on Pancreatic Morphology: Validation of the International Guidelines. *Ann Surg*. 2025 Apr 1;281(4):655-663. doi: 10.1097/SLA.0000000000006176. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38088187; PMCID: PMC11888824.
 17. Erchinger F, Tjora E, Nordaas IK, Dimcevski G, Olesen SS, Jensen N, Dahl EE, Borch A, Nøjgaard C, Novovic S, Barauskas G, Ignatavicius P, Vujasinovic M, Løhr M, Laukkanen J, Parhiala M, Drewes AM, Engjom T. Pancreatic enzyme treatment in chronic pancreatitis: Quality of management and adherence to guidelines-A cross-sectional observational study. *United European Gastroenterol J*. 2022 Oct;10(8):844-853. doi: 10.1002/ueg2.12276. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35981311; PMCID: PMC9557959.

INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIERDZIA – PATOGENEZA, DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA I LECZENIE

Infective endocarditis – pathogenesis, laboratory diagnosis,
and treatment

Klaudia Izabela Nowak^{1*}, Maria Muszyńska¹, Mateusz Maciejczyk²

¹ *Studenckie Koło Naukowe "Biochemii", Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Radomski; klaudianowak1209@gmail.com (*autor korespondencyjny),*

² *Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku*

WPROWADZENIE

Infekcyjne zapalenie wsierdzia (IZW, ang. *infective endocarditis*, IE) to ciężka, potencjalnie śmiertelna choroba zakaźna wsierdzia obejmująca zazwyczaj struktury zastawek serca, ale także przedsionki, komory, śródbłonek dużych naczyń klatki piersiowej (np. cieśń aorty), a także połączenia naczyniowe czy wszczepione ciała obce, takie jak elektrody stymulatorów czy układy defibrylujące. [1] Zmiany patologiczne powstają w wyniku kolonizacji uszkodzonego śródbłonna przez patogeny obecne w krwiobiegu. Zastawki serca są strukturami najczęściej zajmowanymi przez proces zapalny (w kolejności zstępującej: mitralna, aortalna, mitralno-ortalna (jednoczesne zajęcie), trójdzielna i zastawka pnia płucnego). [2]

Pierwsze kliniczne opisy choroby pojawiły się już w XIX wieku, a jednym z pionierów, który kompleksowo opisał jej przebieg i zmienność patologiczną był William Osler. W 1885 roku podczas wykładów Culstonowskich zaprezentował serię przypadków określanych mianem „złośliwego zapalenia wsierdzia”,

uwzględniając jej burzliwy przebieg, wysoką śmiertelność i różnorodność objawów. [3]

W ostatnich dekadach częstość występowania IZW uległa zwiększeniu i obecnie szacuje się ją na około 10 przypadków na 100 000 osób rocznie. [4]

Obraz kliniczny infekcyjnego zapalenia wsierdza jest wysoce zmienny i często nieswoisty. W początkowej fazie dominują objawy ogólne, takie jak gorączka, poty nocne, dreszcze, utrata masy ciała, osłabienie oraz złe samopoczucie, które mogą opóźniać postawienie właściwego rozpoznania. [5] Zmiany w osłuchiowaniu serca (np. szmery niedomykalności), objawy skórne czy objawy neurologiczne i zatorowe występują często dopiero w zaawansowanym stadium. Rozpoznanie IZW opiera się na zmodyfikowanych kryteriach Duke'a, które integrują dane kliniczne, mikrobiologiczne oraz obrazowe. [6] Kluczowe w diagnostyce pozostają: echokardiografia przezprzełykowa (TEE-Transesophageal echocardiogram), klasyczna echokardiografia przezklatkowa (TTE-Transthoracic echocardiogram), a także dodatnie posiewy krwi – szczególnie w kierunku drobnoustrojów takich jak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* czy *Enterococcus spp.* [6]

IZW jest chorobą o wysokiej śmiertelności – pomimo postępu w diagnostyce i terapii do 30% pacjentów umiera w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania. Powikłania tej infekcji sięgają daleko poza układ sercowo-naczyniowy: obejmują udary niedokrwienne, krwotoki wewnątrzczaszkowe, ropnie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz tętniaki infekcyjne naczyń mózgowych. [7]

Złożoność objawów, ryzyko powikłań oraz trudności diagnostyczne sprawiają, że infekcyjne zapalenie wsierdza wymaga podejścia interdyscyplinarnego z udziałem specjalistów wielu dziedzin. Współpraca zespołu ekspertów

umożliwia nie tylko trafne rozpoznanie, ale także indywidualizację leczenia oraz ograniczenie ryzyka powikłań i śmierci pacjenta.

EPIDEMIOLOGIA

W ciągu ostatnich dziesięcioleci częstość występowania infekcyjnego zapalenia wsierdza znacząco wzrosła. W badaniu przeprowadzonym przez Hammond-Haley i współautorów (2023), które objęło dane z 19 krajów o wysokim dochodzie z lat 1990–2019 wykazano wzrost skorygowanego współczynnika zapadalności (ASIR) na IZW zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Największe tempo wzrostu odnotowano w krajach takich jak Wielka Brytania, Niemcy i Stany Zjednoczone.[4] Śmiertelność związana z IZW pozostaje wysoka, mimo wczesnej diagnostyki i leczenia. W przytaczanej analizie uległa ona istotnemu wzrostowi w 14 z 19 badanych krajów, szczególnie u kobiet w populacjach starszych. Największy wzrost zaobserwowano we Włoszech, gdzie śmiertelność kobiet z IZW wzrosła o 246% w analizowanym okresie. [4] Dane te wskazują, iż IZW staje się coraz bardziej powszechną chorobą, szczególnie w populacji starzejącej się. Współczesna epidemiologia IZW pokazuje wyraźne zróżnicowanie demograficzne i regionalne. Wykazano, że mężczyźni chorują częściej niż kobiety (stosunek M:K około 2:1), a największy wzrost zapadalności dotyczy osób powyżej 55. roku życia.[8] Do szczególnych grup ryzyka należy również zaliczyć:

- pacjentów z wszczepionymi protezami zastawkowymi lub układami stymulującymi serce,[7]
- osoby po zabiegach inwazyjnych (np. cewnikowania),[7]
- chorych z niedoborami odporności (w tym pacjenci onkologiczni, dializowani),[7]
- osoby zażywające narkotyki dożylnie.[7]

Rekreacyjne dożylnie zażywanie narkotyków stanowi rosnący czynnik ryzyka, który obecnie odpowiada za około 10% wszystkich przypadków zapalenia wsierdza zakaźnego. [7]

ETIOLOGIA

Do drobnoustrojów najczęściej wywołujących IZW zaliczamy: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus spp.*, koagulazo-ujemne gronkowce (CoNS), zwłaszcza *Staphylococcus epidermidis*. [2]

W ostatnich dekadach *Staphylococcus aureus* zyskał szczególne znaczenie jako patogen o największym znaczeniu klinicznym IZW.[9] Infekcje wywołane przez ten drobnoustrój charakteryzują się najcięższym przebiegiem, wysokim wskaźnikiem powikłań oraz najwyższą śmiertelnością. Pacjenci zakażeni *S. aureus* częściej rozwijają sepsę (33,3% vs. 3,7%), zatory systemowe (41,7% vs. 18,5%) i cechują się istotnie wyższą śmiertelnością szpitalną (33% vs. 12,3%) w porównaniu do pacjentów zakażonych innymi patogenami. Mediana przeżycia w tej grupie wynosiła zaledwie 5,48 roku, podczas gdy u pozostałych chorych 13,78 roku. [9]

Równie istotnym drobnoustrojem w etiologii IZW pozostaje *Enterococcus faecalis*, zwłaszcza u pacjentów w wieku podeszłym oraz po zabiegach urologicznych lub ginekologicznych.[2] Choć infekcje te rzadziej przebiegają gwałtownie, leczenie ich bywa trudne ze względu na naturalną oporność enterokoków na liczne antybiotyki. Niemniej jednak, w analizowanych przypadkach to właśnie zakażenia *E. faecalis* charakteryzowały się najwyższymi wskaźnikami przeżycia rocznego i trzyletniego. [2]

Zakażenia *Streptococcus* spp. często występują u pacjentów z uszkodzonymi oraz ze sztucznymi zastawkami.[10] Ryzyko rozwoju IZW różni się istotnie w zależności od gatunku streptokoka. W badaniu przeprowadzonym w Korei najwyższą częstość występowania IE odnotowano u pacjentów z zapaleniem wywołanym przez *Streptococcus mutans* (33%) , a następnie *S. sanguinis* (31%), *S. gordonii* (23%), *S. gallolyticus* (16%) i *S. oralis* (12%). [10]

Koagulazo-ujemne gronkowce (najczęściej *Staphylococcus epidermidis*, rzadziej *S. lugdunensis*, *S. hominis* i inne) są główną przyczyną IZW w populacji pacjentów z protezami zastawkowymi, cewnikami wewnątrznaczyniowymi i wszczepionymi urządzeniami kardiologicznymi. [11] *Staphylococcus epidermidis* odpowiada za większość przypadków IZW protezowych, a jego zdolność do tworzenia biofilmu na powierzchniach biomateriałów czyni go wyjątkowo trudnym do eradykacji. Choć *S. epidermidis* powoduje stosunkowo mniej gwałtowne zakażenia niż *S. aureus*, prowadzi często do przewlekłych, nawrotowych infekcji oraz nierzadko wymaga usunięcia zainfekowanych wszczepów. [11]

OBRAZ KLINICZNY

Postawienie szybkiej i dokładnej diagnozy w przypadku podejrzenia IZW jest głównym wyzwaniem związanym z tą chorobą. Obraz kliniczny jest notorycznie zróżnicowany, od ostrej sepsy po powolną chorobę gorączkową o niskim stopniu złośliwości, zespół niewydolności serca lub udar mózgu. [12]

Rozpoznanie IZW powinno być dokładnie rozważone u tych pacjentów, u których występują predysponujące czynniki ryzyka, szmery serca, zjawiska naczyniowe i zatorowe związane z IZW. Czynniki ryzyka możemy podzielić na sercowe (np. wypadanie płotka zastawki mitralnej, reumatyczna choroba zastawki czy przebyte infekcyjne zapalenie wsierdzia) oraz ze współistniejącymi

chorobami (np. dożylne zażywanie narkotyków, przewlekła choroba nerek - zwłaszcza pacjenci dializowani, a także przewlekła choroba wątroby). [13]

Najczęstszymi podawanymi objawami IZW są wysoka gorączka ($>38^{\circ}\text{C}$) z dreszczami ($>90\%$), przedłużający się stan podgorączkowy z towarzyszącym nadmiernym poceniem się (może być nieobecny u osób w podeszłym wieku lub z niewydolnością serca i nerek), złe samopoczucie czy osłabienie ($25\%-40\%$), ból stawów i mięśni ($15\%-30\%$), brak apetytu i utrata masy ciała, ból głowy, a także nudności. Dodatkowo, mogą wystąpić kaszel oraz ból w klatce piersiowej o charakterze opłucnowym ($40\%-60\%$), natomiast krwioplucie występuje rzadko. Objawy te dominują w przypadku zajęcia prawej części serca. Przy zajęciu lewej części serca najczęściej dochodzi do objawów związanych z zatorami obwodowymi, jak i związanymi z zajęciem zastawek mitralnej lub aortalnej. Zatorowość jest częstą przyczyną powodującą późne rozpoznanie IZW. Oczywiście przebieg obrazu klinicznego jest zależny od etiologii oraz wieku chorego, a także od chorób współistniejących, jednak nieleczone IZW, będące w istocie sepsą, może prowadzić do śmierci, gdyż często powoduje niewydolność serca i udar mózgu. [14, 19] Nawrót lub ponowny przebieg IZW są zwykle znacznie gorsze i najczęściej dotyczą stosowania dożylnych narkotyków. [14]

KRYTERIA ROZPOZNANIA

Rozpoznanie IZW opiera się na zmodyfikowanych przez ESC (European Society of Cardiology) w 2023 r. kryteriach Uniwersytetu Duke'a. Obejmują one 2 kryteria duże oraz 5 kryteriów małych.

KRYTERIUM DUŻE	OPIS
Dodatnie wyniki posiewów krwi	• Drobnoustroje typowe dla IZW wyhodowane w 2 oddzielnych posiewach krwi – paciorkowce jamy ustnej, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), grupa HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> lub <i>Enterococcus faecalis</i> • Drobnoustroje typowe dla IZW w utrzymujących się dodatnich posiewach krwi – ≥ 2 dodatnie wyniki posiewów krwi z próbek pobranych w odstępie >12 h lub dodatnie wszystkie 3 bądź większość z ≥ 4 posiewów, jeśli między pobraniem pierwszego i ostatniego minęła ≥ 1 h • Pojedynczy dodatni wynik posiewu ujawniający <i>Coxiella burnetii</i> lub obecność przeciwciał IgG przeciwko <i>Coxiella burnetii</i> w mianie $>1:800$
Wynik badań obrazowych potwierdzający IZW	Zmiany anatomiczne lub ogniska zmienionego metabolizmu zlokalizowane na zastawce, w okolicy okołozastawkowej lub w okolicy obcego materiału wykryte za pomocą ≥ 1 z metod obrazowania: • Badanie echokardiograficzne (przezskłatkowe lub przezprzełykowe) • Tomografia komputerowa (TK) serca • ^{18}F-FDG PET-TK (pozytonowa tomografię emisyjną (PET) z tomografią komputerową (TK)) • SPECT-TK (tomografia emisyjna pojedynczych fotonów i tomografia komputerowa) ze znakowanymi leukocytami

KRYTERIUM MAŁE
Czynniki predysponujące do IZW (tj. choroba serca związana z dużym lub pośrednim ryzykiem IZW bądź dożylne przyjmowanie narkotyków)
Gorączka >38°C
Zatorowe objawy naczyniowe (w tym ujawnione wyłącznie w badaniu obrazowym) – poważne systemowe lub płucne zatory, zawały lub ropnie, septyczne krwiopochodne powikłania kostno-stawowe (<i>spondylodiscitis</i>), tętniak zapalny, wewnątrzczaszkowe ogniska niedokrwienia lub krwotoczne, krwawienia do spojówki, objaw Janeway’a (niebolesne plamy krwotoczne na dłoniach i podeszwach)
Zjawiska immunologiczne – kłębuszkowe zapalenie nerek, guzki Oslera (bolesne, czerwone, plamy umiejscowione głównie na palcach rąk i stóp), plamki Roth’a (wybroczyny w siatkówce z białym środkiem), obecność czynnika reumatoidalnego
Dowody mikrobiologiczne – dodatni wynik posiewu krwi, ale niespełniający kryterium dużego lub dodatni wynik badań serologicznych typowy dla czynnego zakażenia drobnoustrojem odpowiadającym za IZW

Rycina 1. Kryteria rozpoznania infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW) Uniwersytetu Duke’a zmodyfikowane przez ESC w 2023r.

Interpretacja wyników dzieli się na 3 rozpoznania:

- **Rozpoznanie pewne:** 2 kryteria duże lub 1 kryterium duże + ≥3 kryteria małe lub 5 kryteriów małych

- **Rozpoznanie możliwe:** 1 kryterium duże + 1–2 kryteria małe lub 3–4 kryteria małe
- **Rozpoznanie odrzucone:** niespełnienie kryteriów pewnego ani możliwego rozpoznania przy stwierdzeniu lub niestwierdzeniu innego pewnego rozpoznania [15]

DIAGNOSTYKA

Pomimo braku specyficznych biomarkerów IZW badania laboratoryjne stanowią zdecydowaną pomoc w diagnostyce choroby. Duża liczba proponowanych biomarkerów odzwierciedla złożoną patofizjologię procesu chorobowego obejmującego reakcje pro- i przeciwzapalne, odpowiedź komórkową i humoralną oraz nieprawidłowości dotyczące krążenia systemowego, jak i narządów obwodowych. [17,18] Na proces zapalny wskazują głównie: przyspieszone OB (śr. 50 mm po 1 h niemal u wszystkich chorych); leukocytoza z przewagą neutrofilów (najczęściej w IZW o ostrym przebiegu); niedokrwistość, zwykle normochromiczna i normocytowa; zwiększone stężenia fibrynogenu, CRP i immunoglobulin we krwi; krwinkomocz i niewielki białkomocz (u >50% chorych). [14] Białko C-reaktywne oraz prokalcytonina są najczęściej stosowane do kontroli antybiotykoterapii przy leczeniu IZW. Niestety, żaden biomarker nie ma wystarczającej czułości i swoistości do rozpoznania sepsy oraz wykluczania IZW. Z tego powodu główną rolą biomarkerów zapalnych jest ułatwienie wstępnej stratyfikacji ryzyka i monitorowanie odpowiedzi na terapię antybiotykową. [17,18] Kolejnymi badaniami są posiewy mikrobiologiczne wykrywające bakterie powodujące IZW, do których najczęściej należą *Staphylococcus aureus*, następnie paciorkowce z grupy viridans i gatunki *Enterococcus*. Charakterystyczną grupą wywołującą IZW są bakterie z grupy HACEK (gatunki

Haemophilus, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, gatunki *Kingella*). Jednakże, wynik ujemny pod kątem tych bakterii nie wyklucza rozpoznania. [16] Kluczowe jest prawidłowe pobranie materiału diagnostycznego na posiew. Ważne, aby pobrać krew przed rozpoczęciem antybiotykoterapii, gdyż najczęstszą przyczyną ujemnego wyniku posiewu jest wcześniejsza antybiotykoterapia. Należy pobrać krew ≥ 3 razy w odstępach 30-minutowych najlepiej z żyły obwodowej. Podczas IZW bakteriemia w organizmie jest stała, dlatego należy ostrożnie interpretować dodatni wynik tylko jednego z posiewów.[15]

Znaczącymi badaniami w diagnostyce IZW są metody obrazowe, przy czym podstawową techniką jest echokardiografia. Echokardiografia przezklatkowa (TTE) powinna być wykonywana we wszystkich przypadkach podejrzenia zapalenia wsierdza. Echokardiografia przezprzełykowa (TEE) odgrywa ważną rolę w diagnostyce IZW, gdy TTE jest ujemny, oraz w charakterystyce zmian chorobowych i identyfikacji miejscowych powikłań. Czułość TTE u pacjentów z protezami zastawek wynosi około 50%. Echokardiografia umożliwia wykrycie uszkodzeń zastawek oraz powikłań okołozastawkowych. [16]

Istotnym uzupełnieniem badania echokardiograficznego w ocenie zmian okołozastawkowych jest tomografia komputerowa (TK) wielonarządowa. W niewydolności serca lub w powikłaniach płucnych pomocny będzie też RTG klatki piersiowej, natomiast bardziej czułą metodą obrazowania niż TK w udarze mózgu jest rezonans magnetyczny (MRI). [14]

LECZENIE I POWIKŁANIA

Najskuteczniejszym leczeniem IZW jest prawidłowo dobrana antybiotykoterapia. Początkowy wybór leczenia zależy od wcześniej stosowanej antybiotykoterapii, rodzaju zastawki (własna vs proteza), czasu wykonania operacji (wczesne vs późne IZW protezy zastawkowej), miejsca przebywania chorego w czasie rozwoju zakażenia (IZW pozaszpitalne, szpitalne albo pozaszpitalne związane z opieką zdrowotną) i lokalnej epidemiologii. [15] Dobór odpowiedniego leczenia opiera się na rozbudowanych algorytmach podawanych m.in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Podstawową antybiotykoterapię wykorzystywaną przy najczęstszych zakażeniach przedstawiono na rycinie 2.

Organizm	Zawór natywny	Proteza zastawki
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na metycylinę)	Flukloksacylina 2 g co 4–6 godzin	Flukloksacylina 2 g co 4–6 godzin, ryfampicyna 450–600 mg 2x dziennie, gentamycyna 1 mg/kg 2x dziennie (przez 2–6 tygo- dni)
<i>Staphylococcus aureus</i> (oporny na metycylinę)	Wankomycyna (wg dawki i masy ciała)	Wankomycyna (wg dawki i masy ciała), ryfampicyna 450–600 mg 2x dziennie, gentamycyna 1 mg/kg 2x dziennie (przez 2–6 tygo- dni)

Paciorkowce grupy <i>Viridans</i> i grupy <i>Streptococcus bovis</i>	Penicylina benzylowa 1,2 g co 4 godziny; lub ceftriakson 2 g raz dziennie (OD); lub penicylina benzylowa 1,2 g co 4 godziny i gentamycyna 1 mg/kg 2x dziennie (obie przez 2 tygodnie)	Penicylina benzylowa 1,2 g co 4 godziny; lub ceftriakson 2 g raz dziennie (OD)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Amoksycylina 2 g co 4 godziny i gentamycyna 1 mg/kg 2x dziennie lub ceftriakson 2 g 2x dziennie	Amoksycylina 2 g co 4 godziny i gentamycyna 1 mg/kg 2x dziennie lub ceftriakson 2 g 2x dziennie

Rycina 2. Leczenie infekcyjnego zapalenia wsierdza w zależności od patogenu i rodzaju zastawki.

PODSUMOWANIE

Infekcyjne zapalenie (IZW) wsierdza pozostaje jednym z najpoważniejszych i najbardziej złożonych wyzwań współczesnej medycyny. Jego zmienny i często niespecyficzny obraz kliniczny, trudności diagnostyczne, wysoka śmiertelność oraz potencjalne powikłania wielonarządowe sprawiają, że skuteczne leczenie tej choroby wymaga ścisłej współpracy wielu specjalistów. Podejście interdyscyplinarne, zarówno na etapie diagnostyki, jak i terapii, stanowi klucz do poprawy rokowania pacjentów. Należy pamiętać, iż IZW nie jest jedynie chorobą kardiologiczną, ale to kliniczny problem systemowy, który musi być traktowany w sposób całościowy i zintegrowany.

