

**Interdyscyplinarne
problemy epidemiologii
i zdrowia środowiskowego**

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

Monografia naukowa

Interdyscyplinarne problemy epidemiologii i zdrowia środowiskowego

Praca zbiorowa pod redakcją
prof. dr hab. Małgorzaty Żendzian-Piotrowskiej,
mgr Dominiki Malinowskiej,
dr Michaliny Krzyżak,
oraz ***dr hab. Mateusza Maciejczyka***

Białystok 2023

Recenzenci

Barbara Choromańska, Justyna Dorf, Katarzyna Guzińska-Ustymowicz,
Wojciech Laudański, Lucyna Ostrowska, Elżbieta Supruniuk,
Magdalena Świdorska, Anna Zalewska, Ewa Żebrowska

Skład

Edyta Gołaś, Gabriela Niewierowska

ISBN – 978-83-67454-88-9

Wydanie I

Białystok 2023

FREE OF CHARGE international conference |
ACTIVE and **PASSIVE** participation | **HYBRID** event
online and stationary | **LANGUAGE** - English and Polish |
EDUCATIONAL CREDITS | certified **WORKSHOPS**



INTERNATIONAL CONFERENCE FOR YOUNG SCIENTISTS
"BIOMARKERS OF CIVILIZATION DISEASES"

26TH APRIL, 2024

BRANICKI PALACE, BIALYSTOK



www.umb.edu.pl/en/biomarkery





UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Nauk o Zdrowiu

Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

**zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe**

EPIDEMIOLOGIA



Czas trwania studiów podyplomowych:

1 rok akademicki (2 semestry)

166 godzin dydaktycznych

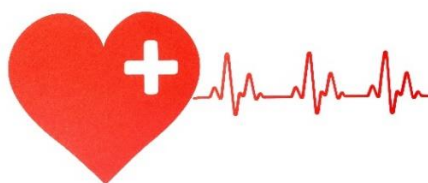
forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)



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)



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)

SPIS TREŚCI

Wczesne i odległe następstwa zdrowotne nadużywania alkoholu	9
Cukrzyca typu II – epidemiologia, czynniki ryzyka, profilaktyka	23
Zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS) – charakterystyka i epidemiologia.....	35
Epidemiologia raka trzustki w Polsce w latach 2000-2020.....	52
Epidemiologia zakażenia CMV u chorych po przeszczepie w Polsce.....	68
Epidemiologia salmonelloz w Polsce w latach 2010-2020	82
Sytuacja epidemiologiczna Szpitala Zespołonego im. Jędrzeja śniadeckiego w Białymstoku w latach 2015-2022 z uwzględnieniem czynników biologicznych oraz wskaźników zapadalności na zakażenia szpitalne.....	98
Rola zespołu kontroli zakażeń szpitalnych w placówkach ochrony zdrowia .	116
Ocena skuteczności i efektywności leków – teraźniejszość i przyszłość	134

WCZESNE I ODLEGŁE NASTĘPSTWA ZDROWOTNE NADUŻYWANIA ALKOHOLU

EARLY AND LONG-TERM HEALTH CONSEQUENCES OF ALCOHOL ABUSE

Marta Pawelczyk^{1*}

¹*Zakład Dietetyki, Akademia Łomżyńska; mpawelczyk@al.edu.pl (autor korespondencyjny)*

Wprowadzenie

Alkohol, a dokładnie alkohol etylowy (etanol), jest substancją o działaniu psychoaktywnym. W głównej mierze alkohol oddziałuje na funkcje układu nerwowego, ale zaburza też pracę innych układów ludzkiego organizmu. Powtarzająca się, nadmierna konsumpcja etanolu z czasem staje się przyczyną rozwoju zespołu uzależnienia od alkoholu. Choroba ta obejmuje charakterystyczne objawy fizjologiczne, behawioralne i poznawcze [1]. Znamionną cechą uzależnienia jest to, że spożywanie alkoholu zaczyna dominować nad innymi czynnościami, mającymi wcześniej większe znaczenia dla chorego [2].

Szczególnie narażeni na rozwój uzależnienia od alkoholu są młodzi ludzie, jednak zagrożenie to dotyczy też osób starszych, niezależnie od ich statusu społecznego. Po alkohol sięgają więc osoby w różnym wieku, często jest on spożywany podczas spotkań towarzyskich, wykorzystywany do świętowania sukcesów, jubileuszy itp. Działanie odurzające alkoholu, wiążące się głównie z pobudzeniem tzw. układu nagrody, uwalnianiem dopaminy i serotoniny, odpowiada za odczuwanie bezpośrednio po spożyciu alkoholu przyjemności i odprężenia [3]. Częsta, długotrwała konsumpcja alkoholu skutkuje jednak poważnymi zaburzeniami zdrowotnymi.

Kryteria diagnostyczne, etapy i typy uzależnienia od alkoholu

Kryteria rozpoznania zespołu uzależnienia od alkoholu zawarto w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) [1]. W celu zdiagnozowania zespołu uzależnienia od alkoholu należy stwierdzić występowanie w ciągu minionego roku co najmniej trzech spośród niżej wymienionych objawów:

- silna potrzeba używania alkoholu,
- trudności z kontrolowaniem używania alkoholu,
- uporczywe używanie alkoholu pomimo wiedzy o jego szkodliwości,
- przedkładanie spożywania alkoholu ponad inne czynności i zobowiązania,
- zmieniona tolerancja na spożycie alkoholu,
- występowanie fizycznych objawów odstawiennych [1,2,4].

Zmiana tolerancji na spożycie alkoholu może dotyczyć jej zwiększenia lub zmniejszenia. Zwiększenie tolerancji wiąże się z tym, że ilość wypijanego alkoholu musi się systematycznie zwiększać, aby wywołać takie same, jak początkowo odczucie przyjemności i odprężenia. Z kolei zmniejszenie tolerancji polega na tym, że mimo przyjmowania tych samych dawek alkoholu zwiększa się wywołane nimi uczucie upojenia.

Do fizycznych objawów odstawiennych zalicza się m.in.: odczuwanie niepokoju, lęku, zaburzenia snu, bóle głowy, dreszcze, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, przyspieszone bicie serca, potliwość, nudności, biegunki, nawet drgawki o charakterze napadu padaczkowego oraz zaburzenia świadomości, w tym omamy wzrokowe [3].

Jedna z najbardziej rozpowszechnionych koncepcji rozwoju uzależnienia od alkoholu została opracowana jeszcze w drugiej połowie XX wieku przez amerykańskiego badacza Elvina Mortona Jellinka. Jest to koncepcja czterech następujących po sobie faz.

Pierwsza faza, tzw. faza wstępna lub prealkoholowa rozpoczyna się jako picie okazjonalne, jednak u osób predysponowanych do rozwoju uzależnienia ze względu na ich mniejsze zdolności radzenia sobie ze stresem alkohol bardziej, niż u innych działa odprężająco. W związku z tym osoby te coraz częściej sięgają po alkohol, charakterystyczne w tym okresie jest zwiększenie tolerancji na tę substancję [3,4].

Faza druga, tzw. zwiastunowa lub ostrzegawcza to faza, w której zaczynają się pojawiać zaburzenia pamięci, mające związek z sytuacjami, w których spożyto się alkohol. Pomimo braku utraty przytomności, osoby w tej fazie uzależnienia nie pamiętają swojego zachowania po spożyciu alkoholu, nawet jeśli spożyły niezbyt duże dawki [3,4].

Faza trzecia, inaczej krytyczna, to faza charakteryzująca się pełną utratą kontroli nad ilością wypijanego alkoholu. W tej fazie chorzy odczuwają tzw. głód alkoholowy, czyli poczucie przymusu jego spożywania [3,4].

Ostatnia, czwarta faza to faza przewlekła, na tym etapie występują epizody wielodniowego, ciągłego picia alkoholu, zmniejsza się tolerancja alkoholu, mogą występować psychozy alkoholowe [3,4].

Niektórzy badacze wyróżniają dwa typy uzależnienia od alkoholu. Jest to typ I, o późniejszym początku, zazwyczaj rozwijający się po 25 roku życia oraz typ II, najczęściej rozwijający się przed 25 rokiem życia. Łagodniejszą formą uzależnienia jest typ I, występuje on z podobną częstością u obu płci, dotyczy raczej introwertyków, więc częściej wiąże się z samotnym nadużywaniem alkoholu. Drugi typ uzależnienia dominuje u mężczyzn, dotyczy raczej ekstrawertyków, jest trudniejszy w leczeniu i częściej występuje rodzinie [5].

Metabolizm alkoholu

Sam etanol nie jest tak trujący dla komórek ludzkiego organizmu, jak jego metabolit - aldehyd octowy. Etanol szybko i łatwo przenika przez błony

komórkowe, dzięki czemu już w jamie ustnej przekracza barierę nabłonkową i dostaje się do krwi, następnie do wątroby, która jest głównym miejscem przemian tej substancji. W organizmie człowieka etanol jest rozkładany za pomocą kilku różnych szlaków metabolicznych:

- utleniania do aldehydu octowego przy udziale dehydrogenazy alkoholowej, następnie utlenienia aldehydu octowego do kwasu octowego, przy udziale dehydrogenazy aldehydowej i w dalszej kolejności rozłożenia kwasu octowego do dwutlenku węgla oraz wody;
- przekształceń, w których uczestniczy mikrosomalny cytochrom P-450, w tym przypadku również jako pierwszy metabolit powstaje aldehyd octowy, szlak ten jest szczególnie aktywny u osób nadużywających alkoholu;
- utleniania alkoholu z wykorzystaniem nadtlenku wodoru i katalazy;
- przekształceń nieoksydacyjnych, jak sprzęganie etanolu z kwasem glukuronowym [6].

Pierwsze dwa szlaki działają najszybciej, są też najbardziej wydajne i generują szkodliwy dla organizmu aldehyd octowy. Związek ten należy do kanцерogenów grupy I, wywołując mutacje genomowego DNA bezpośrednio przyczynia się do rozwoju nowotworów [7].

Wczesne następstwa zdrowotne nadużywania alkoholu

Szkodliwe skutki działania alkoholu odczuwane są już w krótkim czasie po jego spożyciu. Są to dolegliwości, które z reguły występują po kilku- lub kilkunastu godzinach od zakończenia spożywania alkoholu, a ich stopień nasilenia uzależniony jest od rodzaju i ilości wypitego alkoholu. Do najczęstszych tego typu dolegliwości należą m.in.: bóle głowy, osłabienie, nudności i wymioty, bóle mięśniowe, nadciśnienie, zaczerwienienie spojówek, zawroty głowy, zaburzenia depresyjne, lęk [8]. W krótkim czasie po spożyciu alkohol wywołuje zaburzenia czynności ruchowych, obwodowo tworzący się aldehyd octowy hamuje

właściwości lokomotoryczne, z kolei ośrodkowo aldehyd octowy działa stymulująco na aktywność ruchową [7]. Do wczesnych następstw spożycia alkoholu zalicza się też zmniejszenie szybkości reakcji, zaburzenia równowagi, nieprawidłową ocenę odległości, zaburzenia widzenia, dekoncentrację [3].

Odległe następstwa zdrowotne nadużywania alkoholu

Nadmierne spożywanie alkoholu to jedna z głównych, społecznych przyczyn utraty zdrowia, 6% zgonów osób poniżej 75 roku życia ma związek z nadużywaniem alkoholu [9,10]. Alkohol sprzyja rozwojowi różnorodnych chorób, przy czym pierwsze objawy tych chorób mogą pojawiać się dopiero po długim czasie nadużywania, przykładowo po wielu miesiącach lub nawet wielu latach.

Wpływ alkoholu na układ pokarmowy

Do najczęstszych chorób układu pokarmowego spowodowanych uzależnieniem od alkoholu zalicza się: marskość wątroby, stany zapalne trzustki, refluks żołądkowo-przełykowy, stany zapalne błony śluzowej przełyku, żołądka i jelit, żylaki przełyku oraz zaburzenia wchłaniania, prowadzące do niedoborów pokarmowych [11,12].

Szczególnie podatna na uszkodzenia wywołane działaniem alkoholu jest wątroba. Nadmierne spożywanie alkoholu prowadzi do jej stłuszczenia, które rozwija się u większości osób uzależnionych. W przypadku, gdy uzależnieniu od alkoholu towarzyszy otyłość ryzyko wystąpienia stłuszczenia wątroby jest stu procentowe, przy czym początkowo przebiega bezobjawowo [11]. Stłuszczenie wątroby spowodowane jest zahamowaniem aktywności cyklu Krebsa w mitochondriach hepatocytów (komórek miększu wątroby), co z kolei skutkuje zaburzeniem aktywności szlaku rozkładającego kwasy tłuszczowe (szlaku β -oksydacji). W efekcie gromadzące się trójglicerydy odkładają się w hepatocytach. W kolejnym etapie rozwija się stan zapalny wątroby, charakteryzujący się

naciekaniem rozdętych, stłuszczonych hepatocytów przez neutrofile i limfocyty. Przyczyną reakcji układu immunologicznego jest powstawanie immunogennych związków, będących połączeniem aldehydu octowego z białkami wątroby, np. z albuminami. Kolejnym etapem alkoholowej choroby wątroby jest jej zwłóknienie, wywołane przekształcaniem tzw. komórek gwiazdzistych wątroby w miofibroblasty, które produkują znaczne ilości bogatej we włókna kolagenowe macierzy zewnątrzkomórkowej. W ten sposób stopniowo dochodzi do akumulacji tkanki łącznej w wątrobie, co uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie tego narządu i dodatkowo utrudnia przepływ krwi przez wątrobę, stając się przyczyną nadciśnienia wrotnego. Zaawansowanym stadium zwłóknienia wątroby jest jej marskość [13]. Konsekwencją marskości wątroby jest m.in. wzrost ciśnienia tętniczego krwi, co powoduje rozwój żylaków przełyku i odbytu. Wątroba w stanie marskości przestaje też pełnić funkcję detoksykacyjną w organizmie chorego. W związku z tym toksyczne substancje, które powinny zostać przez nią wyeliminowane, są rozprowadzane po organizmie i negatywnie oddziałują na inne narządy, zwłaszcza mózg.

Obok wątroby, narządem szczególnie narażonym na toksyczne działanie alkoholu jest trzustka. Większość przypadków ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki ma związek z nadużywaniem alkoholu. W przypadku przewlekłego alkoholowego zapalenia trzustki dochodzi do obumierania komórek miąższu trzustki i komórek wysp trzustkowych, naciekania trzustki przez komórki układu immunologicznego oraz włóknienia trzustki. Włóknieniu trzustki towarzyszy odkładanie się złogów wapnia w przewodach trzustkowych, co prowadzi do ich zablokowania i zaburzeń wydzielania enzymów trawiennych [13]. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki uniemożliwia prawidłowy rozkład makrocząsteczek (białek, lipidów i węglowodanów) zawartych w pożywieniu. Zaburzenia trawienia skutkują zaburzeniami wchłaniania substancji odżywczych i w rezultacie niedoborami pokarmowymi, a nawet wyniszczeniem organizmu. Poza wydzielaniem enzymów trawiennych trzustka pełni też bardzo ważną funkcję w regulacji gospodarki węglowodanowej, wydzielając insulinę i glukagon. Gdy znaczna część tego narządu zostanie uszkodzona, organizm nie jest w stanie wytwarzać

odpowiednich ilości insuliny, przez co nie może utrzymać prawidłowego poziomu glukozy we krwi. W konsekwencji następuje zwiększenie poziomu glukozy we krwi, co prowadzi do rozwoju cukrzycy [14].

W obrębie przewodu pokarmowego alkohol oddziałując bezpośrednio na błonę śluzową, sprzyja jej uszkodzeniom, powodując nadżerki i krwawienia w śluzówce jamy ustnej, przełyku, żołądka i dwunastnicy, a także rozwój wrzodów żołądka i dwunastnicy. U osoby zdrowej żołądek produkuje kwas solny, izolowany od ściany żołądka przez śluzową barierę ochronną. Alkohol z jednej strony sprawia, że bariera ochronna ulega osłabieniu, z drugiej może nasilać wydzielanie kwasu żołądkowego. Wydzielanie soku solnego zwiększają napoje alkoholowe niedestylowane, jak piwo czy wino oraz napoje o stosunkowo niskiej, tj. do 5% zawartości alkoholu [13]. W tym przypadku kwas żołądkowy może poważnie uszkodzić śluzówkę żołądka. Spożywanie alkoholu w nadmiernych ilościach może powodować krwawienia z żołądka, nawet perforację, czyli przerwanie ciągłości ściany żołądka. Z powstałego ubytku wydobywa się kwaśna treść żołądkowa, która uszkadza inne, zlokalizowane w jamie brzusznej narządy. Pacjent odczuwa silny ból i jest narażony na ciężkie powikłania, wymagana jest natychmiastowa interwencja chirurgiczna, w celu zamknięcia perforacji [14]. Przy przewlekłym nadużywaniu alkoholu dochodzi też do podwyższenia ciśnienia w dolnym zwieraczu przełyku i obniżenia kurczliwości tego zwieracza, a w konsekwencji do rozwoju refluksu żołądkowo-przełykowego lub tzw. przełyku Barrety, które uważane są za stadia przednowotworowe [13].

Wpływ alkoholu na układ nerwowy

W układzie nerwowym najbardziej narażony na toksyczne działanie etanolu jest ośrodkowy układ nerwowy, przede wszystkim mózg, ale negatywne skutki działania alkoholu dotyczą też należących do obwodowego układu nerwowego pni i korzeni nerwowych [15].

Wieloletnie nadużywanie alkoholu powoduje zmiany morfologiczne i czynnościowe neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym. Komórki te wypełniają się substancjami tłuszczowymi, przez co stają się obrzmiałe, pogrubiają się też ich krótkie wypustki - dendryty. W różnym stopniu zostają uszkodzone również długie wypustki neuronów – aksony, dochodzi też do ich demielinizacji. Demielinizacja dotyczy m.in. nerwów wzrokowych, powodując pogorszenie ostrości widzenia i niedowidzenie alkoholowe. W ośrodkowym układzie nerwowym stopniowo następuje rozpad zmienionych neuronów, a ich miejsce zajmują niezdolne do przewodzenia impulsów nerwowych komórki glejowe oraz płyn mózgowy [15]. Prowadzi to do zaburzeń pamięci i przetwarzania informacji, upośledza funkcje poznawcze i wykonawcze [16].

Nadużywanie alkoholu może spowodować rozwój tzw. encefalopatii alkoholowej, inaczej encefalopatii Wernickiego, której objawami są zaburzenia nastroju, uwagi i pamięci operacyjnej, niedowład, oczopląs, napady drgawek, niezdolność ruchowa [11,15,17]. Encefalopatia alkoholowa pojawia się wtórnie do niedoborów pokarmowych spowodowanych nadużywaniem alkoholu, w tym przypadku niedoborów witaminowych, przede wszystkim kwasu foliowego i ryboflawiny [15].

Systematyczne wprowadzanie do organizmu dużych dawek alkoholu powoduje, że mózg osoby uzależnionej dostosowuje się do funkcjonowania w obecności etanolu. W przypadku braku alkoholu odczuwane są objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego, które wiążą się ze wzmożoną, patologiczną aktywnością układu nerwowego. Objawy pojawiają się szczególnie w układzie współczulnym, w przeciągu od 6 do 24 godzin po zaprzestaniu spożywania alkoholu. Należą do nich: nudności, wymioty, przyspieszenie rytmu serca, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, przyspieszony oddech, drżenie, potliwość, rozszerzone źrenice, wysoka temperatura ciała.

Ponadto alkohol wywołuje objawy psychopatologiczne, jak napięcie, drażliwość, pobudzenie, zachowania impulsywne oraz poważne zaburzenia snu. U osób nadużywających alkoholu występują trudności w zasypianiu,

spowodowane wzbudzeniem ośrodkowego układu nerwowego przez alkohol, który modyfikuje aktywność neuroprzekaźników. Zaburzenia snu dotyczą skrócenia całkowitego czasu snu, odwrócenia rytmu dobowego oraz intensywnych, niepokojących marzeń sennych [15,18].

Alkohol może też spowodować rozwój zapalenia wielonerwowego. Objawami tego schorzenia są m.in.: osłabienie, nerwobóle i bóle mięśniowe, zaburzenia czucia, pieczenie stóp. W skrajnych przypadkach może dojść do niedowładu i porażenia, najczęściej jest to porażenie nerwu strzałkowego wspólnego i nerwu promieniowego [11].

Wpływ alkoholu na układ sercowo-naczyniowy

Wpływ konsumpcji alkoholu na układ sercowo-naczyniowy jest złożonym problemem. Badania wykazują, że wpływ ten uzależniony jest w głównej mierze od dawki i częstotliwości spożywania alkoholu. Według wielu badań na choroby układu sercowo-naczyniowego mniej narażone są osoby spożywające alkohol w ilościach umiarkowanych, czyli w przypadku kobiet w ilości 1 porcja alkoholu dziennie, w przypadku mężczyzn 1-2 porcje. Z kolei spożywanie alkoholu w większych ilościach skutkuje efektem odwrotnym – podwyższonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Dotyczy to chorób takich, jak miażdżyca, ostry zawał serca, czy choroba niedokrwienna serca [19].

Spożywany w ilościach umiarkowanych alkohol działa przeciwmiażdżycowo, ponieważ poprawia profil lipidowy: zwiększa stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (frakcji HDL cholesterolu), transportujących cholesterol z tkanek do wątroby oraz istotnie obniża stężenie trójglicerydów, nawet o 10% [19]. Ponadto umiarkowana konsumpcja alkoholu wiąże się ze zwiększonym uwalnianiem tlenku azotu (NO), co powoduje rozszerzenie naczyń tętniczych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi [19,20].

Przeciwnie działanie alkoholu na układ sercowo-naczyniowy obserwuje się przy regularnej konsumpcji tej substancji w ilościach większych, niż

umiarkowane. W tym przypadku spożywanie alkoholu wiąże się z pogorszeniem profilu lipidowego, zwiększeniem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, arytmii serca, wylewu, czy kardiomiopatii [19,21].

Poza ilością i częstotliwością spożywania alkoholu znaczenie może mieć również rodzaj spożywanego alkoholu. Liczne badania wskazują na szczególne właściwości czerwonego wina jako środka, który regularnie spożywany w umiarkowanych ilościach działa kardioprotekcyjnie. Działanie to przypisuje się zawartym w czerwonym winie polifenolom, jak resweratrol, czy kwercytyna [19].

Wpływ alkoholu na układ odpornościowy

Etanol działa hamująco na układ odpornościowy. Badania in vitro prowadzone na różnych liniach komórkowych układu odpornościowego wykazały, że alkohol hamuje zarówno swoistą, jak i nieswoistą odpowiedź immunologiczną. Alkohol zmniejsza proliferację limfocytów T, odpowiedzialnych za regulację swoistej odpowiedzi immunologicznej. Alkohol hamuje też odpowiedź nieswoistą, oddziałując na funkcje komórek tucznych, neutrofili, komórek dendrytycznych i komórek NK. Pod wpływem etanolu zmniejsza się liczebność komórek tucznych, ponieważ hamuje on ich proliferację i indukuje apoptozę. Komórki tuczne w warunkach prawidłowych wydzielają chemokiny przyciągające neutrofile do miejsca infekcji bakteryjnej, więc wywołane działaniem alkoholu zmniejszenie liczebności komórek tucznych osłabia odpowiedź organizmu na infekcje bakteryjne. Ponadto alkohol może oddziaływać bezpośrednio na komórki NK, upośledzając ich funkcjonowanie, więc osłabiając odpowiedź organizmu również na zakażenia wirusowe i obecność komórek nowotworowych [22].

W badaniach prowadzonych z wykorzystaniem zwierzęcych modeli doświadczalnych wykazano, że nadużywanie alkoholu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju infekcji płuc. Jest to spowodowane wywołanym przez alkohol stresem oksydacyjnym, który zaburza funkcje i dojrzewanie makrofagów

pęcherzyków płucnych oraz makrofagów miąższu płuc [22,23]. Tak więc makrofagi to kolejny po komórkach tucznych, neutrofilach, komórkach dendrytycznych i komórkach NK element odpowiedzi immunologicznej nieswoistej, hamowany przez nadużywanie alkoholu.

Pośrednio alkohol może też stymulować reakcje autoimmunologiczne, przyczyniając się do rozwoju chorób o charakterze autoagresji. Jest to spowodowane tym, że długotrwałe nadużywanie alkoholu prowadzi do uszkodzenia narządów uczestniczących w reakcjach immunologicznych, jak wątroba, węzły chłonne, czy śledziona. Uszkodzenia te mogą stymulować autoimmunologiczne reakcje komórek limfoidalnych [22].

Wpływ alkoholu na układ rozrodczy

Nadużywanie alkoholu negatywnie wpływa na układ rozrodczy i płodność, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. W przypadku mężczyzn jest to działanie bezpośrednie, polegające na pogarszaniu parametrów nasienia, jak i pośrednie, polegające na zmianach hormonalnych, upośledzających funkcje seksualne. W warunkach nadużywania alkoholu zmniejsza się ruchliwość i liczebność plemników, zmienia się też ich morfologia. Ponadto zmniejsza się wydzielanie testosteronu, co istotnie obniża poziom libido. Liczebność plemników zmniejsza się, ponieważ alkohol zwiększa komórkową produkcję reaktywnych form tlenu, które hamują proliferację i aktywują apoptozę komórek plemnikotwórczych. Przyczyną spadku poziomu testosteronu jest hamowanie przez alkohol zachodzącej w jądrach steroidogenezy oraz zwiększanie konwersji androgenów do estrogenów [24].

W przypadku kobiet nadmierne spożywanie alkoholu wiąże się z nieregularnymi cyklami menstruacyjnymi, brakiem jajczkowania, zwiększoną bolesnością miesiączek [25]. Obserwuje się również zaburzenia hormonalne. U kobiet nadużywających alkoholu zwiększa się stężenie krążących we krwi estrogenów. Może mieć to związek ze stymulacją przez alkohol konwersji

androgenów do estrogenów oraz z wywołanym działaniem alkoholu zaburzeniem metabolizmu estrogenów w wątrobie [26].

Związek alkoholu z rozwojem chorób nowotworowych

W licznych badaniach wykazano istotny związek pomiędzy nadużywaniem alkoholu a wzrostem ryzyka rozwoju chorób nowotworowych. Wraz ze wzrostem spożycia alkoholu wzrasta ryzyko rozwoju określonych typów nowotworu. Dotyczy to przede wszystkim nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego, tj. raka jamy ustnej, gardła i przełyku. Za kancerogeny metabolit alkoholu uważany jest aldehyd octowy, tworzący się pod wpływem działania dehydrogenazy alkoholowej. W tym przypadku istotne znaczenie ma genotyp organizmu, ponieważ gen kodujący dehydrogenazę alkoholową może występować w dwóch wariantach: allel 1 koduje enzym szybko konwertujący etanol do aldehydu octowego, allel 2 koduje enzym wolno przeprowadzający tę konwersję. Osoby o genotypie 1-1 metabolizują alkohol 2,5 razy szybciej, niż osoby o genotypie 1-2 lub 2-2. Ze względu na przyspieszoną produkcję aldehydu octowego homozygoty 1-1 nadużywające alkoholu charakteryzują się wyższym ryzykiem rozwoju raka jamy ustnej, w porównaniu z osobami o pozostałych genotypach [27].

Alkohol jest również uważany za jedną z przyczyn rozwoju pierwotnego raka wątroby [27]. W tym przypadku alkohol działa raczej pośrednio, jego nadmierna konsumpcja z czasem prowadzi do marskości wątroby – stanu, który jest uznawany za bezpośredni czynnik rakotwórczy.

Podsumowanie

Alkohol to jedna z najczęściej nadużywanych w Europie, zalegalizowanych używek [22]. Nadmierna konsumpcja alkoholu przede wszystkim jest poważnym problemem społecznym, wiąże się z rozwojem problemów w życiu rodzinnym

i zawodowym. Osoby odurzone alkoholem łatwo tracą kontrolę nad swoim zachowaniem, co stwarza niebezpieczeństwo dla innych członków społeczeństwa. Poza aspektem społecznym, nadużywanie alkoholu jest też poważnym problemem medycznym. Substancja ta toksycznie oddziałuje na ludzki organizm, z czasem prowadząc do rozwoju nie tylko zespołu uzależnienia od alkoholu, ale też wielu innych chorób.

Głównym miejscem metabolizmu alkoholu jest wątroba i to ona jest szczególnie narażona na jego toksyczne działanie. Nadużywanie alkoholu stopniowo prowadzi do marskości wątroby, przez co narząd ten nie może dłużej pełnić fizjologicznych funkcji, m.in. funkcji detoksykacyjnej. Poza wątrobą na toksyczne działanie alkoholu szczególnie narażone są też trzustka i cały przewód pokarmowy. Regularne nadużywanie alkoholu może spowodować włóknienie trzustki, a przez to niedobór enzymów trawiennych, prowadzący do niedożywienia i niedobór insuliny, prowadzący do rozwoju cukrzycy. Alkohol wywołuje uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, będąc przyczyną nadżerek i krwawień w śluzówce jamy ustnej, przełyku, żołądka i dwunastnicy.

Piśmiennictwo

1. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom 1. Centrum Systemów Integracyjnych Ochrony Zdrowia, 2012.
2. Habrat B.: Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z używaniem substancji psychoaktywnych. Systemy diagnostyczne, klasyfikacje, terminologia. *Psychiatria*, 2010, 7, 2, 5-81.
3. Ryszkowski A., Wojciechowska A., Kopański Z., Brukwicka I., Lishchynskyy Y., Mazurek M.: Objawy i skutki nadużywania alkoholu. *JCHC.*, 2015, 1, 2-6.
4. Mellibruda J.: Psychologiczna koncepcja mechanizmów uzależnienia. Instytut Psychologii Zdrowia Polskiego Towarzystwa Psychologicznego. Dostępne na: <https://psychologia.edu.pl/czytelnia/50-artykuly/675-psychologiczna-koncepcja-mechanizmow-uzaleznienia.html>, data dostępu [10.09.2023].
5. Jorde L.B., Carey J.C., Bamshad M.J.: Dziedziczenie wieloczynnikowe i często występujące choroby. [w:] *Genetyka medyczna*. Kałużewski B. (red.). Edra Urban & Partner, Wrocław, 2018, 226-251.
6. Kumański K., Kamińska A.: Różne drogi metaboliczne alkoholu etylowego w tkankach. *Kosmos Problemy Nauk Biologicznych*, 2012, 61, 1, 29-35.
7. Dyr W., Wyszogrodzka E.: Znaczenie aldehydu octowego w metabolizmie i mechanizmie działania alkoholu etylowego. *Alcohol Drug Addict.*, 2018, 31, 4, 301-314.
8. Pach J., Sein A.J.: Alkohole, kac i zespoły abstynencyjne. [w:] *Zarys toksykologii klinicznej dla pielęgniarek i ratowników medycznych*. Pach J., Sein A.J. (red.). Wydawnictwo Naukowe Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Nowym Sączu, Nowy Sącz, 2013, 31-58.
9. Zgliczyński W.S.: Alkohol w Polsce. *INFOS Zagadnienia społeczno-gospodarcze*, 2016, 11, 215, 1-4.
10. Frąckowiak M., Motyka M.: Charakterystyka problemów społecznych związanych z nadużywaniem alkoholu. *Hygeia Public Health*, 2015, 50, 2, 314-322.

11. Zambrzycka K., Snarska K.K., Katulski K., Dolińska C., Chorąży M.: Alkoholizm i jego następstwa. [w]: Wybrane problemy zdrowotne i zawodowe pracowników ochrony zdrowia. Tom I. Kowalczyk K, Krajewska-Kulak E. (red.). Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, 2019, 239-287.
12. Kowalewski I.: Objawy kliniczne w zaburzeniach somatycznych wywołanych przez alkohol. [w]: Zespół uzależnienia od alkoholu wśród dorosłych. Kowalewski I. Wydawnictwo Naukowe UP, Kraków, 2016, 52-114.
13. Klusek J., Klusek J.: Alkohol a układ pokarmowy. Kosmos Problemy Nauk Biologicznych, 2012, 61, 1, 169-175.
14. Klimkiewicz A.: Zaburzenia somatyczne związane z używaniem alkoholu. [w]: Medyczne aspekty uzależnienia od alkoholu. Wojnar M. (red.). PARPA, Warszawa, 2017, 97-113.
15. Piotrowicz Z., Ochwanowska E.: Alkohol a układ nerwowy. Kosmos Problemy Nauk Biologicznych, 2012, 61, 1, 133-142.
16. Ciszewska-Psujek U.: Zaburzenia językowe w uzależnieniu od alkoholu – w poszukiwaniu metodologii badawczej. Logopedia, 2017, 46, 175-192.
17. Kozubski W.: Zaburzenia w obrębie układu nerwowego związane ze spożywaniem alkoholu. Przew. Lek., 2002, 5, 5, 17-26.
18. Jakubczyk A., Wojnar J., Wojnar M., Klimkiewicz A., Browek K.J.: Zaburzenia snu u osób uzależnionych od alkoholu. Alkoholizm i Narkomania, 2009, 22, 2, 143-159.
19. Wiciński M., Soroko A., Niedzwiecki P., Ciemna K., Malinowski B., Grzešek E., Szadujkis-Szadurska K.: Wpływ alkoholu na wybrane jednostki chorobowe. Wino czerwone – fakty i mity. Przegląd badań klinicznych (według EBM). [w]: Współczesne kierunki działań prozdrowotnych, Wolska-Adamczyk A. (red.). WSliZ, Warszawa, 2015, 159-168.
20. Lakshman R., Garige M., Gong M., Lackey L., Varatharajulu R., Zakhari S.: Is alcohol beneficial or harmful for cardioprotection? Genes Nutr., 2010, 5, 111-120.
21. Walker R.K., Cousins V.M., Umoh N.A., Jeffres M.A., Taghipour D., Al-Rubaiee M., Haddad G.E.: The Good, the Bad and the Ugly with Alcohol Use and Abuse on the Heart. Alcohol Clin Exp Res., 2013, 37, 8, 1253-1260.
22. Jankowski M.M., Ignatowska-Jankowska B., Kumański K., Witek B., Świergiel A.H.: Wpływ alkoholu na układ odpornościowy – przegląd badań. Alkoholizm i Narkomania, 2013, 26, 1, 37-53.
23. Brown S.D., Gauthier T.W., Brown L.A.: Impaired terminal differentiation of pulmonary macrophages in a Guinea pig model of chronic ethanol ingestion. Alcohol Clin Exp Res., 2009, 33, 10, 1782-1793.
24. Czerwińska A., Pawłowski T.: Zaburzenia płodności u mężczyzn uzależnionych od alkoholu. Seksuologia Polska, 2018, 16, 2, 61-66.
25. Moskaiewicz J.: Problemy zdrowia prokreacyjnego związane z konsumpcją alkoholu. Alkoholizm i Narkomania, 2007, 20, 1, 55-63.
26. Merklinger-Gruchała A., Jasieńska G.: Żywność a stężenia hormonów płciowych (estrogenów i progesteronu) u kobiet w wieku rozrodczym: implikacje dla ryzyka raka piersi. [w:] Środowisko i gospodarka hormonalna u kobiet. Kapiszewska M. (red.). Oficyna Wydawnicza AFM, Kraków, 2011, 119-130.
27. Bury P., Godlewski D., Wojtyś P.: Alkohol jako czynnik ryzyka choroby nowotworowej. Współczesna Onkologia, 2000, 1, 13-15.

CUKRZYCA TYPU II – EPIDEMIOLOGIA, CZYNNIKI RYZYKA, PROFILAKTYKA

TYPE II DIABETES – EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS AND PREVENTION

Agnieszka Rutkowska^{1*}, Dominika Malinowska¹

¹*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku;
mrs.agnieszka.rutkowska@gmail.com (autor korespondencyjny)*

Wprowadzenie

Cukrzyca jest to przewlekła choroba metaboliczna charakteryzująca się hiperglikemią, jest efektem upośledzonego wydzielania insuliny lub nieprawidłowego jej działania. Najczęstszą formą tego schorzenia jest cukrzyca typu 2 (T2D ang. Type 2 Diabetes, cukrzyca typu 2), której fundamentem jest insulinooporność. Cukrzyca typu 2 to ok. 90% wszystkich występujących przypadków cukrzycy, przy czym zachorowalność na nią ciągle wzrasta [1]. Zgodnie z danymi z Narodowego Funduszu Zdrowia z roku 2021 w Polsce na cukrzycę chorowało 3 miliony osób, co stanowiło 9,1 % populacji. Wśród społeczeństwa powyżej 60. roku życia co czwarta osoba miała stwierdzoną cukrzycę [2]. Według analiz i przewidywań w International Diabetes Federation (IDF Diabetes Atlas) w 2021 roku na świecie było 536,6 mln osób chorych W samej Europie chorych było 61.4 mln chorych [3].

Celem niniejszej pracy jest scharakteryzowanie przebiegu choroby jaką jest cukrzyca typu 2 z uwzględnieniem objawów, czynników ryzyka, sposobów leczenia, profilaktyki oraz przedstawienie sytuacji epidemiologicznej w odniesieniu do Polski, a także świata.

Cukrzyca typu II

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) cukrzyca to przewlekła choroba metaboliczna, która charakteryzuje się podwyższonym poziomem glukozy we krwi, co w konsekwencji z czasem prowadzi do uszkodzenia serca, układu naczyniowego, nerek, oczu oraz nerwów [6]. Głównym źródłem cukrzycy typu 2 są dwie nieprawidłowości metaboliczne takie jak osłabienie produkcji insuliny i zmniejszenie progu wrażliwości w stosunku do insuliny w tkankach (insulinooporność obwodowa). Cukrzyca typu 2 najczęściej pojawia się u osób, które ukończyły 50 rok życia. Szacunkowe dane wskazują, że około 93% wszystkich chorych zapada na drugą odmianę cukrzycy, pozostali zaś (7%) zmagają się z typem 1 cukrzycy i z cukrzycą ciążową. Wraz z postępem choroby, wydzielanie insuliny nie jest w stanie utrzymać homeostazy glukozy, co w konsekwencji prowadzi do hiperglikemii. Pacjenci z drugim typem cukrzycy charakteryzują się głównie otyłością lub wyższym procentem tkanki tłuszczowej, rozmieszczonej głównie w okolicy brzucha [5]. Cukrzycy typu 2 z reguły współtowarzyszy nadmierna masa ciała, w związku z tym również nadciśnienie tętnicze. Właściwa dieta oraz aktywność fizyczna są rekomendowane jako interwencje pierwszego rzutu leczenia. Następnym krokiem, gdy zastosowane interwencje nie pomagają, są leki przeciwcukrzycowe [6].

Etiopatogeneza cukrzycy typu II

Patogeneza cukrzycy typu 2 wyróżnia się dwoma podstawowymi zmianami patofizjologicznymi – osłabienie produkcji insuliny oraz zmniejszenie wrażliwości na ten hormon w tkankach obwodowych tj. wątroba, mięśnie szkieletowe, serce i tkanka tłuszczowa [8]. Podstawą schorzenia jest zarówno upośledzenie wydzielania insuliny jak i jej obwodowego działania, które nazywamy insulinoopornością. Pierwsza faza rozwoju choroby to narastanie insulinooporności, która wiąże się najczęściej z nadmierną masą ciała. Komórki β trzustki na początku równoważą obniżenie wrażliwości na insulinę zwiększeniem wydzielania

tego hormonu. W związku z wyczerpywaniem się i obumieraniem komórek β ten mechanizm kompensacji zawodzi i pojawia się podwyższony poziom glukozy we krwi. Cukrzyca typu 2 to problem w dużej mierze osób dorosłych, które są w wieku 40–70 lat, jednak chorują na nią też dzieci. Z danych WHO wynika, że jest coraz więcej osób chorych w młodym wieku. W większości są to genetycznie obciążone osoby z predyspozycją do cukrzycy typu 2, ale również kobiety w ciąży, u których ta choroba pojawiła się w rodzinie, osoby z podwyższonym stężeniem cholesterolu we krwi, osoby posiadające nadciśnienie tętnicze, czy osoby zmagające się z otyłością - głównie brzuszna [9]. W tego typu cukrzycy występuje długi bezobjawowy okres, zwany inaczej stanem przedcukrzycowym. W pierwotnym przebiegu choroby widoczne są początkowo zaburzenia metabolizmu glukozy, które ukazują się w nieprawidłowej tolerancji glukozy (hiperglikemii poposiłkowej) [10].

Objawy cukrzycy typu II

Początkowo objawy cukrzycy typu 2 są dyskretne, a nieprawidłowości metaboliczne rozwinąć mogą się już na kilka lat przed rozpoznaniem cukrzycy. Objawy kliniczne choroby wiążą się z wysokim poziomem glukozy we krwi, są różnorodne i wielokrotnie pozostają niedostrzeżone. Można wyróżnić kilka grup objawów cukrzycy typu 2.