1. Szczeklik A (red.). Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2022. s. 927–933.
2. Meidrops K, Burkhardt FJ, Osipovs JD, Petrosina E, Groma V, Stradins P. Etiology, risk factors and clinical outcomes in infective endocarditis patients requiring cardiac surgery. *J Clin Med*. 2022 Apr 1;11(7):1957. doi:10.3390/jcm11071957. PMID: 35407565; PMCID: PMC9000117.
3. Osler W. Culstonian Lectures on Malignant Endocarditis. *Lancet*. 1885;125(3210):415–418. doi:10.1016/S0140-6736(02)00827-9. Dostępne na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673602008279>
4. Hammond-Haley M, Hartley A, Al-Khayatt BM, et al. Trends in the incidence and mortality of infective endocarditis in high-income countries between 1990 and 2019. *Int J Cardiol*. 2023 Jan 15;371:441–451. doi:10.1016/j.ijcard.2022.09.061. PMID: 36179905.
5. Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis: results of the ESC-EORP EURO-ENDO registry. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1662–1670. doi:10.1093/eurheartj/ehz620.
6. Cheng B, et al. Update on the diagnosis and management of infective endocarditis. *J Clin Med*. 2023;12(17):5705. doi:10.3390/jcm12175705.
7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499844/>
8. Mettler SK, Alhariri H, Okoli U, et al. Gender, age, and regional disparities in the incidence and mortality trends of infective endocarditis in the United States between 1990 and 2019. *Am J Cardiol*. 2023;203:128–135. doi:10.1016/j.amjcard.2023.07.018.
9. Srovnal J, Lonsky V, Srovnal M, Hutrya M, Pudil R. Clinical manifestations of infective endocarditis in relation to infectious agents: An 8-year retrospective study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016;160(2):298–304. doi:10.5507/bp.2015.077.
10. Seo H, Hyun J, Kim H, Park S, Chung H, Bae S, Jung J, Kim MJ, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Chong YP. Risk and Outcome of Infective Endocarditis in Streptococcal Bloodstream Infections according to Streptococcal Species. *Microbiol Spectr*. 2023 Aug 17;11(4):e0104923. doi: 10.1128/spectrum.01049-23. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37284757; PMCID: PMC10434186.
11. Ramos-Martínez, A., González-Merino, P., Suanzes-Martín, E. et al. Risk of endocarditis among patients with coagulase-negative *Staphylococcus* bacteremia. *Sci Rep* 13, 15613 (2023).
12. Cahill, T. J., Baddour, L. M., Habib, G., Hoen, B., Salaun, E., Pettersson, G. B., Schäfers, H. J., & Prendergast, B. D. (2017). *THE PRESENT AND FUTURE Challenges in Infective Endocarditis*.
13. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jan;20(1):31–35. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1. PMID: 31941729; PMCID: PMC6964163.
14. Gajewski P., Nessler J.: Infekcyjne zapalenie wsierdza. [w:] Interna Szczeklika 2023. Gajewski P. (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków, 2023, 379–390.
15. Referowska M., Leśniak W.: Postępowanie w infekcyjnym zapaleniu wsierdza. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology 2023. *Med. Prakt*, 2024; 3: 12–34
16. Hubers, S. A., DeSimone, D. C., Gersh, B. J., & Anavekar, N. S. (2020). Infective Endocarditis: A Contemporary Review. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 95, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.12.008>

17. Delgado V., Habib G., Lancellotti P., i in.: Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w zapaleniu wsierdza. [w:] Kardiologia Polska. Tom 81, nr 9. Via Medica, Gdańsk, 2023, 741–832.
18. Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., rwin, J. P., Gentile, F., Jneid, H., Krieger, ric v., Mack, M., McLeod, C., O’Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., Thompson, A., & Toly, C. (2021). 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. In *Circulation* (Vol. 143, Issue 5). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923>
19. Wilson WR, Giuliani ER, Danielson GK, Geraci JE. Management of complications of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1982 Mar;57(3):162-70. PMID: 6895923.
20. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O’Gara P, Taubert KA; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015 Oct 13;132(15):1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296. Epub 2015 Sep 15. Erratum in: *Circulation.* 2015 Oct 27;132(17):e215. doi: 10.1161/CIR.0000000000000332. Erratum in: *Circulation.* 2016 Aug 23;134(8):e113. doi: 10.1161/CIR.0000000000000427. Erratum in: *Circulation.* 2018 Jul 31;138(5):e78-e79. doi: 10.1161/CIR.0000000000000594. PMID: 26373316.
21. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):473-5. doi: 10.1001/archinte.159.5.473. PMID: 10074955.

BIOMARKERY LABORATORYJNE W CHOROBACH NEREK

Laboratory biomarkers in kidney diseases

Agnieszka Polak-Iwaniuk^{1*}

¹*Zakład Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Łomżyńska;
agn.polak@wp.pl (*autor korespondencyjny)*

WPROWADZENIE

Nerki umożliwiają utrzymanie homeostazy wewnętrznej ustroju w wyniku eliminowania z organizmu produktów przemiany materii, regulacji ciśnienia osmotycznego płynów ustrojowych i równowagi kwasowo-zasadowej, degradacji związków aktywnych biologicznie i produkcji hormonów (m.in. reniny i erytropetyny) [1].

Choroby nerek stają się coraz powszechniejszym problemem na całym świecie. Szacuje się, iż globalnie około 850 milionów ludzi cierpi na choroby nerek, a większość z nich żyje w krajach o niskich i średnio-niskich dochodach, nie mając dostępu do profilaktyki, diagnostyki i leczenia. Blisko 90% z przewlekłą chorobą nerek żyjących w ubogich krajach nie zdaje sobie sprawy, że ma problem z nerkami i nie szuka leczenia [2]. Państwa członkowskie ONZ postawiły za cel zmniejszenie śmiertelności związanej z chorobami niezakaźnymi o jedną trzecią do 2030 roku [3]. Wśród czterech głównych przyczyn powodujących przedwczesną śmierć i niepełnosprawność zaliczanych do chorób niezakaźnych WHO wymieniło choroby sercowo-naczyniowe, nowotwory, przewlekłe choroby płuc oraz cukrzycę [4]. Chociaż w czołówce listy brakuje chorób nerek (w szczególności ostrej i przewlekłej choroby nerek), należy zwrócić uwagę, iż są trzecią najdynamiczniej rozwijającą się przyczyną zgonów na świecie

i jedyną chorobą niezakaźną, która wykazuje ciągły wzrost śmiertelności skorygowanej o wiek. Przewiduje się, że do końca 2040 r. przewlekła choroba nerek będzie najczęstszą piątą przyczyną utraconych lat życia na świecie [2].

W zależności od czasu trwania wyróżnia się ostre uszkodzenie nerek oraz ostrą i przewlekłą chorobę nerek [5]. Ostre uszkodzenie nerek (z ang. *acute kidney injury*, AKI) diagnozowane jest na podstawie stwierdzenia wzrostu stężenia kreatyniny $\geq 0,3$ mg/dl w surowicy krwi w ciągu 48 godzin lub wzrostu o co najmniej 50% w ciągu 7 dób lub w przypadku obniżenia tempa diurezy poniżej 0,5 ml/kg/godzinę przez minimum 6 godzin. Termin ostra choroba nerek (z ang. *acute kidney disease*, AKD) odnosi się do okresu ostrego lub podostrego uszkodzenia i zmniejszenia czynności nerek, które utrzymuje się przez okres 7 do 90 dni po AKI. W przeciwieństwie do przewlekłej niewydolności nerek (z ang. *chronic kidney disease*, CKD) podczas AKD nieprawidłowość w funkcjonowaniu nerek jest potencjalnie odwracalna [2, 6].

Ostre uszkodzenie nerek występuje u 3-7% osób hospitalizowanych, a jego wystąpienie zwiększa ryzyko rozwoju przewlekłej niewydolności nerek i wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. Uszkodzenie nerek może wynikać z przyczyn przednerkowych, nerkowych lub zanerkowych. Przednerkowy typ AKI związany jest ze stanami powodującymi niedostateczny dopływ krwi do nerek (odwodnienie, niewydolność serca, utrata krwi, sepsa), co powoduje zmniejszenie filtracji kłębuszkowej wpływając na wzrost stężenia wskaźników czynności wydalniczej nerek i zmniejszenie diurezy. Przy AKI pochodzenia nerkowego dochodzi do uszkodzenia struktury nerek wskutek działania substancji toksycznych, procesu zapalnego w obrębie kłębuszków oraz śródmiaższu nerki. Natomiast patomechanizm pozanerkowego ostrego uszkodzenia nerek polega na utrudnieniu odpływu moczu skutkującego uszkodzeniem nerek spowodowanego obecnością kamicy nerkowej, przerostu prostaty lub guzów uciskających

drogi moczowe [7].

Przewlekła choroba nerek jest stanem w którym struktura lub funkcja nerek jest nieprawidłowa przez okres dłuższy niż 3 miesiące [6]. Zgodnie z raportem Najwyższej Izby Kontroli [8] przewlekła choroba nerek jest drugą po nadciśnieniu tętniczym chorobą przewlekłą w Polsce. Szacuje się, iż w 2023 roku na przewlekłą chorobę nerek mogło cierpieć nawet 4,5 mln Polaków, a w 2034 roku liczba ta może wzrosnąć do 5,2 mln. Jednakże największym problemem okazuje się rozpoznanie choroby – według szacunkowych danych jedynie 5% chorych jest świadomych jej istnienia. Główną przyczyną takiego stanu rzeczy jest częsty brak występowania objawów klinicznych na początkowych stadiach choroby [8]. W zależności od wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego wyróżnia się pięć stadiów CKD, przy czym stadia 3-5 są określane mianem przewlekłej niewydolności nerek [6].

Leczenie choroby nerek uzależnione jest od przyczyny – jeżeli znany jest czynnik powodujący uszkodzenie nerki dąży się do jego usunięcia, np. pozbycia się przeszkody utrudniającej odpływ moczu, zahamowania krwotoku, zaprzestania stosowania substancji o działaniu nefrotoksycznym. W przypadku przewlekłej choroby nerek stosowane są leki hamujące postęp choroby oraz środki skierowane na leczenie chorób współistniejących (najczęściej cukrzycy i nadciśnienia tętniczego), które mogą oddziaływać na pracę nerek. Jeżeli stopień zaawansowania choroby jest wysoki i skutkuje znacznym upośledzeniem funkcji nerek wdrażane jest leczenie nerkozastępcze (hemodializa, dializa otrzewnowa), a nawet wykonywana jest transplantacja nerek [9].

Niniejszy rozdział poświęcony jest markerom laboratoryjnym wykorzystywanym w diagnostyce chorób nerek.

BIOMARKERY CHORÓB NEREK

Aktualnie istnieje wiele biomarkerów umożliwiających dokładne sprecyzowanie lokalizacji oraz stopnia uszkodzenia nerek, które mogą być stosowane zarówno w ramach rutynowych badań przesiewowych, jak i podejmowania decyzji diagnostyczno-terapeutycznych. Pod względem anatomicznej lokalizacji i znaczenia patofizjologicznego można dokonać klasyfikacji biomarkerów na odzwierciedlające czynność i uszkodzenie kłębuszków oraz kanalików nerkowych, markery zapalne i markery związane z naprawą i włóknieniem [6].

BIOMARKERY	
Ocena wskaźnika filtracji kłębuszkowej	• Kreatynina • Cystatyna C • Proenkefalina A
Ocena funkcji kłębuszka nerkowego	• Mikroalbumina • Transferyna w moczu • Ferrytyna • Immunoglobulina G (IgG) w moczu • Nefryna • Podokaliksyna
Markery zapalenia nerek	• Interleukina 18 (IL-18) • Białko chitynazo-podobne 1 (CHI3L1, YKL-40) • Kalprotektyna • Fikolina H • Inflamasom NLRP3 (z ang. <i>NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3</i>) • Wskaźnik systemowej odpowiedzi zapalnej układu immunologicznego (z ang. SIRS, <i>the systemic inflammation response index</i>) • Stosunek neutrofili do limfocytów • Stosunek CRP do albuminy (z ang. CAR, <i>c-reactive protein to albumin ratio</i>)
Biomarkery kanalików nerkowych	• α1-mikroglobulina w moczu • β2-mikroglobulina w moczu • Białko wiążące retinol w moczu (z ang. RBP, <i>retinol binding</i>)

protein)

- N-acetylo- β -d-glukozaaminidaza (NAG) w moczu
- Cząsteczka uszkodzenia nerek 1 (z ang. KIM-1, *kidney injury molecule 1*)
- Uromodulina
- Lipokalina związana z żelatynazą granulocytów obojętnochłonnych (z ang. NGAL, *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) w moczu
- Tkankowy inhibitor metaloproteinaz 2 (z ang. TIMP2, *tissue inhibitor of metalloproteinases-2*)
- Białko wiążące insulipodobny czynnik wzrostu typu 7 (z ang. IGFBP7, *Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7*)
- Białko DKK3 (Dickkopf-3)
- N-terminalny propeptyd prokolagenu typu I i III, (z ang. PINP and PIIINP, *Procollagen type I and III N-terminal peptide*)
- Wątrobowy typ białka wiążącego kwasy tłuszczowe (z ang. L-FABP, *liver-type fatty acid binding protein*)
- Jelitowy czynnik TFF3 (z ang. *intestinal trefoil factor 3*)
- Białko ATF3 (z ang. *activating transcription factor 3*)

Rycina 1. Biomarkery chorób nerek [6, 10, 11].

Kreatynina

Kreatynina jest produktem przemian metabolicznych białek. Ilość powstającej kreatyniny zależy od masy mięśniowej, płci, wieku, diety oraz stanu zdrowia [10]. Zdecydowana większość kreatyniny jest usuwana z organizmu drogą filtracji kłębuszkowej. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi jest endogennym markerem biochemicznym oceniającym funkcję nerek. Gdy rośnie jej stężenie zmienia się przesączanie kłębuszkowe, co wykorzystywane jest w wyliczeniu szacowanego GFR (eGFR). eGFR jest zalecany w międzynarodowych wytycznych jako marker przesiewowy w diagnostyce przewlekłej niewydolności nerek [6]. Należy jednakże podkreślić, iż stężenie kreatyniny w surowicy wzrasta zazwyczaj w momencie, gdy miąższ nerki ulegnie uszkodzeniu w 40-50%, co sprawia, że mniejszy poziom uszkodzenia nie zawsze może być zdiagnozowany przy wykorzystaniu tego parametru [10]. Z drugiej strony, istnieje wiele badań

w których poziom kreatyniny wzrastał pomimo nieupośledzonej funkcji nerek. W związku z powyższym dokładna diagnostyka chorób nerek wymaga zastosowania połączenia wskaźników opartych na pomiarze stężenia kreatyniny z innymi markerami, w tym mocznika i kwasu moczowego [6].

Cystatyna C

Cystatyna C jest polipeptydem wytwarzanym przez wszystkie komórki jądrzaste. Ze względu na niski ciężar cząsteczkowy ulega swobodnej filtracji przez kłębuszek nerkowy i niemal całkowitej reabsorpcji zwrotnej oraz katabolizmowi na poziomie kanalików proksymalnych. Podobnie do kreatyniny, cystatyna C jest wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej. Zwiększenie stężenia cystatyny C w surowicy krwi koreluje ze spadkiem przepływu kłębuszkowego. Natomiast w przeciwieństwie do kreatyniny na stężenie cystatyny C nie wpływa tak istotnie masa mięśniowa, wiek, płeć, skład ciała oraz stan odżywienia organizmu. Największą przeszkodą w szacowaniu filtracji kłębuszkowej w oparciu o pomiar cystatyny C jest wyższy koszt wykonania badania oraz różnice w uzyskiwanych wynikach w zależności od wybranej metody oznaczenia [6, 12].

Proenkefalina A

Proenkefalina A jest białkiem prekursorowym endogennych opioidów. Uważa się, iż jest potencjalnym biomarkerem filtracji kłębuszkowej u pacjentów w stanie krytycznym ze względu na brak wiązania się z białkami osocza i filtracji wyłącznie w kłębuszkach nerkowych. Wykazano, że proenkefalina A ma statystycznie istotną większą korelację z pomiarem GFR niż kreatynina. Ponadto, proenkefalina A może mieć wartość diagnostyczną nie tylko w monitorowaniu CKD, ale również AKI w przebiegu licznych stanów chorobowych, m. in. sepsy. Co istotne, wzrost osoczkowego stężenia proenkefaliny A często wiąże się

z większym prawdopodobieństwem długotrwałego uszkodzenia nerek po przejściu AKI i wyższym ryzykiem zgonu pacjentów [13].

Albumina w moczu

Jednym z najczęściej wykorzystywanych biomarkerów chorób nerek jest albumina w moczu. Jest uważana za wczesny marker uszkodzenia naczyń krwionośnych kłębuszków nerkowych oraz predyktor uogólnionego uszkodzenia śródbłonna w diagnostyce m. in. chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego oraz nefropatii cukrzycowej [14].

Mikroalbumina

Mikroalbumina (mALB) jest biomarkerem wczesnej niewydolności nerek. Chociaż jest zalecana do diagnozowania i monitorowania chorób upośledzających czynność kłębuszków nerkowych to wzrost jej stężenia może wynikać z patologii niekłębuszkowych, m. in. niewydolności mięśnia sercowego czy zakażeń dróg moczowych. Z tego względu nie powinna być nigdy stosowana bez powiązania z innymi markerami, jak np. osoczym stężeniem kreatyniny czy cystatyny C [6].

Transferyna

Transferyna jest glikoproteiną produkowaną przez wątrobę, której funkcją jest transport jonów żelaza do tkanek. Ujemny ładunek transferyny obecnej w moczu jest mniejszy niż mikroalbuminy. W przypadku uszkodzenia kłębuszków nerkowych w początkowym stadium transferyna będzie szybciej przedostawać się do moczu niż mikroalbumina, co umożliwi wykorzystanie tego parametru jako wczesnego markera uszkodzenia nerek (czułość 75%, specyficzność 100%) [15].

Ferrytyna

Fizjologiczną funkcją ferrytyny jest magazynowanie żelaza w organizmie. Oznaczanie stężenia ferryty w surowicy krwi odzwierciedla zapasy żelaza zgromadzonego w ustroju. Ferrytyna obecna w moczu pochodzi z komórek nabłonka kanalików nerkowych. W warunkach prawidłowych stężenie ferrytyny w moczu wynosi ok. 2,2 µg/l, co stanowi ok. 3% stężenia ferrytyny we krwi [6]. Dane literaturowe wskazują iż podwyższone stężenie ferrytyny we krwi obserwuje się z przypadku zmian cewkowo-śródmiąższowych spowodowanych uszkodzeniem kłębuszków nerkowych i innych przewlekłych chorób nerek przebiegających z odkładaniem się żelaza w kanalikach nerkowych [16].

Ig G

IgG jest białkiem wysokocząsteczkowym, masywnie wydalanym w momencie silnego zaburzenia selektywności ściany naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych. Uszkodzenie błony podstawnej kłębuszków nerkowych skutkuje wzrostem stężenia IgG w moczu (nieselektywny białkomocz). Moczowe wydalenie IgG zostało uwzględnione w stratyfikacji ryzyka nefropatii błoniastej. Wzrost dobowego wydalania IgG wraz z moczem powyżej 250 mg wiąże się z wysokim stopniem ryzyka wystąpienia tej jednostki chorobowej. Ponadto, wykazano, że wzrost IgG w moczu koreluje ze stopniem zaniku kanalików nerkowych oraz zwłóknienia śródmiąższowego [17].

Nefryna i podoksalicyna

W glomerulopatii dochodzi do dysfunkcji bariery filtracji kłębuszkowej, w szczególności niszczenia podocytów. Nefryna i podokaliksyna są białkami podocytów o dobrze udokumentowanej roli w utrzymywaniu prawidłowego przesączania kłębuszkowego. Nefryna jest białkiem adhezyjnym zlokalizowanym

w obszarze podstawnym i obszarach międzykomórkowych, a jej funkcją jest kontrolowanie interakcji pomiędzy sąsiadującymi podocytami. Nefryna wpływa na strukturę cytoszkieletu – w warunkach fizjologicznych odpowiada za utrzymanie polarności komórki, w warunkach stresu – za utrzymanie integralności komórek. Podokaliksyna jest ujemnie naładowanym białkiem, którego funkcją jest utrzymywanie selektywności w stosunku do związków posiadających ładunek elektryczny. Stężenia nefryny i podokaliksyny w moczu pacjentów z glomerulopatią są powiązane z poziomami kreatyniny w surowicy i stopniem zniszczenia nerek (zanikiem kanalików nerkowych i zwłóknieniem śródmiąższowym w badaniu histopatologicznym) [18].

IL-18

Interleukina 18 jest cytokiną wydzielaną przez komórki układu odpornościowego w odpowiedzi na uszkodzenie [10]. Jej prozapalne działanie nasila procesy chorobowe w nerkach. Wykazano, że zablokowanie bądź zmniejszenie wydzielania IL-18 prowadzi do zmniejszenia obszaru uszkodzenia nerek i ich włóknienia. Tym samym stwarza to możliwości terapeutycznego zastosowania inhibitorów IL-18. Zwiększone stężenie IL-18 w moczu pacjentów przyjmowanych na oddziały intensywnej terapii wiąże się ze złym rokowaniem. Ponadto, IL-18 może być przydatna w ocenie powrotu funkcji nerek oraz stwierdzenia konieczności dializowania u pacjentów po przeszczepie nerek [6].

YKL-40

Glikoproteina YKL-40 jest wydzielana przez liczne komórki, m. in. makrofagi, neutrofile, fibroblasty, komórki mięśni gładkich naczyń. Przewlekłe występujące zapalenie nerek może w konsekwencji stać się jedną z przyczyn zarówno ostrej, jak i przewlekłej niewydolności nerek. YKL-40 jest uważana za

marker stanu zapalnego oraz uszkodzenia strukturalnego nerek, a wzrost jej stężenia w moczu wiąże się z większym ryzykiem zgonu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek [6].

Kalprotektyna

Kalprotektyna jest białkiem ostrej fazy wydzielanym głównie przez neutrofile i monocyty. Wzrost stężenia kalprotektyny we krwi wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju przewlekłej niewydolności nerek. Ponadto stwierdzono, że podwyższony poziom osoczowej kalprotektyny powoduje zwapnienie naczyń krwionośnych, wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych i wyższą śmiertelność u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [11].

Fikolina H

Fikoliny są cząsteczkami biorącymi udział w rozpoznawaniu patogenów, aktywacji szlaku lektynowego układu dopełniacza i regulacji stanu zapalnego. W odniesieniu do chorób nerek najbardziej poznano rolę fikoliny H. Wykazano, że hiperglikemia powodując glikację tkanek prowadzi do autoataku układu dopełniacza inicjowanego przez cząsteczki rozpoznające wzorce, m.in. fikolinę H, a wyższe poziomy fikoliny H są związane z postępem choroby nerek w przebiegu cukrzycy oraz śmiertelności związanej z cukrzycą [19].

Inflamasom NLRP3

Inflamasom NLRP3 jest wielobiałkowym kompleksem wchodzącym w skład wrodzonego układu odpornościowego. W wyniku wpływu na uwalnianie cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-18) odgrywa rolę w zapaleniu, zwłóknieniu i postępie przewlekłej niewydolności nerek. Wykazano, że inflamasom NLRP3 ulega aktywacji w odpowiedzi na uszkodzenie mitochondriów i zwiększoną

produkcję reaktywnych form tlenu u pacjentów z mocznicą poddawanych dializom. Z kolei zahamowanie aktywności inflamasomu NLRP3 może mieć potencjał terapeutyczny w przypadku hiperoksalurii i nefrokalcytozy przyczyniając się do zmniejszenia stopnia zwłóknienia nerek [11].

SIRI

Wskaźnik systemowej odpowiedzi zapalnej układu immunologicznego SIRI jest wyliczany na podstawie stosunku liczby neutrofili, monocytów i limfocytów we krwi obwodowej. Wykazano, że SIRI jest istotnie podwyższony w piątym stadium przewlekłej niewydolności nerek w porównaniu do niższych stadiów, co daje szansę na zastosowanie tego wskaźnika jako markera predykcyjnego rozwoju choroby [20].

NLR

Podwyższony stosunek liczby neutrofili do liczby limfocytów, NLR, wiąże się z wyższym stężeniem białka w moczu i kreatyniny w surowicy, obniżoną filtracją kłębuszkową oraz wysokim stopniem zaawansowania przewlekłej niewydolności nerek. Sugeruje się, iż NLR może służyć do przewidywania postępu choroby, dodatkowy marker prognostyczny oceniający ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z co najmniej umiarkowaną postacią przewlekłej niewydolności nerek i predyktor śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów hemodializowanych [11, 21].