Symptomy ogólne:

- suchość w ustach oraz pojawiające się w związku z tym uczucie pragnienia,
- infekcje narządów intymnych,
- częste oddawanie moczu,
- zaburzenia widzenia (rozmażany obraz, brak ostrości widzenia),
- nadmierna senność i zmęczenie.

Symptomy skórne:

- nadmierna suchość pojawiająca się na skórze, która może powodować pękanie skóry, ze skłonnością do łuszczenia się i rogowacenia,
- świąd skóry i zaczerwienienie miejscowe,
- trudności w gojeniu się ran (po skaleczeniu lub oparzeniu naskórek regenerują się dłużej niż zwykle),
- zakażenia bakteryjne lub grzybicze u osób chorujących również na łuszczycę choroba może się zaostrzyć.

Symptomy neuropsychologiczne:

- bóle głowy o nieznanej etiologii,
- problemy z koncentracją i skupieniem uwagi,
- trudności z przypominaniem i zapamiętywaniem sobie różnych informacji,
- wahania nastroju (obniżony nastrój pojawiający się naprzemiennie z drażliwością) [11].

Powikłania cukrzycy typu II

Cukrzyca to jedna z chorób, obecnie uznawanych za cywilizacyjną. Bardzo duży wpływ na jej rozwój ma otyłość, nadwaga oraz postęp cywilizacji, a także uwarunkowania genetyczne. Cukrzycę należy leczyć - zarówno ostre jak i przewlekłe powikłania cukrzycy typu 2, mogą być bardzo niebezpieczne. Nieleczona lub nieodpowiednio leczona cukrzyca zagraża zdrowiu, a niejednokrotnie życiu pacjenta. Schorzenie te ma wpływ na cały organizm i narządy wewnętrzne, obciąża go. Pośród możliwych powikłań cukrzycy można wykazać m.in. rozwój chorób nerek, pojawienie się zawału serca, udaru, rozwój neuropatii z zmniejszonym czuciem, wytworzenie się ran cukrzycowych oraz uszkodzenia w obrębie żył nóg czy osłabienie wzroku i ślepota. Dodatkowo wielokrotnie występują, w skutek cukrzycy, infekcje jamy ustnej oraz choroby dziąseł. U mężczyzn zaś może prowadzić do impotencji [12]. Rozwój cukrzycy typu 2

może skutkować także wystąpieniem powikłań o ciężkim charakterze, np. można wyróżnić: kwasicę ketonową lub mleczanową, hiperglikemię, hipoglikemię, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny oraz śpiączkę hipoglikemiczną.

Do wczesnych powikłań cukrzycy typu 2 zalicza się:

- hipoglikemię – tzw. niedocukrzenie, czyli niski poziom glukozy we krwi. Może być spowodowany podażą zbyt wysokiej dawki insuliny lub innych leków obniżających poziom cukru we krwi. Może być również spowodowana nieprawidłową dietą lub nieregularnym spożywaniem posiłków,
- hiperglikemię,
- kwasicę ketonową,
- kwasicę mleczanową [11].

Do późnych powikłań możemy zaliczyć między innymi powikłania kardiologiczne, nerkowe, ze strony układu nerwowego, okulistyczne, ze strony układu odpornościowego oraz problemy intymne.

Leczenie cukrzycy typu II

W leczeniu cukrzycy stosuje się działanie wielokierunkowe, polegające na kontroli gospodarki węglowodanowej oraz leczeniu wszystkich zaburzeń współtowarzyszących cukrzycy, tj. dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, nadmierna masa ciała.

W leczeniu dążymy do utrzymania poniższych norm:

- stężenie glukozy we krwi na czczo powinno wynosić – 70–100mg/dl, (3,9-6,1 mmol/l) oraz po posiłku – do 135mg/dl (7,5 mmol/l), wystrzeganie się hiperglikemii i hipoglikemii,
- wartość HbA1c – hemoglobina glikowana wartość powinna wynosić od $\leq 6,1\%$ do $\leq 6,5\%$,
- wartość ciśnienia tętniczego: ciśnienie skurczowe < 140 mm Hg ciśnienie rozkurczowe < 90 mm Hg,

- gospodarka lipidowa: stężenie cholesterolu całkowitego, wartość w zakresach od $i < 100 \text{ mg/dl}$ do $< 70 \text{ mg/dl}$ ($1,0 \text{ mmol/l}$) u mężczyzn oraz u kobiet $i > 50 \text{ mg/dl}$ ($1,3 \text{ mmol/l}$),
- stężenie trójglicerydów powinno wynosić $< 150 \text{ mg/dl}$ ($< 1,7 \text{ mmol/l}$) [8].

Epidemiologia cukrzycy typu II

Poprzedni wiek wniósł niezwykle postępy w rozwój cywilizacji, pojawiły się nowinki techniczne, ogromne przemiany społeczne i ekonomiczne, jak również wielkie kataklizmy, konflikty zbrojne i tragedie, do których bezspornie należą dwie wojny światowe. Jeśli spojrzymy wstecz na to stulecie, odnosząc się do zdrowia ludzkości stało się ono także źródłem ogromnej ilości schorzeń. Mimo, że choroby się nie zmieniły, to są one nowe pod względem zasięgu i rozpowszechnienia w populacji całego świata. Głównie te, których pojawienie się wiąże z rozwojem cywilizacji, nazywamy chorobami cywilizacyjnymi. Wśród nich są przede wszystkim nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, zwłaszcza cukrzyca typu 2 [12].

Cukrzyca drugiego typu, w krajach dobrze rozwiniętych dotyczy kilku procent populacji, a liczba ta nadal rośnie. Choroba ta powoduje wzrost problemów sercowo-naczyniowych, a także może prowadzić do dużej ilości powikłań np.: amputacji kończyn, utraty wzroku, oraz ostrej niewydolności nerek [13].

Sytuacja epidemiologiczna w Polsce

Aktualne dane z 2023 roku z Ministerstwa Zdrowia mówią, iż nadwaga, otyłość oraz brak aktywności fizycznej to podstawowe przyczyny rozwoju cukrzycy typu 2. Zakłada się, że w tym momencie w Polsce na cukrzycę choruje ponad 2 mln osób, z których około 25% nie jest tego świadoma. Liczba chorych na cukrzycę wynosi około 6,54% (w tym 7,25% kobiety i 5,81% mężczyźni). W Polsce w 2014 roku, zgodnie z danymi z NFZ, na cukrzycę chorowało 2,55

mln dorosłych osób (4-letnia chorobowość rejestrowana na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) [28], a w 2018 r. liczba ta wynosiła 2,86 mln. Osoby chore powyżej 55 r.ż., według danych z 2018 roku, stanowiły 9,1% populacji dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży chorowało 22,0 tys. osób, co stanowiło 3,2% populacji dzieci i młodzieży. Niepokojącym faktem jest informacja, że ponad pół miliona osób w Polsce nie wie, że choruje, natomiast stan przedcukrzycowy dotyczy kilku milionów osób. Cukrzyca typu 2 nie daje długo żadnych objawów, dlatego ważne są badania przesiewowe. W Polsce w 2017 średnio co 2 godziny lekarze przeprowadzali amputację stopy albo części nogi w wyniku powikłań związanych z cukrzycą [29].

Około 25% Polaków choruje na otyłość, która nadal nie jest postrzegana przez społeczeństwo jako choroba przewlekła, sprzyjająca rozwojowi wielu chorób m.in. cukrzycy typu 2. W Polsce obserwuje się zahamowanie przyrostu trwania życia. Niepokojący jest wyraźny przy tym wzrost liczby osób otyłych. Szacuje się, iż ok. 53% kobiet oraz 68% mężczyzn ma nadmierną masę ciała. Co roku w Polsce na cukrzycę typu 2 zapada ok. 200 na 100 000 osób [30]. Ministerstwo Zdrowia przewiduje, że w najbliższych 15 – 20 latach podwoi się liczba chorych na cukrzycę w Polsce [30,33].

Sytuacja epidemiologiczna na świecie

Każdego roku na świecie z powodu cukrzycy typu 2 umiera ok. 1,6 mln osób. Wśród osób w wieku po 70 r.ż. choruje na nią ok. 20% populacji. Cukrzyca typu 2 stanowi większość przypadków cukrzycy (80-90%) [3].

Dla cukrzycy typu 2. badania przeprowadzone w pierwszej połowie XX wieku wykazywały przewagę chorobowości kobiet w grupach wiekowych powyżej 25 r.ż. W latach 1930–1960 w Wielkiej Brytanii zanotowano wzrost stosunku chorych mężczyzn do kobiet dla wszystkich grup wiekowych powyżej 35 r.ż., w szczególności dla grupy w wieku 35–49 lat, gdzie odnotowano największy wzrost z 0,65% w latach 1945–1949 do 1,78% w latach 1960–1963 [31].

W roku 1990 rozpoczęło się sporządzanie statystyk chorobowości na cukrzycę typu 2. W 1980 roku ilość osób z cukrzycą na świecie stanowiła 108 mln. Zgodnie z raportem WHO z 1993 r. (w oparciu o wyniki z lat 1976-1991 wśród 75 mln ludności zamieszkującej 32 kraje) chorobowość z powodu cukrzycy zmieniała się od 1% (u mieszkańców kilku krajów rozwijających się – Melanezyjczycy i Nowa Gwinea) do wartości ponad 50% u Indian Pima. Spekulowano wtedy, że wzrost chorobowości w kolejnych latach w przypadku Azji będzie większy o 111%, Afryki o 93% i Ameryki Południowej o 81%, Australii - 44% i o 35% - w Ameryce Północnej i Europy o 50% [3].

Światowa Organizacja Zdrowia w 2016 roku podała, że liczba osób chorych na cukrzycę typu 2 na świecie podniosła się ze 108 milionów chorych w 1980 r. do 422 milionów w 2014 r. (WHO, 2016). Odsetek występowania cukrzycy w grupie dorosłych na świecie wzrósł z 4,7% w 1980 r. do 8,5% w 2014 r. Występowanie cukrzycy typu 2 wzrasta szybciej w krajach o niskich i średnich dochodach w stosunku do krajów o wysokich dochodach na osobę. Podwyższenie zachorowalności wynika m.in. ze wzrostu odsetka osób otyłych, zmniejszenia aktywności fizycznej wśród społeczeństwa oraz wpływu zmian w strukturze demograficznej [14]. W Tabeli 2. ukazano występowanie cukrzycy typu 2 na świecie wraz z prognozą na rok 2035 [22]. Na rysunku 2 ukazano zachorowalność na cukrzycę typu 2 oraz prognozę na rok 2030 na świecie według Narodowego Instytutu Żywienia i Żywności [15].

Czynniki ryzyka cukrzycy typu II

U źródła cukrzycy pojawia się wiele czynników, jednak większość związana jest z rozwojem cywilizacyjnym oraz jego konsekwencjami. Czynnikiem ryzyka w przypadku cukrzycy typu 2 są:

- wiek powyżej 45. roku życia;
- nadwaga lub otyłość ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ i/lub obwód w talii $> 80 \text{ cm}$ (kobiety); $> 94 \text{ cm}$ (mężczyźni));

- cukrzyca występująca w rodzinie (u rodziców lub rodzeństwa);
- niewielka aktywność fizyczną;
- przynależność do grupy środowiskowej lub etnicznej dużo częściej narażonej na cukrzycę (np. Afroamerykanie, Latynosi, rdzenni Amerykanie);
- stwierdzenie we wcześniejszym badaniu nieodpowiedniej glikemii na czczo lub nietolerancji glukozy;
- u kobiet - przebyta cukrzyca ciążowa oraz urodzenie dziecka o masie ciała powyżej 4 kg;
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mm Hg);
- u kobiet - zespół policystycznych jajników;
- hiperlipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL <40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl ($>1,7$ mmol/l));
- choroba układu sercowo - naczyniowego (np. otyłość, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe) [8].

Cukrzyca typu 2 jest uwarunkowana genetycznie, jednak powinno się pamiętać, że dziedziczymy tylko skłonność do zaburzeń. Istotną rolę odgrywają również uwarunkowania środowiskowe, czyli styl życia. W związku z tym istnieją wytyczne, określające, jakie grupy są głównie zagrożone zachorowaniem na cukrzycę typu 2 [23].

Profilaktyka cukrzycy typu II

Profilaktykę możemy podzielić na pierwotną i wtórną. Profilaktyka pierwotna, zawiera w sobie działania przed zachorowaniem: zapobieganie rozwojowi cukrzycy typu 2, zapobieganie i leczenie otyłości, rozpowszechnianie właściwego żywienia, zmniejszenie nadmiernej masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, rzucenie palenia przez palaczy, wczesne wykrycie choroby.

Kluczowymi elementami dla dobrej profilaktyki cukrzycy typu 2 są :

- regularne spożywanie posiłków (4-5 posiłków co 3-4 godziny);

- niedopuszczanie do uczucia głodu lub przejedzenia;
- picie odpowiedniej ilości wody, ok. 1-1,5 litra dziennie;
- spożywanie węglowodanów złożonych, takich jak produkty pełnoziarniste - kasze, ciemne mąki, makarony i pieczywo pełnoziarniste, płatki owsiane; warzywa, nasiona roślin strączkowych;
- unikanie węglowodanów prostych, znajdujących się np. w słodyczach, słodzonych napojach, smakowych produktach mlecznych, produktach oczyszczonych;
- zmniejszenie spożywania niezdrowych przekąsek (np. chipsów), żywności przetworzonej (zawierającej sztuczne barwniki, konserwanty, dużo ilości cukru, soli i tłuszczu) [29];
- codzienna, co najmniej 60 min., umiarkowana aktywność fizyczna;
- wykonywanie co najmniej 3 dni w tygodniu ćwiczeń aerobowych o dużej intensywności, a także takich ćwiczeń, które wzmacniają mięśnie i kości;
- ograniczenie czasu spędzanego w pozycji siedzącej, szczególnie czasu spędzanego przed ekranem w celach rekreacyjnych [30].

Podsumowanie

Cukrzyca typu 2 to przewlekła choroba metaboliczna, która charakteryzuje się podwyższonym poziomem glukozy we krwi. Podstawą zachorowania na cukrzycę typu 2 jest zarówno upośledzenie wydzielania insuliny oraz obwodowego jej działania. W leczeniu cukrzycy stosuje się działanie wielokierunkowe, polegające na kontroli gospodarki węglowodanowej oraz leczeniu wszystkich zaburzeń współtowarzyszących cukrzycy, tj. dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, nadmierna masa ciała. Zgodnie z danymi z Narodowego Funduszu zdrowia z roku 2021 w Polsce na cukrzycę chorowało ponad 2 mln osób, z których około 25% nie była tego świadoma. Choroba ta jest bardzo dużym problemem nie tylko w Polsce, ale również na całym świecie. W roku 2021 WHO informowało, iż 541 milionów dorosłych ma nieprawidłową tolerancję glukozy, w związku z czym są w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2.

Zgodnie z danymi WHO z 2023 roku, w 2021 roku na świecie liczba osób chorych wynosiła ponad 425 milionów osób. WHO wskazuje iż w latach 2000-2019 nastąpił 3% zwiększenie standaryzowanych wiekowo współczynników umieralności której przyczyną była cukrzyca. Według WHO w 2019 roku cukrzyca była bezpośrednią przyczyną 1,5 miliona zgonów, a 48% wszystkich zgonów wśród chorych na cukrzycę miało miejsce u populacji przed 70 rokiem życia. Głównymi czynnikami ryzyka cukrzycy typu 2 są nadwaga i otyłość oraz wiek powyżej 45 roku życia. Kluczowymi elementami dla dobrej profilaktyki cukrzycy typu 2 są odpowiednio zbilansowana dieta i regularna aktywność fizyczna.

Piśmiennictwo

1. Grycel S., Błachnio-Zabielska A.: Cukrzyca typu 2 – epidemiologia i farmakoterapia, Type 2 diabetes – epidemiology and pharmacotherapy, Somed Specjalistyczny Ośrodek Medyczny w Łomży, Zakład Higieny, Epidemiologii i Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; 1: 75-76.
2. Narodowy Fundusz Zdrowia: Środa z Profilaktyka – Cukrzyca – jedna choroba, różne oblicza [online] Dostępne: <https://www.nfz-krakow.pl/dla-pacjenta/aktualnosci/sroda-z-profilaktyka-cukrzyca-jedna-choroba-rozne-oblicza,481.html> Data pobrania: 10.05.2023.
3. IDF Diabetes Atlas: Rozwój terapii w diabetologii Innowacje, potrzeby pacjentów, rozwiązania systemowe [online]. Dostępne: <https://www.novonordisk.pl/content/dam/nncorp/pl/pl/pdfs/poland-report-9nov2022.pdf>,
4. Data pobrania 08.06.2023.
5. Śliwińska A., Wasilewska E., Wróbel M., Małgorzewicz S.: Zaburzenia stanu odżywienia w cukrzycy. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2020, 32, 33: 33-40.
6. Guariguataa L., Whitingb D.R., Hambletonc I., Beagleya J., Linnenkamp U., Shawd J. E.: Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035, Diabetes Research and Clinical Practice, 2014 3: 3-4.
7. WHO: Diabetes - Key facts [online], Dostępne: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>; Data pobrania: 10.05.2023
8. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K., Ostolaza H., Martín C., Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus, Spain 2020 45; 4-5.
9. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021[online] Dostępne: <https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2022/01/Zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-chorych-z-cukrzyca-2021.pdf>, Data pobrania: 10.06.2023.
10. Baranik A., Ostrowska L., Praktyczne zalecenia dotyczące żywienia chorych z cukrzycą typu 2 i otyłością, Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Białystok 2011; 9,20: 222-229.
11. Cisińska G., Moczulski D., Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, Hygeia Public Health 2013, Analiza czynników ryzyka cukrzycy na podstawie ankiety FINDRISC Analysis of risk factors of diabetes based on FINDRISC survey, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi, Łódź 2013, 10,45: 200-204.
12. Arrieta, F., Piñera, M., Iglesias, P., Nogales, P., Salinero-Fort, M.A., Abanades, J.C., BotellaCarretero, J.I., Calanas, A., Balsa, J.A., Zamarrón, I., et al., 2014. Metabolic control and chronic complications during a 3-year follow-up period in a cohort of type 2 diabetic patients attended in primary care in the Community of Madrid (Spain). Endocrinología y Nutrición (English Edition), Spain 2014, 11: 11–17.

13. Sutkowska E., Sokołowski M., Zdrojowy K., Dragan S., Aktywne poszukiwanie objawów zespołu stopy cukrzycowej — ocena compliance personelu medycznego, *Diabetologia Praktyczna* 2016; 12: 96-100.
14. Barbara K., Nefropatia cukrzycowa, *Klinika Chorób Metabolicznych UJ CM*, Kraków 2021.
15. Gatineau, M., Hancock, C., Holman, N., Outhwaite, H., Oldridge, L., Christie A., Ells L., *Adult obesity and type 2 diabetes*, London 2014; 13: 6-10.
16. Shah, A.D., Langenberg, C., Rapsomaniki, E., Denaxas, S., Pujades-Rodriguez, M., Gale, C.P., Deanfield, J., Smeeth, L., Timmis, A., Hemingway, H., Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people, 2015; 14,15: 385, 386.
17. Lepori L.; [konsult. med. Bieganski M.; tł. Kołodziej K.], *Atlas cukrzycy typu 2*, Dk Media Poland, Warszawa 2019: 16,22.
18. Czech M., Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med* 2017; 19, 27.
19. Kołpa M, Grochowska A, Kubik B, Stradowska K. Lifestyle, metabolic compensation in patients with type 2 diabetes mellitus and the risk of chronic disease complications. *Clin Diabetol* 2018;
20. Titchener J., Hryniewiecka E., *Leczenie cukrzycy : podejście skoncentrowane na pacjencie*, EDRA, 2021; 23,34: 33-36.
21. Lankau A., Kondzior D., Krajewska-Kułak E., *Sytuacje trudne w ochronie zdrowia [Dokument elektroniczny] : praca zbiorowa. Tom 3, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Wydział Nauk o Zdrowiu*, 2020: 28,30, 9-10.
22. Levy D., *Chory na cukrzycę : opieka szpitalna nad pacjentem*, 2020; 20, 25: 6-11.
23. Kopiczko A, Bogucka A., *Dystrybucja tkanki tłuszczowej oraz rozkład wskaźnika względnej masy ciała u młodych kobiet o zróżnicowanym poziomie aktywności fizycznej*. *Probl Hig Epidemiol* 2018; 29,18: 10-15.
24. Gibała M, Jankowski G., *Wpływ stylu życia na zapobieganie oraz przebieg cukrzycy*. *Piel Zdr Publ* 2016: 31,32.
25. Cichocka A., *Stan przedcukrzycowy i cukrzyca typu 2. Dieta i styl życia. Kompendium*, Medyk, 2022: 35,38.
26. Filon J., *Cukrzyca - wyzwanie zdrowia publicznego w XXI w.*, Białystok 2019: 36,37.
27. Witek P., *Cukrzyca typu 2 poradnik dla pacjentów*, Genexo ,Warszawa, 2018: 40,41.
28. Czupryniak K., Strojek K., *Diabetologia 2021*, Via Medica, Warszawa 2021, s.42-43.
29. International Diabetes Federation, *Cukrzyca typu 2*. Dostęp: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2 diabetes.html> Data pobrania 10.05.2023.
30. Badurek S., *Insulinooporność – od patogenezy do rozpoznania i leczenia*. *Gabinet Prywatny*. 2019,23-26, 29-30.
31. GUS: Infografika – Światowy Dzień Walki z Cukrzycą (14 listopada) [online]. Dostęp: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5866/46/3/1/cukrzyca_2018-01.jpg. Data pobrania 07.05.2023.

ZESPÓŁ NABYTEGO UPOŚLEDZENIA ODPORNOŚCI (AIDS) – CHARAKTERYSTYKA I EPIDEMIOLOGIA

ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME (AIDS) – CHARACTERISTICS AND EPIDEMIOLOGY

Urszula Kownierowicz^{1*}, Dominika Malinowska¹

¹*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku;
urszula.giesko@gmail.com (autor korespondencyjny)*

Wprowadzenie

Potwierdzenie pierwszego przypadku zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności – HIV (ang. Human Immunodeficiency Virus) miało miejsce w czerwcu 1981 roku w Stanach Zjednoczonych. W roku 2022 liczba osób cierpiących na wywołany tym patogenem zespół nabytego upośledzenia odporności – AIDS (ang. Acquired Immune Deficiency Syndrome) wynosiła 37,7 milionów [1, 2]. Upośledzenie działania układu immunologicznego pacjentów cierpiących na tę chorobę czyni ich szczególnie wrażliwymi na czynniki infekcyjne a także nowotwory. Jest to choroba przewlekła i śmiertelna, natomiast pacjenci poddani terapii antyretrowirusowej doświadczają poprawy jakości oraz długości życia [1, 3]. Objęcie leczeniem i profilaktyką osób zakażonych i szczególnie narażonych na zakażenie HIV pozwoliło obniżyć liczbę nowych przypadków oraz zgonów związanych z AIDS. Wciąż dostrzegalne są natomiast rozbieżności regionalne – ponad połowa notowanych przypadków zakażenia HIV ma miejsce w Afryce, gdzie również utrzymuje się wysoki odsetek zgonów z nimi związanych [4, 2].

Celem niniejszej pracy jest scharakteryzowanie przebiegu choroby jaką jest zespół nabytego upośledzenia odporności z uwzględnieniem dostępnych metod diagnozowania i leczenia oraz przedstawienie sytuacji epidemiologicznej w odniesieniu do Polski, a także świata.

Wirus HIV – czynnik etiologiczny AIDS

Budowa i systematyka

Pojedyncza cząstka wirusa HIV ma średnicę wielkości około 100nm. Otoczona jest dwuwarstwą lipidową, która w połączeniu z białkami SU i TM tworzy otoczkę. Okala ona zewnętrzną błonę kapsydu, tworzoną przez białko macierzy p17. Kapsyd wirusa ma kształt stożka, a tworzy go białko kapsydu wewnętrznego p24 (CA). W jego wnętrzu umiejscowione są dwie kopie wirusowego RNA, enzym odwrotna transkryptaza, proteaza i integraza [5, 6, 7].

HIV należy do rodzaju Lentivirus, zaliczanego do rodziny Retroviridae. Ze względu na inną organizację genomu oraz różnicę w niektórych antygenach wyróżnia się dwa typy wirusa: HIV-1 oraz mniej rozpowszechniony HIV-2. Według aktualnych analiz filogenetycznych, wirus HIV powstał w wyniku ewolucji małych wirusów upośledzenia odporności, a około roku 1920-1940 przedostał się do organizmu ludzkiego [5, 6].

Mechanizm i drogi zakażenia

Wirus HIV przenoszony może być z człowieka na człowieka poprzez kontakt z zakażoną krwią, kontakty seksualne (kontakt z nasieniem, wydzieliną szyjki macicy i pochwy), jak również mleko matki. Najczęstszą drogą zakażenia są kontakty seksualne, którym przypisuje się około 90% zachorowań [8, 2].

Miejszem transmisji wirusa HIV do organizmu jest powierzchnia błon śluzowych. Zakażeniu ulegają przede wszystkim limfocyty T CD4+, ale replikacja szczątkowa zachodzić może także w obrębie okolic nabłonka w zakażonych makrofagach, komórkach Hofbauera, komórkach Langerhansa, a także w mastocytach [8]. Wnikanie wirusa do komórki gospodarza możliwe jest dzięki fuzji błony wirusowej oraz błony atakowanej komórki. Dzieje się to na skutek interakcji białka błonowego otoczki wirusa – Env z receptorem CD4 limfocyty oraz ko-receptorem, jakim są receptory chemokin – CCR lub CXCR4 [9]. Do cytoplazmy zainfekowanej komórki uwolniony zostaje rdzeń kapsydu wirusowego.

Ulokowany wewnątrz niego genomowy RNA wirusa z udziałem enzymu odwrotnej transkryptazy ulega transkrypcji do dwuniciowego DNA, które zostaje następnie zintegrowane z materiałem genetycznym zainfekowanej komórki. Proces ten prowadzi do wytwarzania wirionów potomnych na skutek ekspresji białek wirusowych [10]. Po kilku dniach od infekcji wirus dociera do narządów limfatycznych, po około 10 dniach obecny jest we krwi [11].

Testy diagnostyczne

U około 50% zakażonych osób wykrycie RNA wirusa HIV za pomocą testów diagnostycznych możliwe jest po około 12 dniach od ekspozycji. W wykrywaniu niedawnej infekcji dobrym wskaźnikiem jest białko p24 będące składową kapsydu wirusowego. Ze względu na jego szybką neutralizację przez wczesne przeciwciała, obecne jest w osoczu krwi jedynie między 15 a około 50 dniem infekcji [12]. Testy pierwszej generacji wykrywające przeciwciała IgG wykorzystywały antygeny pochodzące z lizy całych cząstek wirusowych. Zatwierdzone przez FDA (ang. Food and Drug Administration) testy Western blot oraz testy immunofluorescencyjne poprawiły specyficzność dotychczasowych metod. Testy drugiej i trzeciej generacji wzbogaciły o dodanie do preparatu rekombinowanych antygenów p24, możliwość wykrywania przeciwciał skierowanych także przeciw HIV-2 oraz przeciwciał klasy IgM. Testy czwartej generacji łączyły zarówno cechy testów generacji drugiej i trzeciej, natomiast metody diagnostyczne testów najnowszej – piątej generacji pozwalają na uzyskanie oddzielnego wyniku dla przeciwciał i antygenu p24. W 2002 roku wprowadzono także szybkie testy POC, wykorzystujące rekombinowane antygeny HIV-1 i HIV-2 określające stężenie przeciwciał IgG. Są proste w użyciu, przenośne, ich wynik dostępny jest już po 30 minutach, natomiast charakteryzują się niższą czułością w porównaniu do metod laboratoryjnych. Obecne testy diagnostyczne w porównaniu z poprzednimi generacjami minimalizują ryzyko otrzymania wyników fałszywie dodatnich oraz pozwalają na wykrycie infekcji już 2 tygodnie od zakażenia [13, 12, 14].

Zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS) – charakterystyka

Obraz kliniczny

Skutkiem nieleczzonego zakażenia wirusem HIV jest zmniejszenie populacji oraz zaburzenie funkcjonowania limfocytów T CD4+, co ma swój początek już kilka tygodni od transmisji patogenu do organizmu [15]. Upośledzenie funkcjonowania układu immunologicznego przyczynia się do ciężkiego, a nawet śmiertelnego przebiegu zakażeń określanych jako oportunistyczne. Determinowany jest on wydolnością układu immunologicznego osoby zakażonej, warunkami ekspozycji na czynnik infekcyjny, a także stopniem jego zjadliwości [16]. Pierwsze symptomy pojawiać mogą się w fazie ostrej, około 2-4 tygodnie od zakażenia podczas intensywnej replikacji wirusa. Objawy te obejmują gorączkę, powiększenie węzłów chłonnych oraz ból gardła. Faza ostra jest momentem, kiedy koncentracja cząstek wirusowych we krwi i w wydzielinach osiąga najwyższe miano, co wiąże się z największym ryzykiem transmisji. Późna faza ostra charakteryzuje się niższą wiremią, co wynika z wykształconej odpowiedzi komórkowej i humoralnej [17]. Po około roku od zakażenia infekcja przybiera formę przewlekłą (utajoną), kiedy pacjenci nie doświadczają objawów, jednak znaczna część populacji limfocytów T stale ulega dysfunkcji. Gdy ich koncentracja osiągnie poziom około 200 komórek/ μ l, dochodzi do ciężkich zakażeń patogenami oportunistycznymi – pełnoobjawowego AIDS [18]. Pacjenci w zaawansowanych stadiach tego schorzenia, doświadczają także objawów chorób współistniejących, jak również mogących stanowić skutki leczenia przeciwwirusowego. Należą do nich bóle mięśni i stawów, bóle brzucha i biegunki, zaburzenia snu i koncentracji, zmęczenie oraz depresja [19, 20]. W stosunku do reszty populacji, osoby zakażone HIV cierpią na depresję 2-3 razy częściej. Smutek związany z diagnozą, świadomość życia z nieuleczalną chorobą, stygmatyzacja oraz izolacja stanowią czynniki stresowe determinujące rozpowszechnienie depresji wśród osób zakażonych HIV [21, 22]. Dodatkowo, do 55% osób seropozytywnych mierzy się z zaburzeniami neurokognitywnymi, do jakich należą otępienie,

upośledzenie pamięci roboczej, dysfunkcje psychomotoryczne, rzadziej demencja [23].

W związku z malejącą populacją limfocytów T CD4, zakażenia patogenami, także oportunistycznymi, stanowić mogą realne zagrożenia dla zdrowia i życia pacjentów charakteryzujących się zaawansowaną immunosupresją lub nieprzeznaczających leczenia. Do najczęściej notowanych infekcji wśród chorych na AIDS zaliczyć należy kandydozy (*Candida albicans*, *Candida glabrata*), zwłaszcza jamy ustnej i przełyku, zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) wywołujące m. in. zapalenia siatkówki, przełyku i jelita grubego, grzybicze zakażenia *Pneumocystis jirovecii* wywołujące większość zapaleń płuc, a także zakażenia prątkiem gruźlicy, będące przyczyną około połowy zgonów chorych na AIDS w Afryce [24, 25, 26].

Terapia antyretrowirusowa i profilaktyka

Pierwszy lek skierowany do pacjentów cierpiących na AIDS opracowano w 1987 roku. Była nim zydowudyna – nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy. Obecnie dysponujemy sześcioma klasami leków o różnym mechanizmie działania, blokującym cykl replikacji wirusa HIV na różnych jego etapach [17, 27]. Pierwszą z klas były nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, które poprzez terminację nowo syntetyzowanej nici DNA wirusowego uniemożliwiają przyłączenie do łańcucha kolejnego nukleotydu. Stanowiąc drugą klasę nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkrypcji hamują działanie odwrotnej transkryptazy poprzez zmianę struktury tego enzymu. Kolejną klasę stanowią inhibitory proteazy stosowane obecnie jedynie w połączeniu z innymi lekami ze względu na oporność wirusa. Leki klasy inhibitorów transferazy nici integrazy blokują integrację wirusowego DNA z genomem zainfekowanej komórki. Inhibitory fuzji błonowej zatwierdzone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków w 2003 roku przez połączenie z glikoproteiną gp41 blokują połączenie błony wirusowej z błoną komórek odpornościowych [28, 27]. Ostatnią klasę stanowią

antagoniści CCR5 (receptor chemokin typu 5), mechanizm ich działania polega na zablokowaniu koreceptora CCR5 i w rezultacie zapobieganiu związania wirusowego białka gp120 z błoną komórki [29]. Dostępne terapie mają na celu zahamowanie replikacji i ochronę prawidłowych komórek odpowiedzi immunologicznej, jednak nie eliminują wirusa z komórek już zainfekowanych, nie odwracają także skutków upośledzenia ich funkcji. Istotnym ograniczeniem okazuje się rosnąca oporność szczepów wirusa, a także występowanie skutków ubocznych oraz wysokie koszty leczenia [30]. Mimo, iż AIDS nie jest chorobą wyleczalną, za sprawą dynamicznego rozwoju terapii przeciwwirusowych, diagnoza nie jest już jednoznaczna z wyrokiem śmierci, a ryzyko przenoszenia wirusa na kolejną osobę zostaje ograniczone [31].

Nosiciele delekcji 32 par zasad w sekwencji kodującej receptor CCR5 (CCR5 Δ 32) charakteryzują się odpornością na zakażenie wirusem HIV. Obecność powyższej mutacji uniemożliwia ekspresję receptora na powierzchni limfocytów T CD4, czyniąc je niewrażliwymi na infekcję wirusem HIV. Całkowitą odpornością charakteryzują się jednak jedynie osoby homozygotyczne pod względem mutacji CCR5 Δ 32 [32]. Allel rozdystrybuowany jest przede wszystkim w Europie, około 10% populacji jest jego nosicielami. Na północnoeuropejskie pochodzenie mutacji wskazuje występowanie z największą częstością, sięgającą 16% populacji, krajów takich jak Finlandia, Rosja, czy Islandia. Allel ten najrzadziej występuje wśród populacji Afroamerykanów, Azjatów i rdzennych Amerykanów [33]. Uzyskanie dotąd kilku przypadków remisji AIDS osiągnięto dzięki allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych od niespokrewnionych dawców oraz z krwi pępowinowej niosących mutację CCR5 Δ 32. Procedura polegała na zastąpieniu wszystkich, także zainfekowanych, komórek układu odpornościowego komórkami dawcy o genotypie warunkującym odporność na zakażenie HIV. Dzięki temu możliwe było wyleczenie pacjentów z ostrej białaczki szpikowej oraz wyeliminowanie rezerwuaru wirusa [34].

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Human Organization, WHO) obrała za cel zakończenie epidemii AIDS do roku 2030, do czego niezbędne

jest wdrożenie profilaktyki na poziomie podstawowym, wtórnym oraz trzeciorzędowym. Profilaktyka pierwotna, będąca fundamentem strategii WHO koncentruje się na zminimalizowaniu ryzyka zakażenia i kierowana jest do osób szczególnie narażonych na styczność z HIV [35]. Proponowane działania nastawione są na edukację i promocję zdrowia budując świadomość w zakresie HIV i AIDS. Zaleca się odpowiedzialne i bezpieczne praktyki seksualne, stosowanie prezerwatyw oraz wdraża programy wymiany strzykawek i igieł skierowane do osób przyjmujących narkotyki poprzez iniekcję. Profilaktyka pierwotna zakłada także przyjmowanie leków antyretrowirusowych przez grupy osób przed lub po narażeniu na patogen. Profilaktyka wtórna zakłada testowanie na obecność HIV oraz szybkie włączenie leczenia celem złagodzenia przebiegu choroby i zapobieganiu kolejnym zakażeniom. Natomiast profilaktyka trzeciorzędowa obiera za cel objęcie leczeniem pacjenta oraz zapewnienie mu wsparcia psychicznego, a także dążenie do zmniejszenia stygmatyzacji chorych na AIDS [3]. Do bezwzględnego zakończenia epidemii AIDS konieczne mogą okazać się szczepionki, jednak mimo ponad trzydziestu lat pracy nad skutecznym preparatem, żadnego kandydata nie dopuszczono do stosowania [36].

Epidemiologia AIDS

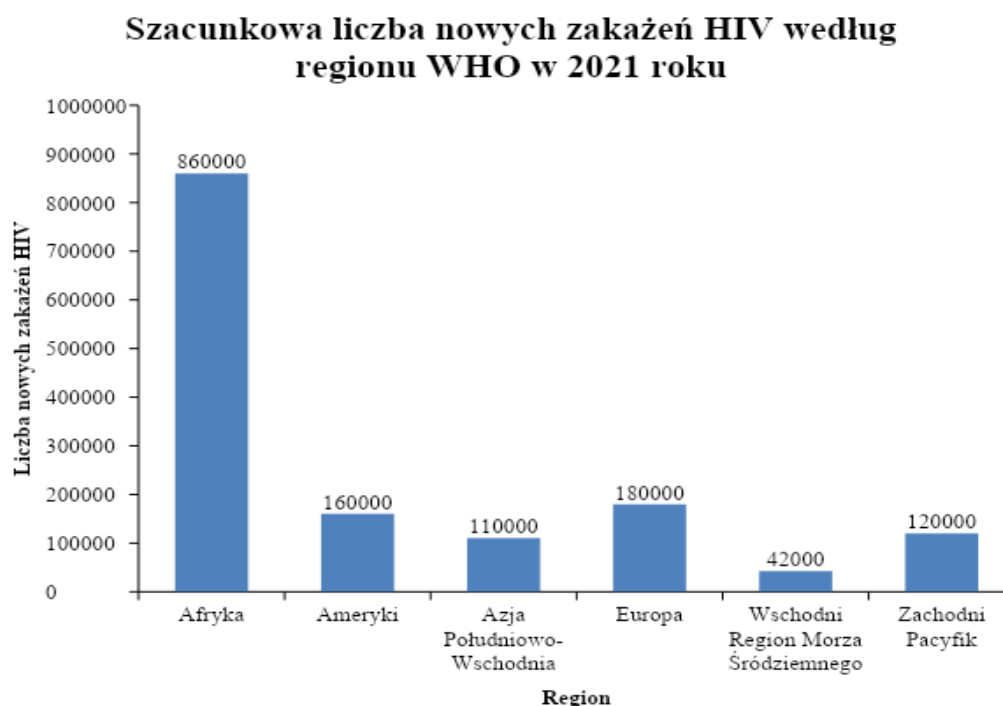
AIDS na świecie

W związku z szerokim dostępem do skutecznych terapii antyretrowirusowych obserwuje się spadek śmiertelności osób żyjących z wirusem HIV na poziomie globalnym. Zauważalna jest także obniżająca się z każdym rokiem liczba nowo diagnozowanych zakażeń, natomiast ogólna liczba osób zakażonych HIV wzrasta, co związane jest z wydłużeniem życia osób seropozytywnych [43]. Powyższe tendencje przedstawione zostały w Tabeli 1.

Tabela 1. Liczba nowych przypadków HIV, osób żyjących z HIV oraz zgonów związanych z HIV w latach 1990-2021 na świecie [44].

Rok	Szacunkowa liczba nowych przypadków HIV na świecie [mln]	Szacunkowa liczba osób żyjących z HIV na świecie [mln]	Szacunkowa liczba zgonów związanych z HIV na świecie [mln]
2021	1,5	38,4	0,65
2020	1,5	37,8	0,69
2019	1,6	37,2	0,73
2018	1,7	36,5	0,78
2017	1,7	36,5	0,83
2016	1,8	35,2	0,88
2015	1,9	34,4	0,93
2014	1,9	33,7	0,98
2013	2,0	32,9	1,1
2012	2,0	32,2	1,2
2011	2,1	31,5	1,2
2010	2,2	30,8	1,4
2009	2,2	30,2	1,5
2008	2,3	29,6	1,6
2007	2,4	29,2	1,8
2006	2,4	28,8	1,9
2005	2,5	28,5	2,0
2004	2,6	28,2	2,0
2003	2,6	27,8	2,0
2002	2,7	27,4	1,9
2001	2,8	26,8	1,8
2000	2,9	26,0	1,7
1999	3,0	25,0	1,6
1998	3,1	23,8	1,4
1997	3,2	22,2	1,3
1996	3,2	20,5	1,2
1995	3,2	18,6	1,0
1994	3,1	16,6	0,86
1993	2,9	14,5	0,72
1992	2,7	12,4	0,59
1991	2,4	10,4	0,48
1990	2,1	8,5	0,37

Jak obrazuje Rycina 1, kontynent afrykański pozostaje najbardziej dotknięty pandemią HIV. Szacuje się, iż w regionie Afryki Południowo-Wschodniej notuje się 54% światowych przypadków zakażeń, przy czym zakażenia kobiet i młodych dziewcząt w 2021 roku stanowiły tam 63% wszystkich przypadków. Jest to jedyny region, w którym mniej niż połowa wszystkich zakażeń HIV dotyczyła populacji uznawanych za szczególnie na to narażone [45]. Podczas gdy w Afryce obserwuje się dynamiczny spadek liczby nowych zakażeń, w ostatnich latach w regionie europejskim tendencja ta jest mniej wyraźna. Na kontynencie tym występuje pewna rozbieżność między jego zachodnią i wschodnią częścią, a większość zakażeń rejestrowana jest wśród mężczyzn. Włączone działania profilaktyczne przyczyniły się do obniżenia wskaźnika zakażeń HIV w 2021 roku o 30% względem roku 2019 do 3,7 na 100 000 mieszkańców w Europie Zachodniej. W Europie Wschodniej wynosił on 32,6 w 2020 roku, przy czym większość zakażeń pochodziła z Rosji, a znaczna część także z Ukrainy [46, 44, 47].