Stosunek CRP do albuminy

Hipoalbuminemia, uważana za wskaźnik wyniszczenia białkowo-kalorycznego (z ang. *protein-energy casting*, PEW) i niedożywienia, dosyć często towarzyszy osobom z przewlekłą niewydolnością nerek. Jej wystąpienie wiąże

się z dysfunkcją nerek, wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i gorszym rokowaniem. Ostatnio opublikowane dane wskazują, że stosunek białka CRP do albuminy (tzw. wskaźnik CAR) może być lepszym wskaźnikiem PEW, gdyż stan ten wynika zarówno z niedoborów żywieniowych, jak i utrzymującego się stanu zapalnego. Wyliczenie CAR z rutynowo oznaczanych parametrów wydaje się być przydatnym narzędziem w codziennej praktyce klinicznej [22].

α 1-mikroglobulina i β 2-mikroglobulina

α 1-mikroglobulina i β 2-mikroglobulina są białkami o niskiej masie cząsteczkowej, będącymi markerami kanalików proksymalnych. Jeżeli dochodzi do uszkodzenia kanalików proksymalnych białka te nie ulegają reabsorpcji zwrotnej przez komórki nabłonka kanalików proksymalnych i przechodzą do moczu. Dane literaturowe wskazują, iż stężenie β 2-mikroglobuliny wzrasta w późniejszych stadiach przewlekłej niewydolności nerek, co wyklucza jego użycie na etapie wczesnej diagnostyki. Aktualnie nie jest do końca poznany etap przewlekłej niewydolności nerek, przy którym zaczyna wzrastać stężenie α 1-mikroglobuliny. Ze względu na podobny mechanizm wydzielania tego białka do β 2-mikroglobuliny przypuszcza się, że zaczyna wzrastać raczej w końcowych stadiach przewlekłej niewydolności nerek [10].

RBP

Główną funkcją białka RBP w organizmie jest transport witaminy A. RBP jest z łatwością filtrowane przez kłębuszki nerkowe i niemal całkowicie reabsorbowane w kanaliku dystalnym. W warunkach fizjologii w moczu obecne są wyłącznie jego śladowe ilości. Podobnie do α 1- i β 2-mikroglobuliny, RBP ma niską masę cząsteczkową, co umożliwia wykorzystanie jego oznaczenia do oceny funkcji resorpcyjnej kanalików nerkowych. W porównaniu do β 2-mikroglobuliny,

RBP ma większą stabilność w moczu o kwaśnym odczynie i większą siłę diagnostyczną w przypadku niewydolności nerek wywołanej cukrzycą [6].

NAG

NAG jest enzymem lizosomalnym, którego obecność w moczu świadczy o uszkodzeniu kanalików proksymalnych. Rola tego markera została dokładnie poznana w przebiegu nefropatii cukrzycowej. Stężenie NAG jest istotnie wyższe u pacjentów z cukrzycą i koreluje ze stopniem zaburzenia funkcji nerek, co daje szansę na bezinwazyjne monitorowanie chorób nerek występujących w tej grupie pacjentów [11]. Należy jednakże podkreślić, że istnieją dowody na ograniczenie przydatności NAG jako markera przewlekłej niewydolności nerek. Wykazano, że jest słabo skorelowany z eGFR, a na jego aktywność oraz stężenie w moczu istotnie wpływają neurotoksyny. Natomiast w przypadku ostrej niewydolności nerek marker ten ma większe znaczenie ze względu na występujące gwałtowne obniżenie funkcji nerek skutkujące dużymi zmianami w stężeniu NAG. W przypadku przewlekłej niewydolności powolny spadek funkcji nerek zazwyczaj nie wywołuje istotnych, wykrywalnych zmian stężenia NAG [10].

KIM-1

Glikoproteina transbłonowa KIM-1 nie wykazuje ekspresji w warunkach fizjologicznych w nerkach. Czynniki prowadzące do powstania uszkodzeń w nerkach powodują zwiększenie ekspresji KIM-1 w obrębie komórek nabłonka kanalików proksymalnych. Glikoproteina KIM-1 w części zewnątrzkomórkowej zawiera domenę immunoglobulinową i mucynową. Domena zewnątrzkomórkowa ulega odszczepieniu, wskutek czego możliwe jest wykrycie jej obecności w moczu oraz osoczu krwi. KIM-1 jest czułym biomarkerem uszkodzenia kanalików proksymalnych w przebiegu ostrej i przewlekłej niewydolności nerek.

Stwierdzono, że KIM-1 odgrywa istotną rolę w progresji stanu zapalnego i włóknienia cewkowo-śródmiąższowej w tkance nerki wskutek zwiększania wydzielania białka chemotaktycznego monocytów typu 1 (z ang. *monocyte chemoattractant protein 1*, MCP-1) [11, 23].

Uromodulina

Uromodulina, zwana także białkiem Tamma-Harsfalla, jest białkiem produkowanym przez komórki ramienia wstępującego pętli Henlego [10]. Stanowi główny składnik wałeczków obserwowanych w osadzie moczu. Przypisuje się jej właściwości nefroprotektoryjne. Uromodulina jest biomarkerem uszkodzenia kanalikowo-śródmiąższowego nerek. Ponieważ pomiędzy stężeniem uromoduliny w surowicy krwi a wartością GFR istnieje silna dodatnia korelacja, niezależna od płci, wieku i BMI, sugeruje się, iż może być również biomarkerem o potencjalnej wartości diagnostycznej oceniającym funkcję nerek [11].

NGAL

NGAL u człowieka ma postać monomerów, które są magazynowane w neutrofilach, gdzie ulegają heterodimeryzacji. Funkcją tego białka jest wiązanie kompleksów żelaza, co ostatecznie zapobiega jego wykorzystaniu przez komórki bakteryjne [7]. NGAL jest markerem komórek dystalnego kanalik krętego, uwalnianym w momencie ich uszkodzenia. Jego stężenie wzrasta wraz ze spadkiem eGFR. Wykazano, że NGAL w moczu wykazuje większą korelację z GFR niż ze stężeniem kreatyniny w surowicy [10]. Wzrost stężenia NGAL pojawia się po około 2 godzinach od uszkodzenia, osiągając maksymalne stężenie po około 6-12 godzinach w zależności od stopnia ciężkości uszkodzenia. Zwiększone stężenie NGAL utrzymuje się do około 5 dni od chwili zadziałania bodźca uszkadzającego nerki [7]. Daje to możliwość zastosowania NGAL jako

wczesnego markera utraty przesączania kłębuszkowego. Niestety, ze względu na dużą zmienność wewnątrzosobniczą trudno jest ustalić dokładny zakres referencyjny dla tego parametru [10].

TIMP2 i IGFBP7

Jedną z funkcji białek TIMP-2 i IGFBP7 jest udział w zatrzymywaniu cyklu komórkowego w fazie G1. Obecność obu białek w moczu zaobserwowano w przypadku wystąpienia stresu oksydacyjnego w obrębie komórek nabłonka kanalik nerkowego. TIMP2 i IGFBP7 wskazują na uszkodzenie zanim pojawi się wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Obydwa białka zostały uznane za biomarkery wczesnego wykrywania ostrego uszkodzenia nerek w różnych stanach patologicznych. Prawdopodobny mechanizm działania białek TIMP2 i IGFBP7 polega na zatrzymaniu cyklu komórkowego w fazie G1 zapobiegając dalszemu uszkodzeniu nerek i umożliwiając naprawę powstałych wskutek stresu oksydacyjnego uszkodzeń DNA. W biopsjach nerek pacjentów z nefropatią ekspresja obu białek jest istotnie podwyższona – białka TIMP2 głównie w kanaliku zbiorczym, a IGFBP7 w kanaliku proksymalnym i dystalnym [24]. Ocena stężenia TIMP2 i IGFBP7 w moczu może być biomarkerem oceniającym ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek, a w powiązaniu z innymi markerami i stanem klinicznym pacjenta do przewidywania dalszego rokowania [6].

Białko DKK3

Białka należące do rodziny Dickkopf (DKK) są antagonistami i modulatorami szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina. W ostatnich latach stwierdzono, iż białko DKK-3 może mieć potencjalne zastosowanie jako biomarker diagnozujący oraz monitorujący postęp powikłań w przewlekłej niewydolności nerek. Cząsteczki DKK-3 są wydzielane w odpowiedzi na niszczenie kanalików

nerkowych. Wysokie stężenie DKK-3 w moczu wiąże się ze spadkiem filtracji kłębuszkowej, częstszym występowaniu białkomoczu i mniejszą szansą przeżycia pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek [11].

PINP i PIIINP

Kolagen typu I i III biorą udział w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej prowadzącej do odkładania się tkanki włóknistej m.in. w nerkach. PINP oraz PIIINP są peptydazami aktywującymi oba przytoczone rodzaje kolagenu i są związane z włóknieniem narządów. Ich pomiar umożliwia śledzenie dynamiki włóknienia tkanek oraz tempa procesu ich gojenia. PINP jest niezależnym predyktorem śmiertelności u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Natomiast pomiar PIIINP w moczu może być stosowany jako marker włóknienia nerek. Ponadto, monitorowanie stosunku PIIINP do kreatyniny może dostarczyć cennych informacji odnośnie dynamiki włóknienia nerek u biorców po przeszczepie nerek [6, 25].

L-FABP

Białka wiążące kwasy tłuszczowe należą do grupy białek cytozolowych o niskiej masie cząsteczkowej. Obecne są w licznych tkankach, przy czym typ L-FABP, pierwotnie odkryty w wątrobie, w obrębie układu moczowego ulega ekspresji głównie w komórkach nabłonka kanalików proksymalnych nerek [6]. Aktualne dane literaturowe wskazują, iż pomiar L-FABP w moczu może być potencjalnym biomarkerem monitorującym zanik funkcji nerek i być wykorzystywany we wczesnej identyfikacji chorób nerek. Badania wykazały, że zmiany w poziomie L-FABP w moczu wynikające z postępującej niewydolności nerek występują zanim zmieni się stężenie albumin. Mocz pacjentów z ostrą niewydolnością nerek, szczególnie ostrą martwicą kanalików nerkowych, zawiera większe

stężenia L-FABP [6]. Ponadto wykazano, że stężenie L-FABP w moczu jest bardziej czułym markerem monitorującym progresję przewlekłej niewydolności nerek niż pomiar stężenia kreatyniny w moczu [10].

TFF3

W warunkach fizjologicznych białko TFF3 ulega silnej ekspresji w kanałkach nerkowych. Stężenie TFF3 w moczu i surowicy pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek jest istotnie wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi. Wzrost stężenia tego białka jest większy u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek niż z innymi chorobami cywilizacyjnymi. Stężenie TFF3 w moczu rośnie wraz ze stadiem choroby, a w połączeniu z obecnością mikroalbuminurii może być predyktorem gorszego rokowania. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejska Agencja Leków (EMA) uznały oznaczanie stężenia TFF3 w moczu za swoisty i czuły marker monitorujący uszkodzenie nerek wyindukowane lekami. TFF3 ma również duży potencjał w monitorowaniu pacjentów po przeszczepie nerek, w szczególności jeżeli jest oznaczane równolegle ze stężeniem kreatyniny i eGFR [26].

ATF3

Egzosomy są nanopęcherzykami uwalnianymi przez większość komórek organizmu. W moczu jedną z głównych cząsteczek obecnych w egzosomach jest czynnik ATF3. Cząsteczka ta odpowiada za reakcję komórek na czynniki stresowe, bierze udział w licznych procesach, m. in. gojenia ran czy też rozwoju nowotworów. Wykazano, że ATF3 pojawia się w moczu wcześniej niż dochodzi do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Takich obserwacji nie odnotowano w przypadku pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Biorąc powyższe pod uwagę ATF3 może być nowym

biomarkerem uszkodzenia kanalików nerkowych [6, 27].

PODSUMOWANIE

Upośledzenie funkcji nerek wiąże się m.in. z zatrzymywaniem w organizmie zbędnych produktów przemiany materii, zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej, wpływając na pracę innych układów i narządów, a w skrajnych przypadkach prowadząc nawet do zgonu. Dane statystyczne wskazują, iż liczba osób borykających się z chorobami nerek stale wzrasta. Z tego względu istotna staje się profilaktyka oraz szybka diagnostyka schorzeń nefrologicznych. W związku z powyższym w pracy omówiono możliwości wykorzystania poszczególnych biomarkerów w diagnostyce chorób nerek.

1. Walentowicz M., Krzemiński D., Kopański Z., Liniarski M., Tabak J., Dyl S., Kieczka-Radzikowska K., Mazurek M.: Selected aspects of the urinary system anatomy and physiology. *Journal of Clinical Healthcare*, 2017, No 3, pp 01-05.
2. Francis A., Harhay M. N., Ong A. C. M., Tummalapalli S. L., Ortiz A., Fogo A. B., Fliser D., Roy-Chaudhury P., Fontana M., Nangaku M., Wanner C., Malik C., Hradsky A., Adu D., Bavanandan S., Cusumano A., Sola L., Ulas I., Jha V., American Society of Nephrology. European Renal Association, International Society of Nephrology: Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol.* 2024, 20(7), 473-485.
3. World Health Organization (2024). SDG target 3.4 non-communicable diseases and mental health. Dostępne na: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/sdg-target-3_4-noncommunicable-diseases-and-mental-health, data dostępu 29.12.2025.
4. World Health Organization: Non-communicable diseases (2022). Dostępne na: https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1, data dostępu 29.12.2025.
5. Gellert R., Mastalerz-Migas A., Krajewska M., Ledwoch J.: Wytoczne konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii, konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej, z 19 lipca 2024 r. *Lekarz POZ*, 2024,10(6).
6. Lu Z., Ni W., Wu Y., Zhai B., Zhao Q., Zheng T., Liu Q., Ding D.: Application of biomarkers in the diagnosis of kidney disease. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12, 1560222.
7. Pęczek, K., Nowicki M.: Differential diagnosis of acute kidney injury. *Renal Disease and Transplantation Forum*, 2017, 10(2),. 91-99.
8. Najwyższa Izba Kontroli (2025). Diagnostyka i zapewnienie opieki nad pacjentami z przewlekłą chorobą nerek. Informacja o wynikach kontroli. Nr ewid. 131/2024/P/24/068/LKR. Dostępne na: <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/diagnostyka-przewleklej-choroby-nerek.html>, data dostępu 29.12.2025.
9. Imig J. D., Merk D., Proschak E.: Multi-Target Drugs for Kidney Diseases. *Kidney360*, 2021, 2(10), 1645-1653.
10. Canki E., Kho E., Hoenderop J. G. J.: Urinary biomarkers in kidney disease. *Clin Chim Acta*, 2024, 555, 117798.
11. Dopierała M., Nitz N., Król O., Wasicka-Przewoźna K., Schwermer K., Pawlaczyk K.: New and Emerging Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*, 2025, 13 (6).
12. Eckfeldt J. H., Karger A. B., Miller W. G., Rynders G. P., Inker L. A.: Performance in Measurement of Serum Cystatin C by Laboratories Participating in the College of American Pathologists 2014 CYS Survey. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, 139 (7), 888-893.
13. Khorashadi M., Beunders R., Pickkers P., Legrand M.: Proenkephalin: A New Biomarker for Glomerular Filtration Rate and Acute Kidney Injury. *Nephron*, 2020, 144 (12), 655-661.
14. Bil-Lula I., Ćwiklińska A., Kamińska D., Kamińska J., Kopczyński Z., Kozłowska D., Krzywonoś-Zawadzka A., Mantur M., Mertas A., Pietruczuk M., Solnica B., Zoubek I.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej dotyczące badania upostaciowanych elementów moczu w medycznym laboratorium diagnostycznym. *Diagn Lab...*, 2019, 55(3), 145-198.
15. Ahmed S. A., Aziz W. M., Shaker S. E., Fayed D. B., Shawky H.: Urinary transferrin and proinflammatory markers predict the earliest diabetic nephropathy onset. *Biomarkers*, 2022, 27 (2), 178-187.

16. Van Raaij S., van Swelm R., Bouman K., Cliteur M., van den Heuvel M. C., Pertijs J., Patel D., Bass P., van Goor H., Unwin R., Srai S. K., Swinkels D.: Tubular iron deposition and iron handling proteins in human healthy kidney and chronic kidney disease. *Sci Rep*, 2018, 8 (1), 9353.
17. Xu X., Huang X., Chen Y., Li J., Shen M., Hou Y., Lin X., Lin Q., Liu X., Bao K., Wang L., Yang H., Liu L., Zou Ch.: The role of urine IgG in the progression of IgA nephropathy with a high proportion of global glomerulosclerosis. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54 (2), 323-330.
18. Giannou P., Gakiopoulou H., Stambolliu E., Petras D., Chalkia A., Kapota A., Palamaris K., Hadziyannis E., Thomas K., Alexakou Z., Bora M., Mintzias T., Vassilopoulos D., Patsouris E., Deutsch M.: Urine Nephryn and Podocalyxin Reflecting Podocyte Damage and Severity of Kidney Disease in Various Glomerular Diseases-A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*, 2024, 13 (12).
19. Østergaard J. A., Jansson Sigfrids F., Forsblom C., Dahlström E. H., Thorn L. M., Harjutsalo V., Flyvbjerg A., Thiel S., Hansen T. K., Groop P. H.: The pattern-recognition molecule H-ficolin in relation to diabetic kidney disease, mortality, and cardiovascular events in type 1 diabetes. *Sci Rep*, 2021, 11 (1), 8919.
20. Elangovan D., Krishnamoorthy S., Thiagarajan S., Silambanan S.: Association of NLR, MLR, PLR, SIRI, and SIRI with the stages of chronic kidney disease - A cross-sectional study. *Int J Med Biochem*, 2024, 7 (3), 186-194.
21. Wei L., Mao S., Liu X., Zhu C.: Association of systemic inflammation response index with all-cause mortality as well as cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11, 1363949.
22. Huang Q., Lu X., Liang Y., Zhu W., Chen J., Yang Y.: Nonlinear relationship between the C-reactive protein to albumin ratio and chronic kidney disease: A cross-sectional analysis using the NHANES database. *bioRxiv*, 2025, 202502.07.637012;
23. Humphreys B. D., Xu F., Sabbiseti V., Grgic I., Movahedi Naini S., Wang N., Chen G., Xiao S., Patel D., Henderson J. M., Ichimura T., Mou S., Soeung S., McMahon A. P., Kuchroo V. K., Bonventre J. V.: Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest*, 2013, 123 (9), 4023-4035.
24. Schanz M., Kimmel M., Alscher M. D., Amann K., Daniel C.: TIMP-2 and IGFBP7 in human kidney biopsies in renal disease. *Clin Kidney J*, 2023, 16 (9), 1434-1446.
25. Ureche C., Dodi G., Șerban A. M., Covic A. S., Voroneanu L., Hogaș S., Sascău R. A., Stătescu C., Covic A.: Predictive Value of Collagen Biomarkers in Advanced Chronic Kidney Disease Patients. *Biomolecules*, 2023, 13 (2).
26. Rogulska K., Wojciechowska-Koszko I., Krasnodębska-Szponder B., Kwiatkowski P., Roszkowska P., Dołęgowska B., Łuczowska K., Machaliński B., Kosik-Bogacka D.: TFF3 as a Diagnostic Biomarker in Kidney Transplant Patients. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (15).
27. Panich T., Chanchaoentana W., Somparn P., Issara-Amphorn J., Hirankarn N., Leelahavanichkul A.: Urinary exosomal activating transcriptional factor 3 as the early diagnostic biomarker for sepsis-induced acute kidney injury. *BMC Nephrol*, 2017, 18 (1), 10.

ZNACZENIE BADANIA MOCZU W CHOROBAH UKŁADU MOCZOWEGO

The importance of urine testing in urinary tract diseases

Agnieszka Polak-Iwaniuk^{1*}

¹Zakład Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Łomżyńska; agn.polak@wp.pl (autor korespondencyjny)

WPROWADZENIE

Układ moczowy złożony jest z nerek, moczowodów, pęcherza moczowego oraz cewki moczowej. Obie nerki położone są pozaotrzewnowo na tylnej ścianie kręgosłupa w obrębie kręgów C12-S2 oraz pokryte torebką łącznotkankową. Nerki zaopatrywane są przez tętnicę i żyłę nerkową. W ciągu doby przez nerki przepływa ok. 1700 l krwi, która jest oczyszczana ze zbędnych substancji [1]. Główne funkcje nerek zostały przedstawione na Rycinie 1.

Funkcje nerek	
Wydalnicza	Eliminowanie z organizmu zbędnych lub szkodliwych produktów przemiany materii, m.in. mocznika (metabolizm białek), kwasu moczowego (metabolizm puryn), siarczanów i fosforanów (inne procesy metaboliczne)
Regulacyjna	Utrzymanie homeostazy poprzez regulację objętości, składu i osoczu płynu pozakomórkowego Nerki precyzyjnie regulują przyjmowanie, wytwarzanie, wydzielanie i zużycie wielu składników organicznych i nieorganicznych wydalając wodę i rozpuszczone w niej substancje

Utrzymanie równowagi kwasowo-zasadowej	Nerki utrzymują równowagę kwasowo-zasadową organizmu poprzez wydalanie nadmiaru kwasów, a jednocześnie oszczędzanie zasad
Metaboliczna	Degradowanie hormonów i związków aktywnych biologicznie (amoniak – metabolizm aminokwasów), glukoneogeneza
Endokrynną	Wytwarzanie hormonów: reniny (regulacja ciśnienia krwi i objętości płynów ustrojowych), erytropoetyny (erytropoeza), witamina D3 (aktywacja), prostaglandyn (rozszerzenie naczyń nerkowych)

Rycina 1. Funkcje nerek [2].

Jednostką strukturalną nerki jest nefron złożony z kłębuszka naczyniowego oraz kanalika nerkowego. Wytwarzanie moczu możliwe jest dzięki występujących w nerkach procesach filtracji, reabsorpcji oraz sekrecji. Filtracja kłębuszkowa zachodzi w obrębie torebki Bowmana otaczającej włosowate naczynia krwionośne. W jej wyniku w ciągu doby powstaje ok. 180 l moczu pierwotnego, który jest osoczem pozbawionym elementów morfotycznych oraz związków wysokocząsteczkowych, m.in. białek. Następnie wskutek reabsorpcji kanalikowej dochodzi do selektywnego, aktywnego transportu przefiltrowanych substancji oraz biernego przechodzenia cząsteczek wody w kierunku od światła kanalika nerkowego do okołokanalikowych naczyń włosowatych. Sekrecja umożliwia natomiast transport substancji w kierunku przeciwnym – czyli od okołokanalikowych naczyń krwionośnych do światła kanalika [2]. Ostatecznie, dobowo człowiek wydalą 0,6-2,5 l moczu w zależności od licznych czynników, m. in. ilości spożytych płynów, aktywności fizycznej i temperatury otoczenia [1].