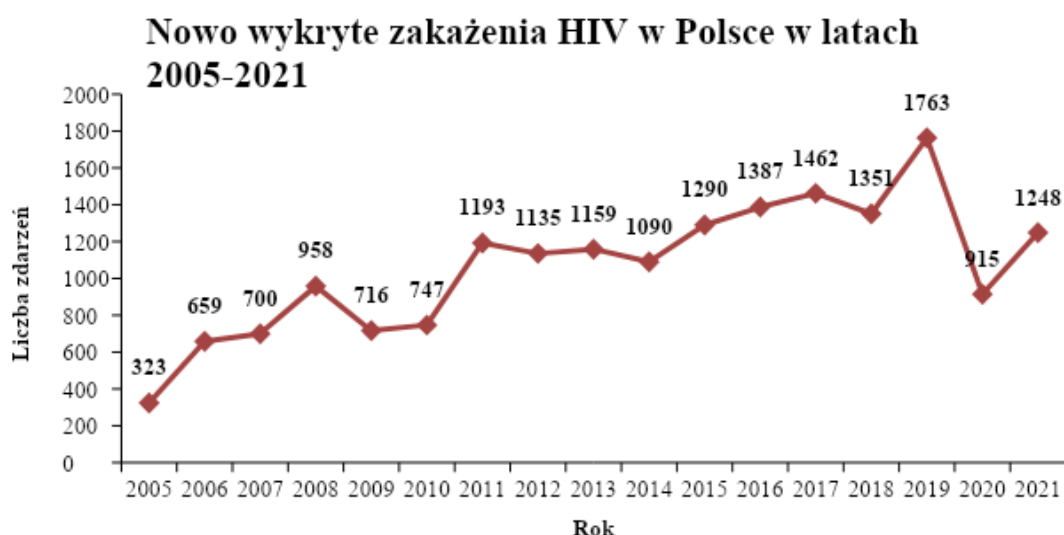


Rycina 1. Regionalne szacunki WHO dotyczące nowych zakażeń wirusem HIV w 2021 roku [44].

W 2021 roku 70% zakażeń HIV dotyczyło populacji szczególnie narażonych – pracowników seksualnych, homoseksualnych mężczyzn, osób transpłciowych i ich partnerów, a także przyjmujących narkotyki poprzez iniekcję [48]. Na podstawie dowodów dostarczonych w randomizowanych badaniach świadczących między innymi o niskim ryzyku transmisji HIV po bezzwłocznym włączeniu terapii antyretrowirusowych, Światowa Organizacja Zdrowia wydała zalecenie o objęciu powyższym leczeniem wszystkich osób zakażonych wirusem HIV. Zalecenie przyjęto w prawie wszystkich krajach świata, terapią objęto zakażonych we wszystkich grupach wiekowych, niezależnie od ich stanu klinicznego oraz liczby komórek CD4 [49]. W 2021 roku dostęp miało do niej szacunkowo 75% osób zakażonych HIV, w 2015 roku było to 50%, w 2010 - 25%, a w 2005 - 7% [44].

AIDS w Polsce

Od roku 1985 do 30 listopada 2022 roku w Polsce odnotowano 29 676 zakażeń wirusem HIV, 3 979 zachorowań na AIDS oraz 1 465 zgonów spowodowanych AIDS. Według danych na dzień 31 grudnia 2022 roku terapią antyretrowirusową objętych było 118 199 pacjentów [50]. Od 2011 roku roczna liczba nowo wykrytych zakażeń zaczęła przekraczać tysiąc, a najwyższą odnotowano w roku 2019 (Rycina 2). Obserwujemy powolny wzrost liczby nowych zakażeń, jednak sytuację epidemiologiczną określa się jako stabilną. Średnia roczna liczba nowo wykrytych zakażeń różni się w poszczególnych województwach – najwyższą wartość wskaźnika zakażeń HIV notowano w latach 2017-2021 w województwie małopolskim, gdzie wynosił on 5 na 100 000 mieszkańców, w województwie dolnośląskim (4,7) oraz mazowieckim (4,1). Najniższe wartości notowano na wschodzie kraju, przy czym najniższą zapadalnością odznaczało się województwo świętokrzyskie (0,7) [51].



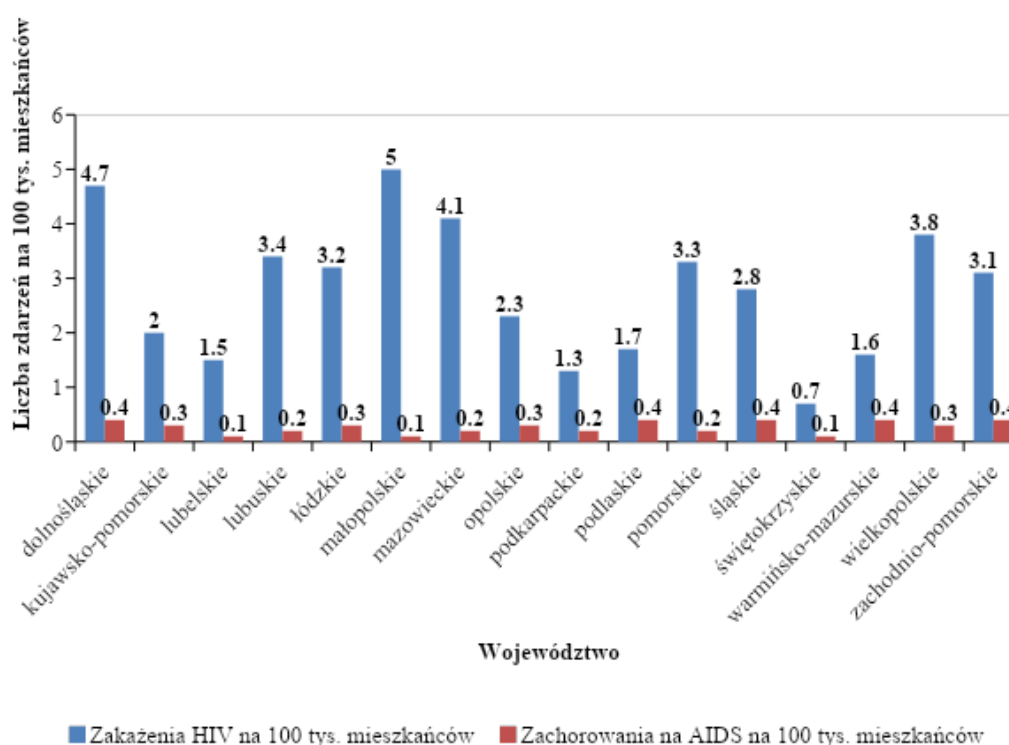
Rycina 2. Nowe zgłoszone zakażenia wirusem HIV w Polsce w latach 2005-2021 [52].

Nowo wykryte zakażenia notowane są przede wszystkim w grupach wiekowych 25-35 lat (43,1% przypadków) i 35-45 lat (28%), grupie 18-25-latków przypada 13% przypadków zakażeń HIV. Wśród kobiet obserwuje się spadek liczby nowych zakażeń w grupie 20-30 lat (33,3% w roku 2016 do 22,8% w roku 2019) oraz wzrost w grupie 45+ (16% w 2016 roku do 25% w roku 2019). Zakażenia mężczyzn w latach 2016-2019 najczęściej dotyczyły grupy 30-35-latków, po czym większość zakażeń zaczęła obejmować grupę wiekową 25-29 lat. Około 4% osób seropozytywnych w latach 2010-2020 stanowili cudzoziemcy – przede wszystkim obywatele Ukrainy (20,7%) i Rosji (2,85%). Niepokojące pozostają, sięgające ponad 57%, pod koniec ostatniej dekady braki danych o kraju pochodzenia przebywających na terytorium Polski zakażonych cudzoziemców [53]. Dominującą drogą transmisji HIV w latach 2017-2021 były w Polsce homoseksualne kontakty mężczyzn, którym przypisano wówczas 21,4% przypadków zakażeń, kontakty heteroseksualne stanowiące 17,3%, stosowanie narkotyków w formie iniekcji (12,9%), zakażenia wertykalne (0,2%), u 47,9% przypadków nie ustalono sposobu transmisji [51]. O niewystarczającej ilości wykonywanych testów w kierunku HIV świadczy fakt, iż w celu rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej zaledwie co trzeci zgłaszający się pacjent nie doświadcza symptomów związanych z upośledzeniem odporności, a w co drugim przypadków liczba limfocytów CD4+ osiąga koncentrację poniżej 200/ μ l. Zdecydowana większość

testów wykonywana jest jako rutynowa procedura w stacjach krwiodawstwa, a między innymi w związku ze stygmatyzacją związaną z HIV, Polacy niechętnie poddają się rutynowej diagnostyce. W związku z powyższym, rzeczywista liczba osób seropozytywnych w Polsce może być według szacunków kilkukrotnie wyższa [54].

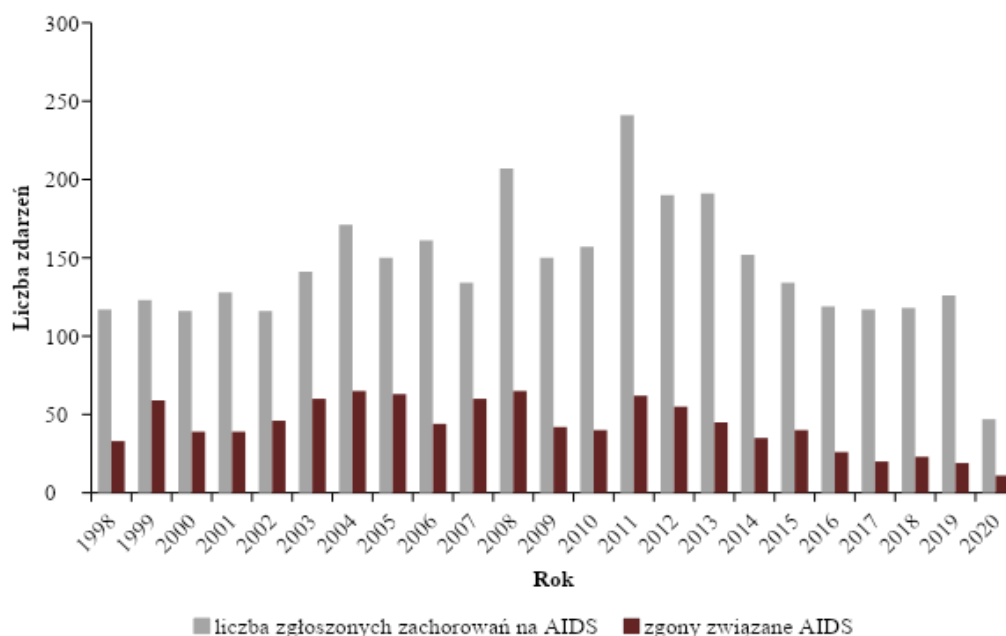
Średnia roczna zapadalność na AIDS w latach 2017-2021 również przyjmowała różne wartości w poszczególnych województwach kraju, co w porównaniu z nowo wykrytymi zakażeniami obrazuje Rycina 3. Zgodnie z trendem światowym, liczba nowo diagnozowanych zespołów nabytego upośledzenia odporności maleje niezmiennie od ponad dekady, co ma miejsce również w przypadku liczby zgonów spowodowanych tą chorobą (Rycina 4).

Średnia roczna liczba zakażeń HIV oraz zachorowalność na AIDS na 100 tys. mieszkańców w Polsce w latach 2017-2021 według województw



Rycina 3. Porównanie średnich rocznych współczynników zakażeń HIV i zapadalności na AIDS w latach 2017-2021 w poszczególnych województwach Polski [51].

Zgłoszone zachorowania i zgony związane z AIDS w Polsce latach 1998-2020



Rycina 4. Zachorowania i zgony z wywołane AIDS zgłoszone w Polsce w latach 1998-2020 [52].

Prognozy na przyszłość

Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczenia HIV i AIDS (ang. The Joint United Nations Programme on HIV and ADIS, UNAIDS) na rok 2020 postawił za cel 90-90-90: 90% zakażonych HIV powinno być świadomym statusu, 90% z nich powinno poddać się terapii antyretrowirusowej, z czego 90% powinno osiągnąć supresję wirusową. W 2021 roku 85% osób żyjących z HIV znało swój status, 88% z nich otrzymywało terapię, a 92% z nich osiągnęło supresję wirusową [48, 55]. Cel UNAIDS zakładał także 500 tysięcy nowych infekcji HIV w 2020 roku. Jednak mimo zwiększenia postępów w leczeniu, mającemu na celu między innymi ograniczenie transmisji, liczba nowych zakażeń wyniosła 1,5 miliona. Szybki rozwój technologii, modelowania matematycznego, filogenetyki oraz zaostrzenie nadzoru epidemiologicznego pozwala wnikliwie śledzić przebieg epidemii wśród wszystkich populacji [56]. UNAIDS postawił nowy ambitny cel do osiągnięcia 95-95-95 do roku 2030 zakładający dalsze pogłębianie znajomości statusu osób seropozytywnych, obejmowanie leczeniem iosiąganie

supresji wirusowej, a także mniej niż 200 tysięcy nowych zakażeń HIV. Aby pokonać regionalne różnice i zrealizować globalne cele konieczne jest zwiększenie dostępności testów diagnostycznych, leków antyretrowirusowych, kampanii społecznych walczących ze stygmatyzacją związaną z HIV oraz zapewnienie odpowiedniej ilości personelu medycznego, do czego niezbędne jest zwiększenie nakładów finansowych przeznaczonych na walkę z HIV i AIDS [57]. W doprowadzeniu do tego, aby do 2025 roku stopniowo zaprzestawano definiować AIDS jako zagrożenie dla zdrowia publicznego w krajach o niskich i średnich dochodach, według szacunków UNAIDS potrzebne będą środki finansowe w wysokości około 29 miliardów dolarów [48, 55].

Rządowy Program polityki zdrowotnej na lata 2022-2026 „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” ma na celu wydłużenie i poprawę jakości życia oraz opóźnienie wystąpienia objawów choroby, a także zminimalizowanie zakaźności, co ma służyć osiągnięciu celów UNAIDS. Program skierowany jest do wszystkich osób będących nosicielami HIV oraz cierpiących na AIDS przebywających w Polsce, również cudzoziemców oraz osób nieposiadających ubezpieczenia zdrowotnego. Działania polegać mają na zapewnieniu pacjentom leków antyretrowirusowych oraz kontynuacji już rozpoczętej terapii, przeprowadzaniu badań diagnostycznych oceniających między innymi poziom wirerii HIV, poziom limfocytów T oraz testy oporności na stosowane leki. Szacunki wskazują, iż programem objętych zostanie około 8200 pacjentów [53].

Podsumowanie

1. Od transmisji do organizmu ludzkiego w pierwszej połowie XX wieku ludzkim wirusem upośledzenia odporności do roku 2022 zakażonych zostało 37,7 milionów osób.

2. Testy stosowane w diagnostyce zakażeń HIV pozwalają obecnie na wykrycie patogenu po 14 dniach od transmisji z minimalnym ryzykiem uzyskania wyniku fałszywie dodatniego.
3. AIDS jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do dysfunkcji układu odpornościowego, skutkującą śmiertelnymi infekcjami i nowotworami.
4. Nowoczesne terapie antyretrowirusowe oferują poprawę jakości i długości życia cierpiących na AIDS, przy czym minimalizują ryzyko kolejnych transmisji.
5. Od roku 2005 w skali świata obserwujemy stały spadek liczby nowych zakażeń HIV oraz związanych z AIDS zgonów. Afryka niezmiennie pozostaje kontynentem najsilniej dotkniętym pandemią HIV/AIDS.
6. Sytuacja epidemiologiczna Polski jest stabilna, przy czym obserwowany jest powolny przyrost nowych zakażeń HIV.

Piśmiennictwo

1. Zafar Z.U.A., Ali N., Younas S., Abdelwahab S.F., Nisar K.S.: Numerical investigations of stochastic HIV/AIDS infection model. *Alexandria Engineering Journal* 2021, 60: 5341-5363.
2. Zhai X., Li W., Wei F., Mao X.: Dynamics of an HIV/AIDS transmission model with protection awareness and fluctuations. *Chaos, Solitons and Fractals* 2023, 169: 113224.
3. Cabecinha M.A., Saunders J.: HIV prevention strategies. *Medicine* 2022, 50: 228-233.
4. De Cock K.M., Jaffe H.W., Curran J.W.: Reflections on 40 Years of AIDS. *Emerging infectious diseases* 2021, 27: 1553–1560.
5. Fanale-Belasio E., Raimondo M., Suligoi B., Buttò S.: HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2010, 46: 5-14.
6. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood': Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2016, 43: 203–222.
7. Perilla J.R., Schulten K.: Physical properties of the HIV-1 capsid from all-atom molecular dynamics simulations. *Nature Communications* 2017, 8: 15959.
8. Zayas J.P., Mamede J.I.: HIV Infection and Spread between Th17 Cells. *Viruses*, 2022; 14: 404.
9. Shaik M.M., Peng H., Lu J., Rits-Volloch S., Xu C., Liao M., Chen B.: Structural basis of coreceptor recognition by HIV-1 envelope spike. *Nature*. 2019, 565: 318-323.
10. Campbell E.M., Hope T.J.: HIV-1 Capsid: The Multifaceted Key Player in HIV-1 infection. *Nature Reviews. Microbiology* 2015, 13: 471-83.
11. Deeks S.G., Overbaugh J., Phillips A., Buchbinder S.: HIV infection. *Nature Reviews. Disease Primers* 2015, 1:15035.
12. Hurt C.B., Nelson J.A.E., Hightow-Weidman L.B., Miller W.C.: Selecting an HIV Test: a Narrative Review for Clinicians and Researchers. *Sexually Transmitted Diseases* 2017, 44: 739-746.
13. Alexander T.S.: Human immunodeficiency virus diagnostic testing: 30 years of evolution. *Clinical and Vaccine Immunology* 2016, 23: 249 –253.
14. Parekh B.S., Ou C.Y., Fonjongo P.N., Kalou M.B., Rottinghaus E., Puren A., Alexander H., Hurlston Cox M., Nkengasong J.N.: Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Clinical Microbiology Reviews* 2018, 32: e00064-18.

15. Marchetti G., Tincati C., Silvestri G.: Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clinical Microbiology Reviews* 2013, 26: 2-18.
16. Sutini S., Rahayu S.R., Saefurrohm M.Z., Al Ayubi M.T.A., Wijayanti H., Wandastuti A.D., Miarso D., Susilastuti M.S.: Prevalence and determinants of opportunistic infections in HIV patients: a cross-sectional study in the city of Semarang 2022, 32: 809-816.
17. Becerra, J.C., Bildstein, L.S., Gach, J.S.: Recent Insights into the HIV/AIDS Pandemic. *Microbial Cell* 2016, 3: 451-475.
18. Coffin, J., Swanstrom, R.: HIV pathogenesis: dynamics and genetics of viral populations and infected cells. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2013, 3: a012526.
19. Moens K., Siegert R.J., Taylor S., Namisango E., Harding R.: Symptom clusters in people living with HIV attending five palliative care facilities in two sub-Saharan African countries: a hierarchical cluster analysis. *PloS one* 10: e0126554.
20. Wilson N.L., Azuero A., Vance D.E., Richman J.S., Moneyham L.D., Raper J.L., Heath S.L., Kempf M.C.: Identifying symptom patterns in people living with HIV disease. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC* 2016, 27: 121-32.
21. Arseniou S., Arvaniti A., Samakouri M.: HIV infection and depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2014, 68: 96-109.
22. Rubin L.H., Maki P.M.: HIV, depression, and cognitive impairment in the era of effective antiretroviral therapy. *Current HIV/AIDS Reports* 2019, 16: 82-95.
23. Sacktor N.: Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of Neurovirology* 2018, 24: 141-145.
24. Saharia K.K., Koup R.A.: T cell susceptibility to HIV influences outcome of opportunistic infections. *Cell* 2013, 155: 505-14.
25. Fuller K., Bultas M.W.: Management of Common Opportunistic Infections in People Living With HIV. *The Journal for Nurse Practitioners* 2022, 18: 49e53.
26. Shaw J., Martin N.: Opportunistic infections in HIV. *Medicine* 2022, 50: 294-297.
27. Shin Y.H., Park C.M., Yoon C.H.: An overview of human immunodeficiency virus-1 antiretroviral drugs: general principles and current status. *Infection and Chemotherapy* 2021, 5: 29-45.
28. Atta M.G., De Seigneux S., Lucas G.M.: Clinical pharmacology in HIV Therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2019, 14: 435-444.
29. Kim M.B., Giesler K.E., Tahirovic Y.A., Truax V.M., Liotta D.C., Wilson L.J.: CCR5 receptor antagonists in preclinical to phase II clinical development for treatment of HIV. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2018, 25: 1377-1392.
30. Mohamed H., Gurrola T., Berman R., Collins M., Sariyer I.K., Nonnemacher M.R., Wigdahl B.: Targeting CCR5 as a component of an HIV-1 therapeutic strategy. *Frontiers in Immunology* 2022, 12: 816515.
31. Stan R., Zaia J.A.: Practical considerations in gene therapy for HIV cure. *Current HIV/AIDS Reports* 2014, 11: 11-19.
32. Scheller S.H., Rashad Y., Saleh F.M., Willingham K.A., Reilich A., Lin D., Izadpanah R., Alt E.U., Braun S.E.: Biallelic, selectable, knock-in targeting of CCR5 via CRISPR-Cas9 mediated homology directed repair inhibits HIV-1 replication. *Frontiers in Immunology* 2022, 13: 821190.
33. Jasinska A.J., Pandrea I., Apetrei C.: CCR5 as a coreceptor for human immunodeficiency virus and simian immunodeficiency viruses: a prototypic love-Hate affair. *Frontiers in Immunology* 2022, 13: 835994.
34. Hsu J., Van Besien K., Glesby M.J., Pahwa S., Coletti A., Warshaw M.G., Petz L., Moore T.B., Chen Y.H., Pallikkuth S., Dhumakupt A., Cortado R., Golner A., Bone F., Baldo M., Riches M., Mellors J.W., Tobin N.H., Browning R., Persaud D., Bryson Y.: HIV-1 remission and possible cure in a woman after haplo-cord blood transplant. *Cell* 2023, 186: 1115-1126.e8.
35. Dowling-McClay K., Mathis S.M., Hagemeier N.: Community pharmacist engagement in HIV and HCV prevention: Current practices and potential for service uptake. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy* 2021, 4:100088.
36. Ng'uni T., Chasara C., Ndhlovu Z.M.: Major scientific hurdles in HIV vaccine development: Historical perspective and future directions. *Frontiers in Immunology* 2020, 11: 590780.
37. Melhuish A., Lewthwaite P.: Natural history of HIV and AIDS. *Medicine* 2018, 46: 356-361.
38. World Health Organization: Global Health Observatory data repository: HIV/AIDS [online]. Dostępne: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.617?lang=en>. Dostęp: 03.04.2023.
39. UNAIDS DATA 2022 [online]. Dostępne: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/data-book-2022_en.pdf. Data pobrania: 04.04.2023

40. World Health Organization: HIV/AIDS surveillance in Europe 2021-2020 data [online]. Dostępne: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2021-Annual_HIV_Report_0.pdf. Data pobrania: 13.04.2023.
41. van de Klundert M.A.A., Antonova A., Di Teodoro G., Ceña Díez R., Chkhartishvili N., Heger E., Kuznetsova A., Lebedev A., Narayanan A., Ozhmegova E., Pronin A., Shemshura A., Tumanov A., Pfeifer N., Kaiser R., Saladini F., Zazzi M., Incardona F., Bobkova M., Sönnnerborg A.: Molecular epidemiology of HIV-1 in Eastern Europe and Russia. *Viruses* 2022, 14: 2099.
42. UNAIDS Fact sheet 2022 [online]. Dostępne: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf. Data pobrania: 04.04.2023.
43. Ford N., Penazzato M., Vitoria M., Doherty M., Davies M.A., Zaniewski E., Tymejczyk O., Egger M., Nash D.: The contribution of observational studies in supporting the WHO 'treat all' recommendation for HIV/AIDS. *Journal of Virus Eradication* 2018, 4(Suppl 2): 5-8.
44. Krajowe Centrum ds. AIDS Agenda Ministra Zdrowia: Podstawowe informacje epidemiologiczne [online]. Dostępne: https://aids.gov.pl/hiv_aids/podstawowe_informacje/. Dostęp: 11.04.2023.
45. Zakład Epidemiologii Chorób zakaźnych i Nadzoru, Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w latach 1986-2021 [online]. Dostępne: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm. Dostęp: 11.04.2023
46. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” (biuletyn roczny) [online]. Dostępne: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#04. Data pobrania: 11.04.2023.
47. Ministerstwo Zdrowia: Rządowy Program Polityki Zdrowotnej leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2022-2026 [online]. Dostępne: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rzadowy-program-polityki-zdrowotnej-leczenie-antyretrowirusowe-osob-zyjacych-z-wirusem-hiv-w-polsce-na-lata-2022-2026>. Data pobrania: 11.04.2023.
48. Mijas M., Koziara K., Dora M.: Stygmatyzacja związana z HIV a zdrowie zakażonych osób i postawy wobec wykonywania testów. *Seksuologia Polska* 2017, 15: 73-80.
49. Jensen M.M., Byberg S., Jespersen S., Olesen J.S., da Silva Z.J., Medina C., Krarup H., Wejse C., Erikstrup C., Hønge B.L.: The HIV care continuum of Guinea-Bissau; Progress towards the UNAIDS 90-90-90 targets for HIV-1 and HIV-2. *Acta Tropica* 2023, 241: 106887.
50. Godfrey-Faussett P., Frescura L., Abdool Karim Q., Clayton M., Ghys P.D.: HIV prevention for the next decade: Appropriate, person-centred, prioritised, effective, combination prevention. *PLoS Medicine* 2022, 19: e1004102.
51. Heath K., Levi J., Hill A.: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS 95-95-95 targets: worldwide clinical and cost benefits of generic manufacture. *AIDS* 2021, 35(Suppl 2): S197-S203.

EPIDEMIOLOGIA RAKA TRZUSTKI W POLSCE W LATACH 2000-2020

EPIDEMIOLOGY OF PANCREATIC CANCER IN POLAND IN THE YEARS 2000-2020

Zuzanna Jaroszyńska^{1,2*}, Dominika Ziembicka³

¹Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku,

²Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Poznaniu,

³Zakład Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku;
zu.jaroszyńska@gmail.com (autor korespondencyjny)

Wprowadzenie

Nowotwory złośliwe są wciąż jednym z najistotniejszych zagrożeń zdrowia publicznego w ujęciu międzynarodowym. Ze względu na rozpowszechnienie stanowią one aktualnie jedno z największych współczesnych wyzwań – zarówno w kontekście zdrowotnym, ekonomicznym, jak i społecznym [1–3].

Zwiększona ekspozycja społeczeństwa na czynniki kancerogenne oraz struktura wieku populacji (większy udział osób po 65. roku życia) stale przyczyniają się do kształtowania niekorzystnych trendów zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów złośliwych [1–3]. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce, w 2020 roku zarejestrowano około 146 tys. nowych przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe i stwierdzono niemal 100 tys. zgonów z ich powodu. Szacuje się, że w 2020 roku w Polsce u 381 osób na każde 100 tys. populacji zdiagnozowano nowotwór złośliwy [3].

Już od wielu lat nowotwory złośliwe stanowią drugą (po chorobach układu krążenia), najczęstszą przyczynę zgonów polskiej populacji generalnej, powodując w 2020 roku 21,8% zgonów mężczyzn i 20% zgonów kobiet [3].

Rak trzustki (C25), jako jeden z najczęstszych nowotworów złośliwych układu pokarmowego, jest chorobą o niezwykle wysokiej śmiertelności i bardzo złym

rokowaniu [4–15]. Według raportu GLOBOCAN 2020 rak trzustki zajmuje na świecie trzynaste miejsce pod względem zachorowalności na nowotwory złośliwe u obu płci i stanowi siódmą najczęstszą przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych [16–18]. Dysproporcja w obu tych klasyfikacjach wynika przede wszystkim z rozpoznawania choroby w zaawansowanych stadiach (w ponad 50% przypadków w stadium rozsiewu) oraz ograniczeniami w możliwości skutecznego jej leczenia [4,13]. Liczba rejestrowanych na świecie nowych przypadków zachorowań na raka trzustki jest niemal równa liczbie zgonów nimi spowodowanych, co sprawia, że nowotwór ten uznawany jest za jeden z najbardziej śmiertelnych nowotworów złośliwych. Wskaźnik umieralność/zachorowalność w przypadku raka trzustki wynosi aż 98% [4,8,19].

W okresie ostatnich trzech dekad zapadalność, umieralność oraz wskaźnik DALY (ang. disability-adjusted life years – lata życia skorygowane niesprawnością) dla raka trzustki na świecie uległ podwojeniu [20]. Nowotwory trzustki występują 4-5-krotnie częściej w krajach o wysokim HDI (ang. Human Development Index – wskaźnik rozwoju społecznego), przy czym najwyższe współczynniki zachorowalności odnotowuje się w krajach Europy i Ameryki Północnej oraz w Australii i Nowej Zelandii [16–18]. Prognozy wskazują, iż obciążenie tą chorobą będzie wciąż wzrastać – wraz ze wzrostem oczekiwanej długości życia (ang. life expectancy – LE) [20,21].

Zdecydowaną większość chorych na raka trzustki na świecie stanowią pacjenci z zaawansowanym nowotworem, rozpoznany dopiero na etapie przerzutów, dla których mediana czasu przeżycia całkowitego (ang. overall survival – OS) nie przekracza 6 miesięcy, co czyni raka trzustki jednym z nowotworów o najgorszych rokowaniach [4,8,22]. W przypadku choroby wczesnej odsetek 5-letnich przeżyć sięga 20-25%, jednak dane te także nie są zadowalające. Nowotwory złośliwe trzustki rozpoznawane są we wczesnym stadium zaawansowania tylko u co dziesiątego chorego [4,8,23].

W 2020 roku w Polsce zarejestrowano około 3,5 tys. nowych przypadków zachorowań na raka trzustki, a odnotowana w tym okresie liczba zgonów

z powodu tego nowotworu była blisko 1,5 tys. wyższa i wyniosła niemal 5 tys. Nowotwór ten stanowił wówczas piątą wśród kobiet i szóstą wśród mężczyzn najczęstszą przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych [3,24].

Chociaż etiologia raka trzustki nie została do końca poznana, przyczyn zatrażającej sytuacji epidemiologicznej raka trzustki na świecie i w Polsce upatruje się głównie w zachodzących zmianach demograficznych oraz związanej z nimi ekspozycji na zidentyfikowane czynniki ryzyka związane ze stylem życia, chorobach cywilizacyjnych (m. in. palenie tytoniu, nadmierne spożywanie alkoholu, niska aktywność fizyczna, otyłość, cukrzyca) i czynnikach genetycznych. Mimo zwiększenia dostępności i poprawy metod diagnostycznych, rak trzustki rozpoznawany jest wciąż zbyt późno – w okresie znacznego zaawansowania klinicznego [6,9,11,20,23,26,27,28]. Objawy obecne w obrazie klinicznym choroby miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej mają niezwykle istotny wpływ na jakość życia (ang. Quality of Life – QoL) pacjentów, która już w chwili diagnozy ulega znacznemu pogorszeniu. Przeżycie chorych wówczas jest krótkie, a możliwości skutecznego leczenia znacznie ograniczone [4,8].

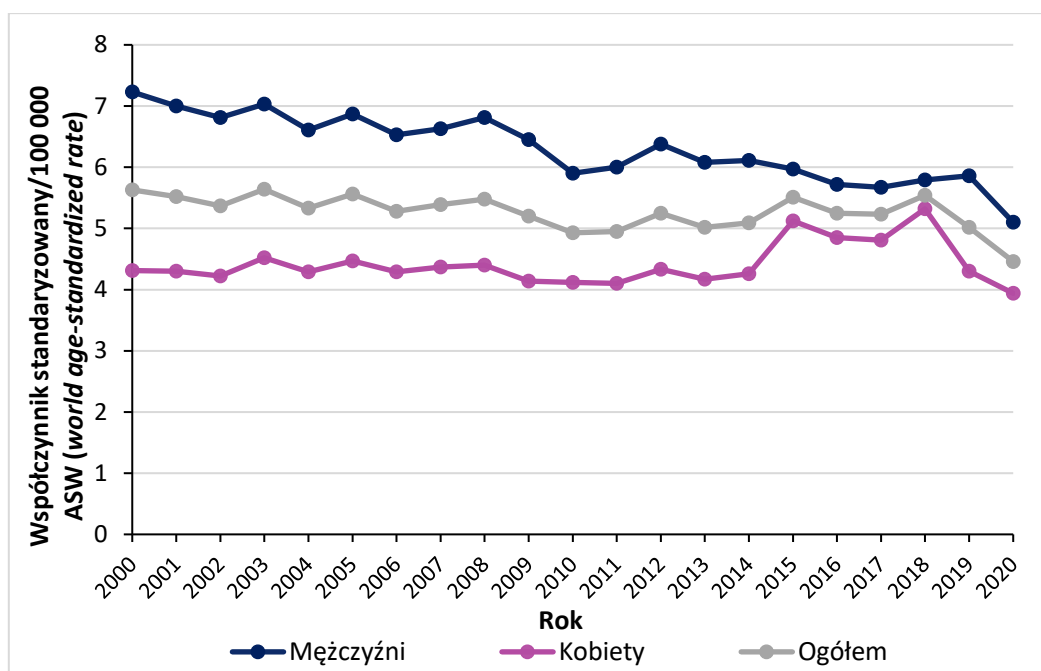
Rak trzustki jest jednym z nielicznych nowotworów, w przypadku których przez wiele lat nie obserwowano znaczącego postępu w zakresie uzyskiwanych wyników systemowego leczenia pacjentów z zaawansowaną postacią choroby, tym samym poprawy rokowania. Trwające obecnie prace nad rozwojem zarówno nowych, jak i istniejących już metod i schematów terapeutycznych są niezwykle istotne w przypadku nowotworów trzustki ze względu na powszechne rozpoznawanie choroby w znacznie zaawansowanych stadiach, gdy podjęcie najbardziej skutecznego, radykalnego (chirurgicznego) leczenia nie jest już możliwe [4,9,12,13,25,26,29].

We wczesnych stadiach rozwoju rak trzustki charakteryzuje się skąpo- lub bezobjawowym przebiegiem, co sprawia, że nowotwór ten może stać się doskonałym celem odpowiednio zaprojektowanych badań przesiewowych (skriningowych) [4,7,8,12,15,25,28,30]. Aktualnie jednak, ze względu na brak jednoznacznych wytycznych wobec powyższego, kluczowym elementem poprawy

sytuacji epidemiologicznej raka trzustki jest podejmowanie skutecznych działań z zakresu profilaktyki pierwotnej tego nowotworu. Kompleksowe poznanie etiologii choroby i intensywne działania edukacyjne w zakresie ograniczenia lub eliminacji ekspozycji na zidentyfikowane czynniki ryzyka w społeczeństwie, prowadzące do poprawy świadomości zdrowotnej oraz wykształcenia odpowiednich postaw wobec profilaktyki onkologicznej stanowią szansę na zmniejszenie zachorowalności i umieralności, a także na poprawę wskaźników przeżywalności chorych na raka trzustki w skali populacyjnej [5,6,14,15,20,26,27].

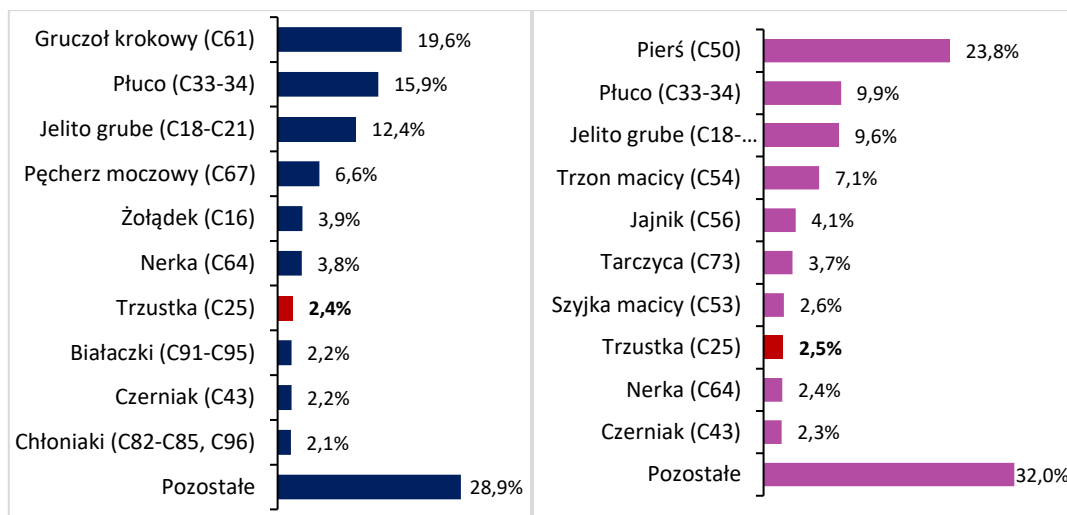
Epidemiologia raka trzustki w Polsce

Od roku 2000 trendy zachorowalności na raka trzustki w Polsce charakteryzowały się stosunkowo niewielką tendencją malejącą u obu płci z nieznaczną zmiennością do 2014 roku. Od tego czasu do roku 2018 w populacji polskich kobiet odnotowano niemal 25% wzrost wartości standaryzowanych współczynników zachorowalności (4,26/100 000 w 2014 roku vs. 5,32/100 000 w 2018 roku). W latach 2018-2020 obserwowano dynamiczny (w porównaniu do lat wcześniejszych) spadek zachorowalności w obu grupach. W analizowanym okresie wartość standaryzowanego współczynnika zachorowalności na raka trzustki dla obu płci zmniejszyła się o niespełna 21% i w 2020 roku wyniosła 4,46/100 000 (5,63/100 000 w roku 2000). W populacji polskich kobiet spadek współczynnika wyniósł zaledwie około 9%, natomiast odnotowane wśród mężczyzn wartości w 2020 roku były niższe niż w roku 2000 o blisko 30%. W populacji tej jednak rak trzustki występuje częściej niż w populacji żeńskiej – wartości standaryzowanych współczynników zachorowalności w 2020 roku wynosiły odpowiednio dla mężczyzn i kobiet 5,1/100 000 oraz 3,94/100 000 (ryc. 1) [3,24].



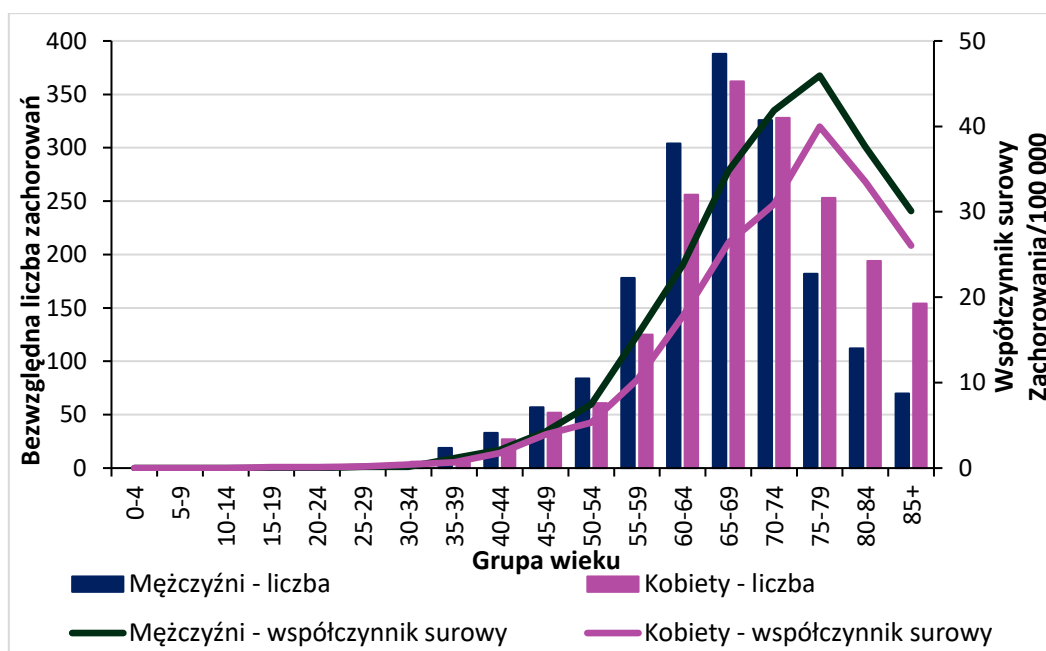
Rycina 1. Trendy zachorowalności na nowotwory złośliwe trzustki (C25) w Polsce w latach 2000-2020 – opracowanie własne na podstawie: Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z dnia 07/04/2023 [24].

W 2020 roku do Krajowego Rejestru Nowotworów zgłoszono łącznie 3590 nowych przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe trzustki, tj. 11% więcej niż odnotowano w roku 2000 (3235). W męskiej populacji Polski dokonano 1757 rozpoznań (1691 w roku 2000 – wzrost o 4%), natomiast wśród kobiet odnotowano 1833 nowych zachorowań (1544 w roku 2000 – wzrost o 19%). Stanowiły one 2,4% ogółu nowych przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe mężczyzn i 2,5% ogółu zachorowań kobiet. Czyniło to raka trzustki siódmym u mężczyzn oraz ósmym, najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u kobiet (ryc. 2). W 2020 roku wartość surowego współczynnika zapadalności na nowotwory złośliwe trzustki wynosiła dla mężczyzn 9,47/100 000, z kolei dla kobiet 9,26/100 000 [3,24].



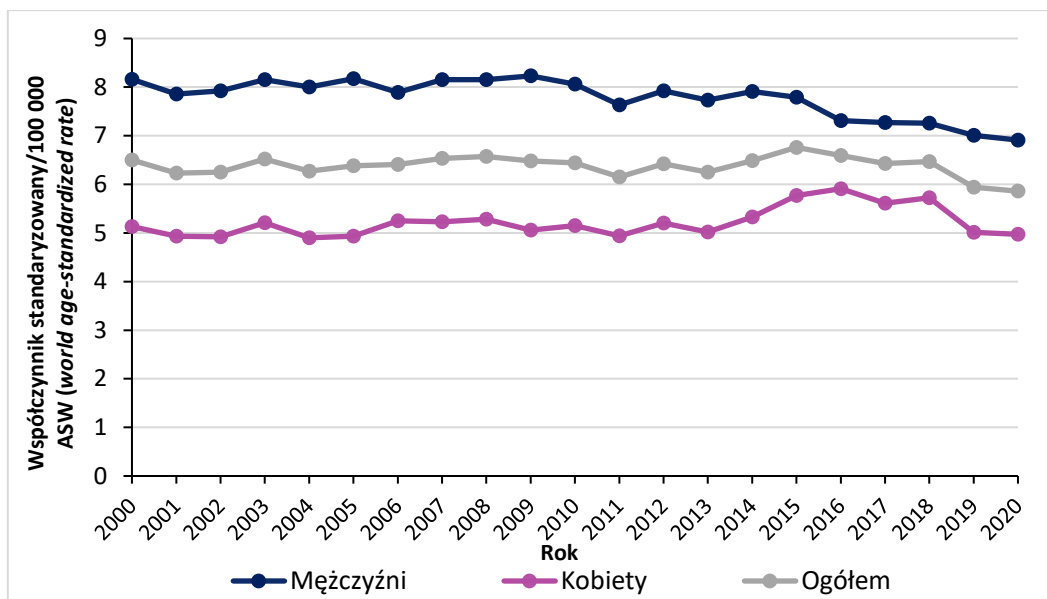
Rycina 2. **Struktura zarejestrowanych w Polsce w 2020 roku zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn (po stronie lewej) i u kobiet (po stronie prawej) – opracowanie własne na podstawie: Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z dnia 07/04/2023 [24].**

Dane Krajowego Rejestru Nowotworów za 2020 rok wskazują, iż 94% nowotworów złośliwych trzustki w polskiej populacji występuje u osób po 50 roku życia. Bez względu na liczbę zachorowań najwyższa jest u obu płci w wieku 65-69 lat. Surowe współczynniki zapadalności wzrastają wraz z wiekiem od 35 roku życia, osiągając szczyt w drugiej połowie ósmej dekady życia (grupa wieku 75-79 lat), następnie malejąc. Ryzyko zachorowania na raka trzustki w Polsce, w populacji mężczyzn jest wyższe niż w populacji kobiet. W 2020 roku wartość surowych współczynników zachorowalności na nowotwory złośliwe trzustki dla mężczyzn i kobiet w wieku 75-79 lat wynosiły odpowiednio 45,94/100 000 i 39,97/100 000 (ryc. 3) [3,24].



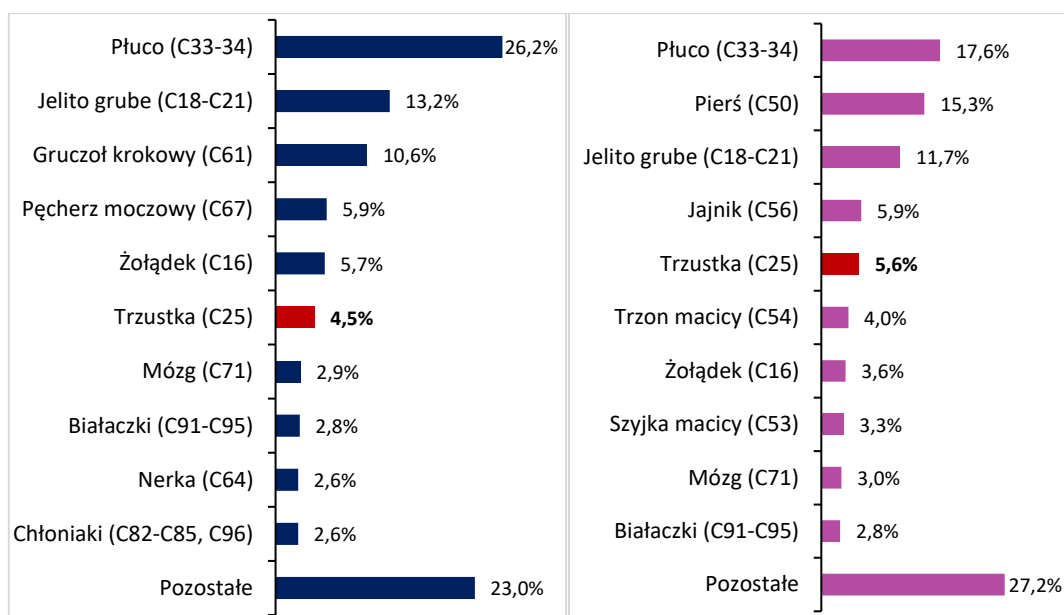
Rycina 3. Zachorowalność na nowotwory złośliwe trzustki (C25) w 5-letnich grupach wieku w Polsce w 2020 roku (na podstawie bezwzględnej liczby zachorowań i wartości surowego współczynnika zachorowalności) – opracowanie własne na podstawie: Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z dnia 07/04/2023 [24].

W okresie ostatnich dwóch dekad obserwuje się plateau umieralności z powodu raka trzustki w Polsce, przy czym standaryzowane współczynniki umieralności w populacji mężczyzn od 2015 roku przyjmują wartości coraz niższe (niewielka zmienność), natomiast u kobiet wartości współczynnika w 2020 roku w stosunku do roku 2000 niemal nie zmieniły się. W ciągu 20 objętych analizą lat współczynnik umieralności z powodu nowotworów złośliwych trzustki dla obu płci zmniejszył się o niespełna 10%. Wśród mężczyzn odnotowano 15% spadek wartości współczynników, natomiast u kobiet – 3%. Umieralność z powodu raka trzustki niezmiennie pozostaje wyższa w męskiej populacji Polski – standaryzowane współczynniki umieralności z powodu nowotworu będącego przedmiotem zainteresowania dla mężczyzn i kobiet w Polsce w 2020 roku wynosiły odpowiednio 6,91/100 000 i 4,97/100 000 (ryc. 4) [3,24].



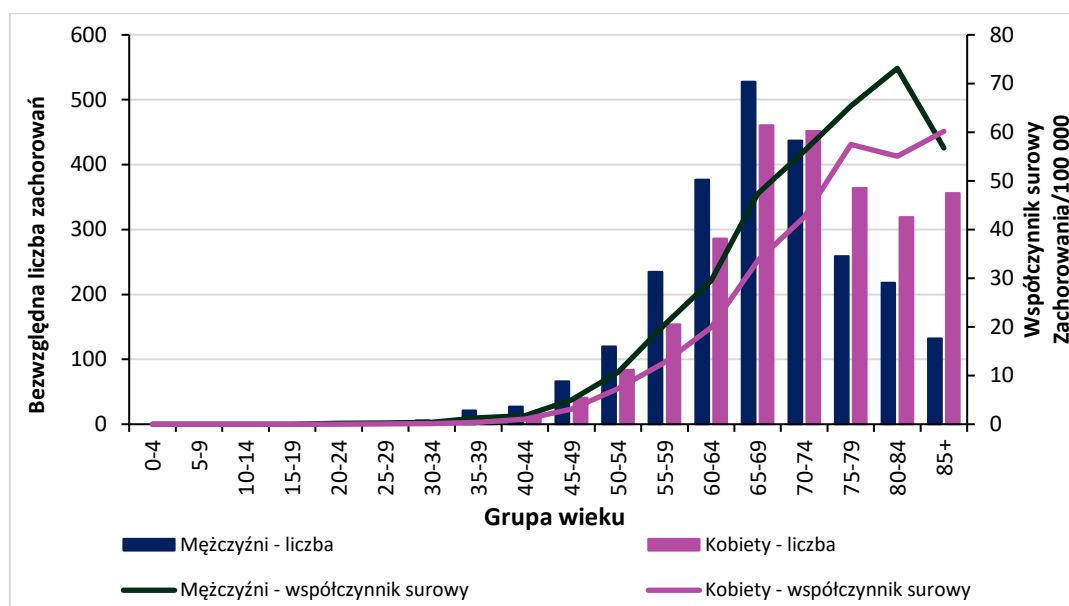
Rycina 4. Trendy umieralności z powodu nowotwory złośliwe trzustki (C25) w Polsce w latach 2000-2020 – opracowanie własne na podstawie: Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z dnia 07/04/2023 [24].

Według danych KRN w 2020 roku w Polsce zarejestrowano 4973 zgonów z powodu raka trzustki, tj. 32% więcej niż odnotowano 20 lat wcześniej (3764). 2431 zgonów dotyczyło mężczyzn, zaś pozostałe 2542 – kobiet, co względem roku 2000 stanowi 27% wzrost liczby bezwzględnej zgonów mężczyzn (1917 w roku 2000) oraz 38% wzrost zgonów kobiet (1847 w roku 2000). Stanowiły one 5,6% ogółu zgonów nowotworowych kobiet oraz 4,5% ogółu zgonów nowotworowych mężczyzn. Czyniło to raka trzustki piątym najczęściej prowadzącym do zgonu nowotworem złośliwym wśród kobiet i szóstą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych mężczyzn (ryc. 5). Wartość surowego współczynnika umieralności z powodu raka trzustki w 2020 roku w Polsce wynosił dla mężczyzn 13,10/100 000, natomiast dla kobiet – 12,84/100 000 [3,24].



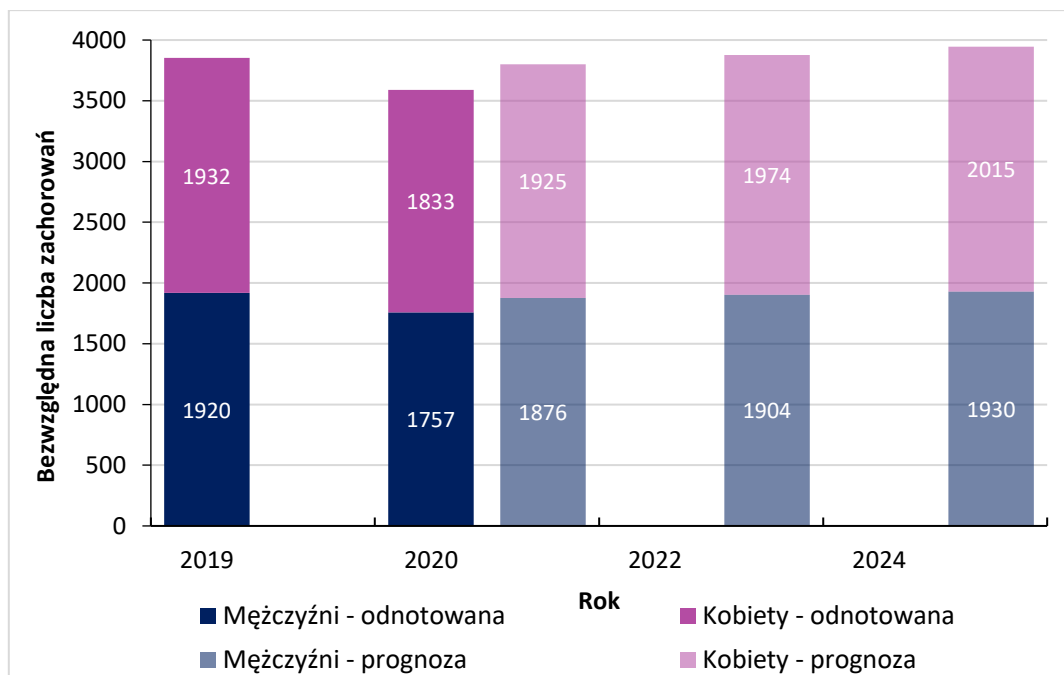
Rycina 5. **Struktura zarejestrowanych w Polsce w 2020 roku zgonów z powodu nowotworów złośliwych mężczyzn (po stronie lewej) i kobiet (po stronie prawej) – opracowanie własne na podstawie: Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z dnia 07/04/2023 [24].**

Przeważająca część (96%) rejestrowanych w Polsce zgonów z powodu raka trzustki dotyczy osób po 50 roku życia. Bezwzględna liczba zgonów najwyższa jest u obu płci w wieku 65-69 lat. Tendencja ta tożsama jest z danymi dotyczącymi zachorowalności (ryc. 3). Współczynniki umieralności wzrastają wraz z wiekiem począwszy od drugiej połowy czwartej dekady życia, osiągając najwyższe wartości u mężczyzn w pierwszej połowie dziewiątej dekady życia, z kolei u kobiet w drugiej połowie tej dekady, tj. najstarszej grupie wiekowej – powyżej 85 lat. Mężczyźni w Polsce umierają z powodu nowotworów złośliwych trzustki częściej niż kobiety. W 2020 roku wartość surowych współczynników umieralności z powodu nowotworów złośliwych trzustki dla mężczyzn i kobiet w wieku 80-84 lata wynosiły odpowiednio 73,13/100 000 i 55,07/100 000. Wśród osób po 85 roku życia wartości współczynników w 2020 roku wyniosły z kolei 56,77/100 000 dla mężczyzn i 60,18/100 000 dla kobiet (ryc. 6) [3,24].



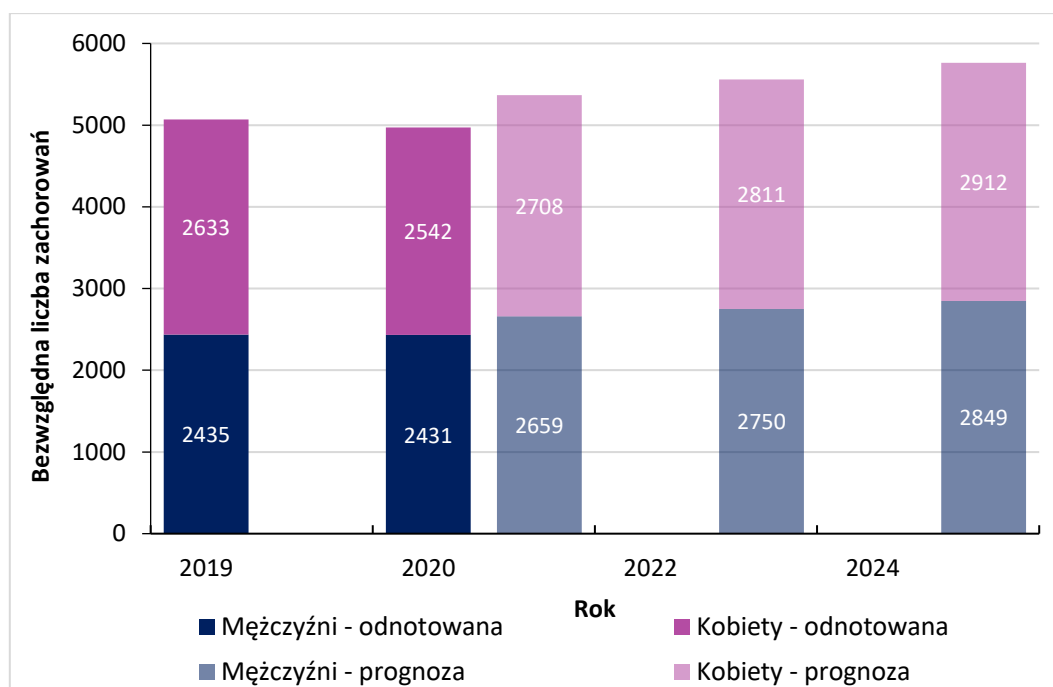
Rycina 6. Umieralność z powodu nowotworów złośliwych trzustki (C25) w 5-letnich grupach wieku w Polsce w 2020 roku (na podstawie bezwzględnej liczby zgonów i wartości surowego współczynnika umieralności) – opracowanie własne na podstawie: Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z dnia 07/04/2023 [24].

Szacunki epidemiologiczne Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, iż liczba nowych zachorowań na raka trzustki w 2024 roku wyniesie 3945, przy czym 2015 (51%) z nich będzie dotyczyć żeńskiej populacji Polski. Odnotowana w 2020 roku liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych trzustki była nieco niższa (łącznie o 211 zachorowań) niż przewidywana na ten okres. Prognozowana na 2024 rok całkowita liczba nowych zachorowań na raka trzustki jest wyższa, jednak nie różni się znacznie od odnotowanej w roku 2019 (odpowiednio 3852 vs. 3945). Wyższa jest natomiast od odnotowanej w roku 2000 o 22% (wówczas liczba nowych przypadków raka trzustki wyniosła 3235) (ryc. 7) [24].



Rycina 7. Odnotowana liczba zachorowań na nowotwory złośliwe trzustki (C25) w Polsce w latach 2019-2020 i prognoza do 2024 roku – opracowanie własne na podstawie: Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z dnia 07/04/2023 [24].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zgonów z powodu raka trzustki w Polsce w 2024 roku wyniesie 5761, z czego rozkład między populacją kobiet i mężczyzn będzie niemal równy, tj. 2912 zgonów kobiet i 2849 zgonów mężczyzn. Odnotowana w 2020 roku liczba zgonów była o 394 niższa niż prognozowana na ten rok. Przewidywana na 2024 rok całkowita bezwzględna liczba zgonów z powodu raka trzustki w Polsce jest o 14% wyższa niż odnotowana w 2019 roku, z kolei w stosunku do danych dotyczących umieralności z roku 2000, liczba prognozowana wyższa jest o połowę (53%) (wówczas odnotowano 3764 zgonów). Liczba zgonów kobiet będzie niezmiennie nieco wyższa niż liczba zgonów mężczyzn, jednak różnice między tymi grupami nie będą znaczne. Przewidywana na 2024 rok bezwzględna liczba zgonów spowodowanych rakiem trzustki u obu płci w Polsce jest 46% wyższa niż prognozowana na rok 2024 całkowita liczba nowych przypadków zachorowań na ten nowotwór (odpowiednio: 3945 vs. 5761) (ryc. 8; patrz też: ryc. 7) [24].



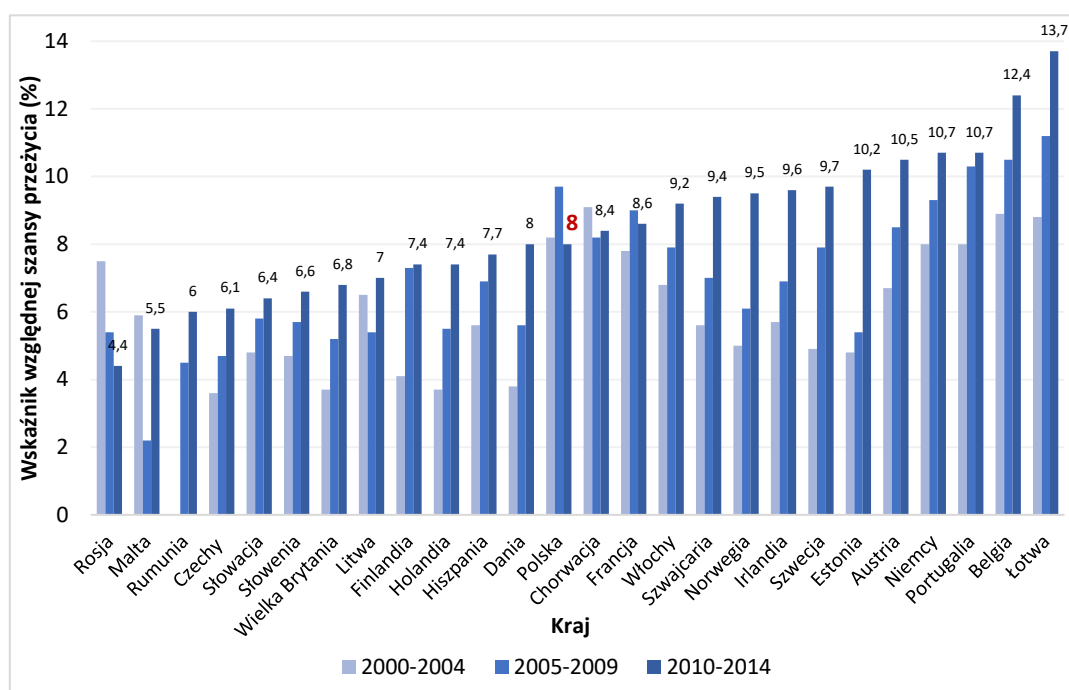
Rycina 8. **Odnotowana liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych trzustki (C25) Polsce w latach 2019-2020 i prognoza do 2024 roku – opracowanie własne na podstawie: Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z dnia 07/04/2023 [24].**

Narzędziem służącym ogólnej ocenie jakości i wydajności opieki zdrowotnej oraz skuteczności dostępnych terapii podejmowanych w poszczególnych chorobach jest wskaźnik przeżywalności (wskaźnik względnej szansy przeżycia – ang. relative survival rate). Czas przeżycia pacjentów chorych na nowotwory złośliwe zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu złośliwego w chwili rozpoznania – to najistotniejszy czynnik prognostyczny. Ocenie skuteczności leczenia chorób nowotworowych w krajach prowadzących rejestry nowotworowe służą najczęściej wskaźniki przeżyć 5-letnich. Okres ten został wyznaczony arbitralnie w latach 30. XX wieku – wówczas, gdy przeważająca część niepowodzeń terapii występowała do 5 lat po rozpoznaniu [31].

Wskaźniki względnych przeżyć 5-letnich netto dla chorych na raka trzustki w krajach europejskich są zaskakująco niskie. Mimo obserwowanego w okresie ostatnich dwóch dekad z reguły rosnącego trendu wartości wskaźników przeżyć, wyniki badania CONCORD-3 wykazały, iż wartości tego miernika dla

pacjentów zdiagnozowanych w latach 2010-2014 wahały się od 4,4% w Rosji do 13,7% na Łotwie [4,32].

W Polsce, 5 lat od rozpoznania raka trzustki, mającego miejsce w pierwszych czterech latach XXI wieku, przeżyło 8,2% pacjentów. Kolejne lata (okres 2005-2009) diagnozy przyniosły niewielką poprawę wskaźników, które wyniosły wówczas 9,7%. Ostatnio zaprezentowane dane dotyczące Polski są jeszcze bardziej niepokojące. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych netto dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2010-2014 wykazały spadek wskaźnika względem poprzednio analizowanego okresu o 1,7%, wynosząc wówczas 8,0%. Pod względem przeżywalności pacjentów chorych na raka trzustki, Polska, według ostatnich danych, wśród innych krajów europejskich zajmuje środkową pozycję (ryc. 9) [32].



Rycina 9. ***Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych netto w poszczególnych krajach europejskich dla pacjentów chorych na raka trzustki (C25) zdiagnozowanych w latach 2000-2004, 2005-2009 oraz 2010-2014 – opracowanie własne na podstawie: Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet. 2018; 391(10125): 1023-1075 [32].**

*Etykiety danych poszczególnych kolumn dotyczą wskaźników dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2010-2014.

Podsumowanie

1. Sytuacja epidemiologiczna raka trzustki zarówno w Polsce, jak i na świecie jest niezwykle niepokojąca, a obserwowane na przestrzeni ostatnich dwóch dekad trendy nie ulegają znaczącej poprawie.
2. Mimo poprawy dostępności do opieki zdrowotnej, postępu diagnostyki oraz rozwoju możliwości terapeutycznych, rak trzustki pozostaje jednym z najbardziej śmiertelnych nowotworów złośliwych w skali międzynarodowej.
3. Ze względu na skąpo- lub bezobjawowy przebieg choroby w początkowych stadiach, rak trzustki w zdecydowanej większości przypadków rozpoznawany jest w wysokich stadiach zaawansowania, często w stadium rozsiewu – wówczas, gdy szanse na skuteczne wyleczenie są nikłe, a przeżywalność zwykle nie przekracza 6 miesięcy.
4. Wyróżniająca rak trzustki spośród innych nowotworów złośliwych duża inwazyjność oraz biologiczna i kliniczna agresywność, prowadząca często do skrajnego wyniszczenia organizmu, niewątpliwie pogarsza jakość życia (QoL) chorych. Z uwagi na tak duże rozpowszechnienie późnego rozpoznawania rak trzustki jest więc także ogromnym problemem społecznym.
5. Poprawa sytuacji epidemiologicznej raka trzustki na świecie i w Polsce wymaga zdecydowanej intensyfikacji działań w zakresie pierwotnej i wtórnej profilaktyki tego nowotworu. Kluczowym aspektem niniejszego są działania edukacyjne, prowadzące do rozpowszechniania informacji dotyczących etiologii choroby oraz czynników sprzyjających jej rozwojowi, w oparciu o które możliwe jest wykształcenie odpowiednich postaw i świadomości wobec profilaktyki onkologicznej w społeczeństwie. Istnieje pilna potrzeba odpowiednio zaprojektowanych badań przesiewowych, prowadzących do zwiększenia odsetka rozpoznań wczesnych raka trzustki. Powyższe mogłoby zrewolucjonizować obecnie obserwowaną sytuację dotyczącą tego nowotworu, prowadząc do poprawy efektywności leczenia, tym samym

rokowania pacjentów, co obecnie stanowi priorytet i ogromne wyzwanie dla współczesnych środowisk medycznych.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, Caetano dos Santos F, Michałek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy; Warszawa 2021.
2. Koczkodaj P, Sulkowska U, Wojciechowska U, Rosińska M, Pawlik H, Poleszczuk J, Rutkowski P, Didkowska J. Wpływ pandemii COVID-19 na profilaktykę wtórną nowotworów w Polsce. [w]: Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2022. Wojtyński B, Goryński P. (red.). Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy; Warszawa 2022: 269-287.
3. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska J.A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy; Warszawa 2022.
4. Raczyński I, Didkowska J, Radecka B. Advanced pancreatic cancer: diagnosis and systemic treatment evolution over the last decades. *Oncol Clin Pract.* 2022; 5: 326-334.
5. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018; 24: 4846-4861.
6. Hu JX, Zhao CF, Chen WB, Liu QC, Li QW, Lin YY, Gao F. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(27): 4298-4321.
7. Del Chiaro M, Segersvärd R, Lohr M, Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: is it really possible today? *World J Gastroenterol.* 2014; 20(34): 12118-12131.
8. Raczyński I, Radecka B. Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17(2): 74–80.
9. Borowa-Mazgaj B. Rak trzustki – przyczyny oporności na chemioterapię. *Postępy Hig Med Dosw.* 2016; 70: 169-179.
10. Zylicz Z. Opieka paliatywna nad chorym z rakiem trzustki. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2014; 8(4): 145–151.
11. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2019; 10(1): 10-27.
12. Czyżykowski R, Janiak A, Krakowska M, Potemski P. Palliative systemic treatment of patients with pancreatic cancer — should reimbursement of nab-paclitaxel change the current management paradigm? *Oncol Clin Pract.* 2017; 13: 8-13.
13. Kubicka-Woźkowska J, Czyżykowski R, Dębska-Szmich S, Lisik-Habib M, Potemski P. Rak trzustki — rola leczenia systemowego i skojarzonego. *Onkol. Prak. Klin.* 2014; 10(3): 152–159.
14. Kikuyama M, Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, Kawaguchi S, Terada S, Satoh T. Early Diagnosis to Improve the Poor Prognosis of Pancreatic Cancer. *Cancers.* 2018; 10(2): 48.
15. Cai J, Chen H, Lu M, Zhang Y, Lu B, You L, Zhang T, Dai M, Zhao Y. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Lett.* 2021; 520: 1-11.
16. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.
17. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021; 149: 778–789.
18. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Dostępne na stronie: <https://gco.iarc.fr/today>, dostęp z dnia 02/04/2023.
19. Yalcin S, Dane F, Oksuzoglu B, Ozdemir NY, Isikdogan A, Ozkan M, Demirag GG, Coskun HS, Karabulut B, Evrensel T, Ustaoglu MA, Ozdemir F, Turna H, Yavuzsen T, Aykan F, Sevinc A, Akbulut H, Yuce D, Hayran M, Kilickap S. Quality of life study of patients with unresectable locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine+nab-paclitaxel versus gemcitabine alone: AX-

- PANC-SY001,
a randomized phase-2 study. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 259.
20. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(12): 934-947.
 21. Orlewska K, Kozieł D. Pancreatic cancer in Poland: an analysis of incidence, mortality and years of life lost over a period of 22 years. *Medical Studies/Studia Medyczne*. 2021; 37(4): 300-305.
 22. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*. 2015; 46(3): 201–211.
 23. Mayo SC, Nathan H, Cameron JL, et al. Conditional survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma resected with curative intent. *Cancer*. 2012; 118(10): 2674–2681.
 24. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z dnia 07/04/2023.
 25. Lampe P, Grabarczyk A, Kuśnierz K. Teoria a realia diagnostyki raka trzustki. *Postępy Nauk Medycznych*. 2015; 28 (8B): 4-10.
 26. Hawksworth G, Hales J, Martinez F, Hynes A, Hamilton A, Fernandez V. Pancreatic cancer trends in Europe: epidemiology and risk factors. *Medical Studies/Studia Medyczne*. 2019; 35(2): 164-171.
 27. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(44): 9694-9705.
 28. Potemski P, Polkowski W, Bujko K. i in. Nowotwory układu pokarmowego. W: Potemski P, Polkowski W. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Gdańsk: Via Medica; 2013: 140-149.
 29. Piątek M, Nawrocki S. Locally advanced pancreatic cancer — new therapeutic challenges. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 312–316.
 30. Canto MI, Hruban RH: Diagnosis: A step closer to screening for curable pancreatic cancer? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(8): 431-432.
 31. Wojciechowska U, Didkowska J. Changes in five-year relative survival rates in Poland in patients diagnosed in the years 1999–2010. *NOWOTWORY J Oncol*. 2017; 67: 349–358.
 32. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023-1075.

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻENIA CMV U CHORYCH PO PRZESZCZEPIE W POLSCE

EPIDEMIOLOGY OF CMV INFECTION IN PATIENTS AFTER TRANSPLANTATION IN POLAND

Jakub Kasprzak^{1*}, Mateusz Maciejczyk¹

¹*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku;
jakub.kasprzak@onet.pl (autor korespondencyjny)*

Wprowadzenie

Cytomegalia, jako choroba, została opisana po raz pierwszy przez Hugo Ribberta w 1881 roku, natomiast w 1921 roku Goodpasture i Talbert doszli do wniosku, że jest ona wywołana przez czynnik wirusowy. Ludzki wirus cytomegalii został wyizolowany z hodowli komórkowej przez trzech niezależnych badaczy: Smith'a, Rowe'a (1956 rok) oraz Wellera (1957 rok). Nazwa „cytomegalowirus” została nadana w 1960 roku. Aktualnie CMV jest jednym z częściej występujących oportunistycznych patogenów zakażeń wrodzonych oraz wirusów atakujących pacjentów z obniżoną odpornością po transplantacjach i zakażonych m.in. wirusem HIV [1].

Cytomegalia to choroba spowodowana przez wirusa cytomegalii (HCMV), który należy do grupy DNA wirusów z rodziny Betaherpes. HCMV jest prawdopodobnie odpowiedzialny za największą liczbę zachorowań i śmiertelności spośród wszystkich opisanych herpeswirusów. Szacuje się, że 40-80% populacji na całym świecie ma przeciwciała, które świadczą o przebytych zakażeniu tym wirusem, niezależnie od standardu socjoekonomicznego środowiska, w którym się znajdują [2]. Chociaż wirus cytomegalii jest szeroko rozpowszechniony na całym świecie, częstość występowania przeciwciał anty-CMV różni się znacznie między kontynentami: w Europie obecne są u 40% populacji, w USA u 70%, a w krajach Trzeciego Świata nawet u 100% badanych [3]. W Polsce przeciwciała anty-CMV wykryto u prawie 80% badanych kobiet w wieku rozrodczym,

a odsetek ten wzrastał wraz z wiekiem badanych [4]. Człowiek jest naturalnym rezerwuarem wirusa, a infekcja przenosi się poprzez kontakt z zakażoną osobą lub jej wydzielinami, drogą kontaktów seksualnych, przetoczeniem zakażonej krwi lub przeszczepem zakażonych narządów. Wirus może być wydzielany przez miesiące lub lata po pierwotnym zakażeniu. W warunkach higienicznych o niższym standardzie infekcja występuje częściej i w młodszym wieku [5].

Cytomegalia nabyta (u osób z prawidłową odpornością) zazwyczaj przebiega bezobjawowo lub, rzadziej, jako zespół mononukleozowy, który klinicznie jest podobny do zakażenia wirusem Epsteina-Barr. Najczęstszymi objawami są gorączka, osłabienie, bóle głowy, zapalenie gardła i migdałków, zapalenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i śledziony. Jednak zapalenie gardła i powiększenie śledziony występują rzadziej niż w przypadku zakażenia wirusem Epsteina-Barr. U dzieci, które pierwszy raz zachorują na CMV, rzadziej występuje gorączka (43% w porównaniu do 94% u dorosłych), ale częściej obserwuje się powiększenie wątroby lub śledziony. Objawy zazwyczaj utrzymują się przez dłużej niż dwa tygodnie. Charakterystyczne jest występowanie limfocytozy z obecnością limfocytów atypowych oraz podwyższenie aktywności aminotransferaz. Potwierdzeniem świeżego zakażenia CMV jest wykrycie przeciwciał anti-CMV klasy IgM, podczas gdy obecność przeciwciał anti-CMV klasy IgG wskazuje na przebycie infekcji w przeszłości. Rutynowo nie wykonuje się badań na swoiste antygeny ani metody PCR w celu diagnozowania nabytego zakażenia u pacjentów z prawidłową odpornością [5].

Wrodzone zakażenie CMV jest najczęstszym przypadkiem wrodzonego zakażenia wirusowego, występującym u około 0,5-2% noworodków. Infekcja wirusem CMV jest główną przyczyną niedosłuchu u dzieci i może również powodować uszkodzenia układu nerwowego, prowadzące do zaburzeń rozwoju psychoruchowego oraz upośledzenia umysłowego [5, 6-8]. Tylko około 10% zakażonych noworodków wykazuje objawy choroby, podczas gdy 85-90% przypadków przebiega bezobjawowo [5].

Zakażenie CMV jest jednym z najpoważniejszych powikłań po allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) i może prowadzić do wielonarządowej choroby zarówno we wczesnej, jak i późniejszej fazie po przeszczepie. Wirus cytomegalii (CMV) jest istotnym elementem wpływającym na wyniki leczenia i przeżywalność pacjentów poddawanych przeszczepom. Ze względu na łatwość rozprzestrzeniania się zakażenia, szerokie rozpowszechnienie i zdolność do przeżycia w organizmie w postaci uśpionej, ten problem dotyczy ponad połowy pacjentów po przeszczepach [5].

Osłabiony układ odpornościowy może dać wirusowi szansę na ponowną aktywację. Wirus cytomegalii jest najczęstszym wirusowym patogenem izolowanym od pacjentów w stanie głębokiej immunosupresji. W Polsce - według danych Poltransplantu - wykonuje się ok. 700 allogenicznych przeszczepień szpiku rocznie. Reaktywacja CMV stanowi najbardziej istotne powikłanie po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHSCT), które dotyczy niemal połowy dorosłych chorych poddanych przeszczepom komórek macierzystych [9].

Zakażenia CMV po przeszczepach

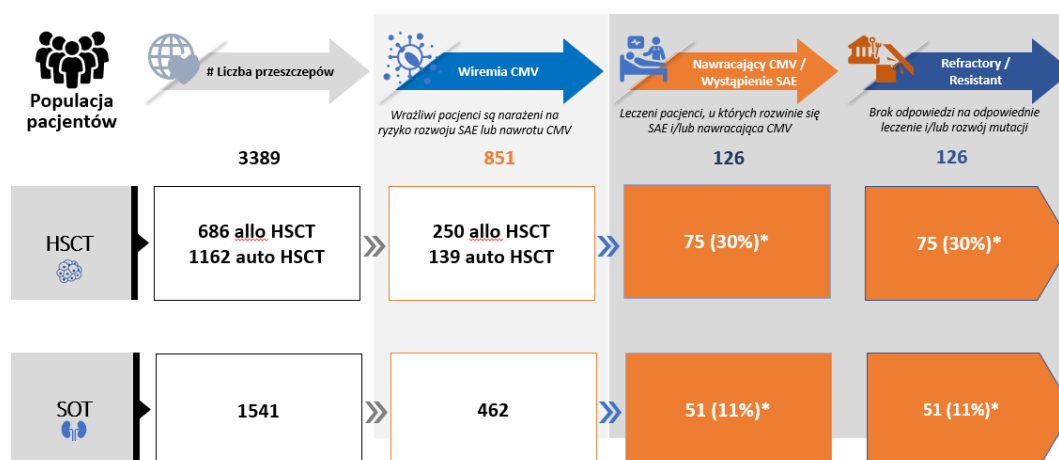
W 2019 roku w Polsce wykonano 1162 autotransplantacje komórek krwiotwórczych w 1161 przypadkach przeszczepiono komórki krwiotwórcze krwi obwodowej (PBSC), w jednym przypadku przeszczepiono komórki krwiotwórcze szpiku (BM). W sumie w 2019 roku w 18 ośrodkach transplantacyjnych wykonano łącznie 686 przeszczepień alogenicznych: 185 transplantacji (w tym 7 retransplantacji) od dawców rodzinnych i 423 transplantacje (w tym 21 retransplantacji) od dawców niespokrewnionych. 78 pacjentom przeszczepiono komórki krwiotwórcze od dawców haploidentycznych (w tym 16 retransplantacji) [9].

Ogółem w 2019 r. w Polsce przeszczepiono 1557 narządów pochodzących ze zwłok (111 narządów więcej niż w 2018 r.) i 73 pochodzące od osób żywych

(11 więcej niż w 2018 r.) przeszczepiono 1541 biorcom (94 biorców więcej niż w 2018 r.) [9].

Szczegółowa analiza częstości nawrotów CMV w grupach pacjentów z obniżoną odpornością wykazała, że mediana częstości występowania zakażenia CMV oszacowano na 37% po allo-HCT i 12% po auto-HCT, 5% w przypadku nowotworów złośliwych, 14% u biorców terapii anti-CD52, 30% wśród biorców organów litych, a 21% w przypadku pierwotnych niedoborów odporności [10].

Na podstawie powyższych danych szacunkowa liczba pacjentów po przeszczepach z wiramią CMV w Polsce, w roku 2019 wynosiła 851, z czego 250 to pacjenci po allo-HSCT (686 przeszczepów allo-HSCT), 139 to pacjenci po auto-HSCT (1162 przeszczepy auto-HSCT), a 462 to pacjenci po przeszczepie organów litych (1542 przeszczepy SOT) (szacunki zostały wykonane na podstawie publikacji Styczynski i wsp. [10], Ryc. 1).