Gromadzący się w obrębie miedniczki mocz spływa występującymi zaotrzewnowo parzystymi moczowodami długości ok. 28-34 cm do pęcherza moczowego. Głównym czynnikiem powodującym przesuwanie się moczu w kierunku pęcherza moczowego są skurcze perystaltyczne warstwy mięśniowej

moczowodu, powstające wskutek wzrostu ciśnienia moczu gromadzącego się w miedniczce nerkowej. W warunkach fizjologicznych wyzwalane są w sposób automatyczny z częstotliwością 1-5 na minutę, prowadząc do jednokierunkowego przepływu moczu, każdorazowo w kierunku pęcherza moczowego [1, 2].

Pęcherz moczowy odpowiada za gromadzenie, a następnie wydalenie moczu w kierunku cewki moczowej. Zbudowany jest z mięśni gładkich, makroskopowo wyglądem przypomina spłaszczoną piramidę lub czworościan. Po wypełnieniu przybiera kształt gruszkowaty lub kulisty, wystając przy tym ponad spojenie łonowe. Potrzeba wykonania mikcji pojawia się zazwyczaj gdy pęcherz napełni się ok. 0,25-0,3 l moczu, przy czym średnia objętość pęcherza wynosi ok. 0,7 l [1].

Pod względem anatomicznym budowa cewki moczowej różni się u obu płci. W przypadku kobiet jej długość wynosi ok. 3-5 cm, ujście wewnętrzne znajduje się wewnątrz pęcherza moczowego, a ujście zewnętrzne w obrębie przedstonka pochwy. Cewka moczowa u mężczyzn ma długość 17,5-20 cm, przy czym jej ujście zewnętrzne znajduje się na żołędzi prącia [1].

W diagnostyce chorób układu moczowego wykorzystywane są zarówno badania obrazowe, jak i laboratoryjne. Niniejszy rozdział poświęcony jest omówieniu badania ogólnego moczu z uwzględnieniem oceny jego osadu oraz mniej znanemu, specjalistycznemu badaniu cytomorfologicznemu moczu.

ZASTOSOWANIE MOCZU W DIAGNOSTYCE LABORATORYJNEJ

Mocz jest niezwykle cennym materiałem, który może być wykorzystywany w bezinwazyjnej diagnostyce wielu chorób. Najczęściej badanie moczu zlecane jest w celu diagnostyki schorzeń związanych z układem moczowym, które

obejmują m. in. zakażenia, kamicę, nowotwory, wady wrodzone, mogące prowadzić do niewydolności nerek. Niewydolność nerek jest jednym z najbardziej niebezpiecznych, zagrażających życiu i zdrowiu stanów chorobowych [3, 4].

Nieprawidłowe wyniki badania moczu mogą wskazywać również na choroby dotyczące innych układów i narządów. Przykładowo, gdy stężenie glukozy w surowicy pacjenta przekroczy wartość 180 mg/dl, obserwuje się obecność glukozy w moczu, co może świadczyć o cukrzycy. Z kolei obecność bilirubiny i urobilinogenu w moczu może świadczyć o chorobach m. in. dróg żółciowych i wątroby. Zakres badań specjalistycznych moczu jest dobierany indywidualnie w zależności od pacjenta. Badanie może zostać ograniczone do wykrycia obecności danej substancji (ocena jakościowa) lub niekiedy konieczna jest ocena stężenia danej substancji w jednorazowej porcji moczu lub określenie dobowego jej wydalania (ocena ilościowa). Najczęściej wykonywane badania specjalistyczne moczu przedstawiono na Rycinie 2 [5].

RODZAJ BADANIA	PRZYKŁADY
Ocena dobowego wydalania końcowych produktów przemiany materii (tzw. związki azotu)	Dobowe wydalanie mocznika, kwasu moczowego, kreatyniny, amoniaku, jonu amonowego
Ocena dobowego wydalania elektrolitów	Dobowe wydalanie potasu, sodu, magnezu, wapnia, fosforanów

Ocena wielkości filtracji kłębuszkowej	Klirens endogennej kreatyniny
Pomiar stężenia wydala- nia białek w moczu	Pomiar wydalenia albumin, β 2-mikroglobuliny, mioglobiny, glukozaminidazy, łańcuchów lekkich immunoglobulin
Ocena wydalenia hor- monów oraz ich metab- olitów	Pomiar wydalenia kortyzolu, adrenaliny, hormonu wzrostu, gonadotropiny kosmówkowej, kwasu wanilinomigdałowego
Ocena wydalenia leków	Barbiturany, salicylany, sulfonamidy, lit
Wykrywanie środków narkotycznych i dop- ingowych	Morfina, marihuana, ectasy, amfetamina, kokaina, benzodi- azepiny, sterydy anaboliczne
Wykrywanie obecności związków toksycznych	Amanityna, falloidyna, fenol, rtęć, ołów
Wykrywanie wrodzonych zaburzeń metabolicznych	Fenylopirogronian, kwas homogentyzynowy, homocysteina, tyrozyna

Rycina 2. Badania specjalistyczne moczu [5, 6].

POBIERANIE MOCZU DO BADAŃ LABORATORYJNYCH

W zależności od rodzaju badania mocz powinien zostać pobrany według

ściśle określonych procedur. Każdy pacjent przed rozpoczęciem badania powinien zostać poinstruowany odnośnie przygotowania się do badania, warunków pobrania i dostarczenia próbki do laboratorium. Należy podkreślić, iż faza przedanalizyczna jest dosyć istotna, gdyż generuje ponad 70% wszystkich błędów do których dochodzi podczas badań laboratoryjnych [7].

Zasadniczo, wyróżnia się następujące rodzaje próbek moczu: pierwszą poranną próbkę moczu, drugą poranną próbkę moczu, próbkę losową i próbkę okresową [5, 8].

Pierwsza poranna próbka moczu jest powszechnie stosowana w przypadku wykonywania badania ogólnego moczu oraz badania mikrobiologicznego. Jest to mocz pobierany bezpośrednio po spoczynku nocnym trwającym minimum 8 godzin i odbywającym się w pozycji leżącej [8, 9]. Mocz z pierwszej mikcji po nocy jest uważany za najbardziej reprezentatywny materiał do badań laboratoryjnych ze względu na większe skoncentrowanie substancji oraz odpowiednie namnożenie drobnoustrojów, które mogą być trudne do wykrycia w bardziej rozcieńczonych próbkach [10].

Do oceny cytomorfologicznej oraz oceny morfologii wałeczków zaleca się pobranie drugiej porannej próbki moczu – pojedynczej porcji moczu oddanej po czasie około 2 godzin od pierwszej porannej mikcji. W celu zwiększenia wartości diagnostycznej badania Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej zaleca ograniczenie spożycia płynów do 0,2 l wody po godzinie 22 w dniu poprzedzającym pobranie materiału i powstrzymanie się od przyjmowania pokarmów do chwili pobrania próbki [8].

Losowa próbka moczu, zwana także przygodną jest wykorzystywana do wykonywania badań doraźnych, gdy niezbędne jest wdrożenie szybkiej diagnostyki. Pobranie moczu odbywa się bez wcześniejszego przygotowania pacjenta

do badania, o dowolnej porze dnia. W efekcie wynik może być obarczony błędem przedlaboratoryjnym [8].

Próbka okresowa polega na zebraniu moczu do odpowiedniego pojemnika przez określony okres czasu, najczęściej 24 godziny. Podczas wykonywania zbiórki okresowej każda oddawana próbka moczu składowana jest w pojemniku o dużej objętości (ok. 2-3 litrów), przechowywanym w lodówce. Po zakończeniu zbiórki należy dokładnie wymieszać zawartość pojemnika i zmierzyć ostateczną objętość wydalonego moczu, posługując się miarką kalibracyjną obecną na pojemniku. Następnie odlewa się próbkę moczu do standardowego pojemnika na mocz o objętości 50-100 ml i dostarcza się materiał do laboratorium. Pacjent przy dostarczaniu materiału ze zbiórki okresowej zobowiązany jest do podania niezbędnych do przeprowadzenia analizy informacji, m. in. dokładnego czasu rozpoczęcia i zakończenia zbiórki, objętości zebranego moczu, masy ciała i wzrostu [5, 8].

Pobrany mocz powinien być jak najszybciej dostarczony do laboratorium i przebadany, najlepiej w ciągu 2 godzin od chwili pobrania (próbki jednorazowe), w szczególności, jeżeli jest przetrzymywany w temperaturze pokojowej [8], ze względu na niestabilność niektórych składników moczu (m. in. komórek, wałeczków) [10].

Mocz może być pobierany technikami nieinwazyjnymi oraz inwazyjnymi. Główną nieinwazyjną techniką uzyskiwania materiału do badań jest spontaniczne oddawanie moczu, przy czym u dzieci, które nie są w stanie kontrolować mikcji, można wykonać zbiórkę moczu przy użyciu polipropylenowego worka. U dorosłych, mocz uzyskiwany podczas spontanicznej mikcji pobierany jest ze środkowego strumienia do plastikowego pojemnika o pojemności 100 ml. Istotne, by do badań mikrobiologicznych używać pojemnika sterylnego. Zaleca się pobranie minimum 50 ml moczu. Próbka powinna zostać pobrana przy

zachowaniu odpowiedniej higieny – zewnętrzne narządy płciowe wraz z cewką moczową powinny zostać umyte wodą, bez stosowania mydeł i środków do higieny intymnej, a następnie osuszone jednorazowymi, papierowymi ręcznikami. W przypadku dzieci zaleca się skrócenie czasu zbiórki moczu do woreczka do maksymalnie 1 godziny [8, 10].

W pewnych sytuacjach, gdy pacjenci nie mogą współpracować, cierpią na owrzodzenie zewnętrznej cewki moczowej lub nietrzymanie moczu niezbędne jest zastosowanie technik inwazyjnych. Wówczas mocz można pobrać m.in. techniką cewnikowania. W przypadku osób leżących zaleca się pobranie materiału po wprowadzeniu nowego, jednorazowego, sterylnego cewnika. Jeżeli pacjent jest zaopatrzony w cewnik stały próbka powinna zostać pobrana z portu do pobierania moczu bądź fragmentu cewnika znajdującego się w pobliżu worka zbierającego wydalany mocz. Nie zaleca się pobierania moczu bezpośrednio z worka. Natomiast u osób z urostomią mocz pobierany jest z worka przyklejonego do przetoki moczowo-skórnej [8-10].

Nadłonowa biopsja aspiracyjna pęcherza moczowego jest procedurą wykonywaną w celu stwierdzenia zakażenia dolnych dróg moczowych (w szczególności bakteriami beztlenowymi) oraz u dzieci w sytuacji, gdy nie można jednoznacznie stwierdzić, czy zakażenie wynika z obecności patogenów w drogach moczowych czy kontaminacji [8, 10, 11].

BADANIE OGÓLNE MOCZU ORAZ OSADU MOCZU JAKO ZŁOTY STANDARD W WYKRYWANIU CHOROÓB UKŁADU MOCZOWEGO

Najstarsze informacje odnośnie wykorzystania moczu jako materiału do diagnozowania chorób pochodzą z ery paleolitu. Już ok. 40 tys. lat p.n.e.

ówcześni szamani korzystali z makroskopowej oceny moczu. Starożytni Babilończycy i Egipcjanie ponad 6000 lat temu zaobserwowali, że w różnych jednostkach chorobowych mocz zmienia barwę, przejrzystość oraz objętość, skrupulatnie opisując to na glinianych tabliczkach. Zgodnie z teorią Hipokratesa (460-377 r. p.n.e.) mocz stanowił filtrat czterech humorów, tzn. płynów ciała – krwi, śluzu, żółci żółtej i czarnej, których równowaga miała decydować o zdrowiu. Według Hipokratesa bąbelki na powierzchni świeżo pobranego moczu świadczyły o długotrwałej chorobie nerek, osad towarzyszył gorączce, a czarny mocz był utożsamiany ze śmiertelną chorobą. Galen (129-200 n.e.) podważył pochodzenie moczu z humorów – uznał go za filtrat krwi [12].

Pierwsze wzmianki o mikroskopowej analizie moczu pochodzą z 1630 r., gdy Nicolas-Claude Fabri de Peiresc zaobserwował kryształ, co zostało udokumentowane w 1655 r. w dziele Roberta Hooka „Micrographia”. Natomiast pierwsze testy paskowe do analizy moczu, które wstępnie wykrywały obecność wyłącznie glukozy, opracował Jules Maumenée. Aktualnie w praktyce klinicznej stosowane są wieloparametrowe testy paskowe, wykrywające białko, ciała ketonowe, glukozę, bilirubinę, urobilinogen, azotyny, leukocyty, krew, a także pH. Ich odczyt przeprowadzany jest z użyciem automatycznych analizatorów, co znacząco skraca czas badania i umożliwia wykonanie analizy dla wielu pacjentów w jednym czasie [12].

Badanie ogólne moczu jest zalecane pacjentom w celach diagnostycznych oraz przesiewowych. Umożliwia monitorowanie podjętego leczenia oraz ocenę postępu choroby. Podczas badania ogólnego moczu oceniane są parametry fizykochemiczne oraz elementy upostaciowane moczu (Rycina III). Do wykonania badania ogólnego moczu zaleca się pobranie pierwszej porannej próbki moczu [8].

Badanie ogólne moczu		
Parametr	Wynik prawidłowy	Wynik nieprawidłowy
Barwa	Żółta	W przypadku chorób nerek barwa może być pomarańczowa, czerwona lub brunatna ze względu na obecność krwi i hemoglobiny
Przejrzystość	Przejrzysty	Zmętnienie ze względu na obecność substancji rozpraszających światło: • elementów komórkowych (nabłonków, leukocytów i erytrocytów) • bakterii • substancji krystalicznych, np. moczanów • białka • lipidów • domieszki spermy, śluzu
Ciężar właściwy	1,003 - 1,030 g/ml	Normostenuria ($SG = 1,010$): • utrzymywanie stałego ciężaru właściwego niezależnie od stanu nawodnienia wiążące się z utratą zdolności kanalików nerkowych do reabsorpcji i sekrecji Hipostenuria ($SG >1,010$): • choroby nerek, np. przewlekła niewydolność nerek, odmiedniczkowe zapalenie nerek • uszkodzenie cewek nerkowych, np. polekowe • zastój moczu • leki moczopędne • moczówka prosta • przewodnienie

		<i>Hiperstenuria (SG > 1,035):</i> • odwodnienie • glukozuria • białkomocz • biegunka, wymioty • gorączka • hipowolemia
pH	5,0 – 7,5	<i>Odczyn kwaśny (pH < 5,0):</i> • kwasica metaboliczna • mocznica • gruźlica nerek • zakażenie układu moczowego przez <i>Escherichia coli</i> <i>Odczyn zasadowy (pH > 7,5):</i> • kwasica kanalikowa • zasadowica metaboliczna • bakterie ureazododatnie
Glukoza (jakościowo)	Nie wykryto	• choroby nerek przebiegające z uszkodzeniem kanalików nerkowych • zespół Fanconiego • niewyrównana cukrzyca • zaburzenia hormonalne, np zespół Cushinga • przejściowa hiperglikemia po posiłkach obfitujących w węglowodany
Białko (jakościowo)	Nie wykryto	<i>Białkomocz:</i> • fizjologiczny (czynnościowy) • przednerkowy • kanalikowy • kłębuszkowy • zanerkowy <i>Białkomocz:</i> • minimalny - poniżej 0,5 g białka na

		dobę - fizjologiczny • umiarkowany - 0,5-3,5 g białka na dobę - przyczyny nerkowe - < 2,5 g białka na dobę - białkomocz kanałikowy - > 2,5 g białka na dobę - białkomocz kłębuszkowy ➤ ciężki - powyżej 3,5 g białka na dobę - zespół nerczycowy
Ciała ketonowe (jakościowo)	Nie wykryto	Ketonuria towarzyszy najczęściej kwasicy ketonowej, a w przypadku chorób nerek towarzyszy zespołowi Fanconiego
Leukocyty (jakościowo)	Nie wykryto	W przypadku testu pozytywnego - analiza osadu moczu
Krew (jakościowo)	Nie wykryto	W przypadku testu pozytywnego - analiza osadu moczu
Bilirubina (jakościowo)	Nie wykryto	Obecność bilirubiny najczęściej w przebiegu żółtaczki, marskości wątroby i wrodzonych defektów metabolizmu bilirubiny

Urobilinogen (jakościowo)	Prawidłowy	<i>Brak urobilinogenu:</i> • masywne biegunki • okres po antybiotykoterapii • żółtaczka mechaniczna • ciężka marskość wątroby
		<i>Wzrost stężenia urobilinogenu:</i> • wzrost produkcji jelitowej w wyniku zaparć, zapaleń i niedrożności • zwiększona produkcja barwników żółciowych, np. krwawienia do jam ciała, niedokrwistość hemolityczna • zwiększone wydalanie nerkowe w przebiegu chorób wątroby, np. WZW, marskości
Azotyny (jakościowo)	Nie wykryto	Obecność bakterii ureazo-dodatnich redukujących azotany dostarczane wraz z pokarmem do azotynów

Rycina 3. Badanie ogólne moczu [8, 13, 14].

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej obligatoryjną częścią badania ogólnego moczu u każdego pacjenta powinno być badanie upostaciowanych elementów moczu (Rycina 4). W przypadku problemów praktycznych uniemożliwiających wykonanie takiej oceny w każdej próbce, bezwzględnie badanie upostaciowanych elementów moczu powinno być wykonane jeżeli występuje zmętnienie i zmiana barwy oraz ciężaru właściwego moczu, a także w przypadku dodatniego wyniku testu paskowego w obszarze krwi, leukocytów, azotynów oraz białka [8].

Ocena elementów upostaciowanych moczu		
Rodzaj elementu	Wynik prawidłowy	Wynik nieprawidłowy
Erytrocyty	$< 7 \times 10^6/l$	<i>Erytrocyty świeże:</i> • zakażenie dolnych dróg moczowych • kamica moczowa • nowotwory układu moczowego • uraz nerek • choroby pozanerkowe, np. skazy krwotoczne • miesiączka • wysięk fizyczny • palenie tytoniu • leki, np. preparaty przeciwkrzepliwe <i>Erytrocyty wyługowane:</i> • kłębuszkowe zapalenie nerek • odmiedniczkowe zapalenie nerek • śródmiąższowe zapalenie nerek • kamica moczowa
Leukocyty	$<10 \times 10^6/l$	• zakażenia układu moczowego • choroby nerek (gruźlica nerek, odmiedniczkowe i kłębuszkowe zapalenie nerek, niewydoność nerek, odrzucenie przeszczepu) • przyczyny pozanerkowe - choroby prostaty, jelit, gorączkowa, niewydolność krążenia) • wysięk fizyczny
Komórki nabłonka wielokątnego płaskiego	Pojedyncze wpw	Fizjologicznie obecne w drogach wyprowadzających mocz (płeć żeńska - cała długość cewki moczowej, płeć męska - odcinek dalszy cewki moczowej, u obu płci - zewnętrzne narządy płciowe)

		Zwiększona ilość może wynikać z dekontaminacji próbki lub stanu zapalnego dolnych dróg moczowych, cewki moczowej, pochwy i sromu
Komórki nabłonka przejściowego (urotelialnego)	Pojedyncze wpw	Fizjologicznie obecne w pęcherzu moczowym, moczowodach, kielichach i miedniczkach nerkowych, u mężczyzn w odcinku bliższym cewki moczowej Zwiększona ilość może wynikać z obecności infekcji dróg moczowych, chorób urologicznych (m. in. raka pęcherza moczowego, kamicy moczowej, wodonercza), cewnikowania i przejścia inwazyjnych zabiegów
Komórki nabłonka z kanalików nerkowych (z kanalika proksymalnego, dystalnego i zbiorczego)	Nieobecne wpw	Obecne w kanalikach nerkowych – wskaźnik procesu chorobowego
Komórki nabłonka jelitowego	Nieobecne wpw	Mogą świadczyć o zanieczyszczeniu próbki kałem lub schorzeniami jelit
Komórki atypowe	Nieobecne wpw	Wskazanie do wykonania badania cytomorfologicznego
Wąleczki szliste/szklisto-ziarniste	Pojedyncze wpw	Mogą występować fizjologicznie w niewielkiej ilości (intensywny wysiłek fizyczny, gorączka, stres, gorąca kąpiel, diuretyki) Wąleczkomocz z występującym białkomoczem świadczy o chorobach nerek
Wąleczki inne niż	Nieobecne wpw	- Erytrocytarne – najczęściej kłębuszkowe zapalenie nerek - Leukocytarne – najczęściej

szkliste		odmiedniczkowe zapalenie nerek • Z komórek kanalików nerkowych – ostra martwica kanalików, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, ostre odrzucenie przeszczepu nerki • ziarniste – uszkodzenie cewek nerkowych • Woskowe – skrajne uszkodzenie nerek • Tłuszczowe – zespół nerczycowy, • Bilirubinowe – zaburzenie metabolizmu bilirubiny i zwiększenie wydalania bilirubiny z moczem • Hemoglobinowe – hemoglobinuria (np. Hemoliza wewnątrznaczyniowa), krawienie w obrębie miąższu nerki • Mioglobinowe – mioglobinuria, rozległe uszkodzenie mięśni, śpiączka • Mieszane
Pasma śluzu	Pojedyncze wpw	Pochodzą z dróg moczowych lub dekontaminacji z dróg rodnych Obecność pasm śluzu zazwyczaj nie ma znaczenia klinicznego
Kryształ	Nieliczne wpw (moczany i fosforany bezpostaciowe, kwas moczowy, szczawiany i fosforany wapnia, moczany amonu, dwufosforan magnezu, fosforany amonowo-magnezowe i amonowo-	• Zwiększone wydalanie - Moczany bezpostaciowe – mocz zagęszczony (gorączka, dna moczanowa), - Fosforany bezpostaciowe - wegetarianizm - Kwas moczowy – mocz zagęszczony, o kwaśnym odczynie, gorączka, dna moczanowa, białaczki, cytostatyki, dieta bogata w puryny - Szczawian wapnia – duże dawki witaminy c (głównie dożylnie), zatrucie glikolem etylenowym, nefrokalcytoza, kamica nerkowa - Fosforan wapnia – mocz o odczynie zasadowym, objętym i lekko kwaśnym - Moczan dwuamonowy – uszkodzenie kanalików nerkowych

	wapniowe)	- Trójfosforan amonowo-magnezowy – infekcje dróg moczowych bakteriami urezao-dodatnimi, kamica struwitowa
	Nieobecne wpw (tyrozyna, leucyna, cystyna, 2,8-dihydroksyadenina, ksantyna, cholesterol, kryształy polekowe)	• Tyrozyna i leucyna – ciężkie choroby wątroby (marskość, śpiączka), wrodzone zaburzenia metabolizmu tyrozyny i leucyny • Cystyna – wrodzona cystynoza i cystinuria • 2,8 – dihydroksyadenina – niedobór fosforybozylotransferazy adeninowej • Ksantyna – niedobór oksydazy ksantynowej • Cholesterol – obecność związana z masywnym białkomoczem w przebiegu zespołu nerczycowego, chylurii, filariozy
Krople tłuszczu, owalne ciała tłuszczowe	Nieobecne wpw	• Składniki lipidowe pojawiają się w moczu wskutek wzrostu przepuszczalności błony podstawnej kłębuszka nerkowego • Owalne ciała tłuszczowe – komórki posiadające liczne krople lipidowe w cytoplazmie, występują w dużej ilości najczęściej w zespole nerczycowym, rzadziej w miażdżycy tętnic, nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy
Bakterie	Nieobecne wpw	• Kontaminacja próbki moczu bakteriami z cewki moczowej (brak środkowego strumienia) • Bakteryjne zakażenie układu moczowego – wskazane wykonanie posiewu mikrobiologicznego • Najczęściej pałeczki gram ujemne i ziarniaki
Inne mikroorganizmy	Nieobecne wpw	<i>Grzyby, najczęściej u pacjentów z niedoborami odporności:</i> • cukrzyca • HIV • choroba nowotworowa • po antybiotykoterapii, chemioterapii, immunosupresji • doustna antykoncepcja

		<i>Pierwotniaki (najczęściej Trichomonas vaginalis)</i> Zakażenie drogą kontaktu płciowego, Jacuzzi, basen, wspólne korzystanie z ręcznika Jaja i larwy owsika Przywry
Plemniki	Nieobecne wpw	Brak wstrzemięźliwości płciowej przed badaniem, polucja, przerost gruczołu krokowego

Rycina 4. Ocena elementów upostaciowanych w moczu wirowanym [8, 13].