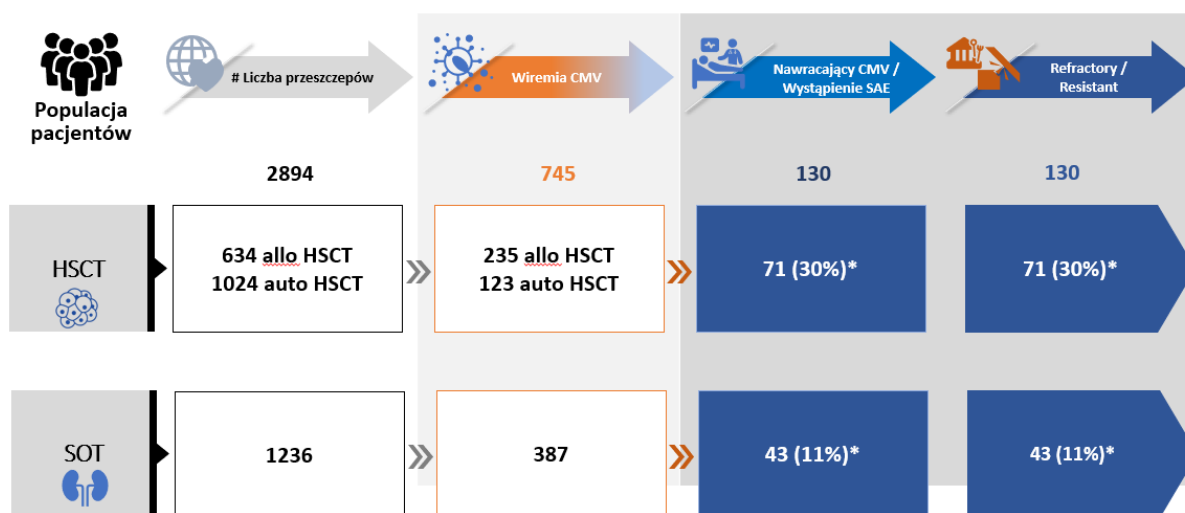
Rycina 1. Epidemiologia wirusa CMV w Polsce w roku 2019. *Szacunkowo, 30% chorych po przeszczepach komórek macierzystych oraz 11% chorych po przeszczepach organów litych wykazuje oporność na leczenie (nie odpowiada na leczenie oraz/lub jest zakażona wirusem CMV z mutacją nadającą oporność) [32].

W 2020 roku w Polsce wykonano 1024 autotransplantacje komórek krwiotwórczych i 634 przeszczepienia allogeniczne, w tym 168 transplantacji od dawców rodzinnych, 386 transplantacji od dawców niespokrewnionych i 80

transplantacji haploidentycznych. Spośród wszystkich 386 przeszczepień komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych, materiał przeszczepowy do 243 z nich (63%) pochodził od dawców krajowych, natomiast do pozostałych 143 przeszczepień (37%) materiał pochodził od dawców z rejestrów zagranicznych.

Ogółem w 2020 r. w Polsce przeszczepiono 1231 narządów pochodzących ze zwłok (326 narządów mniej niż w 2019 r.) i 59 pochodzące od osób żywych (14 mniej niż w 2019 r.) przeszczepiono 1236 biorcom (305 biorców mniej niż w 2019 r.) [11].

Na podstawie danych (odsetków chorych na CMV po przeszczepach alogenicznych, autologicznych i organów litych) opublikowanych przez Styczynski i wsp. 2020 [10], szacunkowo chorych na CMV, w roku 2020, po przeszczepach alogenicznych było 235, po przeszczepach autologicznych; 123, a po przeszczepach organów litych; 387. Sumaryczna szacunkowa liczba chorych (po przeszczepach) na wirusa CMV wynosiła 745 (szacunki zostały wykonane na podstawie publikacji Styczynski i wsp. [10], Ryc. 2).

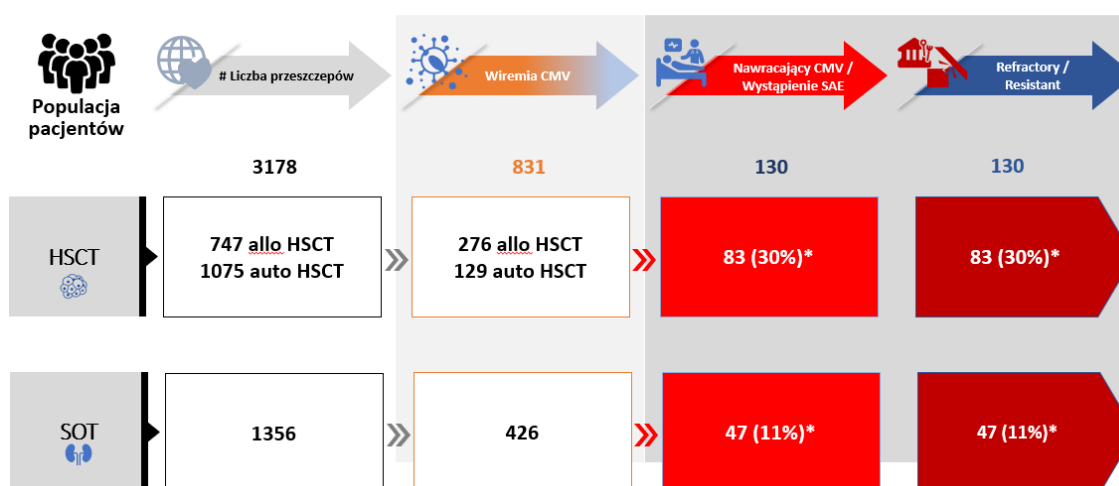


Rycina 2. Epidemiologia wirusa CMV w Polsce w roku 2020. *Szacunkowo, 30% chorych po przeszczepach komórek macierzystych oraz 11% chorych po przeszczepach organów litych wykazuje oporność na leczenie (nie odpowiada na leczenie oraz/lub jest zakażona wirusem CMV z mutacją nadającą oporność) [32].

W 2021 roku w Polsce wykonano 1075 autotransplantacji komórek krwiotwórczych krwi obwodowej. W 2021 r. w 18 ośrodkach transplantacyjnych wykonano łącznie 747 alogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych: 177 transplantacji (w tym 5 retransplantacji) od dawców rodzinnych i 484 transplantacje (w tym 21 retransplantacji) od dawców niespokrewnionych. 86 chorym przeszczepiono komórki od dawców haploidentycznych (w tym 9 retransplantacji) [12].

Ogółem w 2021 r. w Polsce przeszczepiono 1356 narządów pochodzących ze zwłok, 125 narządów więcej niż w 2020 r. Ponadto przeszczepiono 64 narządy pochodzące od żywych dawców, czyli o 5 więcej niż w 2020 r. Pobrane narządy przeszczepiono 1334 biorcom, czyli 98 więcej niż w 2020 r. [12].

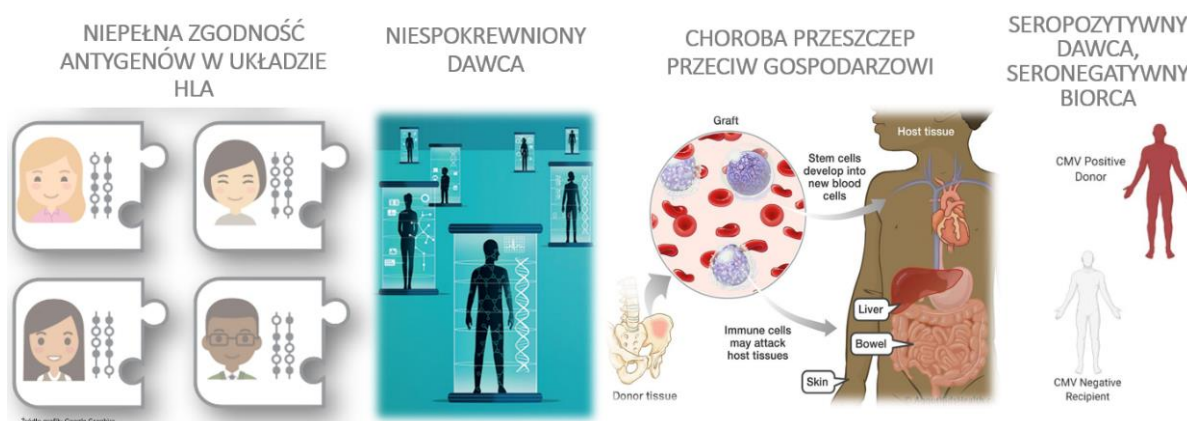
Na podstawie danych opublikowanych przez Styczynski i wsp. [10], szacunkowo chorych na CMV, w roku 2021, po przeszczepach alogenicznych było 276, po przeszczepach autologicznych; 129, a po przeszczepach organów litych; 426. Sumaryczna szacunkowa liczba chorych (po przeszczepach) na wirusa CMV wynosiła 831. Szacunki zostały wykonane na podstawie publikacji Styczynski i wsp. [10], Ryc. 3.



Rycina 3. Epidemiologia wirusa CMV w Polsce w roku 2021. *Szacunkowo, 30% chorych po przeszczepach komórek macierzystych oraz 11% chorych po przeszczepach organów litych wykazuje oporność na leczenie (nie odpowiada na leczenie oraz/lub jest zakażona wirusem CMV z mutacją nadającą oporność) [32].

Czynniki sprzyjające zakażeniu wirusem CMV

Do czynników sprzyjających rozwojowi zakażenia wirusem cytomegalii należą: przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego, niepełna zgodność antygenów w układzie HLA pomiędzy dawcą i biorcą, występowanie ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz odpowiednia kombinacja statusu serologicznego dawcy i biorcy [5], Ryc. 4.



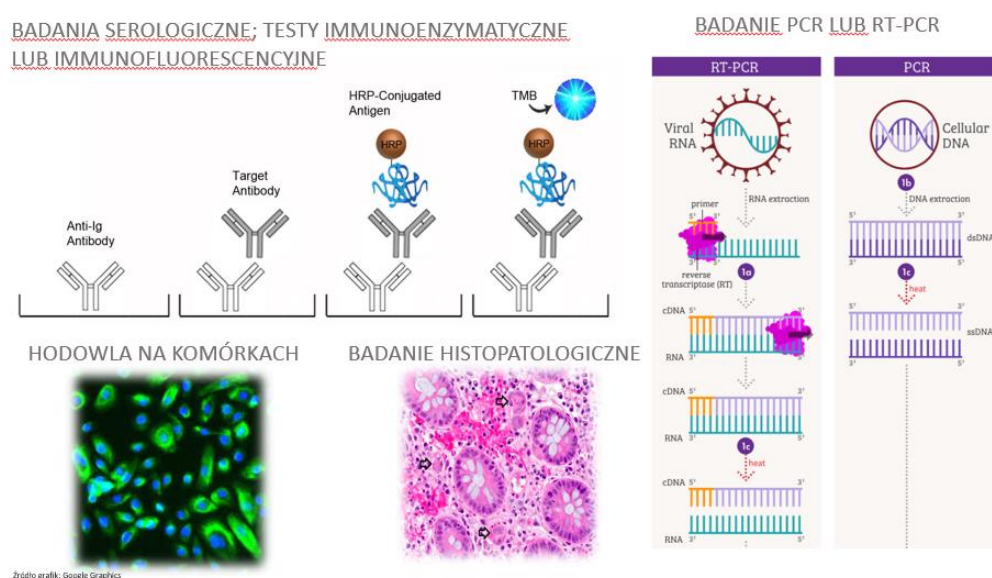
Rycina 4. Czynniki sprzyjające zakażeniu wirusem CMV.

Najwyższe ryzyko zakażenia CMV i choroby CMV po HCT zgłoszono dla CMV seropozytywnego biorcy, niezależnie od statusu serologicznego dawcy. Iloraz szans (stosunek szans wystąpienia danego zdarzenia w jednej grupie do szansy jego wystąpienia w innej grupie) na zakażenie CMV dla seropozytywnego biorcy w porównaniu do seronegatywnego biorcy wynosił 8,0, a wartość ta w kombinacji; seronegatywny dawca/seropozytywny biorca vs seropozytywny dawca/seropozytywny biorca wynosiła 1,2 [13].

Seropozytywność CMV jest czynnikiem ryzyka zgonu okołoprzeszczepowego u pacjentów poddawanych alogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Znaczenie zakażenia CMV pośród innych grup pacjentów jest mniej poznane, ponieważ ma znacznie mniejsze konsekwencje. Po przeszczepieniu alogenicznym częstość reaktywacji CMV wynosi około 30%, a częstość choroby CMV około 3% [5, 14].

Diagnostyka

Diagnostyka wirusa CMV obejmuje różnorodne metody laboratoryjne, które umożliwiają wykrycie obecności wirusa oraz ocenę aktywności infekcji. Poniżej przedstawione zostały najczęściej stosowane metody diagnostyczne, Ryc. 5.



Rycina 5. **Metody diagnostyki zakażenia wirusem CMV.**

Badania serologiczne mają na celu wykrycie obecności przeciwciał przeciwko wirusowi CMV w surowicy krwi pacjenta. Najczęściej stosowane są testy immunoenzymatyczne (ELISA) lub testy immunofluorescencyjne, które umożliwiają wykrycie przeciwciał IgM i IgG. Przeciwciała IgM pojawiają się na wczesnym etapie infekcji, podczas gdy przeciwciała IgG są wytwarzane później i mogą świadczyć o przeszłej lub przewlekłej infekcji [15, 16].

Izolacja wirusa CMV może być przeprowadzana poprzez hodowlę na komórkach. Hodowla wirusa na komórkach pozwala na jego namnażanie i dalsze badanie, a także umożliwia przeprowadzenie testów wrażliwych na żywych organizmach, takich jak testy lekowrażliwości [17, 18].

Badania molekularne, takie jak PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) i real-time PCR, pozwalają na bezpośrednią detekcję i ilościową ocenę wirusa CMV poprzez amplifikację i wykrycie specyficznych fragmentów DNA lub RNA

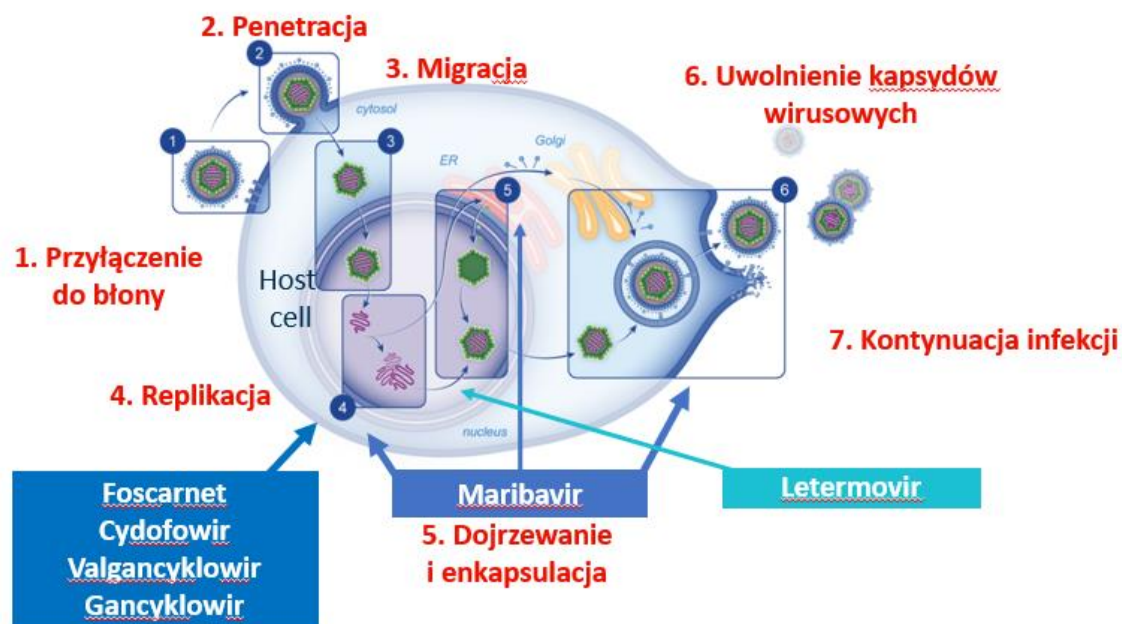
wirusa. Metody te są czułe i precyzyjne, umożliwiając szybkie potwierdzenie obecności wirusa i monitorowanie aktywności infekcji [19, 20].

Badania histopatologiczne polegają na analizie tkanki pobranej z biopsji lub autopsji w celu identyfikacji zmian charakterystycznych dla infekcji wirusem CMV. Może to obejmować obserwację inkluzji komórkowych, zapalenie i zwiększoną proliferację komórek. Metody immunohistochemiczne mogą być również stosowane do identyfikacji antygenów wirusa CMV w tkankach [21, 22].

Diagnostyka wirusa CMV opiera się na różnorodnych metodach, które umożliwiają wykrycie obecności wirusa i ocenę aktywności infekcji. Badania serologiczne, izolacja wirusa, badania molekularne oraz badania histopatologiczne są kluczowymi narzędziami diagnostycznymi. Właściwa interpretacja wyników badań i analiza kliniczna są niezbędne do ustalenia diagnozy i podejmowania odpowiednich działań terapeutycznych w przypadku infekcji wirusem CMV.

Leczenie

Cykl życia wirusa CMV obejmuje przyłączenie do błony, przejście do wnętrza komórki, migrację do jądra komórkowego, replikację wirusa w jądrze, enkapsulację wirusa, uwolnienie wirusa z komórek, zakażenie kolejnych komórek. Każdy z tych etapów może być celem dla danej substancji czynnej; foskarnet, cydofowir, walgancyklowir i gancyklowir atakują czwarty etap, tzn. replikację DNA wirusa CMV, Ryc. 6. Letermowir hamuje kompleks terminazy DNA CMV, który jest niezbędny do rozdzielania i łączenia DNA potomnych wirusów. Maribawir hamuje replikację wirusa, tworzenie otoczki białkowej i uwalniania wirusa z jądra komórkowego; działa na kinazę białkową wirusa, a nie na polimerazę DNA, Ryc. 6.



Źródło Grafik: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/documents/committee-papers>
 Rycina 6. **Cykl życia wirusa CMV oraz mechanizm działania leków przeciwwirusowych.**

Gancyklowir jest to jeden z najczęściej stosowanych leków przeciwwirusowych w leczeniu CMV. Gancyklowir jest dostępny w postaci doustnej, dożylnych zastrzyków oraz w postaci przeciwwirusowego implantu wewnątrzgałkowego. Może być stosowany u pacjentów z infekcją CMV, zwłaszcza u tych zakażonych wirusem HIV lub u pacjentów po przeszczepie narządu [23].

Walgancyklowir jest to doustna forma leku gancyklowir. Po podaniu walgancyklowir ulega przekształceniu do aktywnego metabolitu, który działa podobnie jak gancyklowir. Walgancyklowir charakteryzuje się lepszą biodostępnością (w porównaniu do gancyklowiru), co oznacza, że może być skuteczniej wchłaniany z przewodu pokarmowego [24].

Foskarnet, podobnie jak poprzednicy, także hamuje polimerazę DNA wirusa, jest zwykle stosowany w przypadkach opornych na gancyklowir lub u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do gancyklowiru. Może być podawany w postaci dożylnej [25].

Cydofowir także hamuje replikację wirusa poprzez hamowanie syntezy wirusowego DNA, jest zazwyczaj stosowany w przypadkach opornych na

gancyklowir i foscarnet. Może być podawany dożylnie lub jako zastrzyk do miejscowej terapii [26].

Maribawir jest konkurencyjnym inhibitorem kinazy białkowej, zapobiega replikacji i dojrzewaniu DNA CMV, enkapsulacji DNA CMV oraz wydostawaniu się DNA CMV z jądra komórkowego. Maribawir jest wskazany w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foscarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT) [27].

Warto zaznaczyć, że powyższe leki przeciwwirusowe mogą wiązać się z pewnymi działaniami niepożądanymi i interakcjami lekowymi. Dlatego też, przed rozpoczęciem leczenia CMV, ważne jest, aby skonsultować się z lekarzem, który dokładnie oceni korzyści i ryzyko leczenia dla danego pacjenta.

Oporność na leczenie

Oporność na leczenie wirusa CMV (cytomegalowirusa) odnosi się do sytuacji, w której wirus staje się odporny na działanie stosowanych leków przeciwwirusowych. W przypadku oporności na leczenie wirusa CMV, przyczyny mogą być różnorodne. Jednym z głównych czynników jest mutacja wirusa, która powoduje zmiany w jego strukturze lub enzymach, odpowiedzialnych za wrażliwość na leki. Wirus może również nabyć zdolność do szybkiego rozmnażania się, co utrudnia skuteczne działanie leków. Ponadto, niewłaściwe stosowanie leków, niskie stężenie leków przeciwwirusowych we krwi lub nieregularność w przyjmowaniu leków może również przyczyniać się do rozwoju oporności [28, 29, 30, 31].

Szacunkowo, 30% chorych po przeszczepach komórek macierzystych oraz 11% chorych po przeszczepach organów litych wykazuje oporność na

leczenie (nie odpowiada na leczenie oraz/lub jest zakażona wirusem CMV z mutacją nadającą oporność) [32].

Podsumowanie

Epidemiologia wirusa CMV po przeszczepach w Polsce w ostatnich latach jest złożonym zagadnieniem, wymagającym interdyscyplinarnej wiedzy i analizy danych. Czynniki ryzyka zakażenia wirusem CMV po przeszczepie obejmują wiek dawcy i biorcy, rodzaj przeszczepu, zgodność HLA, status serologiczny dawcy i biorcy, stosowanie immunosupresyjnej terapii oraz obecność innych chorób zakaźnych. Objawy kliniczne zakażenia CMV po przeszczepie są zróżnicowane i zależą od stopnia immunosupresji oraz od rodzaju przeszczepu. Diagnostyka zakażenia CMV po przeszczepie jest złożona i wymaga zastosowania różnych metod laboratoryjnych. Leczenie zakażenia CMV po przeszczepie polega na stosowaniu leków przeciwwirusowych, takich jak gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet, cidofovir czy maribawir. Proces profilaktyki zakażenia CMV po przeszczepie ma na celu minimalizowanie ryzyka powikłań.

W Polsce zwiększa się liczba przeszczepów, co związane jest z rosnącą liczbą dawców oraz lepszym dostępem do leczenia. Wraz ze wzrostem liczby przeszczepów rośnie również ryzyko zakażenia CMV po przeszczepie, co wymaga zwiększonej uwagi ze strony personelu medycznego oraz rozwijania działań profilaktycznych i terapeutycznych. Wdrożenie skutecznych działań profilaktycznych może zapobiec zakażeniu wirusem CMV u pacjentów po przeszczepie i zmniejszyć liczbę powikłań.

Piśmiennictwo

1. Polz-Dacewicz M. Wirus cytomegalii – epidemiologia, diagnostyka, leczenie i zapobieganie, Forum Zakażeń 2013;4(1):35–41.
2. Lisowska-Mikołajków D, Mikołajów A, Reczuch J, Królak-Olejnik B. Zakażenie Wrodzone Wirusem Cytomegalii – Problem Wciąż Aktualny, Developmental Period Medicine, 2018 Mar; 22(1): 49–57.
3. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand

- AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:177-188.
4. Siennicka J, Dunał-Szecepaniak M, Trzcińska A, Godzik P, Rosińska M. High seroprevalence of CMV among women of childbearing age implicates high burden of congenital cytomegalovirus infection in Poland. *Pol J Microbiol.* 2017;65(4):425-432.
 5. Pokorska-Śpiewak M, Niezgoda A, Gołkowska M, Czech-Kowalska J, Gruszczyńska D, Dobrzańska A, Styczyński J, Marczyńska M. Recommendations on the diagnosis and treatment of CMV infections. *Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. Przegl epidemiol* 2016;70(2): 297-310.
 6. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF. Neuroradiographic findings in newborn period and long-time outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997; 99: 409-14.
 7. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac Mde L, Amaral FR, Carneiro CG, Aragon DC, Manfredi AK, Boppana SB, Britt WJ. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 1043-6.
 8. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2151-64.
 9. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant" Nr1 (29) 2020
 10. Styczyński J. Prophylaxis vs preemptive therapy in prevention of CMV infection: new insight on prophylactic strategy after allogeneic hematopoietic cell transplantation *Acta Haematol Pol* 2020;51(1):17–23.
 11. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant" Nr1 (30) 2021
 12. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant" Nr1 (31) 2022
 13. Styczyński J. Who is the patient at risk of CMV recurrence: a review of the current scientific evidence with a focus on hematopoietic cell transplantation, *Infect Dis Ther* 2018;7:1–16.
 14. Styczyński J. Infections in Polish pediatric hematology, oncology and stem cell transplantation centers in 2012- 2013, Incidence report. *Med Biol Sci* 2014;28:55-61.
 15. Lilleri D, Gerna G. Maternal immune correlates of protection from human cytomegalovirus transmission to the fetus after primary infection in pregnancy. *Rev Med Virol.* 2017 Mar;27(2).
 16. Prince HE, Lapé-Nixon M, Novak-Weekley SM. Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific IgM antibody tests using sera from bone marrow transplant recipients: comparison of CMV-enhanced immunoglobulin M enzyme immunoassay (IgM-EIA) with IgM-IgG capture immunoassay (MAG), IgM-antibody-capture enzyme immunoassay (MACEIA), and indirect immunofluorescent antibody assay (IFA). *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7(6):923-926.
 17. Porter-Jordan K, Rosenberg EI, Keiser JF, Gross JD, Ross AM, Nasim S, Garrett CT. Nested polymerase chain reaction assay for the detection of cytomegalovirus overcomes false positives caused by contamination with fragmented DNA. *J Med Virol.* 1990 Feb;30(2):85-91.
 18. Boivin G. Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(10): 236.
 19. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets.* 2011;11(5):466-474.
 20. Loeffelholz M. Detection of cytomegalovirus DNA in peripheral blood specimens. *J Clin Microbiol.* 2003;41(4):1974-1976.
 21. Landini MP. Advances in the diagnosis of cytomegalovirus infections: laboratory tools and clinical implications. *New Microbiol.* 2010;33(4):311-325.
 22. Ljungman P. Cytomegalovirus infections after hematopoietic stem cell transplantation: diagnosis and antiviral prophylaxis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013:371-375.
 23. Noble S, Faulds D. Ganciclovir. An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs.* 1998 Jul;56(1):115-46.
 24. Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, Sherbotie JR, Thomas SE, McDiarmid S, Bartosh S, Ives J, Bouw MR, Bucuvalas J. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010 Jun;12(3):195-203.
 25. Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: new challenges and their implications for preventive strategies. *J Clin Virol.* 2006 Apr;35(4):474-7.
 26. Stier EA, Goldstone SE, Einstein MH, Jay N, Berry JM, Wilkin T, Lee JY, Darragh TM, Da Costa M, Panther L, Aboulafia D, Palefsky JM. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS.* 2013 Feb 20;27(4):545-51.

27. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livtencity-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: maj 2023
28. Kumar D, Humar A. Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13512
29. Chou S. Cytomegalovirus drug resistance: mechanisms and clinical implications. Infect Disord Drug Targets. 2011;11(5):466-470.
30. El Heou G, Razonable RR. Resistance of cytomegalovirus to antiviral therapy. Transpl Infect Dis. 2018;20(6):e12972.
31. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, Mullane KM, Kotton C, Lundgren J, Komatsu TE, Lischka P, Josephson F, Douglas CM, Umeh O, Miller V, Ljungman P. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. Clin Infect Dis. 2019;68(8):1420-1426.
32. Hryniewiecka E, Słodacki D, Pączek L. Cytomegaloviral Infection in Solid Organ Transplant Recipients: Preliminary Report of One Transplant Center Experience, Transplantation Proceedings, 2014: 46, 2572-2575.

EPIDEMIOLOGIA SALMONELLOZ W POLSCE W LATACH 2010-2020

EPIDEMIOLOGY OF SALMONELLOSIS IN POLAND IN 2010-2020

Adam Nowicki^{1,2*}, Dominika Ziembicka³

¹*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku,*

²*Państwowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Białej Podlaskiej,*

³*Zakład Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku;*
adamek.1423@o2.pl (autor korespondencyjny)

Wprowadzenie

Zoonozy stanowią ważny problem epidemiologiczny prowadzący do narażenia zdrowia, a nawet życia wielu milionów ludzi rocznie. Do jednych z najczęściej diagnozowanych chorób odzwierzęcych należy salmonelloza [1]. Dotyka ona mieszkańców krajów rozwijających się, ale też rozwiniętych ze względu na globalizację handlu oraz rynku- głównie zwierzęcego. Produkty odzwierzęce takie jak: mięso i jaja, oraz przygotowywane na ich surowej bazie: lody, kremy, sosy i tatary stanowią najczęstsze źródło zatruc pokarmowych u ludzi. Bakterie te ze względu na swoją różnorodność i adaptację do zmieniającego się środowiska stanowią trudny do eliminacji czynnik epidemiczny [2].

Charakterystyka bakterii rodzaju Salmonella

Salmonella jest Gram-ujemną względnie beztlenową pałeczką należącą do rodziny Enterobacteriaceae. Z pośród bakterii należących do rodzaju Salmonella wyróżniamy, na podstawie różnic w analizie sekwencji 16S rRNA, dwa gatunki: Salmonella enterica i Salmonella bongori. Natomiast podział w podgatunki odbywa się poprzez różnice w cechach biochemicznych, serologicznych oraz wrażliwości na bakteriofaga O1 [3]. Do najczęściej izolowanych podgatunków

u zakażonych ludzi należą kolejno: *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Infantis, *Salmonella* Derby [1]. Typy serologiczne (serowary) wydzielone zostały na podstawie różnic w antygenach somatycznych (O) oraz antygenach rzęskowych (H) na podstawie schematu White'a-Kauffmanna-Le Minora [3, 4]. Do dzisiaj zidentyfikowano 2600 serowarów *Salmonella*, z których znaczna część ma możliwość adaptacji do różnych żywicieli [5]. Budowa morfologiczna bakterii rodzaju *Salmonella* odróżnia je od innych mikroorganizmów z rodziny Enterobacteriaceae. Ściana komórkowa pałeczkowatej bakterii *Salmonella* utworzona jest z dwóch błon oddzielonych peryplazmą zbudowaną z peptydoglikanów. Jej budowa sprawia, że bakterie te w barwieniu Grama nie wiążą fioletu krystalicznego, dlatego też określa się je jako pałeczki gramujemne [6]. Błona zewnętrzna ścian pałeczek *Salmonella* jest zbudowana z asymetrycznej dwuwarstwy fosfolipidowej. W odróżnieniu od warstwy wewnętrznej zawierającej tylko lipoproteiny, warstwa zewnętrzna zawiera ponadto cząsteczki lipopolisacharydu, który odpowiada za jej chorobotwórczość, co odróżnia jej budowę od budowy ścian komórek zwierzęcych. Długie, spiralne, obrotowe wici pomagające w przemieszczaniu się pokrywają z zewnątrz bakterię. Z kolei na całej powierzchni komórki znajdują się krótkie wypustki zwane fimbriami [7].

Taksonomia	
Domena	bakterie
Typ	proteobakterie
Klasa	Gammaproteobakteria
Rząd	Enterobacteriales
Rodzina	Enterobacteriaceae
Rodzaj	<i>Salmonella</i>

Rycina 1. **Taksonomia gatunku *Salmonella***

Chorobotwórczość

Czynniki odpowiadające za chorobotwórczość:

- lipopolisacharyd
- wić
- fimbrie.

Lipopolisacharyd

Pomiędzy licznymi bakteriami posiadającymi glikolipid jego budowa znacznie się różni. Natomiast u wszystkich bakterii, których błony go zawierają znajduje się niemal na całej ich powierzchni [8]. Tworzy bowiem półprzepuszczalną barierę, która chroni mikroorganizm przed wnikaniem do jego wnętrza antybiotyków lub działaniem soli żółciowych. Częsteczką tą jest jednym z wielu elementów odpowiedzialnych także za patogenność (endotoksyna), ponieważ jest pierwszą z którą mają kontakt komórki układu odpornościowego i przeciwko której wytwarzają przeciwciała [6]. Dodatkowo na zewnętrznej błonie bakteryjnej znajduje się oligosacharydowy składnik lipopolisacharydu będący termostabilnym somatycznym antygenem O. Specyficzny serotyp Salmonelli może wyrażać więcej niż jeden antygen O na swojej powierzchni [5].

Wić

Jest odpowiedzialna za wirulencję w początkowym etapie zakażenia. Umożliwia przemieszczanie się w płynnym środowisku oraz poruszanie się po powierzchniach stałych [9]. Dzięki temu elementowi ruchomemu Salmonella dociera do miejsca inwazji: do komórek śródbłonna jelitowego (m-mikrofold) w wyściółce jelita cienkiego. Wić zbudowana jest z ciała podstawowego, włókna i haczyka. Ciało podstawowe łączy pozostałe elementy wici z błoną komórkową. Sztywne włókna poruszając się obrotowo jak śruba okrętowa, więc powodują ruch całej bakterii do przodu. Hak jest strukturą elastyczną łączącą ciało

podstawowe z włóknem. Dzięki chemotaksji oraz białkom motorycznym bakteria porusza się we właściwą stronę inwazji [7]. Ponadto termochwiejne antygeny H znajdujące się w wici biorą udział w aktywacji odpowiedzi immunologicznej zainfekowanego organizmu. Znaczna ilość *Salmonelli* spp. zawiera dwa różne geny kodujące białka wici. Bakterie te wyrażają tylko jedno białko na raz, dlatego wyróżniamy I i II fazę. Wyodrębniony serotyp wykazuje ekspresję specyficznych białek będących antygenami w fazie I, natomiast antygeny fazy II nie są swoiste i mogą być prezentowane przez różne serowary [5].

Fimbrie

Są zaangażowane w adhezję i interakcje pomiędzy bakteriami, a także bakteriami a komórkami oraz bakteriami a środowiskiem je otaczającym. Umożliwiają tworzenie mikrokolonii, biofilmów, kolonizację powierzchni oraz adhezję do komórek gospodarza poprzez receptory [10]. Pewne rodzaje fimbrii wspomagają ruch komórki, inne uczestniczą w wymianie materiału genetycznego albo pobraniu faga. Dzięki temu, że fimbrie wystają ponad całą błonę komórkową pozwalają na adhezję, jednocześnie nie doprowadzając komórek immunokompetentnych do kontaktu z antygenami powierzchniowymi *Salmonelli*. W konsekwencji jest w stanie unikać kontaktu z komórkami odpornościowymi co chroni ją przed opłaszczaniem przeciwciałami lub fagocytozą [11].

Rezerwuuar

Rezerwuarem bakterii z grupy *Salmonella* są zwierzęta dzikie i udomowione, nawozy naturalne, gleba oraz osoby chore, bądź będące nosicielami. *Salmonella* Enteritidis i Typhimurium są izolowane od wielu zwierząt oraz od ludzi, co sprawia że są najczęstszym źródłem salmonelloz [12]. Fermy zwierząt futerkowych stanowią rezerwuuar gram-ujemnych pałeczek, a ich obecność została stwierdzona w ich pokarmie oraz odchodach [13]. Z kolei koty, które są zwierzętami łownymi, udomowionymi mogą upolować ptactwo zakażone

salmonellą [14, 15]. Wydalanie bakterii Salmonelli wraz z kałem u tych zwierząt może trwać nawet do dwóch tygodni od ustąpienia objawów. Gady i płazy są nosicielami chorobotwórczych bakterii, dlatego należy uważać mając je w domu, ponieważ mogą dostać się do organizmu ludzi (szczególnie dzieci) w wyniku kontaktu z ich odchodami [16, 17].

Źródłem ognisk epidemicznych salmonelloz jest żywność skażona bakteriami w wyniku kontaktu z odchodami i braku lub nieprawidłowej obróbce termicznej. Do skażenia może także dojść podczas przygotowywania oraz serwowania żywności przez osobę będącą nosicielem bakterii [18]. Dlatego też wymagane jest od takiej osoby posiadanie ważnej książeczki do celów sanitarno-epidemiologicznych potwierdzającej braku bakterii Salmonelli i Shigelli w jej kale. Z kolei używanie skażonych jaj lub mięsa drobiowego, wieprzowego, wołowego podczas przygotowywania posiłku przy niezachowaniu odpowiedniej higieny rąk i powierzchni kuchennych może doprowadzić do przeniesienia bakterii na inne produkty spożywcze. Należy także zaznaczyć, że potencjalnym źródłem zakażenia mogą być także produkty mleczne [2].

Salmonellozy u ludzi

Najbardziej charakterystyczne objawy w pierwszej fazie zakażenia to: nudności, wymioty i biegunka, pozostałe objawy mogą dotyczyć bólów brzucha, gorączki, dreszczy, bóli mięśni czy bóli głowy. Pojawiające się objawy zazwyczaj ustępują samoistnie. Bardzo charakterystycznym symptomem jest podwyższenie temperatury ciała do 39 stopni Celsjusza. Oznaki te zwykle pojawiają się w ciągu 6-48h od zakażenia. Stolce są zwykle skąpe, mocno rozluźnione, ale nie podkrwawione. Aczkolwiek przy ostrzejszym przebiegu domieszki krwi mogą się pojawić.

Zakażenia mogą także przebiegać pod postacią zespołów o różnym nasileniu: m.in. zapalenia żołądka i jelit, bakteriemii, zakażeń wewnątrznaczyniowych oraz zakażeń narządowych. Innymi rzadkimi wyrazami zakażenia jest

splenomegalia oraz hepatomegalia. Białko C-reaktywne świadczące o stanie zapalnym jest zwykle podwyższone, liczba leukocytów w analizie krwi ulega niewielkiemu wzrostowi. Mikroskopowe badanie kału zwykle wykrywa obecność leukocytów oraz rzadko świeżych erytrocytów. Salmonelloza z reguły przebiega z samoograniczeniem się, w wyniku czego objawy ustępują samoistnie po ok. 3-7 dniach. Może się zdarzyć powikłane zakażenie, które prowadzi do zapalenia wyrostka robaczkowego, zapalenia trzustki, zapalenia pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych oraz jamy brzusznej, a także powstania ropni odbytu. W ciężkich zakażeniach może dojść do rozwoju sepsy charakteryzującej się różnymi objawami, a najcięższe jej postaci prowadzące do zgonu występują zwykle u osób z obniżoną odpornością [19].

Salmonellozy u zwierząt

Symptomami zakażenia salmonellą zwierząt są zaburzenia układu pokarmowego objawiające się biegunką, osłabieniem a nawet zapaleniem spojówek. Zwykle zakażają się one na drodze kontaktu z odchodami nosicieli lub chorych osobników, ale też poprzez spożycie paszy skażonej bakteriami Salmonelli [20]. Dużym problemem epidemiologicznym są osobniki zakażone w stadach zwierząt hodowlanych nie wykazujące żadnych objawów klinicznych. Ci bezobjawowi nosiciele wydalają bakterie wraz z kałem do ściółki, co prowadzi do rozszerzenia się infekcji na całe stado. Problem ten dotyczy przede wszystkim ferm drobiu oraz trzody chlewnej, a w mniejszym stopniu hodowli bydła oraz innych gatunków zwierząt [1].

Epidemiologia salmonelloz w Polsce w latach 2010-2020

Światowa Organizacja Zdrowia wskazuje Salmonellę jako czwartą główną przyczynę zatruc pokarmowych na świecie. Problem ten dotyka rocznie 1 na 10

mieszkańców naszego globu. Każdego roku choruje 550 milionów ludzi, z czego 220 milionów dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności w swoim raporcie z 2021 roku dotyczącym zoonoz w Unii Europejskiej wskazuje salmonellozę jako drugie najczęstsze zgłaszane zakażenie jelitowe po campylobakteriozie przenoszone przez żywność. W 2021 roku EFSA zaraportowano 60050 zakażeń, których przyczyną była *Salmonella*. Zapadalność w UE wynosiła 15,7 (na 100 tys.). Na terenie UE doszło do 43720 zakażeń, a w 925 przypadkach do zakażenia doszło poza terenem Unii Europejskiej. Z nieuchwytnym miejscem zakażenia było 15405 salmonelloz. Poważnych zakażeń wymagających hospitalizacji było 11785. Śmiercią zakończyło się 75 przypadków. Zachorowania na salmonellozę w UE w latach 2017-2021 wskazują na trend boczny zakażeń [1].

Tabela 1. Liczba zachorowań i zapadalność (na 100 tys.) w latach 2010-2020 według płci.

Rok	Liczba zachorowań			Zapadalność (na 100 tys.)		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
2010	4640	5092	9732	25,2	25,8	25,5
2011	4362	4451	8813	23,4	22,4	22,9
2012	4146	4298	8444	22,2	21,6	21,9
2013	3788	3790	7578	20,3	19,1	19,7
2014	4152	4240	8392	22,3	21,3	21,8
2015	4291	4361	8652	23,1	22,0	22,5
2016	5023	5004	10027	27,0	25,2	26,1
2017	4983	5017	10000	26,8	25,3	26,0
2018	4991	4966	9957	26,9	25,0	25,9
2019	4656	4578	9234	25,1	23,1	24,1
2020	2742	2726	5468	14,8	13,8	14,3

Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów rocznych PZH.

Analiza rocznych raportów Państwowego Zakładu Higieny pozwala stwierdzić, że liczba zachorowań (5092) oraz zapadalność (25,8/100 000) na salmonellozę wśród kobiet była częstsza niż wśród mężczyzn (odpowiednio 4640 i 25,2) w 2010 roku. Natomiast w pozostałych latach (2011-2020) choroba ta częściej dotykała mężczyzn niż kobiet, czego odzwierciedlenie jest w większej liczbie zachorowań i większej zapadalności na nią wśród mężczyzn w stosunku do kobiet. I tak patrząc na rok 2018 liczba zachorowań wśród mężczyzn wynosiła 4991 i zapadalność 26,9, natomiast wśród kobiet odnotowano 4966 przypadków, co odpowiada zapadalności wynoszącej 25,0 (Tab.1).

Tabela 2. Liczba zachorowań w latach 2010-2020 według wieku.

Wiek	Liczba zachorowań w danym roku										
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
0-4	4111	3862	3739	3095	3462	3549	3938	3590	3754	3663	2475
0	926	751	657	506	536	525	605	570	680	567	430
1	1158	1003	956	812	859	923	943	882	959	1011	624
2	863	824	768	681	781	855	830	798	828	857	551
3	643	744	757	602	655	656	829	708	685	661	471
4	521	540	601	494	631	590	731	632	602	567	399
5-9	1148	1205	1315	1229	1502	1519	2100	1870	1885	1641	975
5	399	426	442	448	508	519	680	580	547	519	278
6	269	310	367	302	389	363	558	460	443	413	225
7	199	213	218	210	269	283	375	327	369	282	180
8	142	149	172	141	202	221	269	301	279	222	144
9	139	107	116	128	134	133	218	202	247	205	148
10-14	445	384	368	384	484	441	664	644	686	747	400
15-19	359	327	289	265	259	299	326	360	338	345	187
20-24	337	258	252	223	190	214	200	270	215	181	76
25-29	343	293	263	218	223	255	226	324	299	257	95
30-34	311	249	222	226	228	213	250	311	283	219	118
35-39	277	215	199	212	183	203	203	281	276	203	106
40-44	214	188	140	151	162	176	199	240	254	189	100
45-49	233	189	158	144	161	176	177	194	187	180	100
50-54	352	266	233	209	191	178	185	210	214	161	92
55-59	328	286	256	272	254	271	267	288	261	214	102
60-64	349	294	250	246	260	272	292	342	318	253	153
65-74	482	390	345	346	391	445	497	572	518	519	251
75+	443	407	415	358	442	441	503	504	469	462	238
Ogółem	9732	8813	8444	7578	8392	8652	10027	10000	9957	9234	5468

Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów rocznych PZH

Tabela 3. Zapadalność (na 100 tys.) w latach 2010-2020 według wieku.

Wiek	Zapadalność (na 100 tys.) w danym roku										
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
0-4	207,5	186,9	181,1	153,0	176,4	185,7	209,2	190,1	196,8	191,4	129,5
0	221,7	188,9	171,0	137,6	148,6	145,0	165,8	147,9	175,3	153,4	119,8
1	278,4	236,8	236,0	206,9	226,8	248,4	253,1	233,7	243,6	255,6	164,0
2	215,4	190,4	181,1	167,9	198,9	225,5	223,0	213,7	218,9	217,2	139,0
3	169,3	177,8	174,8	141,9	161,5	167,0	218,5	189,9	183,1	174,3	119,1
4	141,8	137,0	143,7	114,1	148,8	145,5	186,1	166,4	161,3	151,3	105,0
5-9	64,4	66,5	71,3	64,4	75,7	74,3	101,3	90,2	92,6	83,0	50,5
5	111,5	113,0	112,1	107,1	117,4	122,4	167,7	147,6	143,9	138,9	74,1
6	76,7	85,2	97,4	76,6	93,1	83,9	131,7	113,4	112,6	108,6	60,1
7	56,9	60,0	59,9	55,8	68,3	67,8	86,7	77,1	90,9	71,6	47,3
8	39,8	42,1	48,5	38,8	53,7	56,2	64,4	69,6	65,8	54,7	36,6
9	37,7	29,6	32,8	36,1	36,9	35,4	55,4	48,4	57,1	48,3	36,5
10-14	22,2	19,6	19,4	20,7	26,6	24,5	36,8	35,0	36,1	37,7	19,6
15-19	14,5	13,8	12,8	12,2	12,4	14,9	16,7	19,0	18,3	19,0	10,4
20-24	11,6	9,2	9,2	8,4	7,4	8,7	8,5	12,0	10,0	8,7	3,8
25-29	10,4	9,0	8,2	7,0	7,5	8,8	8,1	11,9	11,3	10,1	3,9
30-34	10,2	7,9	7,0	7,0	7,0	6,6	7,7	9,8	9,2	7,4	4,1
35-39	10,3	7,6	6,9	7,1	6,0	6,6	6,5	9,0	8,7	6,3	3,3
40-44	9,1	7,9	5,7	6,0	6,3	6,6	7,2	8,4	8,6	6,3	3,3
45-49	9,4	7,7	6,6	6,1	6,9	7,6	7,5	8,1	7,6	7,0	3,8
50-54	11,9	9,2	8,4	7,9	7,5	7,3	7,8	9,0	9,3	7,1	4,0
55-59	11,6	9,8	8,7	9,3	8,7	9,4	9,6	10,8	10,2	8,7	4,3
60-64	15,7	12,2	9,9	9,5	9,8	10,1	10,7	12,4	11,5	9,1	5,6
65-74	17,7	14,2	12,1	11,7	12,5	13,6	14,3	15,5	13,3	12,6	5,8
75+	18,1	16,3	16,2	13,8	16,7	16,4	18,5	18,5	17,2	17,0	8,7
Ogółem	25,5	22,9	21,9	19,7	21,8	22,5	26,1	26,0	25,9	24,1	14,3

Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów rocznych PZH.

W latach 2010-2020 liczba zachorowań oraz zapadalność były najwyższe w grupie wiekowej 0-4 spośród wszystkich grup wiekowych. W roku 2010 liczba zachorowań wynosząca 4111 w grupie wiekowej 0-4 lata była najwyższa z pośród wszystkich lat. Największa zapadalność w tej grupie wiekowej była w roku 2016 i wynosiła 209,2. Kolejną grupą wiekową z dużą liczbą zachorowań i zapadalnością na salmonellę była ta z przedziału 5-9 lat. Najwyższa wśród wszystkich lat liczba zachorowań wynosząca 2100 oraz zapadalność 101,3 w tej grupie wiekowej była w 2016 roku (Tab.1),(Tab.2). Przyczyną najwyższej zachorowalności wśród grupy wiekowej 0-4 może być niedojrzałość mikrobiomu jelitowego oraz jelitowej tkanki limfoidalnej.

Tabela 4. **Liczba zachorowań i zapadalność (na 100 tys.) w latach 2010-2020 według środowiska.**

Rok	Liczba zachorowań			Zapadalność (na 100 tys.)		
	Miasto	Wieś	Ogółem	Miasto	Wieś	Ogółem
2010	5878	3854	9732	25,2	25,9	25,5
2011	5268	3545	8813	22,5	23,4	22,9
2012	4954	3490	8444	21,2	23,0	21,9
2013	4411	3167	7578	18,9	20,8	19,7
2014	4987	3405	8392	21,5	22,3	21,8
2015	5019	3633	8652	21,6	23,8	22,5
2016	5856	4171	10027	25,3	27,3	26,1
2017	5751	4249	10000	24,9	27,8	26,0
2018	5866	4091	9957	25,4	26,7	25,9
2019	5433	3801	9234	23,6	24,8	24,1
2020	2856	2612	5468	12,4	17,0	14,3

Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów rocznych PZH.

W latach 2010-2020 liczba zachorowań była większa w miastach niż na wsiach. Liczba zachorowań wynosząca 5878 w miastach w 2010 roku była najwyższa z pośród wszystkich lat. Z kolei zapadalność w latach 2010-2020 była wyższa na wsiach niż w miastach. Najwyższą wartość osiągnęła w 2017 roku i wynosiła 27,8. Wyższa liczba zachorowań w miastach jest spowodowana dysproporcją zaludnienia miast w stosunku do wsi. Z kolei wyższa zapadalność na wsiach może być spowodowana hodowlą drobiu na własny użytek, mniejszym poziomem higieny oraz przenoszeniem salmonelli między zwierzętami gospodarskimi a ludźmi.

Tabela 5. **Liczba zachorowań w latach 2010-2020 według województw.**

Województwo	Liczba zachorowań w danym roku											Ogółem
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
1. Dolnośląskie	360	310	317	304	357	447	483	368	373	288	310	3917
2. Kujawsko- Pomorskie	622	549	562	543	480	451	509	439	515	381	312	5363
3. Lubelskie	508	583	579	489	607	535	794	811	609	830	344	6689
4. Lubuskie	201	135	127	139	101	139	176	118	95	93	76	1400
5. Łódzkie	652	531	514	520	700	688	771	694	662	657	319	6708
6. Małopolskie	718	756	683	596	856	1000	1023	1312	1214	1161	899	10218
7. Mazowieckie	1794	1896	1874	1159	1607	1394	1291	2012	1792	1552	594	16965
8. Opolskie	154	136	129	123	181	190	254	210	295	237	136	2045
9. Podkarpackie	805	608	639	609	588	615	731	775	898	1172	708	8148
10. Podlaskie	464	248	403	308	306	263	376	253	262	222	127	3232
11. Pomorskie	712	667	535	578	496	565	817	705	489	376	404	6344
12. Śląskie	856	633	534	529	678	755	863	811	1066	1070	493	8288
13. Świętokrzyskie	268	215	288	173	238	270	375	328	372	279	119	2925
14. Warmińsko-Mazurskie	537	581	362	516	372	353	280	346	284	286	228	4145
15. Wielkopolskie	700	623	684	701	652	751	933	566	533	481	296	6920
16. Zachodniopomorskie	381	342	214	291	173	236	351	252	498	149	103	2990

Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów rocznych PZH.

Tabela 6. Zapadalność (na 100 tys.) w latach 2010-2020 według województw.

Województwo	Zapadalność (na 100 tys.) w danym roku											Średnia zapadalność
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
1. Dolnośląskie	12,5	10,6	10,9	10,4	12,3	15,4	16,6	12,7	12,9	9,9	10,7	12,26
2. Kujawsko- Pomorskie	30,1	26,2	26,8	25,9	23,0	21,6	24,4	21,1	24,8	18,4	15,1	23,4
3. Lubelskie	23,6	26,8	26,7	22,6	28,2	25,0	37,2	38,1	28,7	39,3	16,4	28,42
4. Lubuskie	19,9	13,2	12,4	13,6	9,9	13,6	17,3	11,6	9,4	9,2	7,5	12,51
5. Łódzkie	25,7	20,9	20,3	20,7	27,9	27,5	31,0	28,0	26,8	26,7	13,0	24,41
6. Małopolskie	21,7	22,6	20,4	17,8	25,4	29,7	30,3	38,7	35,8	34,1	26,3	27,53
7. Mazowieckie	34,3	35,9	35,4	21,8	30,2	26,1	24,1	37,4	33,2	28,7	10,9	28,91
8. Opolskie	15,0	13,4	12,7	12,2	18,1	19,0	25,5	21,2	29,9	24,1	13,9	18,64
9. Podkarpackie	38,3	28,6	30,0	28,6	27,6	28,9	34,4	36,4	42,2	55,1	33,3	34,85
10. Podlaskie	39,0	20,6	33,6	25,7	25,6	22,1	31,7	21,3	22,2	18,8	10,8	24,67
11. Pomorskie	31,8	29,3	23,4	25,2	21,6	24,5	35,3	30,4	21,0	16,1	17,2	25,07
12. Śląskie	18,5	13,7	11,6	11,5	14,8	16,5	18,9	17,8	23,5	23,7	10,9	16,49
13. Świętokrzyskie	21,1	16,8	22,6	13,6	18,8	21,4	29,9	26,2	29,9	22,5	9,7	21,14
14. Warmińsko-Mazurskie	37,6	40,0	24,9	35,6	25,7	24,5	19,5	24,1	19,8	20,1	16,1	26,17
15. Wielkopolskie	20,5	18,1	19,8	20,2	18,8	21,6	26,8	16,2	15,3	13,8	8,5	18,15
16. Zachodniopomorskie	22,5	19,8	12,4	16,9	10,1	13,8	20,5	14,8	29,2	8,8	6,1	15,9

Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów rocznych PZH.

Z pośród wszystkich województw w raportowanym okresie czasu największą liczbę zachorowań odnotowano w województwie Mazowieckim. Największa liczba zachorowań w tym województwie była w 2017 roku i wynosiła 2012 przypadków. Z kolei województwem o najmniejszej zachorowalności jest województwo Lubuskie- liczba zachorowań w latach 2010-2020 wynosiła 1400 przypadków. Najmniejszą liczbę zachorowań w Lubuskim odnotowano w 2020 roku i było to 76 przypadków zakażeń(Tab.5). Województwo Dolnośląskie w omawianym dziesięcioleciu miało najniższą średnią zapadalność [12, 26] w porównaniu z pozostałymi województwami. W 2019 roku zapadalność w dolnośląskim wynosiła 9,9 i była najniższa ze wszystkich lat. Z kolei największą zapadalność w dziesięcioleciu była w województwie Podkarpackim i wynosiła średnio 34,85. Szczyt zapadalności w tym województwie przypadł na rok 2019 i wyniósł 55,1(Tab.6).

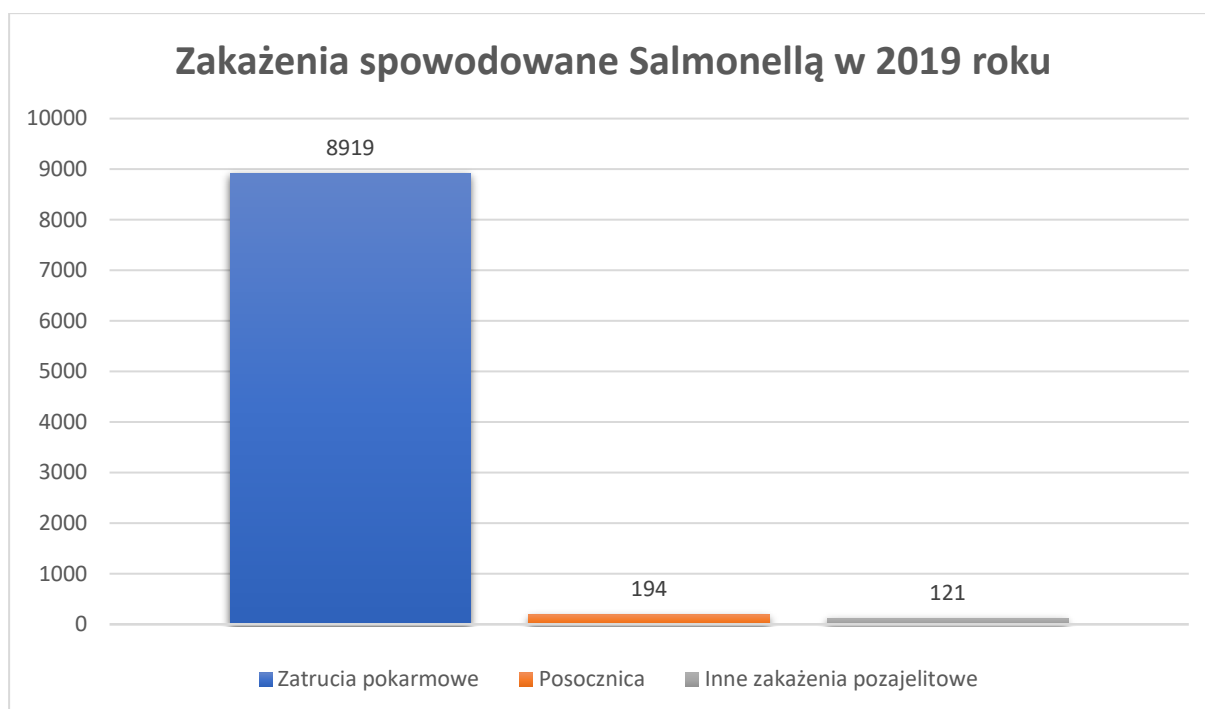
Tabela 7. **Sezonowy rozkład zachorowań w latach 2010-2020 według daty rejestracji.**

Mie- siąc	Liczba zachorowań w danym roku											Ogółem
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
I	359	293	436	293	253	453	398	554	544	355	354	4292
II	291	301	268	287	212	236	328	454	372	250	327	3326
III	447	243	277	331	325	325	347	408	337	329	185	3554
IV	658	320	362	340	354	454	472	580	378	332	119	4369
V	670	556	719	435	646	545	707	761	663	552	269	6523
VI	845	900	1060	732	782	784	965	1006	1099	758	446	9377
VII	1263	1147	1090	996	1092	996	1093	1042	1412	1394	735	12260
VIII	1580	1483	1157	1165	1276	1246	1500	1397	1351	1325	767	14247
IX	1511	1222	964	1084	1081	1217	1531	1475	1339	1285	856	13565
X	948	1120	978	811	1133	1065	1135	969	1174	1206	333	10872
XI	648	835	742	673	732	725	970	794	740	923	411	8193
XII	512	393	391	431	506	606	581	560	548	525	666	5719
Ogółem	9732	8813	8444	7578	8392	8652	10027	10000	9957	9234	5468	96297

Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów rocznych PZH.

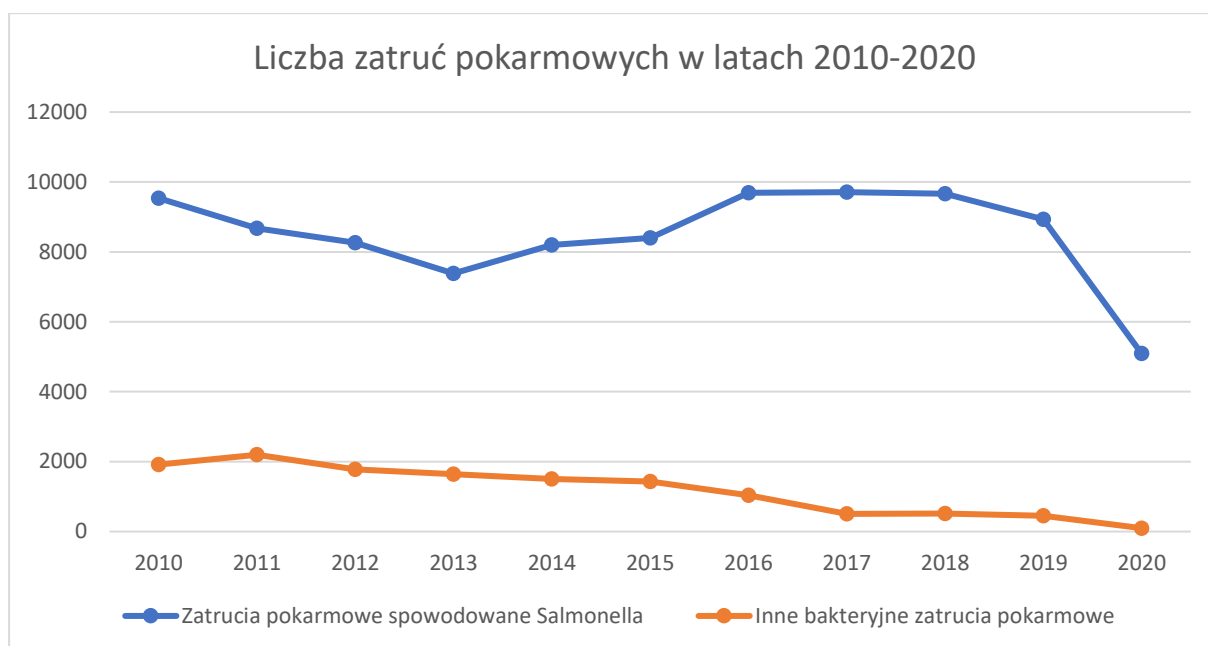
Analizując sezonowy rozkład zachorowań w latach 2010-2020 można stwierdzić, że najwięcej zachorowań jest w miesiącach letnich. W roku 2010 widzimy, że liczba zachorowań zaczyna sukcesywnie rosnąć od stycznia, by w sierpniu uzyskać maksimum wynoszące 1580 przypadków, a z każdym kolejnym miesiącem zaczyna spadać. Prawidłowość taką można zauważyć w każdym analizowanym roku. Tendencja taka może być spowodowana sprzyjającym okresem letnim do organizacji wszelkich imprez okolicznościowych, które obfitując w różne dania; bardzo często bywają źródłami ognisk zakażeń salmonellą. Należy mieć także na uwadze, że w tym okresie temperatura powietrza sprzyja namnażaniu bakterii, szczególnie Salmonelli, które są odporne na wysychanie.

Szczególnie z pośród wszystkich raportów należy zauważyć drastyczny spadek salmonelloz w 2020 roku w stosunku do lat poprzednich. Fakt ten może być spowodowany wybuchem pandemii COVID-19, kiedy izolacja społeczna oraz restrykcje spowodowały zamknięcie punktów gastronomicznych oraz zakaz organizacji wszelkich imprez. Niejako przerywając drogę szerzenia się zakażeń salmonellą.



Wykres 1. Liczba poszczególnych rodzajów zakażeń Salmonellą w 2019 r.

Salmonellozy dzielimy na: zatrucia pokarmowe, posocznice oraz inne zakażenia pozajelitowe. Analizując zakażenia Salmonellą w 2019 roku widać, że to zatrucia pokarmowe stanowią największą liczbę zakażeń z pośród wszystkich typów salmonelloz i było ich 8919. Z kolei zakażenia, które doprowadziły do rozwoju posocznicy to jedynie 194 przypadki. Innych zakażeń pozajelitowych było najmniej, bo 121 przypadków (Wykres 1). Sytuacja wygląda podobnie w innych latach z zakresu 2010-2020. Zakażenia Salmonellą manifestują się w głównej mierze zatruciami pokarmowymi, ze względu na pokarmową drogę zakażenia. Jednak w ciężkich przypadkach mogą doprowadzić do sepsy lub rozwoju innych zakażeń pozajelitowych.



Wykres 2. Liczba zatręć pokarmowych spowodowanych Salmonellą oraz innymi bakteriami.

Analizując raporty epidemiologiczne z lat 2010-2020 widać znaczną przewagę liczby zatręć pokarmowych spowodowanych Salmonellą nad zatruciami, których czynnikiem etiologicznym były inne bakterie chorobotwórcze. Inne bakteryjne zatrucia pokarmowe wykazują tendencję spadkową w analizowanych latach. Z kolei zatrucia pokarmowe wywołane Salmonellą wykazują trend boczny, z wyjątkiem roku 2020 kiedy to liczba zatręć była znacznie niższa niż w latach poprzednich (Wykres 2).

Podsumowanie

1. Liczba zakażeń Salmonellą w Polsce w latach 2010-2020 utrzymuje się na względnie stałym poziomie, co odzwierciedla trend w całej UE.
2. Liczba zakażeń jest większa w miastach niż na wsiach, natomiast z zapadalnością jest odwrotnie.
3. Najczęściej chorują dzieci, dotyczy to szczególnie grupy wiekowej 0-4 lata.
4. Najwięcej zakażeń odnotowanych było w miesiącach letnich, a szczyt przypadał na miesiąc sierpień.
5. Bakterie Salmonella są najczęstszą przyczyną zatręć pokarmowych.

Piśmiennictwo

1. EFSA. Zoonoses Report 2021. [Online] 2021. [Zacytowano: 16 05 2023.] <https://www.efsa.europa.eu/>.
2. Teresa Kłapeć Maria Stroczyńska- Sikorska. Salmonelozy jako wciąż aktualne zagrożenie środowiskowe dla ludzi i zwierząt. *Medycyna Środowiskowa*. 2011, 14.
3. Kevin Renfert Wolfgang Rabsch. Angelika Fruth, Rachel E Marschang, Stephanie Speck, Michael Pees. Influence of Salmonella specific bacteriophages (O1; S16) on the shedding of naturally occurring Salmonella and an orally applied Salmonella Eastbourne strain in bearded dragons (*Pogona vitticeps*). *Veterinary Medicine and Science*. 07 11 2020, strony 534-547.
4. Dera-Tomaszewska Bożena. Metody typowania bakterii Salmonella. *Medycyna Weterynaryjna*. 67, 2011, 3.
5. Shu-Kee Eng Priyia Pusparajah, Nurul-Syakima Ab Mutalib, Hooi-Leng Ser. Salmonella: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Science*. 3, 2015, 8.
6. Blake Bertani Natividad Ruiz. Function and biogenesis of lipopolysaccharides. *EcoSal Plus*. 2018.
7. Chandrani Das Chaitanya Mokashi, Sharmila S. Mande, Supreet Saini. Dynamics and Control of Flagella Assembly in Salmonella typhimurium. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2018, 8.
8. Xiaoyuan Wang Peter J Quinn. Lipopolysaccharide: Biosynthetic pathway and structure modification . *Progress in Lipid Research*. 49, 2010, 2.
9. M Silverman M I Simon. Bacterial flagella. *Annual Review of Microbiology*. 31, 1977.
10. Carolin Wagner Michael Hensel. Adhesive Mechanisms of Salmonella enterica. *Bacterial Adhesion*. brak miejsca : Springer, 2011.
11. Glenn T Werneburg David G Thanassi. Pili Assembled by the Chaperone/Usher Pathway in Escherichia coli and Salmonella. *EcoSal Plus*. 2018.
12. Melita A.Gordon Stephen M.Graham, Amanda L. Walsh, Lorna Wilson, Amos Phiri, Elizabeth Molyneux, Eduard E. Zijlstra, Robert S. Heyderman, C.Anthony Hart, Malcolm E. Molyneux. Epidemics of Invasive Salmonella enterica Serovar Enteritidis and S. enterica Serovar Typhimurium Infection Associated with Multidrug Resistance among Adults and Children in Malawi . *Clinical Infectious Diseases*. 7, 2008, 46.
13. Walter Glawischning Judit Lazar, Alice Wallner, Christian Komschober. Cattle-derived Salmonella enterica serovar Dublin Infections in Red Foxes (*Vulpes vulpes*) in Tyrol, Austria. *Journal of wildlife diseases*. 2, 2017, 53.
14. Tizard Ian. Salmonellosis in wild birds. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*. 2, 2004, 13.
15. M. A. Tauni A. Osterlund. Outbreak of Salmonella typhimurium in cats and humans associated with infection in wild birds. *Journal of Small Animal Practice*. 8, 2000, 41.
16. W Matthew Linam Michael A Gerber. Changing epidemiology and prevention of Salmonella infections . *The Pediatric Infectious Disease Journal*. August, 2007.
17. Jonathan Mermin Lori Hutwagner, Duc Vugia, Sue Shallow, Pamela Daily, Jeffrey Bender, Jane Koehler, Ruthanne Marcus, Frederick J. Angulo. Reptiles, Amphibians, and Human Salmonella Infection: A Population-Based, Case-Control Study . *Clinical Infectious Diseases*. 3, 2004, 38.
18. Bayard S. Tynes John P. Utz. Factors Influencing the Cure of Salmonella Carriers. *Annals of Internal Medicine*. 6, 1962, 57.
19. Flor M Sanchez-Vargas Maisam A Abu-El-Hajja, Oscar G Gomez-Duarte. Salmonella infections: an update on epidemiology, management, and prevention. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2011, 9.
20. Mascellino Maria Teresa. Salmonella A Re-emerging Pathogen. brak miejsca : IntechOpen, 2018.
21. Jegielski Marek. Etiologia, obraz kliniczny i diagnostyka ostrych zakażeń i zarażeń przewodu pokarmowego oraz zatruc pokarmowych. brak miejsca : Fundacja Pro Pharmacia Futura, 2010.
22. Olugbenga Ehuwa Amit K. Jaiswal, Swarna Jaiswal. Salmonella, Food Safety and Food Handling Practices. *Foods*. 5, 2021, 10.
23. Caterina Levantesi Lucia Bonadonna, Rossella Briancesco, Elisabeth Grohmann, Simon Toze, Valter Tandoi. Salmonella in surface and drinking water: Occurrence and water-mediated transmission. *Food Research International*. 2, 2012, 45.
24. S. L. Foley A. M. Lynne. Food animal-associated Salmonella challenges: Pathogenicity and antimicrobial resistance. *Journal of Animal Science*. 14, 2008, 86.
25. MacConkey Alfred. Lactose-Fermenting Bacteria in Faeces. *Journal of Hygiene*. 1905, 5.
26. Joaquin Ruiz Maria-Luz Nunez, Julian Diaz, Isabel Lorente, Jeronimo Perez, Joaquin Gomez. Comparison of Five Plating Media for Isolation of Salmonella Species from Human Stools. *Journal of Clinical Microbiology*. 34, 1996, 3.

27. J.M. Perez P. Cavalli, C. Roure, Y.Gille, A.M. Freydiere. Comparison of Four Chromogenic Media and Hektoen Agar for Detection and Presumptive Identification of Salmonella Strains in Human Stools. *Journal of Clinical Microbiology*. 41, 2003, 3.
28. G.F.Kramer B.N. Ames. Isolation and characterization of a selenium metabolism mutant of Salmonella typhimurium. *Journal of Bacteriology*. 170, 1988, 2.
29. W.R.North M.T.Bartram. The Efficiency of Selenite Broth of Different Compositions in the Isolation of Salmonella. *Applied Microbiology*. 30, 1975, 5.
30. J.L.Stokes W.W.Osborne. A Selenite Brilliant Green Medium for the Isolation of Salmonella. *Applied Microbiology*. 3, 1955, 4.
31. Organization World Health. Organization World Health. [Online] [Zacytowano: 11 05 2023.] <https://www.who.int/>.

SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA SZPITALA ZESPOLONEGO IM. J. ŚNIADECKIEGO W BIAŁYMSTOKU W LATACH 2015-2022 Z UWZGLĘDNIENIEM CZYNNIKÓW BIOLOGICZNYCH ORAZ WSKAŹNIKÓW ZAPADALNOŚCI NA ZAKAŻENIA SZPITALNE

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF THE J. ŚNIADECKI PROVINCIAL HOSPITAL IN BIALYSTOK IN 2012-2022, TAKING INTO ACCOUNT BIOLOGICAL FACTORS AND INCIDENCE RATES OF NOSOCOMIAL INFECTIONS

Alicja Dubiec^{1,2}, Dominika Ziembicka³*

¹*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku,*

²*Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Zespolony im Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku,*

³*Zakład Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku;
alicja.dubiec@gmail.com (autor korespondencyjny)*

Wprowadzenie

W Polsce w 1982 roku zostało wprowadzone rozporządzenie regulujące obowiązek rejestracji i zgłaszania przypadków zakażeń szpitalnych, realne zainteresowanie tym problemem datuje się na początek lat 90-tych ubiegłego wieku i wiąże się to z powstaniem Polskiego Towarzystwa Zakażeń Szpitalnych (PTZS) w 1994 roku [3].

Zakażenia szpitalne należą obecnie do jednego z głównych powodów współczesnych chorób zakaźnych i dotyczą wszystkich szpitali na całym świecie.

Definicja zakażenia szpitalnego brzmi:

Zakażenie szpitalne to zakażenie, które wystąpiło w związku z udzielaniem świadczeń zdrowotnych w przypadku gdy choroba;

a) nie powstała w momencie udzielania świadczeń zdrowotnych w okresie wylęgania choroby

b) wystąpiła po udzieleniu świadczeń zdrowotnych, w okresie nie dłuższym niż najdłuższy okres jej wylęgania [1].

Nadzór nad zakażeniami szpitalnymi ma na celu zmniejszenie ryzyka ich występowania poprzez monitorowanie i wprowadzenie procedur i instrukcji prewencyjnych. Prawidłowo prowadzony nadzór i rejestracja zakażeń umożliwia wczesne wykrycie przypadków zakażeń w grupie wysokiego ryzyka oraz identyfikację czynników zakażeń. Do osób najbardziej narażonych na ryzyko wystąpienia zakażenia szpitalnego należą chorzy hospitalizowani w oddziałach intensywnej opieki medycznej poddawani wielu procedurom terapeutycznym i diagnostycznym chorzy z zaburzeniami odporności oraz po urazach wielonarządowych [3].

W związku ze stałym utrzymaniem się a niekiedy nawet ze wzrostem zakażeń szpitalnych oraz ich niekorzystnymi następstwami jako niepożądany incydent toczącego się procesu diagnostycznego lub terapeutycznego, zakażenie szpitalne powinno być natychmiast rozpoznane przez personel medyczny na podstawie kryteriów określonych dla poszczególnych rodzajów zakażeń. Zakład opieki zdrowotnej ponosi pełną odpowiedzialność za ryzyko wystąpienia zakażenia.

Zagadnienia związane z kontrolą zakażeń szpitalnych nabrały szczególnego znaczenia i stały się też jednym z ważniejszych problemów w zarządzaniu jakością opieki zdrowotnej .

Obecnie, zgodnie z obowiązującą ustawą, niezbędnym elementem programu kontroli nad zakażeniami szpitalnymi jest istnienie w każdym podmiocie leczniczym Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych. Regulacje prawne a szczególnie Ustawa z 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, znacznie podniosła rangę profilaktyki zakażeń szpitalnych, zwiększyła wymogi wobec jednostek ochrony zdrowia w tym zakresie,

rozszerzyła problem monitorowania zakażeń na wszystkie obszary udzielania świadczeń zdrowotnych.

Celem niniejszej pracy było przedstawienie roli i zadań Zespołu kontroli zakażeń szpitalnych oraz sytuacji epidemiologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku w latach 2015-2022 z uwzględnieniem czynników biologicznych oraz wskaźników zapadalności na zakażenia szpitalne.

Rola i zadania Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych w SP ZOZ Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym i. Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku

Zespół kontroli Zakażeń Szpitalnych w SP ZOZ Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym im Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku powstał w latach 80-tych.

Obecnie w składzie Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych powołanym Zarządzeniem Dyrektora jest:

1. Przewodniczący lek. med. z ukończonym kursem dla Przewodniczących Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie kwalifikacji członków zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych,
2. Dwie pielęgniarki specjalistki do spraw Epidemiologii z ukończoną specjalizacją w dziedzinie pielęgniarstwa epidemiologicznego,
3. Kierownik pracowni mikrobiologii.

Do zadań Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych należą działania profilaktyczne, które w znaczący sposób wpłyną na ograniczenie występowania infekcji u pacjentów na terenie zakładu świadczącego usługi medyczne.

Do najważniejszych z nich należą:

- opracowywanie programów profilaktycznych oraz kontroli zakażeń szpitalnych,

- bieżące monitorowanie oraz rejestracja zakażeń nabytych w szpitali,
- analiza rejestrowanych zakażeń,
- monitorowanie drobnoustrojów alarmowych,
- przygotowanie raportów dla komitetu do spraw kontroli zakażeń szpitalnych,
- identyfikacja i kontrola ognisk epidemicznych,
- planowanie i realizacja edukacji personelu w zakresie profilaktyki zakażeń szpitalnych, udział w pracach zespołu do spraw antybiotykoterapii,
- współpraca z Państwową Powiatową Inspekcją Sanitarną.

Praca Przewodniczącego Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych skupia się głównie na opracowywaniu programu kontroli zakażeń szpitalnych, planem pracy zespołu i projektami, współpracą w obszarze zarządzania jakością, szkoleniami z zakresu kontroli zakażeń dla pracowników, opracowywaniem i wdrożeniem procedur w zakresie kontroli zakażeń, działaniami redukującymi oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe, doradztwem w zakresie odpowiednich badań mikrobiologicznych i interpretacją danych laboratoryjnych, racjonalną terapią i profilaktyką antybiotykową, standardami leczenia zakażeń.

Jedną z ważniejszych ról w Zespole kontroli Zakażeń Szpitalnych pełni pielęgniarka epidemiologiczna a zakres jej kompetencji posiada bardzo duży zakres.

Do najistotniejszych zadań należą:

- nadzór nad realizacją procedur kontroli i zwalczania zakażeń,
- nadzór nad prawidłowym procesem dekontaminacji,
- prowadzenie dokumentacji związanej z kontrolą zakażeń oraz rejestracją osób (pacjentów i personelu) u których stwierdzono wystąpienie zakażenia szpitalnego,

- identyfikacja ognisk epidemicznych, prowadzenie dochodzenia epidemiologicznego na podstawie wyników badań mikrobiologicznych oraz podejmowanie działań zmierzających do ich likwidacji,
- prowadzenie dokumentacji związanej z monitorowaniem występowania drobnoustrojów lekoopornych,
- współuczestnictwo w opracowywaniu procedur, standardów i rekomendacji dotyczących profilaktyki zakażeń oraz monitorowanie ich przestrzegania np. opracowanie standardów postępowania z pacjentem poddanym procedurom inwazyjnym, czy też postępowania z pacjentem zakażonym drobnoustrojem wielolekoopornym no i higiena rąk, która jest podstawowym zabiegiem redukcji zakażeń szpitalnych,
- określenie czynników ryzyka nabycia zakażenia wśród pracowników i personelu,
- planowanie i realizacja edukacji w zakresie profilaktyki zakażeń, które mają na celu obniżenie częstości występowania zakażeń. [6].

Istotną rolę w Zespole Zakażeń Szpitalnych pełni mikrobiolog oraz laboratorium mikrobiologiczne, które stanowią podstawę rozpoznania, leczenia i ograniczenia zakażeń szpitalnych. Rola laboratorium mikrobiologicznego w tym zakresie polega na wykrywaniu czynników etiologicznych wywołujących infekcje, monitorowanie lekooporności drobnoustrojów, oraz kontroli procesów sterylizacji i dezynfekcji [9]. Mikrobiolog oraz pracownia mikrobiologii bierze również udział w dochodzeniu epidemiologicznym w ognisku zakażeń, opracowywaniem zasad doboru próbki do badania mikrobiologicznego i właściwego jej pobrania, a także odpowiednich warunków transportu materiału do badań mikrobiologicznych w celu uniknięcia błędów przedlaboratoryjnych. Laboratorium mikrobiologiczne oznacza mechanizmy oporności izolatów, pomaga we właściwej interpretacji wyników badań mikrobiologicznych pozwalających odróżnić kolonizację od zakażenia [9] .

Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych sporządza również raporty miesięczne dotyczące sytuacji epidemiologicznej szpitala oraz podejmowanych działań w związku z występowaniem szczepów *Klebsiella pneumoniae* wytwarzających karbapenemazy typu NDM, KPC, OXA-48 do Państwowego Powiatowego Inspektora Sanitarnego w Białymstoku .

Raporty półroczne, roczne, które przekazywane są do Dyrekcji Szpitala, Kierowników jednostek organizacyjnych dotyczące analizy zużycia preparatów do dezynfekcji rąk w poszczególnych oddziałach i poradniach. Raporty roczne dotyczące zużycia antybiotyków i chemioterapeutyków przeciw bakteryjnych (w dobowych dawkach definiowanych) dla całego szpitala.

Członkowie zespołu czynnie pomagają w pracach Komisji Przetargowych dotyczących :

- preparatów do dezynfekcji
- sprzętu jednorazowego użytku
- materiałów do sterylizacji
- materiałów opatrunkowych
- utrzymania czystości szpitala .

Zespół Kontroli Zakażeń uczestniczy w szkoleniach i konferencjach z zakresu kontroli zakażeń szpitalnych oraz prowadzi szkolenia dla personelu medycznego w tematyce :

- Definicji zakażeń szpitalnych
- Mycia i dezynfekcji rąk
- Prowadzi praktyczny instruktaż w zakresie higienicznej dezynfekcji rąk.

Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych opracowuje również plan zmniejszenia wystąpienia ryzyka szpitalnego, który jest dostosowany do problemów, które mają miejsce w danej placówce np. badania przesiewowe pacjentom z grup ryzyka przyjmowanych do szpitala w kierunku pałeczek *Enterobacterales*

wytwarzających karbapenemazy CPE czy też monitorowania zużycia środka do dezynfekcji rąk w oddziałach o zwiększonej ilości zakażeń szpitalnych.

W roku 2020 z uwagi na sytuację epidemiologiczną spowodowaną wirusem SARS-CoV-2 praca zespołu skupiała się na sytuacji epidemiologicznej spowodowanej tym patogenem. Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych uczestniczył w spotkaniach Rady Ordynatorów i Pielęgniarek Oddziałowych oraz Naradach Sztabu Kryzysowego w Dyrekcji gdzie na bieżąco omawiana była sytuacja epidemiologiczna na terenie szpitala i podejmowano decyzje zapobiegające występowaniu i szerzeniu się zakażeń.

Działania zespołu w 2020 roku ukierunkowane były na monitorowanie sytuacji epidemiologicznej spowodowanej wirusem SARS-CoV-2 i wdrażaniem działań zapobiegających wystąpieniu ognisk epidemicznych w szpitalu. Zespół nadzorował organizowanie Punktu Pobierania Wymazów w kierunku SARS - CoV-2 oraz Punktu Szczepień przeciw koronawirusowi. Przyjmowano zgłoszenia do szczepień pracowników szpitala, pracowników zewnętrznych zakładów oraz pacjentów Zakładu Pielęgnacyjno- Opiekuńczego będącego w strukturze szpitala.

Zespół uczestniczył w konsultowaniu pacjentów w zakresie epidemiologicznym i mikrobiologicznym. Monitorowano badania pacjentów w kierunku koronawirusa metodą PCR w laboratorium zewnętrznym.

Prowadzono szkolenia i kontrole tematyczne w zakresie przestrzegania wytycznych dotyczących wzmożonego nadzoru epidemiologicznego w ognisku epidemicznym, procedur dotyczących izolacji pacjentów.