BADANIE CYTOLOGICZNE MOCZU JAKO NARZĘDZIE DO WYKRYWANIA CHORÓB NOWOTWOROWYCH UKŁADU MOCZOWEGO

Cytologia złuszczeniowa osadu moczu jest stosunkowo niedrogą, nieinwazyjną metodą wczesnego wykrywania zmian nowotworowych w komórkach nabłonka dróg moczowych. Metoda ta umożliwia wykrywanie patologii w fazie przedklinicznej, gdy zmiany nie są jeszcze możliwe do uchwycenia w badaniach obrazowych. Przez wiele lat istniał problem związany z dużą zmiennością międzyobserwacyjną. Wprowadzenie w 2016 roku systemu paryskiego spowodowało wystandaryzowanie badania, co zwiększyło istotnie wartość diagnostyczną cytologii moczu i ujednoliciło raportowanie wyników. Głównym celem cytologii moczu jest wykrywanie raka urotelialnego wysokiego stopnia (z ang. *high-grade urothelial carcinoma*, HGUC) [15]. Zgodnie z systemem paryskim (z ang. *the Paris System*, TPS) ocena preparatu odbywa się według ściśle określonych kryteriów morfologicznych. Zgodnie z najnowszą, wprowadzoną w 2022 roku drugą wersją systemu, TPS 2.0, wyróżniono sześć kategorii

diagnostycznych (Rycina 5). Najważniejszą zmianą w stosunku do wersji pierwotnej było włączenie kategorii raka urotelialnego o niskim stopniu zróżnicowania do kategorii II [16].

Kategoria	Nazwa kategorii
I	Rozmaz niediagnostyczny
II	Rozmaz negatywny pod względem zmian dla raka urotelialnego wysokiego stopnia włączając w to raka urotelialnego o niskim stopniu zróżnicowania (z ang. <i>negative for high-grade urotelial carcinoma included low-grade urothelial neoplasm</i> , NHGUC, incl. LGUN)
III	Atypowe komórki urotelialne (z ang. <i>atypical urothelial cells</i> , AUC)
IV	Podjęzienie raka urotelialnego o wysokim stopniu zróżnicowania (z ang. <i>suspicious for high-grade urothelial carcinoma</i> , SHGUC)
V	Rak urotelialny o wysokim stopniu zróżnicowania (z ang. <i>high-grade urothelial carcinoma</i> , HGUC)
VI	Inne nowotowory złośliwe pierwotne i przerzutowe (z ang. <i>other malignancies, primary and metastatic</i>)

Rycina 5. Kategorie wyników cytologii moczu według systemu paryskiego (TPS 2.0) [17].

Preparaty nie spełniające kryteriów adekwatności, najczęściej z powodu zbyt małej liczby komórek do oceny (poniżej 10 komórek widzianych w 10 polach widzenia) przypisywane są do kategorii I. Kategoria II dotyczy preparatów, które spełniają kryteria przydatności do oceny i jednocześnie nie występują w

nich komórki, których morfologia budzi podejrzenie HGUC. W takim preparacie obecne są m. in. łagodne komórki nabłonka przejściowego - powierzchniowe (parasolowe), pośrednie (parabazalne) oraz głębokie (podstawne) komórki urotelialne. Powierzchniowe komórki urotelialne charakteryzują się pojedynczymi lub mnogimi, centralnie położonymi, okrągłymi lub owalnymi jądrami o gładkich błonach jądrowych, obfitą cytoplazmą, nielicznymi wakuolami wewnątrzcytoplazmatycznymi i niskim stosunkiem jądrowo-cytoplazmatycznym ($N/C < 0,5$). Komórki urotelialne pośrednie są mniejsze od komórek powierzchniowych, mają okrągło-owalne jądra, gładkie błony jądrowe, dość bladą chromatynę, mniejszą ilość cytoplazmy i stosunkiem $N/C < 0,5$. Podstawne komórki urotelialne są małe, mają okrągłe jądra, równomiernie rozłożoną, drobnoziarnistą chromatynę i wysoki stosunek N/C . Prawidłowe komórki nabłonka urotelialnego mogą występować pojedynczo lub w grupach oraz tworzyć warstwy. Pobranie moczu przy użyciu cewnika dopęcherzowego może spowodować, że oprócz powierzchniowych komórek nabłonkowych występujących pojedynczo w obrazie mikroskopowym mogą pojawić się skupienia komórek przypominające struktury brodawkowate [16]. Stwarza to możliwość błędnej oceny preparatu i przypisanie zmiany o typie LGUN. Postawienie podejrzenia LGUN wymaga stwierdzenia obecności rdzeni łącznotkankowych. Problemy mogą sprawiać również próbki moczu zagęszczonego lub skontaminowanego komórkami pochodzącymi z pochwy oraz kanału lub szyjki macicy. Błędy w ocenie preparatów mogą również wynikać ze zmian zwyrodnieniowych w komórkach będących wynikiem terapii dopęcherzowej z zastosowaniem osłabionych prątków gruźlicy (tzw. terapia BCG), kamicy nerkowej lub infekcji dróg moczowych. Cytologia osadu moczu obok cystoskopii jest metodą często wykorzystywaną w celu oceny wznowy raka pęcherza moczowego i górnych dróg moczowych [18]. W prawidłowej próbce moczu mogą znajdować się komórki nabłonka paraepidermalnego pochodzące m. in. z cewki moczowej. Kategoria III obejmuje próbki zawierające

umiarkowane zmiany cytologiczne. Kryterium głównym włączenia do kategorii AUC jest wzrost stosunku N/C $> 0,5$, ale nie więcej niż $0,7$. Kryteriami drugorzędnymi są hiperchromazja jądrowa, nieregularność błon jądrowych i nieregularność chromatyny. Podejrzenie raka urotelialnego wysokiego stopnia (SGHUC, kategoria IV) wysuwane jest gdy komórki urotelialne są nieprawidłowe, ale ich ilość nie pozwala na zakwalifikowanie do grupy V. Kryterium głównym kategorii IV jest wzrost stosunku N/C $> 0,7$. Natomiast wymagane jest spełnienie dwóch spośród trzech kryteriów dodatkowych: hiperchromazji (umiarkowanej do ciężkiej), nieregularności (grudkowatości) chromatyny i nieregularności błony jądrowej. Do postawienia diagnozy HGUC wymagane jest wykrycie nieprawidłowości w co najmniej 5-10 komórkach urotelialnych pochodzących z dolnego odcinka dróg moczowych lub w co najmniej 10 komórkach pochodzących z górnego odcinka dróg moczowych. Kryteria główne kategorii V obejmują zwiększenie stosunku N/C $< 0,7$, hiperchromazję (umiarkowaną do ciężkiej), nieregularność błon jądrowych, grubą, ziarnistą chromatynę. Dodatkowo można zaobserwować pleomorfizm komórkowy, zmienność wielkości i kształtu komórek, gęstą lub zwakuolizowaną cytoplazmę, wyraźne jąderka, mitozy, zmiany martwicze i zapalne. Stwierdzenie nieprawidłowości w cytologii moczu wskazuje na potrzebę poszukiwania zmiany, pobrania wycinka tkankowego i wykonania badania histopatologicznego wraz z kompleksową oceną immunohistochemiczną [16].

WADY I ZALETY MOCZU JAKO MATERIAŁU DO BADAŃ LABORATORYJNYCH

Główną zaletą moczu jako materiału diagnostycznego jest możliwość łatwego i bezinwazyjnego pozyskania próbki (mikcja spontaniczna), brak

problemu z powtórным pobraniem materiału, wysoka dostępność i stosunkowo niska cena wykonania podstawowych badań (m. in. badania ogólnego i oceny osadu moczu). Tym nie mniej mocz może sprawiać liczne problemy diagnostyczne, jeżeli nie są zachowane odpowiednie procedury zarówno na etapie przed-, jak i analitycznym. Wartość diagnostyczna badania moczu zależy w sposób istotny od właściwego przygotowania pacjenta do badania, odpowiedniej techniki pobrania materiału oraz oceny wyniku w korelacji ze stanem klinicznym pacjenta [19]. Poziom nawodnienia, temperatura otoczenia, stosowanie diuretyków istotnie wpływa na proces diurezy, a tym samym ostateczne stężenie substancji obecnych w moczu. Stosowanie nieodpowiedniej diety przed badaniem może spowodować błędy w zabarwieniu, przejrzystości, odczynie moczu i pojawieniu się kryształów (np. szczawianów wapnia). Nasilona aktywność fizyczna, przegrzewanie okolicy nerek może spowodować wystąpienie białkomoczu i wałeczków szklistych. Brak zachowania środkowego strumienia może prowadzić do zanieczyszczenia moczu bakteriami, a pobranie moczu podczas antybiotykoterapii lub pobranie moczu, który nie przebywał w pęcherzu odpowiednio długo może skutkować niewykryciem patogenów. Ciąża, chociaż jest stanem fizjologicznym, może powodować liczne zmiany w wynikach z badań moczu, m.in. leukocyturię i glukozurię [8, 20]. Stosowanie suplementów diety może powodować wystąpienie reakcji biochemicznej z odczynnikami zawartymi w polach testowych i tym samym skutkować błędnym odczytem pasków testowych przez analizatory [21].

PODSUMOWANIE

Prawidłowe funkcjonowanie układu moczowego ma kluczowe znaczenie dla homeostazy całego organizmu. W przebiegu licznych stanów chorobowych

może dojść do niewydolności nerek, która bez odpowiedniej interwencji klinicznej może ostatecznie skutkować zgonem. Z tego względu istotnym jest monitorowanie funkcji układu moczowego przy użyciu odpowiednich badań. W pracy przedstawiono metody wykorzystywane w diagnostyce laboratoryjnej chorób układu moczowego – badanie ogólne moczu wraz z oceną komponentów znajdujących się w jego osadzie oraz omówiono diagnostykę cytomorfologiczną moczu.

1. Walentowicz M., Krzemiński D., Kopański Z., Liniarski M., Tabak J., Dyl S., Kieczka-Radzikowska K., Mazurek M.: Selected aspects of the urinary system anatomy and physiology. *Journal of Clinical Healthcare*, 2017, No 3, pp 01-05.
2. Szczepańska-Sadowska E., Cudnoch-Jędrzejewska A.: Fizjologia nerek z elementami patofizjologii. [w:] Konturek - Fizjologia człowieka, wyd.3, Brzozowski Tomasz (red.). Edra Urban & Partner, Warszawa, 2019, 417-461.
3. Gellert R., Mastalerz-Migas A., Krajewska M., Ledwoch J.: Wytoczne konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii, konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej, z 19 lipca 2024 r. *Lekarz POZ*, 2024,10(6).
4. Lu Z., Ni W., Wu Y., Zhai B., Zhao Q., Zheng T., Liu Q., Ding D.: Application of biomarkers in the diagnosis of kidney disease. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12, 1560222.
5. Bielarczyk H., Ronowska A., Gul-Hinc S.: Mocz jako materiał diagnostyczny. Badania przyłóżkowe (Point of care testing). [w:] Diagnostyka laboratoryjna. Tom 2. Szutowicz A., Raszei-Specht A. (red). Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, 2011, 9-27.
6. Palamar J. J., Le A., Guarino H., Mateu-Gelabert P.: A comparison of the utility of urine- and hair testing in detecting self-reported drug use among young adult opioid users. *Drug Alcohol Depend.*, 2019, 200:161-167.
7. Pietruczuk M.J., Kraszula Ł.M., Jasińska A., Kuna P.B., i Eusebio M.-O.W., Wskaźniki jakości procesu przedanalizy w medycznych laboratoriach diagnostycznych, jako skuteczne narzędzie oceny ich funkcjonowania, w odniesieniu do wymagań standardów jakości, normy ISO 15189:2013 oraz rekomendacji WG-LEPS, styczeń 2017. *Diagnostyka Laboratoryjna*, 2019, 55(2), 113-120.
8. Bil-Lula I., Ćwiklińska A., Kamińska D., Kamińska J., Kopczyński Z., Kozłowska D., Krzywonos-Zawadzka A., Mantur M., Mertas A., Pietruczuk M., Solnica B., Zoubek I.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej dotyczące badania upostaciowanych elementów moczu w medycznym laboratorium diagnostycznym. *Diagn Lab.*, 2019, 55(3), 145-198.
9. Hitzeman N, Greer D MD, MPH, Carpio E. Office-Based Urinalysis: A Comprehensive Review. *Am Fam Physician*. 2022 Jul;106(1):27-35B.
10. Queremel Milani D.A., Jialal I. Urinalysis. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557685/#article-30843.s14>, data dostępu 30.12.2025.
11. Diviney, J. and M.S. Jaswon, Urine collection methods and dipstick testing in non-toilet-trained children. *Pediatr Nephrol*, 2021. 36(7): p. 1697-1708.
12. Lulek M., Skwarek A., Paskudzka M., Ciepiela O.: Historia badania ogólnego moczu. *Diagn Lab.*, 2022, 58(4),163-169.
13. Brunzel N. A.: Diagnostyka laboratoryjna moczu i innych płynów ustrojowych. Red. wyd. pol. Kemonia H., Mantur M., Edra Urban & Partner, Warszawa, 2016.
14. Kavuru V., Vu T., Karageorge L., Choudhury D., Senger R., Robertson J.: Dipstick analysis of urine chemistry: benefits and limitations of dry chemistry-based assays. *Postgrad Med*, 2020. 132(3): p. 225-233.
15. Wojcik, E. M.: The Paris system for reporting urinary cytology: what worked and what still needs to be improved. *Histopathology*, 2026, 88 (1), 131-136.

16. Chen F., Lin X.: The Paris System for Reporting Urinary Cytology: An Updated Review. *J Clin Transl Pathol.*, 2023, 3(2), 59-74.
17. Wojcik E. M., Kurtycz D. F., Rosenthal D. L.: The Paris System for Reporting Urinary Cytology, 2nd ed., Springer Nature, Switzerland, 2022.
18. Spętana J.: Badanie cytologiczne osadu moczu z zastosowaniem The Paris System for Reporting Urinary Cytology [w:] Nauka, Badania i Doniesienia Naukowe 2020. Nauki przyrodnicze i medyczne. Część II. Wysoczański T. (red.), Idea Knowledge Future, Świebodzice, 2020, 331-340.
19. Miszewska-Szyszkowska D., Durlik M.: Najczęstsze błędy w interpretacji wyników badania ogólnego moczu. *Medycyna po dyplomie*, 2012, 11, 1-3.
20. Llor C., Moragas A., Aguilar-Sánchez M., García-Sangenís A., Monfà R., Morros R.: Best methods for urine sample collection for diagnostic accuracy in women with urinary tract infection symptoms: a systematic review. *Fam Pract*, 2023, 40(1): 176-182.
21. Skrajnowska, D., Bobrowska-Korczak B.: The Effects of Diet, Dietary Supplements, Drugs and Exercise on Physical, Diagnostic Values of Urine Characteristics. *Nutrients*, 2024, 16(18): 3141.

SZPICZAK MNOGI – CHARAKTERYSTYKA I MARKERY BIOCHEMICZNE

Multiple Myeloma – Characteristics and Biochemical Markers

Martyna Olczak^{1*}, Mateusz Maciejczyk²

¹*Studenckie Koło Naukowe Biochemii, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Radomski; olczakmartyna@wp.pl (*autor korespondencyjny),*

²*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku*

WPROWADZENIE

Szpiczak mnogi należy do najczęstszych nowotworów układu krwiotwórczego człowieka. Spowodowany jest nadmierną proliferacją plazmocytów, czyli komórek produkujących przeciwciała w szpiku kostnym, co prowadzi do powstania guzów, z tego powodu inną nazwą szpiczaka mnogiego jest szpiczak plazmocytowy. U większości chorych pojawiają się zmiany lityczne obejmujące tkankę kostną, często pojawia się również ostre uszkodzenie nerek, oba te powikłania mają znaczący wpływ na przeżywalność pacjentów. Szpiczakowi często towarzyszą także: hiperkalcemia, niedokrwistość i osłabiony układ odpornościowy, który skutkuje większą podatnością na infekcje [1]. Szpiczaka najczęściej stwierdza się u osób w zaawansowanym wieku - mediana zachorowań wynosi 70 lat. [2] Innymi czynnikami zwiększającymi szansę na zachorowanie są płeć męska i rasa czarna. [2] Pomimo znacznego postępu w leczeniu szpiczaka nadal pozostaje on nieuleczalny, chociaż obecnie uznaje się go za chorobę przewlekłą - pięcioletnie przeżycie wynosi prawie 50%. Objawowego szpiczaka prawie zawsze poprzedza monoklonalna gammapatia o nieokreślonym

znaczeniu, na podłożu której może rozwinąć się szpiczak tłący (bezobjawowy), który później przekształca się w chorobę objawową. Szpiczak mnogi może prowadzić do rozwoju białaczki komórek plazmatycznych, choć nie dzieje się to często [2]. Rokowania pacjentów ze szpiczakiem mnogim są coraz lepsze, poprzez dalsze udoskonalanie terapii, kolejne badania i wprowadzanie na rynek coraz nowocześniejszych technologii [3].

ETAPY ROZWOJU SZPICZAKA MNOGIEGO

Rozwój szpiczaka mnogiego składa się z kilku etapów. Prawie wszystkie przypadki poprzedza monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu, następnie rozwija się tłący, czyli bezobjawowy szpiczak, który może doprowadzić do rozwoju objawowego szpiczaka mnogiego [3].

Monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu

Gammapatią określamy stan, w którym nie pojawiają się jeszcze objawy, ale stężenie białka M wynosi < 3 g/dL, a komórek plazmatycznych szpiku kostnego $< 10\%$. Przyczyny tego stanu nie są znane. Stwierdza się go u ponad 3% populacji w wieku > 50 r.ż.. Ryzyko progresji do szpiczaka wynosi 1% rocznie, nie u wszystkich osób z gammapatią rozwinię się pełnoobjawowa choroba, czynniki wywołujące progresję nie zostały jeszcze odkryte [4].

Szpiczak tłący

Szpiczak tłący, czyli inaczej szpiczak bezobjawowy - jest to stan, w którym stężenie białka M w surowicy wynosi ≥ 3 g/dL lub w moczu ≥ 500 mg/24h i/lub stężenie komórek plazmatycznych szpiku kostnego wynosi 10-60% [5]. Nie stwierdza się uszkodzenia narządów wewnętrznych wywołanego szpiczakiem [4]. Ten etap różni się od gammapatii znacznie wyższym ryzykiem progresji do szpiczaka objawowego - tutaj wynosi ono aż 10% rocznie przez pierwsze pięć lat po diagnozie [5]. Po 10 latach tylko 1/3 pacjentów jest nadal bezobjawowa [6]. Przeciętny wiek pacjentów w chwili rozpoznania choroby bezobjawowej mieści się w przedziale od około 50 do 70 lat [5].

Progresja szpiczaka bezobjawowego do szpiczaka objawowego

Pacjenci, u których stężenie białka M w surowicy wynosi ≥ 4 g/dL charakteryzują się około czterokrotnie szybszą progresją do objawowego szpiczaka, niż ci, u których stężenie tego białka jest niższe niż 4 g/dL [5]. Ważna jest również dynamika zmian stężenia białka M - u pacjentów, u których szybko wzrasta prawdopodobieństwo progresji jest znacznie wyższe, w porównaniu do pacjentów, u których stężenie się utrzymuje. U osób, u których wykryto wzrost stężenia białka M w surowicy o $\geq 10\%$ w dwóch kolejnych pomiarach występuje bardzo duże ryzyko rozwoju pełnoobjawowej choroby w ciągu dwóch kolejnych lat po potwierdzeniu szpiczaka [5].

Rodzaj białka M jest również bardzo istotny w przypadku progresji choroby: wykazano, że u pacjentów z białkiem M IgG przejście do kolejnego stadium choroby następuje średnio około trzykrotnie szybciej, niż u tych z białkiem M IgA [5].

Obrazowanie rezonansem magnetycznym odgrywa istotną rolę prognostyczną u pacjentów z bezobjawowym szpiczakiem mnogim. Badania wykazały, że wykryte w badaniu nieprawidłowości w szpiku kostnym wiążą się ze znacznie skróconym czasem do progresji choroby. Pacjenci, u których znaleziono więcej niż jedną zmianę ogniskową są obecnie klasyfikowani jako posiadający aktywnego, a nie tlącego szpiczaka mnogiego i wymagają leczenia [5].

Obecność ogniskowych zmian, którym towarzyszy zwiększona aktywność osteoklastów, jest podstawą do rozpoznania aktywnego szpiczaka mnogiego. Wciąż brakuje jednak wystarczających danych dotyczących znaczenia prognostycznego zwiększonego wychwytu znacznika w PET-CT w przypadkach, w których nie występują jednoznaczne zmiany kostne. Obecność zwiększonego wychwytu bez jednoczesnego zniszczenia osteolitycznego nie jest wystarczająca do zdiagnozowania u pacjenta w pełni rozwiniętej choroby [5].

Innym czynnikiem, który może wpływać na tempo progresji do szpiczaka objawowego są nieprawidłowości genetyczne guza. Obecność takich aberracji jak $t(4;14)$ lub $del(17p)$ wiąże się z wyższym ryzykiem szybkiego postępu bezobjawowego szpiczaka mnogiego u chorych. Pacjenci ci charakteryzowali się istotnie krótszym czasem do progresji choroby w porównaniu do pacjentów z innymi nieprawidłowościami genetycznymi – mediana czasu progresji wynosiła 24 miesiące [5].

Istnieje kilka skali służących do oceny ryzyka rozwinięcia objawowego szpiczaka: jedną z nich jest model Mayo 2018, w którym pod uwagę bierze się $BMPC > 20\%$, białko M w surowicy $>20\text{g/L}$ i $iFLC/uFLC$, (stosunek wolnego łańcucha lekkiego) >20 cali. U osób z największym ryzykiem szpiczak objawowy rozwijał się średnio po 29 miesiącach [6].

W pełni rozwinięty szpiczak cechuje się hiperkalcemią, która jest najczęstszym powikłaniem metabolicznym tej choroby – stwierdza się ją u około 1/3 chorych [7], a także zmianami kostnymi, niewydolnością nerek i niedokrwistością. Poza tym mogą pojawiać się m.in. nawracające infekcje bakteryjne lub amyloidozą. Niektórzy pacjenci mogą nie doświadczać objawów, ale ich narządy nie będą normalnie funkcjonowały [4].

DIAGNOSTYKA I OKREŚLENIE STOPNIA ZAAWANSOWANIA SZPICZAKA MNOGIEGO

Markerem najszerzej wykorzystywanym do szybkiej diagnostyki w przypadku podejrzenia szpiczaka mnogiego u pacjenta jest białko M. Stężenie tego białka jest oceniane również w przypadku monitorowania rozwoju choroby i potwierdzenia ewentualnej progresji. Białko M zbudowane jest z jednego rodzaju łańcucha lekkiego i jednego rodzaju łańcucha ciężkiego. Wydzielanie tego białka jest cechą, która definiuje zaburzenia komórek plazmocytowych [8]. Jego obecność stwierdza się w surowicy krwi i/lub moczu chorych ze szpiczakiem mnogim. Jednakże, należy wziąć pod uwagę, że nie jest to idealny marker, gdyż często w trakcie choroby ogranicza się lub nawet zanika zdolność organizmu do jego wydzielania [8]. Niezbędne jest zatem korzystanie również z innych wskaźników do określenia zaawansowania choroby.

Białkomocz należy oceniać u wszystkich pacjentów przy rozpoznaniu i w trakcie leczenia szpiczaka. Powinien być on mierzony w materiale pobranym podczas 24-godzinnej zbiórki moczu i analizowany za pomocą elektroforezy, densytometrii i immunofiksacji. Kluczowe jest wielokrotne zagęszczenie moczu

przed badaniem, aby możliwe było wykrycie nawet niewielkich stężeń białek [8]. Podczas interpretacji wyników badań należy mieć na uwadze, że nieprawidłowa funkcja nerek, która często współwystępuje ze szpiczakiem mnogim oraz niepełna dobową zbiórka moczu mogą mieć wpływ na ich wiarygodność [8].

Do diagnostyki i monitorowania pacjentów wykorzystywane jest także badanie sFLC - pozwala ono określić ilość wolnych łańcuchów lekkich (kappa i lambda) w surowicy [8].

Aby możliwe było rozpoznanie u pacjenta szpiczaka niezbędna jest też biopsja szpiku, która pozwala na określenie stężenia plazmacytów. U osób chorych ich stężenie jest podwyższone, a same komórki często charakteryzują się różnymi nieprawidłowościami [8]. Wykonuje się także badania cytogenetyczne, ponieważ nieprawidłowości genetyczne są ważnym czynnikiem prognostycznym w szpiczaku, delecję 17p13 uważa się za najbardziej szkodliwy z nich [8].

Jednym z markerów wykorzystywanych w diagnostyce szpiczaka i monoklonej gammapatii o nieokreślonym znaczeniu jest miRNA. Wykazano, że poziom miR-720 w surowicy jest znacznie wyższy u pacjentów ze szpiczakiem i MGUS, podczas gdy poziom miR-1308 jest znacznie niższy w porównaniu z grupą kontrolną [9]. MiR-1308 pomaga dodatkowo w rozróżnieniu pacjentów z MM od pacjentów z MGUS [9]. Fizjologicznie miR-720 bierze udział w kontrolowaniu procesu apoptozy, jego podwyższone stężenie powiązane jest m.in. z obecnością przerzutów w chorobach nowotworowych [9]. Czulość dla miR-1308 jako markera wynosi 82,1%, a swoistość 92,3%, natomiast dla miR-720: 87%, a swoistość 92,3% [9].

Klasyfikacja

Do określenia stopnia zaawansowania szpiczaka mnogiego wykorzystywane są różnego rodzaju klasyfikacje, takie jak:

- Klasyfikacja Durie-Salmona - opracowana w latach 70., bierze pod uwagę poziom hemoglobiny, wapnia i albuminy we krwi oraz zakres zmian kostnych. Wyróżnia ona stadia I-III oraz A lub B w zależności od czynności nerek [1].
- *International Staging System (ISS)* - określa stadium w oparciu o: stężenie mikroglobuliny beta-2 i albuminy w surowicy. Ta klasyfikacja również wyróżnia 3 stadia, pozwala na określenie masy guza oraz ocenę czynności nerek [10].
- *Revised International Staging System* – zapewnia dokładniejsze rokowanie niż ISS, oprócz wyżej wymienionych bierze pod uwagę również aktywność dehydrogenazy mleczanowej i nieprawidłowości cytogenetyczne [1].

POWIKŁANIA SZPICZAKA MNOGIEGO

Choroba kości szpiczaka mnogiego (multiple myeloma bone disease, MMBD)

Szpiczak mnogi to nowotwór krwi i układu chłonnego, który najczęściej ze wszystkich zajmuje układ kostny człowieka. U prawie wszystkich chorych pojawiają się zmiany kostne, a u ponad połowy występują patologiczne złamania [2]. Stopień osteolizy to więc bardzo istotny parametr w ocenie rokowania pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Zmiany kostne w tej chorobie obejmują osteoporozę ze złamaniami kompresyjnymi lub zmiany lityczne. Spowodowane są one deregulacją resorpcji i kościotworzenia [2].

Zwiększona aktywność osteoklastów wywołana przez komórki nowotworowe szpiczaka mnogiego prowadzi do nasilonej resorpcji kości i uwalniania

zgromadzonych w macierzy kostnej czynników wzrostu. Uwolnione czynniki pobudzają dalszy rozwój komórek MM oraz nasilają produkcję przez nie - lub przez inne komórki w mikrośrodowisku kostnym - substancji sprzyjających niszczeniu kości i hamowaniu aktywności osteoblastów (np. MIP-1 α , TNF- α , IL-3). Z powodu tego procesu leczenie może nie przynosić rezultatów, a choroba postępuje. Sytuację tę pogarsza fakt, iż osteoklasty grupują się w bliskiej odległości od komórek szpiczaka. Aktywność osteoblastów jest tłumiona, co sprawia, że nawet w okresie remisji większość zmian w kościach nie goi się [2].

Hiperkalcemia

Hiperkalcemia najczęściej występuje u pacjentów ze szpiczakiem o dużej masie guza, niezależnie od stężenia PTHrP. Jej przyczyny nie są do końca poznane, ale mogą wynikać z nasilonej resorpcji kości przez komórki szpiczaka oraz zwiększonego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych, co utrudnia jego wydalanie i podnosi stężenie we krwi [7].

Uszkodzenie nerek

Bardzo często u chorych ze szpiczakiem występuje ostre uszkodzenie nerek (*acute kidney injury* – AKI), którego przyczyną jest nefropatia łańcuchów lekkich (*light chain cast nephropathy, LCCN*). Powstaje ona na skutek uszkodzenia kanalików pętli Henlego, m.in. z powodu nadmiaru łańcuchów lekkich (*free light chain, FLC*), których stężenie pozwala na określenie prawdopodobieństwa wystąpienia AKI. Odwrócenie uszkodzenia nerek jest możliwe, gdy stężenie FLC spadnie [11].

W chwili diagnozy szpiczaka plazmocytoowego AKI występuje już u nawet 1/3 pacjentów, a u pozostałych choroba rozwija się z czasem. Wykazano, że zaburzenia czynności nerek mają ze wszystkich powikłań tej choroby najbardziej istotny wpływ na przeżycie pacjentów. Zaburzenie czynności nerek w przebiegu szpiczaka określamy jako $eGFR < 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $SCr > 2 \text{ mg/dl}$ [11].

LECZENIE

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat wprowadzono duże zmiany w leczeniu szpiczaka mnogiego, które sprawiły, że 5-letnia przeżywalność progностyczna pacjentów wzrosła z 37 do 62%, a w zależności od wieku poprawiła się z 41 do 69% w grupie pacjentów między 15 a 69 rokiem życia oraz z 23 do 47% w grupie wiekowej 70-79 lat. Poprawie uległo również dalsze rokowanie, jednak pomimo postępów w terapii, szpiczak mnogi dalej pozostaje chorobą nieuleczalną [10].

Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

W leczeniu szpiczaka mnogiego dobre skutki odnosi autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Nie wszyscy pacjenci kwalifikują się jednak do tego zabiegu – u niektórych może nie dać on oczekiwanych rezultatów lub przynieść niepożądane skutki takie jak większa toksyczność. Bardziej narażone na powikłania są m.in osoby w zaawansowanym wieku, takie, u których choroba jest w późnym stadium, a także pacjenci, których stan ogólny określa się jako zły. U pacjentów z tych grup preferowane są inne metody terapii [12].

Pomimo faktu, że nie wykazano, aby termin wykonania przeszczepu miał wpływ na całkowite przeżycie pacjentów, wykonanie go na początku leczenia jest korzystniejsze, ponieważ zmniejsza ryzyko progresji do kolejnych stadiów szpiczaka. Ponadto, przy opóźnieniu przeszczepu ryzyko, że stan pacjenta się pogorszy i wskutek tego nie będzie się już do niego kwalifikował ulega zwiększeniu [12].

Schematy leczenia

U większości chorych zarówno tych kwalifikujących się do przeszczepu, jak i nie, stosuje się chemioterapię w schemacie RVD – tzw. terapia potrójna, która obejmuje lenalidomid (lek immunomodulujący), bortezomib (inhibitor proteasomu) i deksametazon (glikokortykosteroid) [12]. Lenalidomid znalazł również zastosowanie w terapii podtrzymującej po przeszczepie, chociaż nie wykazano, aby miał wpływ na ogólne przeżycie chorych. W przypadku jego nieskuteczności należy przemyśleć wybór terapii ratunkowej [12].

U pacjentów chorujących na szpiczaka mnogiego objętego wysokim ryzykiem korzystne jest stosowanie schematu KRd, który różni się od RVD tym, że zamiast bortezomibu podawany jest karfirzomib (inhibitor proteasomu) [12]. U osób niekwalifikujących się do przeszczepu często stosuje się również sam lenalidomid w połączeniu z deksametazonem [12]. Chorym, u których występuje ostre uszkodzenie nerek zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania daratumumabu, który należy do przeciwciał anti-CD38, w terapii poczwórnej razem z cyklofosfamidem, bortezomibem oraz deksametazonem [11].

Należy mieć na uwadze to, że terapie te są obarczone dużym ryzykiem toksyczności i licznymi działaniami niepożądanymi. Zastosowanie bortezomibu

łączy się z ryzykiem wystąpienia neuropatii obwodowej, ponadto przy zastosowaniu schematu RVD u pacjentów pojawiała się duszność oraz chorzy mieli zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych. Ponadto, w leczeniu szpiczaka mnogiego znaczącym problemem jest lekooporność, która wymaga rozwoju kolejnych, nowoczesnych metod leczenia [12].

Zastosowanie przeciwciał anty-CD38

Wykazano korzystne skutki stosowania terapii poczwórnej, czyli połączenia przeciwciał anty-CD38 z terapią potrójną, zwłaszcza w leczeniu szpiczaka u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych. Udowodniono, że leczenie połączenie RVD wraz z isatuksymabem skutkuje znacznie późniejszą progresją choroby w porównaniu ze stosowaniem samej terapii potrójnej [13].

Zastosowanie bisfosfonianów

Terapia bisfosfonianami, z których najszerzej stosowanym jest kwas zoledronowy, przynosi pozytywne skutki w leczeniu szpiczaka mnogiego i jest szeroko stosowana. Wykazano skuteczność tych substancji zwłaszcza w przypadku leczenia pacjentów cierpiących na chorobę kości szpiczaka mnogiego, a także u tych, u których pojawiły się przerzuty do tkanki kostnej, ponieważ bisfosfoniany zmniejszają osteolizę [14]. Stosowanie kwasu zoledronowego opóźnia progresję choroby i zwiększa odsetek 5-letniego przeżycia zarówno u tych pacjentów, u których występują zmiany kostne. Ponadto, bisfosforany nie charakteryzują się znaczącymi działaniami niepożądanymi [14].

PODSUMOWANIE

Dzięki rozwojowi metod diagnostyki, monitorowania i leczenia szpiczaka mnogiego, rokowanie w tej chorobie staje się coraz korzystniejsze, a wskaźnik pięcioletniego przeżycia uległ znacznemu zwiększeniu względem poprzednich dekad. Pomimo tego szpiczak nadal pozostaje chorobą nieuleczalną. Markerem, który jest szeroko wykorzystywany w diagnostyce szpiczaka jest monoklonalne białko M oraz wykonanie biopsji szpiku w celu zbadania ilości plazmacytów. Najważniejszymi powikłaniami, z którymi mierzą się pacjenci pozostaje choroba kości szpiczaka mnogiego powstająca na skutek zmian litycznych spowodowanych nadmierną aktywnością osteoklastów oraz ostre uszkodzenie nerek spowodowane nefropatią łańcuchów lekkich. Obecnie najczęściej stosowanym schematem leczenia jest połączenie bortezomibu, lenalidomidu i deksametazonu. Szeroko wykorzystywane są również przeciwciała anty-CD38, a coraz większe znaczenie zyskują bisfosfoniany, mające szczególnie korzystny wpływ na tkankę kostną.

1. Wu Y, Shi X, Yao X, Du X. Biological research on the occurrence and development of multiple myeloma and its treatment. *Immun Inflamm Dis.* 2023 May;11(5):e850. doi: 10.1002/iid3.850. PMID: 37249283; PMCID: PMC10165958.
2. Marino S, Roodman GD. Multiple Myeloma and Bone: The Fatal Interaction. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Aug 1;8(8):a031286. doi: 10.1101/cshperspect.a031286. PMID: 29229668; PMCID: PMC6071546.
3. Mitsiades, Constantine S. et al. *Cancer Cell*, Volume 6, Issue 5, 439 – 444 Focus on multiple myeloma
4. Bladé, J. et al. *Annals of Oncology*, Volume 21, vii313 – vii319 Multiple myeloma
5. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2015 May 14;125(20):3069-75. doi: 10.1182/blood-2014-09-568899. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25838344; PMCID: PMC4432003.
6. Gertz M. Smoldering multiple myeloma: Reviewing the rationale for intervention. *Leuk Lymphoma.* 2022 Sep;63(9):2033-2040. doi: 10.1080/10428194.2022.2068008. Epub 2022 May 9. PMID: 35532298; PMCID: PMC9719610.
7. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/ar2168. PMID: 17634143; PMCID: PMC1924519.
8. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, Dold SM, Gay F, Corre J, Beguin Y, Ludwig H, Larocca A, Driessen C, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Gramatzki M, Zweegman S, Einsele H, Cavo M, Goldschmidt H, Sonneveld P, Delforge M, Auner HW, Terpos E, Engelhardt M. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica.* 2018 Nov;103(11):1772-1784. doi: 10.3324/haematol.2018.189159. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171031; PMCID: PMC6278986.
9. Jones CI ¹, Zabolotskaya MV, King AJ, Stewart HJ, Horne GA, Chevassu TJ, Newbury SF Identification of circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for use in multiple myeloma PMID: 23169280 PMCID: PMC3516695
10. Christine Eisfeld, Hiltraud Kajüter, Lennart Möller, Ina Wellmann, Evgenii Shumilov & Andreas Stang Time trends in survival and causes of death in multiple myeloma: a population-based study from Germany; *BMC Cancer*
11. Leung N, Rajkumar SV. Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy. *Blood Cancer J.* 2023 Mar 29;13(1):46. doi: 10.1038/s41408-023-00806-w. PMID: 36990996; PMCID: PMC10060259.
12. Rafae A, van Rhee F, Al Hadidi S. Perspectives on the Treatment of Multiple Myeloma. *Oncologist.* 2024 Mar 4;29(3):200-212. doi: 10.1093/oncolo/oyad306. PMID: 37995307; PMCID: PMC10911930. Leung N, Rajkumar SV. Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy. *Blood Cancer J.* 2023 Mar 29;13(1):46. doi: 10.1038/s41408-023-00806-w. PMID: 36990996; PMCID: PMC10060259.
13. Mai EK, Bertsch U, Pozek E, Fenk R, Besemer B, Hanoun C, Schroers R, von Metzler I, Hänel M, Mann C, Leyboldt LB, Heilmeier B, Huhn S, Vogel SK, Hundemer M, Scheid C, Blau IW, Luntz S, Weinhold N, Tichy D, Holderried TAW, Trautmann-Grill K, Gezer D, Klaiber-Hakimi M, Müller M, Shumilov E, Knauf W, Michel CS, Geer T, Riesenberger H, Lutz C, Raab MS, Benner A, Hoffmann M, Weisel KC, Salwender HJ, Goldschmidt H; German-Speaking Myeloma Multi-center Group (GMMG) HD7 Investigators; German-speaking Myeloma Multicenter Group

(GMMG) HD7. Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial. *J Clin Oncol*. 2025 Apr 10;43(11):1279-1288. doi: 10.1200/JCO-24-02266. Epub 2024 Dec 9. PMID: 39652594; PMCID: PMC11974620.

14. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J, Nambo MJ. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2013 Feb;20(1):e13-20. doi: 10.3747/co.20.1055. PMID: 23443988; PMCID: PMC3557337.

MARKERY DIAGNOSTYCZNE NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO – PRZEGLĄD LITERATURY

Diagnostic markers for malignant central nervous system tumors -
a literature review

Karolina Kozłowska^{1*}, Dorota Natarska-Chomicka²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; karolinak_2000@wp.pl (*autor korespondencyjny),

²Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

WPROWADZENIE

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego stanowią około 2% wszystkich przypadków nowotworów na świecie, 80% przypadków to glejaki. Diagnostyka glejaków nie jest łatwa i opiera się głównie na metodach obrazowych, natomiast ostateczna diagnoza stawiana jest na podstawie badania histopatologicznego tkanki nowotworowej [1]. Możliwość wykorzystania biomarkerów do diagnozowania i określania rodzaju nowotworu może przyspieszyć i znacznie ułatwić cały proces. Szczególnie istotne są krążące markery, których stężenie można określić we krwi lub płynie mózgowo-rdzeniowym pacjenta. Obecnie biomarkery nie są wykorzystywane w diagnostyce nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza glejaków, ponieważ nie są znane substancje specyficzne dla danego guza. Badanych jest jednak kilka możliwości o wysokim potencjale diagnostycznym. Poszukiwanie biomarkerów przydatnych w diagnostyce guzów mózgu daje perspektywę kierunku, w którym neurologia

onkologiczna może podążać w przyszłości. Potencjalne biomarkery można określić za pomocą metod biochemicznych, immunochemicznych lub immuno-enzymatycznych, które uzupełniłyby badania obrazowe i usprawniły proces diagnostyczny.

Celem niniejszej pracy był przegląd dostępnej literatury na temat diagnostyki nowotworów złośliwych ośrodkowego układu nerwowego i wytypowanie biomarkerów krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego o najwyższym potencjale diagnostycznym dla glejaków oraz innych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego.

Białko EGFRvIII

Białko EGFRvIII może być wykrywane w pierwotnym glejaku wielopostaciowym (GBM; łac. glioblastoma multiforme) i glejaku pnia mózgu u dzieci. Wariant III mutacji EGFR, tj. EGFRvIII (Δ EGFR) powstaje w wyniku eliminacji fragmentu DNA, zawierającego eksony 2-7 genu dla EGFR [1]. Efektem mutacji jest brak miejsca wiążącego ligand oraz samoistna, ciągła aktywacja kinazy tyrozynowej EGFR. Nadmierną ekspresję EGFRvIII wykrywa się w komórkach wielu nowotworów złośliwych m.in. w GBM, raku płuc, jajnika i piersi [2, 3]. Szacuje się, że mutacja ta występuje w 30% chorych z GBM. Uważa się również, że wraz z nadekspresją EGFR i EGFRvIII, należy spodziewać się nasilonej ekspresji innych białek, które łącznie stanowią negatywny czynnik prognostyczny w glejakach, takich jak S100A10 (p11) czy anhidraza węglanowa III (CAIII). Wysoka heterogenność glejaka może powodować problemy z wykrywaniem EGFRvIII w tkance, ale wykorzystanie pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EV) z surowicy może przyczynić się do wykrycia białka i jego wykorzystania do celów diagnostycznych [4].

Rodzina białek PDGF

Receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR α) występuje we wtórnym GBM oraz glejakach o niskim stopniu złośliwości. Bierze udział w proliferacji, przeżyciu i chemotaksji komórek. W zależności od kontekstu, promuje lub hamuje namnażanie i migrację komórek. Nadekspresję PDGFR α stwierdzono głównie w glejakach o niższym stopniu złośliwości, a także we wtórnych GBM [5]. Wykazano, że ekspresja ligandów PDGF zależy od stopnia zaawansowania glejaka. PDGF-A ulega ekspresji we wszystkich stopniach, podczas gdy PDGF-B występuje tylko w glejakach o wysokim stopniu złośliwości, co sugeruje, że może on być zaangażowany w progresję glejaków [4].

Kwaśne białko włóknkowe gleju (GFAP)

GFAP wykrywane jest w gwiazdziakach stopnia II i III oraz w GBM. Kwaśne białko włóknkowe gleju (GFAP) to filamenty pośrednie zapewniające mechaniczne wsparcie dla komórek, są głównie wykrywalne w astrocytach [6]. Ekspresja GFAP ma znaczący wpływ na właściwości astrocytów, takie jak ich wzrost i podział. Ekspresja GFAP jest też biomarkerem dojrzałości astrocytów. Uważa się, że ekspresja GFAP zmniejsza się wraz z wyższym stopniem zaawansowania nowotworu, ale poziomy specyficznych izoform GFAP, takich jak GFAP- δ , zwiększają się, co zostało zidentyfikowane w komórkach glejaka. Badania wykazują, że ekspresja GFAP w gwiazdziaku II i III stopnia jest znacznie wyższa w odniesieniu do ludzkiej kontroli [4, 7].

Katepsyna D

Wykrywana w większości przypadków glejaka wielopostaciowego GBM katepsyna D jest białkiem zaangażowanym w migrację komórek, która została opisana jako funkcjonalnie ważna w procesie angiogenezy guza i inwazji w złośliwej progresji glejaków. Znacznie podwyższony poziom ekspresji białka w glejakach o wysokim stopniu złośliwości w porównaniu z glejakami o niskim stopniu sugeruje, że może to być potencjalny marker molekularny wskazujący na agresywne glejaki z wysokim prawdopodobieństwem nawrotu. Katepsyna D może być również stosowana jako niekorzystny wskaźnik prognostyczny [4, 8].