Aktualizowano procedury i instrukcje dotyczące zakażeń SARS-CoV-2 wraz ze zmieniającą się sytuacją epidemiologiczną ogłaszaną przez Ministra Zdrowia.

Opracowano i zatwierdzono procedury, instrukcje w związku z sytuacją epidemiologiczną SARS-CoV-2:

- Procedura stosowania środków ochrony osobistej wraz z instruktażem

- Postępowanie z pacjentem z podejrzeniem / zakażeniem koronawirusem w SOR , SOR Ginekologiczno-Położniczym , Izbie Przyjęć Pediatrii i oddziałach szpitalnych
- Postępowanie przy hospitalizacji / wypisie pacjenta z podejrzeniem/zakażeniem SARS-CoV-2
- Pobieranie wymazów i transport materiału do badania
- Opracowano instrukcje transportu pacjenta zakażonego wirusem SARS-CoV-2 z oddziału szpitalnego do Działu Diagnostyki Obrazowej
- Zespół Zakażeń Szpitalnych sporządzał raporty miesięczne dotyczące ilości badań PCR w kierunku COVID-19 wykonywanych pacjentom i personelowi oraz kontrola wyników Krajowym Rejestrze Medycznym . Człowiek nie uczestniczył w tworzeniu oddziału dla pacjentów z dodatnim wynikiem w kierunku SARS-CoV-2.

Procedury i dokumentowanie w pracy Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych

Praca Zespołu Kontroli Zakażeń opiera się na Ustawach i Rozporządzeniach Ministra Zdrowia oraz na opracowanych w jednostce ochrony zdrowia procedurach zapobiegających szerzeniu się zakażeń szpitalnych i chorób zakaźnych.

Na podstawie art.11 Ustawy z dnia 5 grudnia 2008 o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (DZ.U. Nr 234, poz.15709 z późn.zm) [10] każdy szpital zobowiązany jest do monitorowania czynników alarmowych, rejestrowania zakażeń szpitalnych oraz przedstawiania raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala.

Listę czynników alarmowych do których monitorowania zobligowana jest jednostka ochrony zdrowia reguluje wyżej wymieniona ustawa.

Lista czynników alarmowych:

- 1) gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) oporny na metycylinę (MRSA) lub glikopeptydy (VISA lub VRSA) lub oksazolidynony;
- 2) enterokoki (*Enterococcus* spp.) odporne na glikopeptydy (VRE) lub oksazolidynony;
- 3) pałeczki Gram-ujemne *Enterobacteriaceae* spp. Wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (np. ESBL, AMPc, KPC) lub odporne na karbapenemy lub inne dwie grupy leków lub polimyksyny;
- 4) pałeczka ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) oporna na karbapenemy lub inne dwie grupy leków lub polimyksyny;
- 5) pałeczki niefermentujące *Acinetobacter* spp. odporne na karbapenemy lub inne dwie grupy leków lub polimyksyny;
- 6) szczepy chorobotwórcze laseczki beztlenowej *Clostridium difficile* oraz wytwarzane przez nie toksyny A i B;
- 7) laseczka beztlenowa *Clostridium perfringens*;
- 8) dwuinka zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*) oporna na cefalosporyny III generacji lub penicylinę;
- 9) grzyby *Candida* odporne na flukonazol lub inne leki z grupy azoli lub kandyn;
- 10) grzyby *Aspergillus*;
- 11) rotavirus;
- 12) norowirus;
- 13) wirus syncytialny;
- 14) wirus zapalenia wątroby typu B;
- 15) wirus zapalenia wątroby typu C;
- 16) wirus nabytego niedoboru odporności u ludzi (HIV);

17) biologiczne czynniki chorobotwórcze izolowane z krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego, odpowiedzialne za uogólnione lub inwazyjne zakażenia [13].

Lista ta jest modyfikowana w zależności od sytuacji epidemiologicznej w Polsce i na świecie.

I tak do obowiązującej już listy zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2020 roku dodano wirus SARS-CoV-2 co wynikało z ogłoszonego stanu epidemii tym wirusem a w 2023 roku Zgodnie z Rozporządzeniem ministra Zdrowia z dnia 23 lutego z powodu wyraźnego wzrostu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, w tym zapaleń płuc i hospitalizacji dodano do listy wirus RSV oraz wirus grypy (sezonowej) potwierdzonej dodatnim wynikiem szybkiego testu antygenowego lub badań laboratoryjnych mających na celu izolację wirusa grypy.

Raporty o sytuacji epidemiologicznej przesyłane są do Powiatowej Stacji Sanitarno -Epidemiologicznej formę raportu reguluje rozporządzenie Ministra Zdrowia [15] przekazuje się je w formie elektronicznej i papierowej [12] .

W przypadku gdy dochodzi stwierdzenia większej liczby przypadków zakażeń danym patogenem Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych określa czy należy zgłosić w danym przypadku ognisko epidemiczne. Ognisko epidemiczne szpitalne to według definicji-pojawienie się dwóch lub więcej zakażeń wywołanych przez drobnoustroj o takim samym stwierdzonym mechanizmie oporności. Rolą Zespołu przy współpracy z laboratorium mikrobiologicznym jest identyfikacja ogniska epidemicznego, zebranie informacji o zaistniałych przypadkach zachorowań, wprowadzenie zasad ograniczającego występowanie zakażeń chodzi tu głównie o edukację personelu i pacjentów. Dokumenty związane z prowadzeniem ogniska epidemicznego określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia.

Profilaktyka i terapia zakażeń to też jeden z najbardziej istotnych aspektów jakości opieki co wiąże się z tym, że Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych

opracowuje i wdraża procedury redukujące ryzyko endemicznych i epidemicznych zakażeń u pracowników i osób zatrudnionych. Procedury te dotyczą takiej tematyki jak:

- Mycie i dezynfekcja rąk procedura powinna być wdrożona i monitorowania poprzez obserwację bezpośrednią wykonywanej procedury, ocenę zużycia środka do dezynfekcji czy też kontrolę mikrobiologiczną rąk po dezynfekcji,
- Sprzątanie i dekontaminacja pomieszczeń szpitalnych ze szczególnym zwróceniem na takie obszary jak bloki operacyjne, oddziały intensywnej terapii, oddziały zabiegowe czy też oddziały położniczo-noworodkowe,
- Mycie i dekontaminację sprzętu użytkowego czyli łóżek szpitalnych, materacy mebli szpitalnych,
- Mycie, dezynfekcję i sterylizację sprzętu medycznego czyli każdy sprzęt wielokrotnego użytku, który może być potencjalnym źródłem zakażenia,
- Postępowania z bielizną szpitalną w której określa się postępowanie z bielizną brudną i czystą,
- Stosowania środków ochrony osobistej obejmującej zasady użycia masek, rękawiczek i innej odzieży ochronnej,
- Postępowania po ekspozycji zawodowej określające czynności gdy dojdzie do zranienia lub zakłucia, które może stanowić zagrożenie zakażeniem WZW typu B i C oraz HIV,
- Izolację chorych zakażonych uwzględniając izolację w zależności od dróg przenoszenia drobnoustrojów, wskazując jakie zasady ostrożności należy wdrożyć,
- Identyfikację i wygaszanie ogniska epidemicznego z określeniem rezerwuaru i dróg przenoszenia patogenu który spowodował powstanie ogniska,

Procedury określające kryteria monitorowania i rozpoznawania zakażeń oraz procedury wewnętrznego sprawdzania wiarygodności danych dotyczących zakażeń.

Jednostka ochrony zdrowia może poddać się weryfikacji wprowadzonych procedur w programie akredytacji szpitali prowadzonym przez Centrum Monitorowania Jakości lub w formie Certyfikatów Zarządzania Jakością. Certyfikat zaświadcza, że szpital stosuje system zarządzania zgodny z wymaganiami międzynarodowej normy 9001:2000 w zakresie: usług medycznych w tym w zakresie kontroli zakażeń szpitalnych.

Sytuacja epidemiologiczna Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego im Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku w latach 2015-2022 z uwzględnieniem czynników biologicznych oraz wskaźników zapadalności na zakażenia szpitalne

Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych przedstawia raz do roku Dyrekcji analizę epidemiologiczną na podstawie Raportu okresowego z wykazem czynników biologicznych oraz przedstawia wskaźniki zapadalności na zakażenia szpitalne.

Analizując dane za 2015 rok stwierdzono udokumentowane 352 zakażenia szpitalne. Najwięcej zakażeń zgłoszono w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (87), Neurologii z Pododdziałem Udarowym (75) oraz Chirurgii Ogólnej (69). Największy odsetek stanowiły zakażenia dróg oddechowych w postaci zapalenia płuc (33,24%), zakażenia układu pokarmowego, których głównym powodem było *Clostridium difficile* toksynotwórcze (20,74%). Istotnym problemem były też zakażenia krwi w postaci bakteremii operowanego i jam ciała (11,65%) oraz zakażenia miejsca operowanego i jam ciała (13,92%). Wskaźnik zapadalności na zakażenia szpitalne wyniósł na 100 hospitalizacji wyniósł $W = 1,36$. Wskaźnik zapadalności na zakażenie szpitalne oblicza się jako ilość zakażeń szpitalnych $\times 100$: liczbę hospitalizacji w danym roku.

W 2015 roku analizując wykaz pacjentów z drobnoustrojem alarmowym (łącznie 523) na oddziałach, które wywołały zakażenia u pacjentów szpitalne, na pierwszym miejscu był *Staphylococcus aureus* szczep MRSA oraz toksynotwórcze *Clostridium difficile*. Toksynotwórcze *Clostridium difficile* wywołało 3 ogniska epidemiczne w oddziałach Chorób Wewnętrznych Diabetologii i Endokrynologii, Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii oraz Chirurgii Ogólnej. W roku sprawozdawczym zarejestrowano też nowy patogen *Klebsiella pneumoniae* wytwarzającą karbapenemazy typu MBL/NDM.

W 2016 roku stwierdzono 393 przypadki zakażeń szpitalnych, najwyższy odsetek odnotowano w oddziale Neurologii z pododdziałem Udarowym (115), Anestezjologii i Intensywnej Terapii(87) i Chirurgii Ogólnej (70). Najwyższy odsetek stanowiły zakażenia dróg oddechowych, głównie zapalenia płuc (33,3%), dróg moczowych (24,9%) oraz miejsca operowanego i jam ciała (16,3%).

Wskaźnik zapadalności na zakażenia szpitalne na 100 hospitalizacji wyniósł $W = 1,46$.

Analizując wykaz pacjentów z drobnoustrojem alarmowych na oddziałach (łącznie 470), które wywołały zakażenia zarówno szpitalnie jak i pozaszpitalne na pierwszym miejscu znalazła się *Klebsiella pneumoniae* o różnych mechanizmach oporności (ESBL+- 111 pacjentów, , NDM-27 pacjentów, KPC-1pacjent). Duży udział w zakażeniach miał też *Staphylococcus aureus* MRSA (75) oraz *Escherichia coli* ESBL (57). Szczep *Klebsiella pneumoniae* MBL/NDM, którego pierwsze przypadki zarejestrowano w 2015 roku , w 2016 roku spowodował 6 ognisk epidemicznych w oddziałach: Urologii Onkologicznej, Chirurgii Ogólnej, Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Chorób Wewnętrznych Diabetologii Reumatologii i Endokrynologii, Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Pododdziale Udarowym.

W 2017 roku odnotowano 392 zakażenia szpitalne, najwięcej odnotowano w oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (114), Neurologii z pododdziałem Udarowym (73) oraz Chirurgii Ogólnej(69). W 2017 odsetek zakażeń

poszczególnych układów oraz czynniki epidemiologiczne był porównywalne do lat 2015-2016.

W latach 2018-2019 odnotowano odpowiednio 373 i 366 zakażenia szpitalne. Jak w poprzednich latach najczęściej zakażeń odnotowano w oddziale Anestezjologii i intensywnej Terapii (81-91) oraz w oddziale Chirurgii Ogólnej (77-76). Wskaźnik zapadalności w tych latach oscylował w granicach $W = 1,49 - 1,47$.

Lata 2020-2021 jest okres kiedy ogłoszono stan pandemii SARS-COV-2, co wymusiło to konieczność skupienia się pracy Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych na problemach spowodowanych tym wirusem. W 2020 roku odnotowano 394 zakażenia szpitalne. Największy problem stanowił szczep *Klebsiella pneumoniae* (ESBL, MBL, KPC) oraz toksynotwórcze *Clostridium difficile*. W tym roku wirus SARS-CoV-2 wywołał 9 ognisk w 5 oddziałach niezabiegowych i 3 oddziałach zabiegowych i w Zakładzie Pielęgnacyjno-Opiekuńczym będącym w strukturze szpitala. W 2021 roku zgłoszono 405 zakażeń szpitalnych, największy odsetek stanowiły zapalenia płuc (29,5%) oraz zakażenia układu moczowego (14,75%). Wskaźnik zapadalności na zakażenia w tym roku wyniósł $W = 1,73$.

W 2022 roku odnotowano 425 zakażeń szpitalnych, największy procent stanowiły zapalenia płuc 29,88% oraz bakteremia 21,88%. W tym roku monitorowano i wygaszano 8 ognisk epidemicznych, które były wywołane *Klebsiella pneumoniae* CPE, *Clostridium difficile* toksynotwórcze oraz 6 ognisk spowodowanych SARS-CoV-2.

Tabela 1. Zakażenia szpitalne poszczególnych układów w latach 2015-2022.

ROK	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015
dróg oddechowych	29,88%	29,5%	26,8%	26,6%	39,8%	34,7%	33,3%	33,24%
dróg moczowych	13,7%	14,75%	23,7%	17,1%	14,7%	20,4%	24,9%	15,06%
krwi i posocznicy	21,88%	10,0%	14,0%	13,3%	12,9%	15,1%	10,7%	11,65%
łożyska naczyniowego- odcewnikowe	3,05%	-	2,2%	3,3%	0,5%	-	-	-
miejsca operowanego i jam ciała	9,17%	7%	12,5%	22,9%	19,6%	11,5%	16,3%	13,92%
skóry, tkanki podskórnej	4%	1,75%	1,9%	1,1%	3,5%	3,1%	3,6%	5,11%
układu pokarmowego	13,31%	14,25%	15,6%	15,5	19,3%	15,3%	11,2%	20,74
Wskaźnik zapadalności na zakażenia na 100 hospitalizacji	2,08	1,79	1,59	1,49	1,46	1,46	1,46	1,36

Istotną rolę w wykrywaniu zakażeń szpitalnych odgrywa również ilość badań mikrobiologicznych. Brak jest wytycznych które by określały by liczbę badań mikrobiologicznych, które należy wykonywać w szpitalu w przeliczeniu na liczbę hospitalizacji lub liczbę łóżek ale skuteczna diagnostyka mikrobiologiczna umożliwia wybór odpowiedniej antybiotykoterapii celowanej. Wykonywanie badań mikrobiologicznych przesiewowych z kolei umożliwia identyfikację pacjentów skolonizowanych niebezpiecznymi drobnoustrojami co umożliwia wprowadzenie procedur zapobiegających przeniesienie tych patogenów na innych pacjentów. Badania przesiewowe ukierunkowane są na wykrycie drobnoustrojów wielolekoopornych takich jak:

- MRSA- gronkowiec złocisty metycylin-oporny,
- VRE-enterokok oporny na wankomycynę,
- CPE- pałeczki Enterobacteriaceae wytwarzające karbapenemazy.

Podsumowanie

Najwięcej zakażeń w latach 2015-2022 odnotowywano w oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Wykazuje to zarówno wskaźnik procentowy co do liczby hospitalizacji w stosunku do liczby zakażeń jak i wskaźnik liczby zakażonych w stosunku do liczby osobodni narażenia na czynniki ryzyka. Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii to jednostka w której są leczeni pacjenci w stanach zagrożenia życia. Częstość monitorowania i wykonywania procedur inwazyjnych takich jak: pomiar ciśnienia tętniczego, pomiar ośrodkowego ciśnienia żylnego, zgłębnikowanie żołądka, pomiar diurezy godzinowej przy użyciu cewnika moczowego, respiratoterapia powodują iż znacznie wzrasta ryzyko przeniesienia zakażenia. Istotnym czynnikiem powodującym wzrost zakażeń jest również to, że pacjenci przyjmowani są do Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii z innych jednostek gdzie dochodzi do kolonizacji florą macierzystą. Z danych analizowanych latów najczęściej występującymi patogenami były Enterobacteriaceae ESBL+ czyli szczepy rozkładające w antybiotykach pierścień beta-laktamowy (27,52%).

Od 2015 roku kiedy to pojawił się pierwszy raz Enterobacteriaceae oporny na karbapenemy zakażenia tego typu patogenem utrzymują się na wysokim poziomie (13,41%). Infekcje spowodowane *Acinetobacter baumannii* (11,52%) która częstym zakażeniem wewnątrzszpitalnym u pacjentów wymagających dużej ilości procedur inwazyjnych, przebywających w oddziałach Intensywnej Terapii oraz *Staphylococcus aureus* MRSA (5,64%) to alert patogeny mające też duże znaczenie w powstawaniu zakażeń szpitalnych.

Tabela 2. **Wskaźnik zapadalności na zakażenia szpitalne wg osobodni i procentowy.**

Rok	Oddziały	Liczba hospitalizacji	Liczba zakażeń	Wskaźnik/osobodni	Wskaźnik procentowy
2015	OIT	217	87	23,07	40,09
	Zabiegowe	5260	93	4,64	1,76
	Internistyczne	8836	140	15,84	1,58
2016	OIT	193	83	22,01	43,00
	Zabiegowe	5536	96	1,92	1,74
	Internistyczne	6582	176	7,11	1,45
2017	OIT	292	114	30,23	39,04
	Zabiegowe	5355	85	4,2	1,58
	Internistyczne	6475	150	3,71	2,31
2018	OIT	219	81	21,47	36,98
	Zabiegowe	5266	99	4,94	1,87
	Internistyczne	6148	136	3,36	2,21
2019	OIT	217	92	24,39	42,39
	Zabiegowe	5506	109	5,44	1,97
	Internistyczne	5570	102	2,52	1,85
2020	OIT	234	52	14,01	22,22
	Zabiegowe	4310	66	3,29	1,53
	Internistyczne	4832	112	2,77	3,31
2021	OIT	217	134	35,53	61,75
	Zabiegowe	4714	57	2,84	1,20
	Internistyczne	4721	129	3,19	2,73
2022	OIT	332	134	35,53	40,36
	Zabiegowe	4524	65	3,24	1,43
	Internistyczne	4846	165	4,08	3,40

Piśmiennictwo:

1. Jędrychowski W. Podstawy epidemiologii . Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego 2002
2. Stowarzyszenie epidemiologii Szpitalnej – Wybrane aspekty monitorowania zakażeń szpitalnych .Szczecin 2020.
3. Różańska A, Wójtowska -Mach J, Bulanda M, Heczko Piotr . Problemy identyfikacji oraz koszty zakażeń szpitalnych. Ekonomia zdrowia tom VI, nr 1- 2/2008
4. Sierocka A., Cianciara M.- Monitorowanie zakażeń szpitalnych. Problemy Higieny Epidemiologicznej 2010 323-328.
5. Grzesiowski P. , Gorczyca M. Pielęgniarki epidemiologiczne- organizacja zakażeń szpitalnych. Zakażenia szpitalne 4/2023.
6. Paszko K- Rola pielęgniarki epidemiologicznej w Zespole ds Kontroli Zakażeń Forum Zakażeń 2011 57- 60.
7. Grzesiowski P. Zakażenia u bram. Menedżer zdrowia 10/2007.
8. Sawowy M., Kautsch M. Jakość świadczeń medycznych w akredytacji szpitali. Polityka społeczna 2/2011.
9. Wróblewska M., Sulik-Tyszka B. Rola laboratorium mikrobiologicznego w kontroli zakażeń szpitalnych . Forum zakażeń 2015
10. Dziewa A.,Ksykiewicz-Dorota A. Metody monitorowania i rejestracji zakażeń szpitalnych.Hygeia Public Haelt 2012 56-63.

11. Osińska M., Rysiak E., Zaręba R., Worona P., Kazberuk A., Propkop I., Celińska, Iwanowicz K., - Zakażenia Szpitalne w aspekcie prawnym . Anestezjologia i Ratownictwo 2018: 353-356
12. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. Nr 234 poz 1570 Dz . U. Z 2022 r. poz 1657, 2280, 2674,2705 ,2770 z 20223 poz 605)
13. Załącznik nr 1 do ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r.(Dz. U z 2022 r poz. 1657)
14. Załącznik nr 2 do ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r.(Dz. U z 2022 r poz. 1657)
15. Załącznik nr 3 do ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r.(Dz. U z 2022 r poz. 1657)
16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 20210 w sprawie kwalifikacji członków zespołu kontroli zakażeń szpitalnych.
17. Rozporządzenie ministra Zdrowi z dnia 23 grudnia 2011 r w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala (DZ. U Nr 294 poz 1741)
18. Dubiel G.,Kozłowski B., Deptuła A., Hryniewicz W. Raport NPOA z programu czynnego monitorowania zakażeń w oddziałach anestezjologii i intensywnej terapii w 2018 roku w Polsce ministerstwo zdrowia 2018.

ROLA ZESPOŁU KONTROLI ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH W PLACÓWKACH OCHRONY ZDROWIA

THE ROLE OF THE HOSPITAL INFECTION CONTROL TEAM IN HEALTH CARE FACILITIES

Martyna Gocłowska^{1,2*}, Dominika Ziembicka³

¹*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku,*

²*Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Ostrowi Mazowieckiej,*

³*Zakład Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku;*
martynka_901@wp.pl (autor korespondencyjny)

Wprowadzenie

Zakażenia szpitalne występują na całym świecie. Stanowią duży problem dla szpitali, aby zmniejszyć transmisję patogenów należy działać wielokierunkowo. Efektem końcowym jest zwiększenie jakości usług medycznych w placówkach.

Jednak aby doszło do zakażenia muszą być spełnione odpowiednie warunki tj. podatny gospodarz, sprzyjające warunki środowiska oraz ingerencja czynnika zakaźnego. Patogeny odpowiedzialne za zakażenia związane z opieką zdrowotną mogą utrzymywać się na powierzchni ciała przez długi czas. W związku z tym, pacjenci i pracownicy służby zdrowia mogą działać jak wektory, które przenoszą infekcję między instytucjami opieki zdrowotnej [1].

Czynnikiem ryzyka związanym z występowaniem zakażeń szpitalnych jest przyczyna hospitalizacji pacjenta, wykonywane zabiegi lub operacje w trakcie pobytu w szpitalu jak również wiek pacjenta oraz czas hospitalizacji [2].

Kiedy pacjent jest wypisywany do domu a następnie ponownie hospitalizowany, może rozprzestrzeniać infekcję między szpitalami i placówkami opieki zdrowotnej [3].

Szpital, który inwestuje w kontrolę zakażeń szpitalnych obniża transmisję na własnych oddziałach, przez co obniża liczbę zachorowań wtórnych. To z kolei zmniejsza liczbę pacjentów skolonizowanych w społeczności. Oznacza to więc że korzyści związane z kontrolą zakażeń szpitalnych w jednym szpitalu są wspólne dla wszystkich instytucji [3]. Istotne jest aby prześledzić drogi zakażenia, czy drogą zakażenia jest przeniesienie pośrednie czy bezpośrednie.

Celem niniejszej pracy jest określenie aktualnej roli zespołu epidemicznego w identyfikacji i zapobieganiu oraz przeciwdziałaniu zakażeniom szpitalnym.

Zakażenia szpitalne

W Ustawie z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi zakażenie definiowane jest jako wniknięcie do organizmu i rozwój w nim biologicznego czynnika chorobotwórczego. Natomiast zakażenie szpitalne jest to zakażenie, które wystąpiło w związku z udzielaniem świadczeń zdrowotnych w przypadku gdy choroba: nie pozostawała w momencie udzielania świadczeń zdrowotnych w okresie wylęgania albo wystąpiła po udzielaniu świadczeń zdrowotnych, w okresie nie dłuższym niż najdłuższy okres jej wylęgania [4].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje zakażenia, które rozwijają się w czasie pobytu w szpitalu lub po opuszczeniu szpitala i jest to zjawisko które dotyczy zarówno pacjentów jak i personelu medycznego [5].

Problem zakażeń szpitalnych zauważono w Polsce już od lat 60-tych XX w. W 1981 roku zorganizowano konferencję dotyczącą zwalczania zakażeń szpitalnych, po czym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 1983 roku wprowadzono obowiązek zgłoszenia pacjentów, u których wykryto zakażenie szpitalne do odpowiedniej instytucji tj. Inspekcji Sanitarnej. Następnie w 1994 roku utworzono Polskie Towarzystwo Zakażeń Szpitalnych a za tym w 1995 roku utworzono „Zespół do spraw opracowania programu Zakażeń Szpitalnych”, który

przedstawił zasady postępowania w przypadku wystąpienia zakażenia szpitalnego. W Polsce pojęcie zakażenia szpitalnego zostało ujęte w systemie prawnym w 2001 roku poprzez zmianę ustawy dotyczącej chorób zakaźnych i zakażeń [6].

Zakażenia szpitalne wstępują w zakładach opieki zdrowotnej na całym świecie.

Nie ma znaczenia czy są to wysoce wyspecjalizowane kliniki i instytuty – problem dotyka w różnym stopniu wszystkie szpitale.

Literatura wskazuje, że najważniejszą drogą transmisji zakażeń są ręce personelu. Częstość występowania zakażeń szpitalnych zależy od rodzaju wykonywanych zabiegów w danej placówce [7]. Skomplikowane zabiegi, zwiększają ryzyko zakażeń szpitalnych. Czynniki chorobotwórcze są z reguły odporne na chemioterapeutyki [8].

Zakażenia szpitalne możemy podzielić na egzogenne, czyli powstające poprzez zakażenie drobnoustrojami ze środowiska szpitalnego oraz endogenne gdy do zakażenia dochodzi poprzez drobnoustroje pochodzące z własnej flory bakteryjnej.

Wśród systemów rejestracji zakażeń szpitalnych wyróżniamy system czynny i bierny.

System bierny polega na zarejestrowaniu informacji zebranych przez lekarzy prowadzących danego pacjenta. Analizowana w oparciu o dokumentację medyczną pacjenta. Osobami zgłaszającymi zakażenie w tym systemie jest personel medyczny danego oddziału przez co wykrywa on zaledwie 25% zakażeń występujących w szpitalu. System ten został wprowadzony w 1997 roku przez Polskie Towarzystwo Zakażeń Szpitalnych [9].

W 2001 r. został wprowadzony system czynny polegający na badaniu zapadalności oraz chorobowości wśród pacjentów w określonych odstępach czasu na terenie całego szpitala. System ten oparty jest na współpracy Polskiego Towarzystwa Zakażeń Szpitalnych z Centers for Disease Control and

Prevention (CDC). Metoda ta polega na codziennym wykrywaniu oraz rejestracji wykrytych zakażeń. System ten jest nadzorowany przez pielęgniarkę epidemiologiczną oraz podlega okresowej kontroli przez Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych (ZKZS). Po wykryciu zakażenia pielęgniarka epidemiologiczna zgłasza fakt do ZKZS, wypełnia kartę rejestracji zakażenia szpitalnego oraz wprowadza elektronicznie informację do specjalistycznego programu, który umożliwia stworzenie zestawień i analiz. Zadaniem pielęgniarki jest również dopilnowanie aby uzyskać całą dokumentację mikrobiologiczną każdego przypadku zakażenia. Informacje uzyskane w ramach Systemu Czynnej Rejestracji Zakażeń Szpitalnych są po zaszyfrowaniu na koniec każdego roku kalendarzowego przekazywane do PTZS z których sporządzane są raporty i analizy na zasadzie anonimowości danych [10].

Zakażenia szpitalne możemy podzielić ze względu na drogę transmisji zakażenia, tj. przeniesienie bezpośrednie kiedy osoba zakażona ma bezpośredni kontakt ze źródłem zakażenia oraz przeniesienie pośrednie gdy skażony przedmiot jest elementem pomiędzy osobą zakażoną a źródłem zakażenia. Elementem opisanym wyżej mogą być narzędzia medyczne bądź odzież ochronną personelu. Transmisja zakażenia może odbywać się również drogą pokarmową poprzez skonsumowanie skażonej wody lub pożywienia oraz drogą kropelkową i powietrzną poprzez cząsteczki, które mogą utrzymywać się w powietrzu np. cząsteczki kurzu i poprzez drogi oddechowe trafić do płuc. Transmisja zakażeń może również odbywać się na drodze przeniesienia drobnoustroju chorobotwórczego poprzez krew lub niezdekontaminowany sprzęt medyczny [1].

Tabela 1. **Drogi przeniesienia drobnoustrojów** [1].

Drugi przenoszenia	Przykładowe patogeny	Źródło
Droga kontaktowa	MRSA, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia spp., Wirus RSV	Dłonie personelu medycznego. Wspólne przedmioty. Zanieczyszczone urządzenia medyczne i powierzchnie.
Droga powietrznokropelkowa	MRSA Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia spp., Grypa, Rhinowirusy, Adenowirusy, Mycoplasma, Bordetella pertussis	Przenoszone na odległość nie większą niż 1–2 metra w kropelkach o średnicy ponad 5 µm tzw. duże jądra skroplenia powstające w wyniku kichnięcia, kaszlu lub mówienia.
Droga powietrznopylowa	Mycobacterium tuberculosis, Wirus ospy wietrznej i półpaśca, Wirus odry SARS-CoV	Przenoszone na większe odległości patogeny w postaci drobnych kropel (1–5 mikrometrów wielkości), unoszące się w powietrzu nawet przez kilka godzin.

Rodzaje zakażeń szpitalnych

Zakażenia miejsca operowanego – oznaczane jako SSI (Surgical Site Infection) dzielimy na powierzchowne, głębokie oraz narządowe [11].

Tabela 2. **Rodzaje zakażenia z uwzględnieniem czasu i miejsca zakażenia** [11].

RODZAJ ZAKAŻENIA	CZAS WYSTĄPIENIA ZAKAŻENIA	MIEJSCE WYSTĄPIENIA ZAKAŻENIA
Powierzchnowe zakażenie miejsca nacięcia (SSI-S)	<30 dni od zabiegu operacyjnego	-skóra -tkanka podskórna (miejsce nacięcia)
Głębokie zakażenie miejsca nacięcia (SSI-D)	<30 dni po zabiegu operacyjnym (bez implantu) <1 roku po zabiegu operacyjnym (użyto implant)	-głęboko położone tkanki (miejsce nacięcia)
Narządowe zakażenie (SSI-O)	<30 dni po zabiegu operacyjnym (bez implantu) <1 roku po zabiegu operacyjnym (użyto implant)	-część anatomiczna inna niż w miejscu nacięcia (np. narządy, przestrzenie, które były naruszone podczas zabiegu operacyjnego)

Tabela 3. Kryteria rozpoznawania przykładowych zakażeń szpitalnych [12].

RODZAJ ZAKAŻENIA	KRYTERIA ROZPOZNAWANIA
Szpitalne zapalenie płuc (PN)	-jedno badanie obrazowe płuc, gorączka > 38°C, leukopenia lub leukocytoza (u osób bez chorób serca i płuc) - kilka zdjęć klatki piersiowej lub badanie tomograficzne(u osób z chorobami płuc i serca) oraz -ropna plwocina, kaszel, duszność, przyśpieszony oddech lub -objawy osłuchowe, świsty Oraz diagnostyka mikrobiologiczna
Zakażenia układu moczowego (UTI)	UTI-A: objawowe zakażenie układu moczowego potwierdzone mikrobiologicznie -gorączka (>38°C), parcie na mocz, częstomocz, dysuria lub tkliwość w okolicy nadłonowej oraz stwierdzono dodatni posiew moczu (przynajmniej jeden z objawów) UTI-B: objawowe zakażenie układu moczowego bez potwierdzenia mikrobiologicznego -gorączka (>38°C), parcie na mocz, zwiększona częstość oddawania moczu, dysuria lub tkliwość w okolicy nadłonowej (przynajmniej jeden z objawów)
Laboratoryjnie potwierdzone zakażenie żyłki naczyniowego (BSI)	- 1 dodatni posiew krwi (obecność uznanego patogenu) lub - gorączka (>38°C), dreszcze lub hipotensja (jeden z objawów) oraz - dwa dodatnie posiewy krwi, z których izolowano florę skóry (dwie różne próbki krwi)

Przyczyny zakażeń szpitalnych

Przyczyną wzrostu zakażeń i występowania drobnoustrojów wielolekoopornych jest powszechne stosowanie antybiotyków. W Polsce podejmowane były działania promujące rozważne stosowanie antybiotykoterapii m.in. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2016-2020. Na podstawie kontroli Najwyższej Izby Kontroli (NIK) w placówkach służby zdrowia w 2017 roku zaobserwowano zjawisko nadużywania antybiotyków. Wzrost ten zaobserwowano w całej Polsce i przewyższał on o 24% średnią unijną [14].

Tabela 4. Wrażliwość patogenów chorobotwórczych [13].

Szczepy	Wrażliwość
MDR(ang. multidrug-resistant)	-niewrażliwe na jeden antybiotyk z trzech grup antybiotyków lub więcej grup leków przeciwbakteryjnych
XDR(ang. extensively-drug-resistant)	-niewrażliwe na co najmniej jeden antybiotyk ze wszystkich grup (wyjątek: wrażliwe na max. dwie grupy antybiotyków)
PDR(ang. pandrug-resistant)	-oporne na wszystkie antybiotyki dostępne we wszystkich grupach leków przeciwbakteryjnych

W literaturze zaobserwowano globalny wzrost stosowania antybiotyków a w latach 2000-2015 stosowanie antybiotykoterapii wzrosło o 65% [15].

Kolejną przyczyną zwiększonej ilości zakażeń szpitalnych są ograniczenia w wykonywaniu badań przesiewowych (BP), które są stosowane w celu identyfikacji pacjentów skolonizowanych wielolekoopornymi drobnoustrojami (ang. MDRO- Multi Drug Resistant Organisms). Głównym celem wykonywania badań przesiewowych jest zapobieganie przeniesieniu drobnoustrojów chorobotwórczych na innych pacjentów. Mając wiedzę o kolonizacji przyjmowanego pacjenta wielolekoopornymi drobnoustrojami, personel szpitala ma możliwość wzmożenia działań zapobiegających rozprzestrzenieniu się patogenu wśród personelu oraz innych pacjentów. Wśród wielolekoopornych drobnoustrojów wyróżniamy:

- **MRSA**- ang. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; metycylino-oporny gronkowiec złocisty
- **VRE**- ang. Vancomycin-Resistant *Enterococcus*; enterokok oporny na wankomycynę
- **CPE**- ang. Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae*; pałeczki *Enterobacteriaceae* wytwarzające karbapenemazę
- **Pałeczki Gram-ujemne ESBL(+)**- ang. Extended Spectrum beta- lactamases; pałeczki wytwarzające Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym.
- **Wielolekooporne szczepy** *Pseudomonas Aeruginosa* i *Acinetobacter Baumannii* [16].

Badania przesiewowe mogą być wykonywane przy przyjęciu pacjenta do niektórych oddziałów szpitala, u takich pacjentów u których występują czynniki ryzyka kolonizacji drobnoustrojami MDRO lub w przypadku wystąpienia ogniska epidemicznego w trakcie trwania hospitalizacji. W celu ograniczenia rozprzestrzeniania MDRO oraz zmniejszenia ryzyka powikłań po zabiegach chirurgicznych zalecane są również badania w kierunku nosicielstwa *Staphylococcus aureus* [16].

W celu wykonania badań przesiewowych wymazy pobierane są z uszkodzonej skóry i rozległych ran. W przypadku MRSA wymazy pobierane są z przedsionków nosa jak również z przewodu pokarmowego. Badanie w kierunku VRE polega na pobraniu wymazu z odbytu ze śladem kału lub pobraniu próbki kału. Wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne są identyfikowane poprzez pobranie wymazu z odbytu ze śladem kału, dodatkowo pobranie materiału z ran, gardła, tchawicy oraz pachwiny [17].

Czynnikiem ryzyka zakażenia wywołanym przez bakterie MRSA, VRE oraz *Clostridium difficile* jest hospitalizacja w pomieszczeniu zajmowanym wcześniej przez zakażonego pacjenta. Powierzchniami podatnymi na zasiedlenie przez chorobotwórcze patogeny mogą być pręty łóżka, stolik, uchwyty drzwi oraz krany. Określono, że bakteria MRSA może przeżyć na powierzchni przedmiotów od 7 dni do 7 miesięcy, VRE od 5 dni do 4 miesięcy natomiast *Clostridium difficile* powyżej 5 miesięcy [17].

Typowymi przyczynami szerzenia się zakażeń jest niewłaściwa higiena rąk [18]. A. R. Marra twierdzi, że procedura mycia i dezynfekcji rąk jest czasochłonna i powoduje przerwy w rutynowych czynnościach związanych z opieką nad pacjentem. Badania wykazały, że w amerykańskich i europejskich szpitalach powtarzalne mycie i dezynfekcja rąk przestrzegane jest w 50 %¹⁹. Ponadto do stylizacji paznokci obecnie stosowane są lakiery hybrydowe lub żelowe utwardzane w lampie LED. Odprysk fragmentu lakieru na paznokciu u personelu medycznego powoduje powstanie kieszonki powietrznej, która stanowi idealne środowisko do rozwoju drobnoustrojów [20]. Wałaszek i wsp. na podstawie badań przeprowadzonych na pielęgniarkach z paznokciami pokrytymi lakierami hybrydowymi i bazą żelową oraz na podstawie badań grupy kontrolnej z naturalną płytką paznokcia stwierdzili, że lakiery hybrydowe i żelowe oraz długość paznokci mają wpływ na skuteczność dezynfekcji [21]. Ponadto personel medyczny nie jest systematycznie doszkalany w zakresie zapobiegania zakażeniom wewnątrzszpitalnym [18].

Pomieszczenia w szpitalu powinny być tak zaprojektowane, aby uniemożliwić szerzenie się zakażeń wśród pacjentów i personelu medycznego, tj. nie dopuścić do krzyżowania się dróg "czystych" i „brudnych”. Prawidłowo rozmieszczone pomieszczenia w szpitalu wpływają na jego funkcjonalność. Odpowiednia wentylacja wpływa na jakość powietrza minimalizując możliwość zakażeń szpitalnych. Wirusy, grzyby i bakterie znajdujące się w powietrzu dla zdrowego człowieka mogą wydawać się nieszkodliwe natomiast pacjent hospitalizowany, który jest obciążony licznymi chorobami z obniżoną odpornością jest bardzo podatny na zakażenie. Dużą uwagę w piśmiennictwie zwrócono na wyposażenie sal, które może być zanieczyszczone chorobotwórczymi patogenami, które z kolei mogą być przenoszone przez personel medyczny w obrębie pacjenta [22]. W piśmiennictwie można znaleźć informacje dotyczące pozytywnego oddziaływania zmniejszonej liczby pacjentów przebywających na jednej sali na częstotliwość występowania zakażeń wśród pacjentów. Stiller A i wsp. wskazali, że przebywając na sali jednoosobowej nie ma bezpośredniego kontaktu pacjenta z pacjentem [23], jak również ograniczona jest możliwość zakażenia współlokatorów sali szpitalnej poprzez ręce personelu²⁴. Wykazano, że w przypadku wirusa SARS-CoV-2 przeniesienie patogenu między pacjentami przebywającymi na jednej Sali nie jest utrudnione i jest bardzo prawdopodobne do przeniesienia przez bliski, niezabezpieczony kontakt z osobami zakażonymi. Ponadto obecne środki zapobiegawcze mają tendencję do pomijania osób bezobjawowych, które mimo tego mają zdolność transmisji wirusa. Minimalizacja zakażeń szpitalnych wywołanych wirusem SARS-CoV-2 jest trudna i stanowi wielkie wyzwanie dla personelu szpitala [25].

Istotnym czynnikiem zmniejszającym transmisję zakażeń są pomieszczenia higieniczno-sanitarne znajdujące się przy każdej sali pacjenta. W przypadku sali jednoosobowej zmniejsza się ryzyko transmisji drobnoustrojów poprzez ograniczenie użytkowania pomieszczeń sanitarnych przez kilku pacjentów [1].

Tabela 5. Podział na strefy w szpitalu [18].