Białko podobne do chitynazy-3 - CHI3L1 (YKL-40)

Białko podobne do chitynazy-3 (CHI3L1), znane również jako YKL-40, jest odpowiedzialne za proliferację komórek, ich różnicowanie, angiogenezę, stan zapalny, przebudowę tkanek i apoptozę poprzez hamowanie ekspresji Fas i fosforylację PKB/Akt. Może być wykrywane w glejaku anaplastycznym i wielopostaciowym. Badania wskazują, że YKL-40 jest ważnym biomarkerem obecnym w surowicy dla glejaków o wysokim stopniu złośliwości i może być stosowany jako niezależny czynnik prognostyczny lub jako pomoc w prognozowaniu zmian w obrębie guza. U pacjentów wzrost stężenia YKL-40 w surowicy koreluje ze zwiększonym ryzykiem zgonu [4,9].

Onkoproteina c-Myc (MYC)

Wykrywana w oligodendrogliomach, gwiaździakach stopnia II, gwiaździakach anaplastycznych, GBM, glejakach o niskim stopniu złośliwości o raz

rdzeniakach. Deregulacja onkoproteiny c-Myc jest powszechna wśród różnych złośliwych nowotworów ludzkich o złym rokowaniu. Komórki macierzyste glejaka wyrażają wyższy poziom c-Myc, który jest wymagany do proliferacji, wzrostu i przeżycia. Białko wpływa również na szlaki metaboliczne w guzach „niedotlenionych”, przyczyniając się do efektu Warburga [10]. Sugeruje się, że mutacje c-Myc są skorelowane z mutacją IDH1, która pośredniczy w złośliwej transformacji glejaków [4].

S100A8

Pojawiające się w przypadkach glejaka wielopostaciowego białko S100A8 jest związane głównie z gospodarką wapniową, a mianowicie z otwieraniem i zamykaniem kanałów Ca^{2+} [11]. W GBM stężenie białka S100A8 jest podwyższone zarówno w surowicy, jak i w tkankach mózgowia. Badania wykazały, że może ono służyć jako marker prognostyczny dla glejaków oraz różnicujący GBM z glejakiem stopnia III. Wyniki badań nad S100A8 są obiecujące i skłaniają do rozważenia tego białka jako biomarkera GBM. Należy jednak zwrócić uwagę na jedno poważne ograniczenie, a mianowicie zwiększoną ekspresję tego białka w innych zaburzeniach neurologicznych z podobnymi objawami, jak GBM [4, 12].

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EV)

EV to związane z błoną pęcherzyki uwalniane przez komórki w warunkach fizjologicznych i patologicznych. EV mogą przenosić zarówno mRNA, miRNA, DNA, jak i białka komórkowe. Są zdolne do pokonania bariery krew-mózg, a ich uwalnianie jest zwiększone w przypadku występowania nowotworów [13].

Wcześniej EV były uważane za artefakty lub fragmenty martwych komórek, obecnie jednak wiadomo, że odgrywają one ważną rolę w komunikacji komórka-komórka.

Istnieją dwa typy EV: egzosomy i mikropęcherzyki (MV), które różnią się głównie rozmiarem i pochodzeniem. Egzosomy pochodzą z błony endosomalnej i są mniejsze, natomiast MV mają większą średnicę i są uwalniane w wyniku pękania błony komórkowej. Egzosomy mogą być wykrywane dzięki białkom związanym z błoną komórkową, takich jak CD63, CD81, CD9, CD37, CD53, CD82, ICAM-1 i integryny; wszystkie można zidentyfikować za pomocą cytometrii przepływowej lub Western Blot [14].

Zbadano, czy MV pochodzące z krwi mogą pomóc w odróżnieniu nawrotu GBM od pseudoprogresji guza na podstawie różnicy w liczbie MV. Ilość MV u pacjentów ze stabilną chorobą lub pseudoprogresją była znacznie niższa niż u pacjentów, którzy przeszli prawdziwą progresję guza. Wykazano, że wzrost liczby MV koreluje z gorszym całkowitym przeżyciem i wcześniejszym nawrotem choroby. Ponadto, w MV zidentyfikowano wariant delekcji EGFRvIII, którego nie odnotowano w zdrowej grupie kontrolnej. Sugeruje się, że komórki GBM wydają MV zawierające EGFRvIII i białka angiogenne, które mogą zwiększać fenotyp angiogeny normalnych komórek śródbłona mózgu i proliferację innych komórek glejaka [14].

Badania wykazały, że stężenie EV było zwiększone u pacjentów z GBM w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną oraz pacjentami z innymi chorobami OUN. Wzrost stężenia EV korelował z nawrotem guza. Sugeruje to, że egzosomy mogą być pomocne w przewidywaniu nawrotu GBM. Zbadano ekspresję EGFR i EGFRvIII w egzosomach surowicy i tkance nowotworowej u pacjentów z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości. Nadekspresję EGFRvIII wykryto w 39,5% próbek histopatologicznych guza i w 44,7% sparowanych próbek

egzosomów surowicy. Co więcej, 28,1% próbek biopsji guza wykazało koekspresję EGFR i EGFRvIII. Mimo, że jest ona rzadka w komórkach GBM, to sugeruje powiązanie ze wzrostem guza i indukcją infiltracji makrofagów. W badaniach wykazano również, że obecność mutacji EGFRvIII w egzosomach korelowała z niższym całkowitym czasem przeżycia w porównaniu do pacjentów bez tej ekspresji [3, 14].

Metylacja promotorów MGMT, RASSF1A, p15INK4B i p14ARF w krążącym DNA

Jedną z najbardziej obiecujących strategii diagnostycznych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego są biomarkery oparte na metylacji DNA. Zbadano profile metylacji MGMT, RASSF1A, p15INK4B i p14ARF, które zostały ocenione w surowicy i odpowiadającej tkance nowotworowej u pacjentów z pierwotnym lub przerzutowym rakiem ośrodkowego układu nerwowego. Stwierdzono, że wszystkie badane geny były metylowane w różnym stopniu zarówno w surowicy, jak i w przerzutach nowotworów. Pacjenci z guzami glejowymi charakteryzowali się wyższą częstością hipermetylacji genów w porównaniu do pacjentów z przerzutowym guzem mózgu. Ponadto, hipermetylacja genu RASSF1A różnicowała pierwotne i przerzutowe nowotwory mózgu. Wykazano, że profile metylacji genów obserwowane w surowicy, w większości przypadków odpowiadały profilom metylacji wykrytym w próbkach guza [15].

ctDNA

Lokalizacja nowotworów ośrodkowego układu nerwowego ogranicza możliwości diagnostyczne związane z pozyskiwaniem próbek tkanek od

pacjentów. Analiza DNA guza w osoczu może więc ułatwić charakterystykę nowotworu, chociaż może nie ukazać zmian genomowych guzów mózgu. Z tego powodu należy skupić się na krążącym nowotworowym DNA (ctDNA) obecnym w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). Profilowanie DNA guza w PMR stwarza możliwość dokładnego pozyskiwania „informacji genomowych” w czasie rzeczywistym oraz opracowywania precyzyjnych terapii. Dotychczas nie zwalidowano i nie włączono do praktyki klinicznej krążących biomarkerów PMR u chorych z pierwotnymi guzami mózgu. ctDNA jest jednak obiecującym markerem, nad którym wciąż prowadzone są badania. Metody „płynnej biopsji” otwierają nowe możliwości lepszego diagnozowania i leczenia pacjentów z nowotworami mózgu w przyszłości [16].

miRNA

Ważnym markerem badanym w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego jest poziom miRNA. Wzrost ekspresji miR-21 odnotowano w osoczu i tkance mózgowej pacjentów z GBM oraz wiąże się on z niższym całkowitym przeżyciem. Z kolei poziom miR-128 i miR-342-3p zmniejsza się u pacjentów z GBM w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej. W badaniach poziomy miR-128 i miR-342-3p korelowały ze stopniem zaawansowania glejaka i wzrastały po operacji oraz chemioradioterapii, co sugeruje ich zastosowanie jako biomarkerów do oceny stopnia zaawansowania guza i monitorowania odpowiedzi na leczenie. Zbadano również poziomy miR-20a-5p, miR-106a-5p i miR-181b-5p, których wzrost korelował ze stopniem zaawansowania nowotworu, a miR-19a-3p, miR-106a-5p i miR-181b-5p były związane ze złym rokowaniem.

Inna klasa RNA, krążące lncRNA (długie niekodujące RNA), rozpatrywane są jako potencjalne biomarkery nowotworowe. Wykazano, że należący do

tej grupy HOX (HOTAIR) ulega nadekspresji w GBM i indukuje proliferację komórek. Wyższe poziomy HOTAIR wykryto w surowicy pacjentów i w egzosomach w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Wykazano również, że wysokie poziomy HOTAIR i niskie poziomy GAS5 w surowicy wiązały się ze zmniejszonym prawdopodobieństwem 2-letniego przeżycia, co sugeruje ich potencjał jako biomarkerów prognostycznych [14].

Krążące komórki nowotworowe (CTC)

Wykrywanie krążących komórek nowotworowych (CTC) we krwi za pomocą tak zwanych "płynnych biopsji" niesie ze sobą ogromny potencjał kliniczny w nowotworach złośliwych ośrodkowego układu nerwowego ze względu na możliwość śledzenia ewolucji choroby za pomocą badania krwi, bez potrzeby powtarzania procedur neurochirurgicznych. Dotychczasowe badania nad nowotworami złośliwymi spoza ośrodkowego układu nerwowego wskazują na coraz większą powtarzalność metod wykrywania tych rzadkich komórek nowotworowych w krążeniu. Do tej pory jednak żadna metoda nie otrzymała jeszcze pełnej rekomendacji do stosowania w praktyce klinicznej. W przypadku nowotworów złośliwych ośrodkowego układu nerwowego, jednym z głównych wyzwań jest znalezienie odpowiedniego biomarkera do identyfikacji tych komórek. Nie mniej jednak w ostatnich latach z powodzeniem wyizolowano CTCs z krwi obwodowej zarówno pierwotnego, jak i nawrotowego GBM i glejaka rozlanego u dorosłych stosując fizyczne metody separacji i barwienie immunologiczne na obecność kwaśnego białka fibrylarnego gleju (GFAP). Co więcej, autorzy z Massachusetts Institute of Technology opublikowali zestaw biomarkerów znalezionych w CTCs. Panel STEAM składał się z regionu determinującego płęć Y-box 2 (SOX2), tubuliny beta-3, EGFR, A2B5 oraz c-Met i został wykryty specyficznie na

komórkach glejaka o wysokim stopniu złośliwości. Stwierdzono, że krążące komórki guza glejaka mają podwyższony poziom SERPINE1, TGFB1, TGFB2 i wimentyny, które są związane z agresywnym fenotypem mezenchymalnym. Sugeruje się również, że może istnieć podzbiór komórek mezenchymalnych obecnych w rozsianym GBM, zdolnych do inwazji układu naczyniowego i proliferacji poza mózgiem. Z tego względu w dalszym ciągu prowadzone są badania nad krążącymi komórkami nowotworowymi, których wyniki mogą być obiecujące [17].

PODSUMOWANIE

Jednym z głównych i najbardziej problematycznych ograniczeń diagnostyki i leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego jest ich lokalizacja. Szybka i skuteczna diagnostyka guzów mózgu, oprócz badań obrazowych, wymaga również określenia typu histologicznego oraz wariantu genetycznego zmiany. Do tego niezbędna jest biopsja, która nie zawsze jest możliwa, a tym bardziej bezpieczna dla pacjentów. Z tego powodu wciąż poszukiwane są nowe możliwości diagnostyki, które pozwolą ograniczyć ryzyko dla pacjenta poprzez przyspieszenie i zmniejszenie inwazyjności całego procesu diagnostycznego. Dlatego niniejszy przegląd skupia się na wykorzystaniu biomarkerów krążących w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym. Liczne badania prowadzone w ciągu ostatnich lat sugerują, że istnieje potrzeba rozszerzenia diagnostyki nowotworów OUN o nowe biomarkery. Krążące biomarkery są bardzo obiecującą opcją ze względu na stosunkowo niską inwazyjność ich pozyskiwania. Niezbędne są jednak dalsze badania uwzględniające większe populacje chorych, ocenę przydatności klinicznej oraz walidację biomarkerów i metod analitycznych.

1. Yang K., Wu Z., Zhang H., Zhang N., Wu W., Wang Z., Dai Z., Zhang X., Zhang L., Peng Y., Ye W., Zeng W., Liu Z., Cheng Q.: Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. *Mol Cancer*. 2022; 21: 39.
2. Johnson H., Del Rosario A. M., Bryson B. D., Schroeder M. A., Sarkaria J. N., White F. M.: Molecular Characterization of EGFR and EGFRvIII Signaling Networks in Human Glioblastoma Tumor Xenografts. *Mol Cell Proteomics*. 2012 Dec; 11(12): 1724–1740.
3. An Z., Aksoy O., Zheng T., Fan Q.W., Weiss W. A.: Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFRvIII in glioblastoma (GBM): signaling pathways and targeted therapies. *Oncogene*. 2018 Mar; 37(12): 1561–1575.
4. Pienkowski T., Kowalczyk T., Kretowski A., Ciborowski M.: A review of gliomas-related proteins. Characteristics of potential biomarkers. *Am J Cancer Res*. 2021; 11(7): 3425–3444.
5. Martinho O., Longatto-Filho A., Lambros M. B. K., Martins A., Pinheiro C., Silva A., Pardal F., Amorim J., Mackay A., Milanezi F., Tamber N., Fenwick K., Ashworth A., Reis-Filho J. S., Lopes J. M., Reis R. M.: Expression, mutation and copy number analysis of platelet-derived growth factor receptor A (PDGFRA) and its ligand PDGFA in gliomas. *Br J Cancer*. 2009 Sep 15; 101(6): 973–982.
6. Yang Z., Wang K. K.W.: Glial Fibrillary acidic protein: From intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci*. 2015 Jun; 38(6): 364–374.
7. Brehar F. M., Arsene D., Brinduse L. A., Gorgan M. R.: Immunohistochemical analysis of GFAP- δ and nestin in cerebral astrocytomas. *Brain Tumor Pathol*. 2015 Apr; 32(2): 90-8.
8. Fukuda M. E., Iwadate Y., Machida T., Hiwasa T., Nimura Y., Nagai Y., Takiguchi M., Tanzawa H., Yamaura A., Seki N.: Cathepsin D is a potential serum marker for poor prognosis in glioma patients. *Cancer Res*. 2005 Jun 15; 65(12): 5190-4.
9. Iwamoto F. M., Hottinger A. F., Karimi S., Riedel E., Dantis J., Jahdi M., Panageas K. S., Lassman A. B., Abrey L. E., Fleisher M., DeAngelis L. M., Holland E. C., Hormigo A.: Serum YKL-40 is a marker of prognosis and disease status in high-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2011 Nov; 13(11): 1244–1251.
10. Odia Y., Orr B. A., Bell W. R., Eberhart C. G., Rodriguez F. J.: cMYC Expression in Infiltrating Gliomas: Associations with IDH1 Mutations, Clinicopathologic Features and Outcome. *J Neurooncol*. 2013 Nov; 115(2): 10.1007/s11060-013-1221-4.
11. Chazin W. J.: Relating Form and Function of EF-hand Calcium Binding Proteins. *Acc Chem Res*. 2011 Mar 15; 44(3): 171–179.
12. Arora A., Patil V., Kundu P., Kondaiah P., Hegde A. S., Arivazhagan A., Santosh V., Pal D., Somasundaram K.: Serum biomarkers identification by iTRAQ and verification by MRM: S100A8/S100A9 levels predict tumor-stroma involvement and prognosis in Glioblastoma. *Sci Rep*. 2019; 9: 2749.
13. Hallal S., Ebrahimkhani S., Shivalingam B., Graeber M. B., Kaufman K. L., Buckland M. E.: The emerging clinical potential of circulating extracellular vesicles for non-invasive glioma diagnosis and disease monitoring. *Brain Tumor Pathol*. 2019 Apr; 36(2): 29-39.
14. Müller Bark J., Kulasinghe A., Chua B., Day B. W., Punyadeera C.: Circulating biomarkers in patients with glioblastoma. *Br J Cancer*. 2020 Feb 4; 122(3): 295–305.
15. Majchrzak-Celińska A., Paluszczak J., Kleszcz R., Magiera M., Barciszewska A.M., Nowak S., Baer-Dubowska W.: Detection of MGMT, RASSF1A, p15INK4B, and p14ARF promoter methylation in circulating tumor-derived DNA of central nervous system cancer patients. *J Appl Genetics* (2013) 54:335–344.

16. Seoane J., De Mattos-Arruda L., Le Rhun E., Bardelli A., Weller M.: Cerebrospinal fluid cell-free tumour DNA as a liquid biopsy for primary brain tumours and central nervous system metastases. *Annals of Oncology* 30: 211–218, 2019.
17. Adamczyk Ł. A., Williams H., Frankow A., Ellis H. P., Haynes H. R., Perks C., Holly J. M. P., Kurian K. M.: Current Understanding of Circulating Tumor Cells – Potential Value in Malignancies of the Central Nervous System. *Front Neurol.* 2015; 6: 174.

HEMOGLOBINA GLIKOWANA ORAZ FRUKTOZAMINA: ZASTOSOWANIE, OGRANICZENIA I PERSPEKTYWY KLINICZNE

Glycated hemoglobin and fructosamine: applications, limitations, and clinical perspectives

Miłosz Nesterowicz^{1*}, Mateusz Maciejczyk²

¹*Zakład Radiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; milosz.nesterowicz@gmail.com*
(*autor korespondencyjny)

²*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

WPROWADZENIE

Ocena glikemii jest kluczowym elementem postępowania u osób z cukrzycą i innymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, ponieważ wpływa na bieżące decyzje terapeutyczne, jak i determinuje długoterminowe ryzyko powikłań [1–3]. Klinikista potrzebuje informacji o aktualnych wartościach stężenia glukozy i ich zmienności dobowej, ale również wskaźników oceniających wyrównanie metaboliczne przez dłuższy czas. W tym kontekście hemoglobina glikowana oraz markery glikacji białek stanowią narzędzie komplementarne wobec bezpośrednich pomiarów glikemii [4].

Termin „hemoglobina glikowana” bywa stosowany jako synonim podfrakcji 1c hemoglobiny A (HbA1c). Biochemicznie obejmuje on natomiast grupę wszystkich podfrakcji hemoglobiny A poddanych nieenzymatycznej glikacji, klasycznie opisywanych jako frakcja HbA1. Frakcja ta obejmuje HbA1a, HbA1b oraz HbA1c. Spośród nich decydujące znaczenie praktyczne uzyskała HbA1c, przede wszystkim z uwagi na jej właściwości analityczne, standaryzację

pomiaru i bogatą bazę danych klinicznych [1–3,5]. Z kolei fruktozamina odzwierciedla glikację białek surowicy (głównie albuminy, przez co bywa mylnie utożsamiana z albuminą glikowaną) w krótszym horyzoncie czasowym, co czyni ją potencjalnie użyteczną w sytuacjach dynamicznych lub wtedy, gdy interpretacja HbA1c jest ograniczona [6–8].

Wytyczne dopuszczają wykorzystanie HbA1c zarówno do monitorowania, jak i – przy spełnieniu warunków jakościowych oraz braku czynników zafałszujących – do rozpoznawania cukrzycy, co ugruntowało jej pozycję w praktyce klinicznej [9,10]. Jednocześnie publikacje ekspertów z dziedziny diagnostyki laboratoryjnej i diabetologii podkreślają, że każdy wynik musi być interpretowany indywidualnie, biorąc pod uwagę kontekst kliniczny [11]. W razie niezgodności między HbA1c a pomiarami glikemii należy rozważyć zarówno interferencje analityczne, jak i czynniki biologiczne wpływające na przeżycie erytrocytów [11,12].

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie podstaw biochemicznych glikacji oraz omówienie użyteczności HbA1c i fruktozaminy w praktyce klinicznej.

BIOCHEMICZNE PODSTAWY GLIKACJI

Glikacja jest procesem nieenzymatycznego przyłączania cząsteczek cukrów redukujących do wolnych grup aminowych białek. W warunkach fizjologicznych zachodzi powoli, natomiast przewlekła hiperglikemia istotnie przyspiesza tworzenie produktów glikacji. W ujęciu klasycznym reakcja rozpoczyna się od powstania odwracalnej zasady Schiffa, która ulega następnie przegrupowaniu do względnie stabilnych produktów Amadoriego. W przypadku białek

surowicy są one opisywane jako fruktozaminy [6]. W dalszych etapach powstają zaawansowane produkty glikacji (ang. *advanced glycation end-products*, AGEs), zdolne do modyfikacji funkcji białek i struktur tkankowych oraz do aktywacji osi stresu oksydacyjnego i zapalenia, co łączy przewlekłą hiperglikemię z mechanizmami powikłań naczyniowych [13,14].

Z perspektywy diagnostyki laboratoryjnej najistotniejsza jest zależność stopnia glikacji od stężenia glukozy i czasu ekspozycji białek na glukozę. Erytrocyt pozostaje w krążeniu przeciętnie około 120 dni, a hemoglobina jest w nim stale obecna, dlatego HbA1c odzwierciedla średnią ekspozycję na glukozę w perspektywie kilku–kilkunastu tygodni, z większym udziałem okresu bezpośrednio poprzedzającego pobranie krwi [5,11]. Zawartość HbA1c zależy też od wieku populacji erytrocytów i od czynników wpływających na erytropoezę oraz hemolizę [11].

Białka surowicy, a szczególnie albumina, mają krótszy okres półtrwania, co sprawia, że fruktozaminy reaguje szybciej na zmiany glikemii i zwykle opisuje wyrównanie metaboliczne z ostatnich 2–3 tygodni [6–8]. Stężenie fruktozaminy zależy też od obrotu białek surowicy, w tym od syntezy albuminy w wątrobie, jej strat (np. przez nerki lub przewód pokarmowy) oraz od zmian proporcji frakcji białkowych w stanach zapalnych, dysproteinemiach i chorobach przewlekłych [6,8]. Zrozumienie tych mechanizmów jest niezbędne, aby świadomie dobrać właściwy marker do sytuacji klinicznej i prawidłowo interpretować wynik.

HEMOGLOBINA GLIKOWANA

W rutynowej diagnostyce laboratoryjnej hemoglobina glikowana jest praktycznie utożsamiana z oznaczeniem HbA1c, czyli najlepiej opisaną frakcją

HbA1c. HbA1c powstaje w erytrocytach w wyniku nieenzymatycznej glikacji hemoglobiny i odzwierciedla długoterminową ekspozycję krwinki na glukozę. Związek HbA1c ze średnią glikemią umożliwił wprowadzenie pojęcia szacowanej średniej glukozy (ang. *estimated average glucose*, eAG), choć należy pamiętać, że relacja ta jest obarczona pewną zmiennością osobniczą i zależy m.in. od czynników hematologicznych [15,16].

Jak wspomniano wcześniej, HbA1c zawdzięcza swoje znaczenie diagnostyczne z trzech powodów. Po pierwsze, liczne badania i analizy potwierdziły, że HbA1c jest użyteczna do oceny kontroli glikemii i ryzyka powikłań [1–3]. Po drugie, globalna standaryzacja (z raportowaniem w procentach i mmol/mol) oraz wymagania dotyczące metod laboratoryjnych pozwoliły na względną porównywalność wyników, co jest konieczne, aby HbA1c mogła służyć do podejmowania decyzji klinicznych [5]. Po trzecie, HbA1c jest parametrem wygodnym – nie wymaga pobrania na czczo i jest znacznie mniej wrażliwa na krótkotrwałe wahania glikemii niż glukoza w pojedynczym oznaczeniu.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) na 2025 rok wskazują odsetek HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) jako kryterium rozpoznania cukrzycy, przy zastrzeżeniu, że pomiar musi być wykonany metodą certyfikowaną i wystandaryzowaną, a u pacjenta nie mogą występować stany znane z istotnego wpływu na wynik [9]. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) akceptuje zastosowanie HbA1c jako testu diagnostycznego, podkreślając znaczenie ujednolicenia metod, kontroli jakości i prawidłowej interpretacji [17].

Największym ograniczeniem HbA1c jako biomarkera jest fakt, że wskaźnik ten nie zależy jedynie od wartości glikemii, lecz także od nasilenia glikacji hemoglobiny w erytrocytach. Jest więc wrażliwy na wszystkie czynniki skracające lub wydłużające czas życia krwinek czerwonych [11]. Stany przebiegające

z nasilonym obrotem erytrocytów (np. krwawieniami, hemolizą czy leczeniem erytropoetyną) zwykle prowadzą do zaniżenia HbA1c względem rzeczywistej ekspozycji na glukozę, natomiast stany z wydłużonym przeżyciem erytrocytów (m.in. niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedokrwistość z niedoboru witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, asplenia, przebyta splenektomia, jak również niedoczynność tarczycy) mogą ją zawyżać [11,18,19]. Rozbieżności między HbA1c a samodzielną kontrolą stężenia glukozy we krwi (ang. *self-monitoring of blood glucose*, SMBG) lub ciągłym monitorowaniem glikemii (ang. *continuous glucose monitoring*, CGM) powinny skłonić do wyjaśnienia przyczyny tych różnic [12,20].

Drugą grupą ograniczeń są interferencje analityczne związane z wariantami hemoglobiny i pochodnymi hemoglobiny. Kierunek i wielkość błędu zależą zarówno od wariantu, jak i od zastosowanej metody oznaczenia, dlatego kluczowe znaczenie ma komunikacja klinicysty z laboratorium i znajomość ograniczeń metody w danej pracowni [21]. Narodowy Program Standaryzacji Glikohemoglobiny (ang. *National Glycohemoglobin Standardization Program*, NGSP; Stany Zjednoczone) publikuje zestawienia czynników i wariantów mogących wpływać na oznaczenia HbA1c oraz podkreśla zależność efektów interferencji od metody oznaczania [12].

FRUKTOZAMINA

Fruktozamina określa zbiorczo wczesne, stabilne produkty glikacji (produkty Amadoriego) powstające w wyniku nieenzymatycznych modyfikacji białek surowicy [6,7]. Ponieważ albumina stanowi największą ilościowo frakcję białek surowicy, to właśnie jej glikacja dominuje w sygnale fruktozaminy, jednak udział innych białek może wzrastać w zależności od profilu białkowego pacjenta [6]. Klinicznie fruktozamina jest traktowana jako marker średniej glikemii w krótszym

okresie niż HbA1c, zwykle z ostatnich 2–3 tygodni, co w praktyce pozwala szybciej ocenić kierunek zmian wyrównania metabolicznego po zastosowanym leczeniu [7,8].

Oznaczanie fruktozaminy bywa rozważane przede wszystkim w sytuacjach, w których HbA1c może być niewiarygodna z przyczyn hematologicznych, a jednocześnie potrzebna jest informacja integrująca glikemię w interwale czasowym krótszym niż w przypadku HbA1c [4,8]. Fruktozamina i albumina glikowana mogą być przydatne, gdy interpretacja HbA1c jest ograniczona, przy czym albumina glikowana bywa uznawana za marker o lepszej standaryzacji i mniejszej podatności na część zmiennych przedanalitycznych niż fruktozamina [8]. Relacja fruktozaminy do albuminy glikowanej jest istotna interpretacyjnie, ponieważ pomaga zrozumieć, dlaczego u niektórych chorych marker glikacji białek surowicy jest bardziej wrażliwy na zaburzenia stężenia albuminy, stany zapalne lub dysproteinemie [6,8].

Każdy stan, który zmienia stężenie albuminy lub tempo jej obrotu, może powodować, że stężenie fruktozaminy będzie zaniżone albo zawyżone w relacji do rzeczywistej glikemii [6,8]. W praktyce dotyczy to m.in. chorób wątroby z obniżoną syntezą albuminy, zespołu nerczycowego z białkomoczem czy enteropatii z utratą białka, niedożywienia, a także stanów z istotną zmianą frakcji immunoglobulin [8]. To sprawia, że fruktozamina wymaga krytycznej interpretacji w tych populacjach i powinna być zestawiana z wynikami SMBG lub pomiarami CGM oraz parametrami białkowymi [20].

Markery niehemoglobinowe, w tym fruktozamina, były wiązane w badaniach obserwacyjnych z większym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i nasiloną śmiertelnością, co wspiera ich znaczenie jako wskaźników przewlekłej ekspozycji na hiperglikemię [22,23]. Fakt ten nie przesądza jednak o ich przewadze nad HbA1c w rutynowych wskazaniach.

DOBÓR MARKERÓW W PRAKTYCE

HbA1c, jako rutynowo oznaczana postać hemoglobiny glikowanej, pozostaje narzędziem pierwszego wyboru do oceny kontroli cukrzycy w stabilnych warunkach klinicznych [9,10]. Fruktozamina dostarcza informacji o krótkoterminowym wyrównaniu metabolicznym i jest niezależna od przeżycia erytrocytów, co czyni ją użyteczną, gdy problemem jest wiarygodność HbA1c lub gdy potrzebne jest szybkie uchwycenie efektu interwencji terapeutycznej [4,7,8].

Dobór markera powinien uwzględniać dwie osie: wiarygodność biologiczną i użyteczność czasową. Jeżeli pacjent ma stabilną sytuację hematologiczną, nie ma podejrzenia hemoglobinopatii ani istotnych interferencji metody, a decyzje terapeutyczne są podejmowane w perspektywie miesięcy, HbA1c jest w pełni wystarczająca. Jeżeli jednak u pacjenta występuje anemia, hemoliza, choroby wpływające na obrót erytrocytów lub wyraźna niezgodność HbA1c z profilem glikemii, należy rozważyć markery alternatywne [11]. Publikacje NGSP i zalecenia laboratoryjne podkreślają konieczność takiego podejścia w razie podejrzenia interferencji lub czynników biologicznych zafałszowujących HbA1c [12,21].

Warto również pamiętać, że ani HbA1c, ani fruktozamina nie opisują wprost dobowej zmienności glikemii, nie identyfikują epizodów hipoglikemii i nie rozróżniają sytuacji, w której ta sama wartość średnia wynika z bardzo różnych profili dobowych [20]. Z tego powodu optymalne postępowanie polega na integrowaniu markerów uśrednionej ekspozycji z pomiarami glikemii, a w razie dostępności – z danymi z CGM, które coraz częściej stanowią niezbędny kontekst interpretacyjny [20].

Stany szczególne są obszarem, w którym różnice między HbA1c a fruktozaminą są najistotniejsze. W przypadku ostrych lub przewlekłych krwawień,

hemolizy, splenomegalii czy innych sytuacji ze skróconym przeżyciem erytrocytów wartość HbA1c bywa fałszywie zaniżona, ponieważ erytrocyty mają mniej czasu na akumulację produktów glikacji, nawet przy istotnej hiperglikemii [11]. Prace przeglądowe opisujące pułapki oznaczania HbA1c konsekwentnie wskazują te mechanizmy jako główną przyczynę wyników mylących klinicznie [11]. W takich przypadkach fruktozamina, o ile nie ma towarzyszących zaburzeń białkowych, może dostarczyć bardziej adekwatnej informacji o ekspozycji na glukozę w ciągu ostatnich tygodni [7,8].

W hemoglobinopatiach problem ma często charakter podwójny, wynikając z wpływu na przeżycie erytrocytów oraz zależnego od metody zakłócania pomiaru HbA1c [12,21]. NGSP zwraca uwagę na istotną zależność interferencji od zastosowanej metody, co oznacza, że ta sama cecha biologiczna może wywierać inny efekt w różnych laboratoriach [12]. Jeśli wynik HbA1c jest niezgodny z SMBG lub CGM, niezbędne jest sprawdzenie, jaką metodą posługuje się laboratorium [12,20].

Szczególnie wymagającą populacją są chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN), zwłaszcza w stadiach zaawansowanych. Wytyczne *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) podkreślają, że dokładność i precyzja HbA1c pogarszają się w stadiach G4–G5 PChN, szczególnie u chorych leczonych dializami [24]. Markery białkowe – w tym fruktozamina – nie dają w tej grupie jednoznacznej przewagi z uwagi na istotne obciążenia interpretacyjne związane z hipoalbuminemią i innymi zaburzeniami [25–27]. W praktyce klinicznej oznacza to konieczność większego nacisku na bezpośrednie pomiary glikemii oraz, jeśli to możliwe, na CGM. Markery uśrednionej ekspozycji należy traktować jako element uzupełniający, interpretowany ostrożnie [24].

W ciąży, gdzie kontrola glikemii wymaga szybkiego dostosowywania terapii, fruktozamina może być teoretycznie atrakcyjna z uwagi na krótszy

horyzont czasowy, jednak zmiany objętości osocza, stężenia albuminy i fizjologiczne przesunięcia w profilu białkowym mogą ograniczać jej interpretację [28–30]. Podobnie w chorobach wątroby, w zespołach utraty białka oraz w dysproteinemiach fruktozamina może przestać być wiarygodna, ponieważ odzwierciedla nie tylko glikemię, ale również ilość i jakość dostępnego substratu białkowego podlegającego glikacji [8]. W tych sytuacjach przewaga fruktozaminy nad HbA1c nie jest oczywista i decyzja o doborze markera powinna zależeć od dominującego mechanizmu zafałszowania oraz od tego, które tło biologiczne jest w danym momencie stabilniejsze: erytrocyty czy białka surowicy [8,11].

KIERUNKI ROZWOJU I PERSPEKTYWY

Współczesna diabetologia coraz częściej opiera się na łączeniu oznaczeń laboratoryjnych z informacją pochodzącą z CGM, co zmienia rolę klasycznych markerów integrujących glikemię w czasie [20]. HbA1c pozostaje punktem odniesienia w wytycznych i w praktyce, lecz jej ograniczenia w zakresie wykrywania zmienności i hipoglikemii sprawiają, że rośnie znaczenie metryk CGM jako narzędzi codziennego prowadzenia chorego [20]. W tym modelu fruktozamina może pełnić rolę pomocniczą [4,8].

Perspektywy rozwoju fruktozaminy są związane z trzema zagadnieniami. Pierwszym jest poprawa porównywalności metod i zdefiniowanie stabilnych punktów odniesienia. Drugim jest określenie, w jakich populacjach i stanach klinicznych fruktozamina wnosi informację dodatkową ponad HbA1c i pomiary glikemii. Trzecim jest uporządkowanie relacji fruktozaminy do albuminy glikowanej, która w wielu opracowaniach jest przedstawiana jako marker o korzystniejszych właściwościach analitycznych niż fruktozamina, choć w praktyce

dostępność i koszty zależą od systemu opieki i organizacji laboratoriów (Ryc. 1) [9,31–34].

KRYTERIUM	WARTOŚĆ MARKERA GLIKACJI
Podfrakcja 1c Hemoglobiny A (Hba1c)	
wynik prawidłowy	< 5,7% (< 39 mmol/mol)
rozpoznanie stanu przedcukrzycowego	5,7–6,4% (39–46 mmol/mol)
rozpoznanie cukrzycy	≥ 6,5% (≥ 48 mmol/mol)
prawidłowe leczenie (kryterium ogólne)	≤ 7,0% (≤ 53 mmol/mol)
prawidłowe leczenie (kryteria szczegółowe)	< 6,0% (< 42 mmol/mol): II i III trymestr ciąży (jeżeli nie wiąże się to z większą częstością hipoglikemii)
	< 6,5% (< 48 mmol/mol): kobiety z cukrzycą przedciążową planujące ciążę
	≤ 6,5% (≤ 48 mmol/mol): - cukrzyca typu 1, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia - krótkotrwała cukrzyca typu 2 (< 5 lat) - dzieci i młodzież – niezależnie od typu choroby, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia

	8,0–8,5% (64–69 mmol/mol): osoby w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami makroangiopatycznymi i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi, gdy przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 10 lat
Fruktozamina (= glikowane białka surowicy)	
zakres referencyjny	200/205–285 µmol/l
Albumina glikowana	
zakres referencyjny	11–16%

Rycina 1. Najczęściej stosowane normy wartości markerów glikacji [9,31–34].

PODSUMOWANIE

HbA1c pozostaje markerem pierwszego wyboru do oceny kontroli glikemii w stabilnych warunkach, a wytyczne dopuszczają jej zastosowanie diagnostyczne przy zachowaniu standardów kontroli jakości. Fruktozamina stanowi przydatny marker krótkoterminowy i może być szczególnie wartościowa, gdy HbA1c jest niewiarygodna z powodów hematologicznych. Jej interpretacja jest jednak ograniczona w stanach z zaburzeniami obrotu białek surowicy. Optymalna ocena kontroli glikemii coraz częściej wymaga integracji markerów laboratoryjnych z pomiarami bezpośrednimi, a w miarę dostępności – z danymi z CGM, co pozwala ograniczyć ryzyko błędów wynikających z biologicznych i analitycznych ograniczeń biomarkera.

1. Nathan, D.; Genuth, S.; Lachin, J.; Cleary, P.; Crofford, O.; Davis, M.; Rand, L.; Siebert, C. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 977–986, doi:10.1056/NEJM199309303291401.
2. Stratton, I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000, 321, 405–412, doi:10.1136/bmj.321.7258.405.
3. Turner, R.C.; Holman, R.R.; Cull, C.A.; Stratton, I.M.; Matthews, D.R.; Frighi, V.; Manley, S.E.; Neil, A.; McElroy, H.; Wright, D.; et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352, 837–53.
4. Parrinello, C.M.; Selvin, E. Beyond HbA1c and Glucose: the Role of Nontraditional Glycemic Markers in Diabetes Diagnosis, Prognosis, and Management. *Curr. Diab. Rep.* 2014, 14, 548, doi:10.1007/s11892-014-0548-3.
5. Sacks, D.B. Measurement of Hemoglobin A1c: A new twist on the path to harmony. *Diabetes Care* 2012, 35, 2674, doi:10.2337/dc12-1348.
6. Anguizola, J.; Matsuda, R.; Barnaby, O.S.; Hoy, K.S.; Wa, C.; DeBolt, E.; Koke, M.; Hage, D.S. Review: Glycation of human serum albumin. *Clin. Chim. Acta* 2013, 425, 64–76, doi:10.1016/j.cca.2013.07.013.
7. Malmström, H.; Walldius, G.; Grill, V.; Jungner, I.; Gudbjörnsdóttir, S.; Hammar, N. Fructosamine Is a Useful Indicator of Hyperglycaemia and Glucose Control in Clinical and Epidemiological Studies – Cross-Sectional and Longitudinal Experience from the AMORIS Cohort. *PLoS One* 2014, 9, e111463, doi:10.1371/journal.pone.0111463.
8. Danese, E.; Montagnana, M.; Nouvenne, A.; Lippi, G. Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2015, 9, 169–176, doi:10.1177/1932296814567227.
9. Araszkiewicz, A.; Borys, S.; Broncel, M.; Budzyński, A.; Cyganek, K.; Cypriak, K.; Cyranka, K.; Czupryniak, L.; Dąbrowski, M.; Dzida, G.; et al. Standards of Care in Diabetes. The position of Diabetes Poland – 2025. *Curr. Top. Diabetes* 2025, 5, 1–158, doi:10.5114/ctd/203685.
10. Bajaj, M.; McCoy, R.G.; Balapattabi, K.; Bannuru, R.R.; Bellini, N.J.; Bennett, A.K.; Beverly, E.A.; Briggs Early, K.; ChallaSivaKanaka, S.; Echouffo-Tcheugui, J.B.; et al. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026, 49, S27–S49, doi:10.2337/dc26-S002.
11. Radin, M.S. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *J. Gen. Intern. Med.* 2014, 29, 388–394, doi:10.1007/s11606-013-2595-x.
12. NGSP: Factors that Interfere with HbA1c Test Results Available online: <https://ngsp.org/factors.asp> (accessed on Feb 19, 2026).
13. Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001, 414, 813–820, doi:10.1038/414813a.
14. Goldin, A.; Beckman, J.A.; Schmidt, A.M.; Creager, M.A. Advanced Glycation End Products. *Circulation* 2006, 114, 597–605, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854.
15. Nathan, D.M.; Kuenen, J.; Borg, R.; Zheng, H.; Schoenfeld, D.; Heine, R.J. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008, 31, 1473–1478, doi:10.2337/dc08-0545.

16. Rohlfing, C.L.; Wiedmeyer, H.M.; Little, R.R.; England, J.D.; Tennill, A.; Goldstein, D.E. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002, 25, 275–278, doi:10.2337/diacare.25.2.275.
17. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus Available online: [https://www.who.int/publications/i/item/use-of-glycated-haemoglobin-\(-hba1c\)-in-diagnosis-of-diabetes-mellitus](https://www.who.int/publications/i/item/use-of-glycated-haemoglobin-(-hba1c)-in-diagnosis-of-diabetes-mellitus) (accessed on Feb 19, 2026).
18. Coban, E.; Ozdogan, M.; Timuragaoglu, A. Effect of Iron Deficiency Anemia on the Levels of Hemoglobin A1c in Nondiabetic Patients. *Acta Haematol.* 2004, 112, 126–128, doi:10.1159/000079722.
19. Tarim, O.; Kucukerdogan, A.; Gunay, U.; Eralp, O.; Ercan, I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Int.* 1999, 41, 357–362, doi:10.1046/j.1442-200x.1999.01083.x.
20. Danne, T.; Nimri, R.; Battelino, T.; Bergenstal, R.M.; Close, K.L.; DeVries, J.H.; Garg, S.; Heinemann, L.; Hirsch, I.; Amiel, S.A.; et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017, 40, 1631–1640, doi:10.2337/dc17-1600.
21. Little, R.R.; Roberts, W.L. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009, 3, 446–451, doi:10.1177/193229680900300307.
22. Selvin, E.; Rawlings, A.M.; Grams, M.; Klein, R.; Sharrett, A.R.; Steffes, M.; Coresh, J. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014, 2, 279–288, doi:10.1016/S2213-8587(13)70199-2.
23. Selvin, E.; Rawlings, A.M.; Lutsey, P.L.; Maruthur, N.; Pankow, J.S.; Steffes, M.; Coresh, J. Fructosamine and Glycated Albumin and the Risk of Cardiovascular Outcomes and Death. *Circulation* 2015, 132, 269–277, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015415.
24. Rossing, P.; Caramori, M.L.; Chan, J.C.N.; Heerspink, H.J.L.; Hurst, C.; Khunti, K.; Liew, A.; Michos, E.D.; Navaneethan, S.D.; Olowu, W.A.; et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022, 102, S1–S127, doi:10.1016/j.kint.2022.06.008.
25. Zelnick, L.R.; Batacchi, Z.O.; Ahmad, I.; Dighe, A.; Little, R.R.; Trence, D.L.; Hirsch, I.B.; de Boer, I.H. Continuous Glucose Monitoring and Use of Alternative Markers To Assess Glycemia in Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care* 2020, 43, 2379–2387, doi:10.2337/dc20-0915.
26. Ling, J.; Ng, J.K.C.C.; Lau, E.S.H.; Ma, R.C.W.; Kong, A.P.S.; Luk, A.O.Y.; Kwok, J.S.S.; Szeto, C.-C.; Chan, J.C.N.; Chow, E. Continuous Glucose Monitoring Metrics in the Assessment of Glycemia in Moderate-to-Advanced CKD in Diabetes. *Kidney Int. Reports* 2022, 7, 1354–1363, doi:10.1016/j.ekir.2022.03.029.
27. Kaminski, C.Y.; Galindo, R.J.; Navarrete, J.E.; Zabala, Z.; Moazzami, B.; Gerges, A.; McCoy, R.G.; Fayfman, M.; Vellanki, P.; Idrees, T.; et al. Assessment of Glycemic Control by Continuous Glucose Monitoring, Hemoglobin A1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in Patients With End-Stage Kidney Disease and Burnt-Out Diabetes. *Diabetes Care* 2024, 47, 267–271, doi:10.2337/dc23-1276.
28. Roberts, A.B.; Baker, J.R.; James, A.G.; Henley, P. Fructosamine in the management of gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988, 159, 66–71, doi:10.1016/0002-9378(88)90495-4.
29. Gingras, V.; Rifas-Shiman, S.L.; Switkowski, K.M.; Oken, E.; Hivert, M.-F. Mid-Pregnancy Fructosamine Measurement—Predictive Value for Gestational Diabetes and Association with Postpartum Glycemic Indices. *Nutrients* 2018, 10, 2003, doi:10.3390/nu10122003.

30. Mendes, N.; Alves, M.; Andrade, R.; Ribeiro, R.T.; Papoila, A.L.; Serrano, F. Association between glycated albumin, fructosamine, and HbA1c with neonatal outcomes in a prospective cohort of women with gestational diabetes mellitus. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019, 146, 326–332, doi:10.1002/ijgo.12897.
31. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) na 2026 rok - Wytyczne - Diabetologia - Medycyna Praktyczna dla lekarzy Available online: <https://diabetologia.mp.pl/wytyczne/396651,zalecenia-polskiego-towarzystwa-diabetologicznego-ptd-na-2026-rok> (accessed on Feb 21, 2026).
32. Fructosamine | ARUP Laboratories Test Directory Available online: <https://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0099012?utm> (accessed on Feb 19, 2026).
33. Clinical Utility of Fructosamine and Glycated Albumin - StatPearls - NCBI Bookshelf Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470185/> (accessed on Feb 19, 2026).
34. Rescalli, A.; Varoni, E.M.; Cellesi, F.; Cerveri, P. Analytical Challenges in Diabetes Management: Towards Glycated Albumin Point-of-Care Detection. *Biosensors* 2022, 12, 687, doi:10.3390/bios12090687.



EPIDEMIOLOGIA

WYDZIAŁ
NAUK O
ZDROWIU



studia podyplomowe



2 semestry



wykwalifikowana kadra
najlepsza cena

Szczegółowe informacje:

[www.umb.edu.pl/
studia_podyplomowe](http://www.umb.edu.pl/studia_podyplomowe)





UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Nauk o Zdrowiu

Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

**zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe**

**PROMOCJA ZDROWIA
i
EDUKACJA ZDROWOTNA**



**Czas trwania studiów podyplomowych:
1 rok akademicki (2 semestry)
146 godzin dydaktycznych
forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)**

[Szczegółowe informacje](#)



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU

Wydział Nauk o Zdrowiu

Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

**zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe**

ZDROWIE ŚRODOWISKOWE



**Czas trwania studiów podyplomowych:
1 rok akademicki (2 semestry)
181 godzin dydaktycznych
forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)**

[Szczegółowe informacje](#)