Strefa brudna	Strefa czysta	Strefa jałowa
• szatnie/służa personelu, gdzie zdejmuje się ubranie prywatne lub szpitalne oraz pozostawia się obuwie, • pomieszczenie higieniczno-sanitarne dla personelu (łazienka, toaleta, prysznic), • magazyn brudnej bielizny (miejsce do czasowego przechowywania brudnej bielizny, odpadów medycznych), • pomieszczenie do mycia i dezynfekcji narzędzi chirurgicznych wielokrotnego użycia, • pomieszczenie porządkowe/do przechowywania sprzętu porządkowego, środków czystości, preparatów myjąco-dezynfekujących, przygotowywania roztworów roboczych oraz do mycia i dezynfekcji sprzętu służącego do utrzymania czystości.	• czysta część służby szatniowej personelu: miejsce, w którym zakłada się czystą bieliznę operacyjną, czapkę, maskę oraz czyste, zdezynfekowane obuwie operacyjne, • sala obserwacyjna (wybudzeniowa): może być zlokalizowana na terenie bloku porodowego, operacyjnego lub poza nim, ale w bliskiej od niego odległości (w sali wybudzeniowej należy urządzić stanowisko nadzoru położniczego), ew. służa pacjenta: pomieszczenie, przez które pacjentka wjeżdża i wyjeżdża z bloku operacyjnego; tu następuje przełożenie pacjentki na wózek poruszający się wyłącznie po bloku operacyjnym; przy wyjeździe z pomieszczeń bloku operacyjnego następuje przełożenie pacjentki na łóżko przeznaczone do pobytu pacjenta poza blokiem operacyjnym.	• sala przygotowania pacjentki (znieczulenie pacjentki przed zabiegiem operacyjnym lub wyprowadzenie pacjentki ze znieczulenia), • magazyn lub miejsce przechowywania materiałów sterylnych, • pomieszczenie przygotowania personelu (służa do mycia rąk przed zabiegiem operacyjnym; jest bezpośrednio połączone z salą operacyjną i wyposażone w stanowiska do chirurgicznego mycia rąk; po umyciu personel zakłada sterylne rękawiczki i fartuchy jednorazowego użytku); • sala operacyjna/zabiegowa.

Zbyt mała liczba personelu zatrudnionego w danej placówce ma również wpływ na szerzenie zakażeń poprzez niedostateczne stosowanie się do procedur higienicznych. Według NIK w 2016 roku nastąpił wzrost liczby rozpoznania sepsy o 13% w porównaniu z rokiem 2015. Obserwacje te mogą być wynikiem nieprzestrzegania procedur higienicznych oraz niedostatecznej liczby personelu medycznego o odpowiednich kwalifikacjach. Dane NIK wykazują wykorzystanie diagnostyki mikrobiologicznej w niepełnym wymiarze. W 2017 roku w Polsce było 110 lekarzy mikrobiologów czynnych zawodowo natomiast epidemiologów 219. Liczba badań mikrobiologicznych w przeliczeniu na łóżko szpitalne była dwukrotnie niższa niż w krajach Unii Europejskiej.

W 2016 r. Najwyższa Izba Kontroli objęła kontrolą 18 podmiotów leczniczych. Stwierdzono wzrost zakażeń lekoopornymi szczepami *Klebsiella Pneumoniae* NDM(+) o 278,7% w porównaniu z rokiem poprzednim tj. 2015. W szpitalach, w których przeprowadzono kontrolę w ponad 30% nie podejmowano działań w kierunku realizacji zaleceń organów Państwowej Inspekcji Sanitarnej

(PPIS) w wyznaczonym terminie. Nieprawidłowości wykazane przez PPIS były usuwane przez podmioty lecznicze z opóźnieniem lub nie były usuwane w ogóle²⁶. Ograniczenia personelu wynikające z braku nowoczesnego sprzętu sterylizacyjnego, sprzętu jednorazowego oraz środków dezynfekcyjnych mogą wynikać ze złej sytuacji finansowej podmiotów leczniczych [18].

Zespół kontroli zakażeń szpitalnych

Aby szpital mógł podjąć skuteczne działania zapobiegające powstawaniu zakażeniom szpitalnym powinien utworzyć odpowiednie struktury nadzorujące jednostkę z punktu epidemiologicznego. Komórkami organizacyjnymi w szpitalu są: zespół do spraw kontroli zakażeń szpitalnych oraz komitet kontroli zakażeń szpitalnych, które mają za zadanie zminimalizować ryzyko powstawania zakażeń szpitalnych podczas udzielania świadczeń zdrowotnych

Powołanie zespołu kontroli zakażeń szpitalnych

Zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi wszystkie podmioty lecznicze mają obowiązek podjęcia działań zapobiegających szerzeniu zakażeń i chorób zakaźnych. Ustawa nakłada obowiązek wdrożenia oraz zapewnienia prawidłowego funkcjonowania systemu służącego do zapobiegania oraz zwalczania zakażeń wynikających z udzielanych świadczeń zdrowotnych. Dyrektor szpitala jest osobą na której ciąży obowiązek powołania zespołu i komitetu zakażeń szpitalnych.

Skład zespołu kontroli zakażeń szpitalnych

Przepisy ustawy z dnia 5 grudnia 2008 roku określają skład zespołu kontroli zakażeń szpitalnych. W skład zespołu do spraw zakażeń szpitalnych wchodzi:

- lekarz jako przewodniczący zespołu
- pielęgniarka lub położna
- diagnosta laboratoryjny.

Kwalifikacje członków zespołu kontroli zakażeń szpitalnych

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2010 roku w sprawie kwalifikacji członków kontroli zakażeń szpitalnych określa wymagane kwalifikacje osób wchodzących w skład zespołu ds. zakażeń szpitalnych. Przewodniczący zespołu powinien posiadać przynajmniej 3 letnie doświadczenie pracy w szpitalu na stanowisku lekarz oraz posiadać tytuł specjalisty lub posiadać specjalizację I stopnia w jednej z dziedzin:

- epidemiologia lub higiena i epidemiologia
- mikrobiologia lub mikrobiologia lekarska
- choroby zakaźne
- organizacja ochrony zdrowia
- zdrowie publiczne.

Specjalista do spraw epidemiologii lub higieny i epidemiologii powinien:

- posiadać specjalizacje z pielęgniarstwa epidemiologicznego, epidemiologii lub higieny i epidemiologii
- posiadać średnie medyczne lub wyższe wykształcenie w dziedzinie pielęgniarstwa
- posiadać co najmniej 3 letnie doświadczenie w zawodzie pielęgniarki lub w zawodzie położnej pracującej w szpitalu.

Specjalista do spraw mikrobiologii powinien posiadać:

- specjalizację w dziedzinie mikrobiologii, mikrobiologii medycznej lub mikrobiologii lekarskiej oraz posiadać co najmniej 2 letnie doświadczenie w zawodzie diagnosty laboratoryjnego w szpitalnym laboratorium mikrobiologicznym lub w laboratorium mikrobiologicznym wykonującym badania dla szpitali.

Zadania Zespołu kontroli zakażeń szpitalnych

Według Ustawy z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi do zadań zespołu kontroli zakażeń szpitalnych należy:

- Opracowanie, aktualizowanie systemu zapobiegania i zwalczania zakażeń szpitalnych
- Prowadzenie kontroli wewnętrznej nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy
- Szkolenie personelu w zakresie kontroli zakażeń szpitalnych
- Konsultowanie osób podejrzanych o zakażenie lub chorobę zakaźną oraz tych, u których stwierdzono zakażenie lub chorobę zakaźną [4].
- Ponadto do obowiązków pielęgniarki epidemiologicznej zalicza się:
- Zestawienie rocznych planów szkoleń i kontroli
- Rejestrowanie pacjentów z wykrytym zakażeniem szpitalnym
- Współudział w opracowywaniu procedur higienicznych
- Monitorowanie przestrzegania procedur medycznych w poszczególnych komórkach organizacyjnych
- Organizacja udzielanej opieki i pielęgnacji nad pacjentem z wykrytym zakażeniem szpitalnym [28].

Komitet kontroli zakażeń szpitalnych

Według Ustawy z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi do komitetu kontroli zakażeń szpitalnych należą pracownicy szpitala tj:

a) Kierownik szpitala lub jego przedstawiciel oraz wyznaczana osoba kierująca komórkami organizacyjnymi szpitala:

- działu diagnostyki
- apteki szpitalnej
- centralnej sterylizatorni

b) osoby wchodzące w skład zespołu kontroli zakażeń szpitalnych

c) osoba nadzorująca pracę pielęgniarek w szpitalu

d) lekarz medycyny pracy w oparciu o przepisy ustawy o służbie medycyny pracy z dnia 27 czerwca 1997 roku.

Zadaniami należącymi do komitetu kontroli zakażeń szpitalnych są:

a) opracowanie planu i kierunku systemu zapobiegania i zwalczania zakażeń szpitalnych

b) analiza wyników kontroli wewnętrznej przedstawionej przez zespół kontroli zakażeń szpitalnych

c) opracowanie oraz analiza standardów farmakoprofilaktyki i farmakoterapii zakażeń i chorób zakaźnych w szpitalu.

Za nadzór nad komitetem kontroli zakażeń szpitalnych jest dyrektor szpitala. Art. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2010 roku w sprawie zakresu, sposobu i częstotliwości prowadzenia kontroli wewnętrznej w obszarze realizacji działań zapobiegających szarzeniu się zakażeń i chorób zakaźnych określa, że kontrola wewnętrzna powinna być przeprowadzana nie

rzadziej niż co 6 miesięcy, jednak w przypadku, kiedy stwierdzono nieprawidłowości nie później niż w terminie 3 miesięcy od ostatniej kontroli [29].

Zgłaszalność zakażeń szpitalnych

Zgodnie z art. 13 Ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi wykonywane działania zapobiegające szerzeniu się zakażeń w szpitalu kontrolowane są przez właściwe organy Państwowej Inspekcji Sanitarnej.

W przypadku gdy właściwy Państwowy Inspektor Sanitarny stwierdzi uchybienia wydaje decyzję nakazującą ich usunięcie.

Aktualnie zakażenia szpitalne są rejestrowane w wersji papierowej jako „Karty rejestracji zakażenia szpitalnego” oraz w formie elektronicznej jako baza danych pacjentów z rozpoznanym zakażeniem szpitalnym. Karty rejestracji zakażenia szpitalnego zawierają dane o stanie zdrowia pacjenta, epizodach hospitalizacji oraz przeszłości chorobowej. Zawierają również informację o przeprowadzonych zabiegach operacyjnych oraz stosowanych procedurach medycznych realizowanych wobec pacjenta³⁰.

Opracowanie ogniska epidemicznego odbywa się na podstawie definicji przypadku uzupełnionego o opis ogniska, analizy czynników narażenia, analizy możliwych dróg szerzenia się zakażenia oraz wyeliminowania źródła zakażenia. W przypadku wystąpienia ogniska zakażenia szpitalnego wymagane jest podjęcie ściśle określonych działań polegających na izolacji pacjentów, dekontaminacji powierzchni i rąk, dostosowania procedur sprzątania, postępowania z odzieżą ochronną oraz odpadami medycznymi. Odpowiednie działania muszą być podjęte odpowiednio do specyfiki ogniska w zależności od dróg szerzenia danego zakażenia [31].

W przypadku, gdy w szpitalu występuje podejrzenie lub potwierdzone wystąpienie ogniska epidemicznego zgodnie z Rozporządzeniem Ministra

Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 roku w sprawie listy czynników alarmowych, rejestracji zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala dyrektor jest zobligowany aby przekazać właściwemu państwowemu inspektorowi sanitarnemu "raportu wstępnego o podejrzeniu lub wystąpieniu ogniska epidemicznego" w terminie 24 godzin od momentu podejrzenia lub stwierdzenia wystąpienia ogniska epidemicznego w danej placówce. Natomiast w terminie do 30 dni od zakończenia wygaszenia ogniska szpitalnego należy sporządzić „raport końcowy z wygaszenia ogniska epidemicznego”. Raporty powinny być sporządzone w postaci tabel, których układ jest ściśle określony i zawarty w załącznikach nr 2-4 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 roku w sprawie listy czynników alarmowych, rejestracji zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala.

Podsumowanie

Przeprowadzona analiza piśmiennictwa nasuwa następujące wnioski:

1. Zespół kontroli zakażeń szpitalnych jest strukturą szpitala, która odgrywa najważniejszą rolę w przypadku wystąpienia ogniska epidemiologicznego poprzez czynne działania zmierzające do zmniejszenia rozprzestrzeniania się zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi.
2. Najczęstszą przyczyną transmisji zakażeń są ręce personelu medycznego.
3. Przepelnienie sal szpitalnych sprzyja rozprzestrzenianiu się chorobotwórczych patogenów.
4. Korzyści związane z kontrolą zakażeń szpitalnych w jednym szpitalu są wspólne dla wszystkich instytucji.

Piśmiennictwo

1. Janowicz R.: Ograniczanie zakażeń szpitalnych z wykorzystaniem środków architektonicznych. Bednarska A. (red). Wydawnictwo Wydziału Architektury Politechniki Gdańskiej, Gdańsk 2019.
2. Wieder-Huszla S., Jurczak A., Sołowiej S., Szkup-Jabłońska M., Stanisławska M., Smalec M., Grochans E.: Analiza częstości występowania zakażeń szpitalnych w oddziale neurochirurgii, Problemy Higieny i Epidemiologii 2013, 94(3): 547-550.
3. Drohan S.E., Levin S.A., Grenfell B.T., Laxminarayan R.: Incentivizing hospital infection control. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2019, 26;116(13):6221-6225.
4. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. 2022, poz. 1657)
5. WHO Working Group, Quality Ace In Heath Care 1989.
6. Przondo-Mordarska A., Zakażenia szpitalne, Komitet ds. zakażeń szpitalnych, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 1997.
7. Kołpa M., Grochowska A., Gniadek A., Jurkiewicz B.: Poziom wiedzy personelu medycznego szpitala o przenoszeniu zakażeń drogą kontaktową- wynik badania ankietowego. Zakład Pielęgniarstwa, Instytut Ochrony Zdrowia, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Tarnowie, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum. Przegląd Epidemiologiczny 2015; 69: 615 – 618.
8. Osińska M., Rysiak E., Zaręba R.: Zakażenia szpitalne w aspekcie prawnym. Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 353-356.
9. Seweryn M., Bandała K., Bała M.M., Sroka S., Koperny M., Wszolek M.: Drobnoustroje alarmowe wykryte u pacjentów hospitalizowanych w szpitalach województwa Małopolskiego w latach 2010-2012. Przegląd Epidemiologiczny 2014; 68: 549 – 553.
10. Piekarski R. Indicators of health care useful for assessing the quality of medical services in hospitals (for example Monitoring of Hospital Infections as a requirement of both the international standard ISO 9001: 2015 and Standards Accreditation CMJ). Pielęgniarstwo w Opiece Długoterminowej / Long-Term Care Nursing. 2016;1(4).
11. Hreńczuk M., Piątek T., Kosieradzki M., Małkowski P.: Zakażenie miejsca operowanego u chorych po transplantacji nerki -zadania pielęgniarki w profilaktyce. Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Forum Nefrologiczne 2019, tom 12, nr 1, 65–73.
12. Ministerstwo Zdrowia. Definicje zakażeń związanych z opieką zdrowotną (HAI). Narodowy program ochrony antybiotyków na lata 2011-2015. Warszawa 2016.
13. Minister Zdrowia. Program polityki zdrowotnej. „Narodowy program ochrony antybiotyków na lata 2016-2020”. Warszawa 2016.
14. Lemiech-Mirowska E., Kiersnowska Z.M., Michałkiewicz M., Depta A., Marczak M.: Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system. Ann Agric Environ Med 2021, 16;28(3):361-366.
15. Klein E.Y., Van Boeckel T.P., Martinez E.M., Pant S., Gandra S., Levin S.A., Goossens H., Laxminarayan R.: Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proceedings of the National Academy of Sciences. USA 2018;115, e3463–e3470.
16. Fleischer M., Ozorowski T., Pawlik K.: Zalecenie prowadzenia mikrobiologicznych badań przesiewowych u hospitalizowanych pacjentów. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2017.
17. Facciola A., Pellicano G.F., Visalli G., Paolucci I.A., Venanzi Rullo E., Ceccarelli M., D'Aleo F., Di Pietro A., Squeri R., Nunnari G., La Fauci V.: The role of the hospital environment in the healthcare-associated infections: a general review of the literature. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2019; 23(3): 1266-1278.
18. Mazurek M., Kazmierczak M., Kotlarz B., Czajkowska M.: Wprowadzenie [w:] Poród. Przebieg, zasady prowadzenia i kompetencje położnicze. Podręcznik dla studentów kierunków medycznych Naworska Beata, Kotlarz Barbara (red.). Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 2015.
19. Marra A.R.: Advances in infection control. Einstein. 2016;14(1):108-9.
20. Szarek K., Kabała M., Martirosian G.: Wpływ Higieny Rąk Personelu Medycznego na Transmisję Czynników Etiologicznych Zakażeń Związanych z Opieką Zdrowotną. Postępy Mikrobiologii - Advancements of Microbiology, 2021;60(4):309-315.

21. Wałaszek M., Kwapniewska W., Jagiencarz-Starzec B., Kołpa M., Wolak Z., Wójkowska-Mach J, Rożańska A.: Effectiveness of hand disinfection depending on the type of nail plate coating – a study among nurses working in a specialist hospital. *Med.* 2021; 72:29-37.
22. Bocicor I., Dascalu M., Gaczowska A., Hostiuc S., Moldoveanu A., Molina A., Molnar A., Negoii I., Racoviță V.: Wireless Sensor Network based System for the Prevention of Hospital Acquired Infections. *Proceedings of the 12th International Conference on Evaluation of Novel Software Approaches to Software Engineering 2017.*
23. Stiller A., Salm F., Bischoff P., Gastmeier P. (2016). Relationship between hospital ward design and healthcare-associated infection rates: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2016; 5: 51.
24. Ozorowski T., Fleischer M., Wanke-Rytt M., Pawlik K., Dubiel G., Mączyńska A., Malara M., Sobania M., Synowiec E. K, Giemza M., Pawletko R., Deptuła A.: Zalecenia izolacji chorych w trakcie hospitalizacji. *Stowarzyszenie Epidemiologii Szpitalnej, Polskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Epidemiologicznych 2017.*
25. Du Q, Zhang D, Hu W, Li X, Xia Q, Wen T, Jia H. Nosocomial infection of COVID-19: A new challenge for healthcare professionals. *International Journal of Molecular Medicine* 2021;47(4):31.
26. Najwyższa Izba Kontroli . Zakażenia w Podmiotach leczniczych. Lata 2016-2017 (I półrocze), Warszawa 2018.
27. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2010 roku w sprawie kwalifikacji członków zespołu kontroli zakażeń szpitalnych. (Dz. U. 2014, poz. 746)
28. Ostrogórska P., Gniadek A.: Kompetencje pielęgniarek i położnych z zakresu nadzoru nad zakażeniami szpitalnymi występującymi na oddziałach intensywnej terapii noworodka. *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne* 2015;5(2):189-198.
29. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2010 roku w sprawie zakresu, sposobu i częstotliwości prowadzenia kontroli wewnętrznej w obszarze realizacji działań zapobiegających szarzeniu się zakażeń i chorób zakaźnych (Dz. U. 20 , poz. 646).
30. Dziewa A.M. , Ksykiewicz-Dorota A. Metody monitorowania i rejestracji zakażeń szpitalnych. *Hygeia Public Health* 2012; 47(1): 56-63.
31. Cieślík-Tarkota R, Albertyńska M, Rozwadowska B. i wsp. Ogniska zakażeń szpitalnych w Polsce w latach 2011–2015. *Przegląd Epidemiologiczny* 2017; 71(2): 199–205.
32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 roku w sprawie listy czynników alarmowych, rejestracji zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala.(Dz. U. 2021 r., poz. 240).

OCENA SKUTECZNOŚCI I EFEKTOWNOŚCI LEKÓW – TERAŻNIEJSZOŚĆ I PRZYSZŁOŚĆ

EVALUATION OF EFFECTIVENESS AND EFFECTIVENESS OF MEDICINES – PRESENT AND FUTURE

Szymon Drygała^{1*}, Mateusz Maciejczyk¹

¹*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku; szymon.drygala@wp.pl (autor korespondencyjny)*

Wprowadzenie

Ocena efektywności i skuteczności produktów leczniczych stała się jednym z najważniejszych zagadnień w dziedzinie medycyny i farmacji. Znaczenie tego tematu wynika z faktu, że produkty lecznicze są jednym z najistotniejszych narzędzi, jakie posiadają lekarze w walce z chorobami. Jednocześnie, wiele z tych produktów jest drogich i może wiązać się z ryzykiem działań niepożądanych. Dlatego konieczne jest, aby każdy produkt leczniczy był skuteczny, a jego stosowanie było uzasadnione medycznie i ekonomicznie.

W ciągu ostatnich 30 lat byliśmy świadkami spektakularnych postępów w badaniach naukowych — zaczynając od lepszego zrozumienia patofizjologii podstawowych procesów chorobowych, kończąc na opracowaniu terapii, które zmieniają przebieg i następstwa chorób we wszystkich obszarach medycyny. Co więcej, obserwujemy znaczący progres w dziedzinach, które do tej pory były dla nas całkowitą zagadką tj. w genomice, immunologii, proteomice, metabolomice, epigenetyce. Równolegle znacząco rozwinęła się nauka bazująca na dużych zbiorach danych z uwzględnieniem sztucznej inteligencji (AI).

Pomimo znaczącego postępu w obszarze nauk podstawowych, a także rozwoju technologii, proces implementacji wyżej opisanych odkryć na grunt badań klinicznych pozostaje trudny. Koszt rozwoju leków jest nadal bardzo wysoki, a odsetek niepowodzeń na długiej drodze pomiędzy kandydatem, a

produktem leczniczym jest ogromny. [1,2] Całkowity koszt opracowania nowego leku waha się między 1,5 a 2,5 miliarda dolarów. [3,4] Nie bez znaczenia jest również wydolność systemu opieki zdrowotnej, który jest kluczowy w realizacji badań klinicznych. Te dwa elementy sprawiają, iż potrzebne są innowacyjne strategie, zmieniające oblicze tradycyjnych modeli badań klinicznych.

Pandemia ujawniła wiele nieodłącznych ograniczeń systemowych w prowadzeniu badań i zmusiła instytucje prowadzące badania kliniczne do ponownej oceny wszystkich procesów – stało się to motorem przyspieszającym innowacje w tej dziedzinie. [5,6,7] Wyciągnięte wnioski powinny pomóc naukowcom w projektowaniu i wdrażaniu innowacyjnych badań klinicznych „zorientowanych na pacjenta”.

W ciągu następnej dekady zastosowanie sieci neuronowych i sztucznej inteligencji może zrewolucjonizować badania kliniczne. Włączając w to projektowanie nowych leków, interpretację wyników, usprawnianie elektronicznej dokumentacji medycznej, usprawnianie przepływu informacji. [8]

Celem niniejszej pracy jest omówienie najważniejszych trendów w ocenie efektywności i skuteczności produktów leczniczych, zarówno pod kątem metodologicznym oraz regulacyjnym, jednocześnie wskazując aktualne problemy związane z prowadzeniem badań klinicznych oraz proponując rozwiązania.

Skuteczność, a efektywność leku oraz ich znaczenie

Skuteczność i efektywność produktów leczniczych są terminami, które bardzo często są ze sobą mylone, a w rzeczywistości oznaczają coś zupełnie innego. Badania oceniające skuteczność mają na celu opisanie rezultatów interwencji w idealnych i ściśle kontrolowanych warunkach. Chociaż takie podejście ma wiele metodologicznych przewag, wyniki badań skuteczności często charakteryzują się znacznymi odstępstwami od efektów leczenia w ramach rutynowej praktyki klinicznej. [9] Projektem z wyboru przy ocenie skuteczności jest

randomizowane badanie kontrolowane, gdzie porównuje się interwencję z danym komparatorem lub placebo. [10] Są to projekty, które dostarczają dowodów naukowych niezbędnych do zarejestrowania leku, dorejestrowania wskazania lub rozszerzenie stosowania leku w różnych populacjach (np. populacji pediatrycznej). Mówiąc krótko, są narzędziem do podejmowania decyzji regulacyjnych. Chodź jest to badanie pozwalające uzyskać wiarygodne wyniki, to jednak z wielu powodów na jego podstawie nie można do końca przewidzieć efektu leczenia w praktyce klinicznej. Wynika to chociażby z odmiennej charakterystyki populacji leczonej, gdzie w RCT(ang. Randomized Clinical Trial, badanie kliniczne z randomizacją) mamy listę kryteriów włączenia i wyłączenia, która bardzo często eliminuje osoby starsze, zmagające się z wieloma współistniejącymi chorobami oraz przyjmujące równolegle wiele leków. Dlatego też tzw. badania real-life oceniające efektywność są znakomitym uzupełnieniem RCT. Należy jednak mieć świadomość dotyczącą ograniczeń tych badań. W związku z faktem, iż w tego typu badaniach najczęściej opisuje się efekt leczenia bez zastosowania grupy porównawczej, to nie jesteśmy w stanie wykluczyć, iż wynik leczenia nie jest związany z efektem placebo bądź naturalnym przebiegiem choroby u pacjenta. Niemniej jednak wartość płynąca z badań RWE staje się co raz bardziej zauważalna zarówno przez środowisko medyczne, płatnika oraz firmy farmaceutyczne. [11]

Ocena skuteczności – teraźniejszość i przyszłość

Właściwe zaprojektowanie badania to jeden z najważniejszych etapów badania klinicznego — im lepszy jakościowo protokół (m.in. dobrze przemyślane cele badawcze i punkty końcowe, odpowiednio dobrany czas obserwacji, właściwie wyliczona populacja badania, dobrze dobrana grupa kontrolna), tym sprawniejszy przebieg badania i dzięki temu możliwość szybkiego podjęcia kluczowych decyzji „go/no go”. Co więcej, straty spowodowane złe

zaprojektowanymi, nieudanymi próbami to nie tylko zmarnowane pieniądze, ale także istotne implikacje społeczne.

Wyzwania RCT

Randomizowane badania kontrolowane (RCT) są złotym standardem w generowaniu dowodów we wszystkich dziedzinach medycyny, ponieważ pozwalają na wiarygodne oszacowanie efektu leczenia, eliminując czynniki zakłócające. Idealnie byłoby, gdyby każde leczenie lub interwencja medyczna była testowana za pomocą dobrze zaprojektowanego RCT. Jednak przeprowadzenie RCT nie zawsze jest wykonalne ze względu na wyzwania związane z kosztami, liczebności populacji (choroby rzadkie), barierami etycznymi i czasem niezbędnym do przeprowadzenia tych badań. W samej kardiologii 30 000 RCT nie zostało zakończonych z powodu wyzwań rekrutacyjnych. [12] Co więcej, aktualne badania kliniczne projektowane są w celu zaadresowania konkretnego pytania badawczego, a wiele innych, istotnych pytań klinicznych pozostaje bez odpowiedzi. Zatem tradycyjne paradygmaty projektowania badań muszą być dostosowane do współczesnych, szybkich postępów w genomice, immunologii i medycynie precyzyjnej. [13]

Środowisko badań klinicznych

Efektywna współpraca pomiędzy kluczowymi interesariuszami w obszarze badań klinicznych to niezbędny element sukcesu projektu. Do głównych interesariuszy budujących środowisko badań klinicznych zaliczamy pacjentów, ośrodki badawcze, firmy farmaceutyczne, agencje regulacyjne, organizacje wspierające pacjentów oraz organizacje nadzorujące badania kliniczne na zlecenie (CRO, ang. contract research organization). Pomędzy wymienionymi podmiotami istnieje sieć zależności, która jest elementem dużego ekosystemu badań klinicznych. Ekosystem ten wymaga cyfrowej przebudowy, ponieważ

wiele ośrodków nadal korzysta z papierowej dokumentacji i oprogramowaniem sprzed dziesięcioleci. Ponadto, dostęp pacjenta to badania klinicznego musi zostać ułatwiony, tak aby żaden pacjent nie został niepotrzebnie wykluczony. Leczenie eksperymentalne powinno być jedną z opcji terapeutycznych, które są rutynowo proponowane pacjentowi. Są to jedne z istotniejszych wyzwań przed którymi stoi świat badań klinicznych [14].

Regulacje jako wąskie gardło badań klinicznych

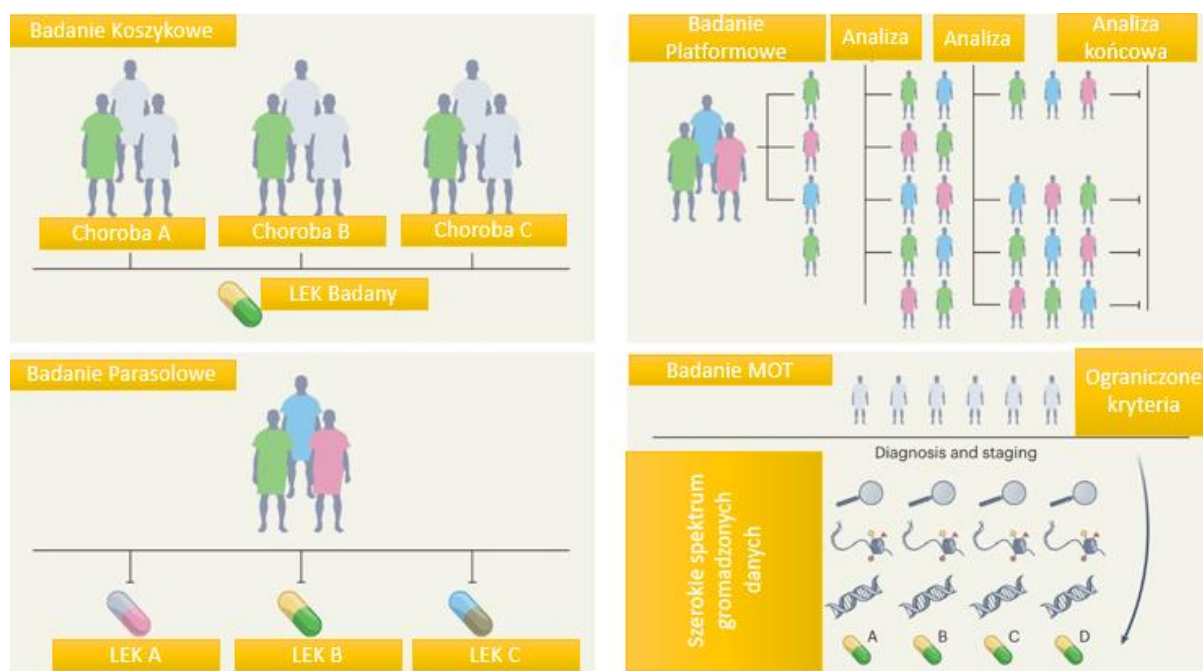
Rozwój nowych leków to wyścig z czasem od złożenia wniosku patentowego do ostatecznego zatwierdzenia leku przez agencję regulacyjną [15]. Czas opracowywania nowego produktu leczniczego wynosi średnio około 10 lat. Pandemia COVID-19 pokazała, iż możliwe jest przyspieszenie tego procesu. Scenariusz opracowania szczepionek mRNA i doustnych tabletek nirmatrelwiru/rytonawiru do leczenia COVID-19, z których oba wdrożono w ciągu roku nie powinien być wyjątkiem [16]. Wyciągnięte wnioski powinny stanowić model dla wielu obszarów terapeutycznych. Bardzo dobrymi przykładami pokazującymi, iż da się skrócić opisywaną ścieżkę są ozymertynib (niedrobnokomórkowy rak płuca) - 984 dni poprzez przyspieszoną rejestrację) oraz eleksakaftor (mukowiscydoza) - 1043 dni drogą standardową [15].

Pomimo faktu, iż FDA (ang. Food and Drug Administration) jest regulatorem dla USA, to ich wpływ na procesy związane z rejestracją leków jest globalny. Inne organy regulacyjne, takie jak Europejska Agencja Leków, Krajowa Administracja Produktami Medycznymi w Chinach i Centralna Organizacja Kontroli Standardów Leków w Indiach, które łącznie obsługują ponad 3 miliardy światowej populacji, również stają się kluczowymi graczami w tym sektorze. Ponadto w 2019 utworzono Afrykańską Agencję Leków, w celu poprawy dostępności leków, zwłaszcza w przypadku zakaźnych chorób endemicznych na kontynencie afrykańskim [17]. Pomimo, iż agencje działają niezależnie, to istnieje pilna potrzeba globalnej harmonizacji pracy organów regulacyjnych w celu

rozwiązania problemu znacznych dysproporcji w wymaganiach regulacyjnych odnośnie dostępu do badań klinicznych, czy ścieżce rejestracji nowego produktu leczniczego [18].

Postęp w projektowaniu RCT

W praktyce klinicznej potrzebne są dowody wysokiej jakości, co tradycyjnie osiągnąć za pomocą RCT [19]. W ostatniej dekadzie poczyniono znaczne postępy w projektowaniu i wdrażaniu protokołów „głównych” (nadrzędnych protokołów, które spinają protokoły podrzędne), co w praktyce doprowadziło do wielu zmian, które poprawiły stagnację panującą w obszarze RCT. Ponadto, protokoły główne mogą obejmować równoległe badania interwencyjne dotyczące pojedynczej choroby lub wielu chorób [19]. Protokoły główne obejmują cztery różne klasy badań — badanie parasolowe, badanie koszykowe, badanie platformowe i MOT (ang. Master Observational Study) (Ryc 1.). Każdy z nich jest unikalnym projektem, który może obejmować niezależne ramiona i może być analizowany indywidualnie, bądź zbiorczo [20,21].



Rycina 1. Rodzaje badań prowadzonych w ramach protokołów głównych (zmodyfikowano na podstawie <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02160-z>).

Badanie parasolowe

Badania parasolowe oceniają wiele terapii celowanych dla tej samej jednostki chorobowej. Przykłady obejmują badanie raka piersi I-SPY (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And Molecular Analysis) oraz Lung-MAP (Protokół główny raka płuc) [22,23].

Badania koszykowe

Badania koszykowe to badania, w których ocenia się terapię celowaną w wielu różnych chorobach, z których wszystkie mają tę samą przyczynę genetyczną. Do przykładów należą badania: VE-Basket [24], Rare Oncology Agnostic Research (ROAR) [25], ARROW [26] i LIBRETTO-001. [27,28] Wymienione protokoły doprowadziły do zarejestrowania kilku leków w określonych populacjach.

Badania platformowe

Są to wieloramienne, wieloetapowe projekty badawcze, które porównują kilka interwencji ze wspólną grupą kontrolną w ramach tego samego protokołu głównego. Dodatkowo mogą być projektami badań bez określonej daty zamknięcia i są bardziej efektywne niż badania tradycyjne ze względu na wspólne ramię kontrolne, co gwarantuje, że większy odsetek pacjentów zostanie włączony do ramion eksperymentalnych. Bardzo dobrym przykładem jest badanie platformowe Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). Badanie to wykazało, że deksametazon jest skutecznym lekiem na COVID-19, a także potwierdziło, iż hydroksychlorochina ostatecznie jest nieskuteczna [29]. Badania platformowe są z założenia elastyczne i ich główną ideą jest możliwość dodawania kolejnych interwencji w trakcie trwania badania. Przykładem jest brytyjskie badanie Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic CHoices (plasmaMATCH) [30]. Chociaż wspomniane

wyżej badania zostały zaprojektowane w kontekście opracowywania leków w onkologii i chorobach zakaźnych, zakres badań platformowych można wykorzystać w innych dziedzinach [31].

MOT

MOT jest prospektywnym badaniem obserwacyjnym, gdzie kryteria włączenia/wyłączenia są mocno ograniczone, co pozwala na zrekrutowanie dużej liczby pacjentów o bardzo zróżnicowanej charakterystyce. Badanie to pozwala na gromadzenie szerokiego spektrum danych klinicznych [32]. MOT jest również połączeniem głównego badania interwencyjnego i prospektywnego badania obserwacyjnego, co przekłada się na połączenie mocy protokołu interwencyjnego z szeroką gamą danych pozyskiwanych z rutynowej praktyki klinicznej (RWD) [21,32]. Podejście to mogłoby być dopasowane i wykorzystane do zbierania potencjalnych RWD w wielu specjalnościach. Jednym z przykładów jest Registry of Oncology Outcomes Associated with Testing and Treatment (ROOT) MOT [21].

RWE jako nowy trend w ocenie efektywności leków

Jednym z głównych zarzutów względem badań klinicznych jest to, iż ich wyniki nie są reprezentatywne dla populacji ogólnej cierpiącej na daną jednostkę chorobową. Bardzo często restrykcyjne kryteria wejścia do badań klinicznych i ograniczone analizy wykonane w celu udzielenia odpowiedzi na konkretne pytania kliniczne, mogą nie mieć przełożenia na pacjentów leczonych w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Można zatem powiedzieć, iż istnieje luka pomiędzy światem badań klinicznych, a światem rzeczywistym. W związku z powyższym podjęto próby wypełnienia tej luki, zwłaszcza że RWE (ang. Real World Evidence) staje się istotnym uzupełnieniem dowodów stanowiących podstawę do podejmowania decyzji regulacyjnych [33,34].

Ważne jest rozróżnienie między RWD, które odnosi się do danych generowanych w ramach rutynowej opieki nad pacjentami [34], a RWE, czyli dowodami uzyskanymi na bazie RWD. RWE jest generowane na podstawie badań lub analiz istniejących baz danych i nie ogranicza się do badań z randomizacją, lecz jest rezultatem prospektywnych i/lub retrospektywnych badań obserwacyjnych, czy też badań pragmatycznych [34].

RWE w ujęciu regulacyjnym

Na całym świecie obserwuje się rosnące znaczenie RWE. Przejawia się to implementacją międzynarodowych inicjatyw oraz kształtowaniem ram prawnych dotyczących tego zagadnienia przez organy regulacyjne. Uważa się, że wdrożenie RWE we wczesnej ocenie nowych terapii może przyspieszyć proces rejestracji oraz obniżyć koszty opracowywania leków [35]. Świetnym przykładem korzyści płynących z RWE są badania w obszarze chorób rzadkich, gdzie dowody naukowe bardzo często ograniczają się do studium przypadków lub badań z niewielką liczbą pacjentów. Bazując na EHR i globalnych rejestrach, możliwym byłoby lepsze poznanie epidemiologii danej choroby rzadkiej oraz efektów leczenia [36].

Przyszłość w ocenie skuteczności i efektywności leków

Sztuczna inteligencja

Wykorzystanie sztucznej inteligencji w medycynie nabrało rozpędu na przestrzeni kilku ostatnich lat. Przypuszcza się, że na przestrzeni kolejnych paru, będzie już nieodzownym elementem pracy medyka. W kilku RCT oceniono korzyści płynące z zastosowanie sztucznej inteligencji w rozpoznawaniu pewnych wzorców oraz zdolności do interpretacji np. wyników badań takich jak mammografia, badania przesiewowe w kierunku raka płuc, interpretacja EKG,

badania przesiewowe w kierunku migotania przedsionków, interpretacja kolonoskopii, diagnostyce raka, śledzenie rozwoju stwardnienia zanikowego bocznego i choroby Parkinsona, diagnostyka zmian skórnych, czy badania przesiewowe w kierunku chorób oczu [37]. Większość badań nad sztuczną inteligencją koncentruje się jednak na wykorzystaniu ich w rutynowej praktyce klinicznej, a nie na potrzeby badań klinicznych [38].

Integracja sztucznej inteligencji z badaniami klinicznymi okazała się być wolniejsza niż przewidywano, głównie ze względu na fakt, iż środowisko medyczne aktualnie postrzega ją bardziej jako konkurenta, a nie sprzymierzeńca [39]. Wytyczne dotyczące protokołów badań klinicznych (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials–Artificial Intelligence (SPIRIT-AI) i publikacje (Consolidated Standards of Reporting Trials-Artificial Intelligence (CONSORT-AI) [40,41] mają na celu osiągnięcie wystandaryzowanego i przejrzystego sposobu raportowania w randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem sztucznej inteligencji.

Sztuczna inteligencja może być rozwiązaniem wyzwań poruszanych w poprzednich rozdziałach tj. metodologia badawcza niedostosowana do nowych wyzwań, słaba rekrutacja pacjentów, słaba wydajności operacyjna w prowadzeniu badań i ich monitorowaniu. Tak jak wcześniej opisywano, prowadzenie badań klinicznych jest nadal pod wieloma względami prymitywne. Przykładem są niektóre badania onkologiczne, gdzie zwyczajnie mierzy się zmiany i obserwuje je w czasie, a skuteczność leku ocenia się na podstawie zmiany ich rozmiarów względem punktu startowego. Sztuczna inteligencja czy sieci neuronowe mogą pomóc w zautomatyzowanym i szybkim przetwarzaniu tego typu informacji [42]. Przykładowo w badaniach parametry życiowe są mierzone w klinice zgodnie z terminarzem wizyt zdefiniowanym w protokole. Bazując na nowych technologiach i sztucznej inteligencji dane te mogłyby być śledzone w czasie rzeczywistym za pomocą odpowiednich czujników i dynamicznie interpretowane.

Obecna piramida EBM (ang. Evidence Based Medicine) dostarcza ograniczonych dowodów dotyczących skuteczności/efektywności leczenia „zwykłego” pacjenta. Konieczna jest pogłębiona synteza i analiza wszystkich dostępnych danych medycznych, aby stworzyć medycynę opartą na dowodach nowej generacji. Głównym wyzwaniem w nadchodzących latach będzie wykorzystanie potencjału generowania wielowymiarowych dowodów poprzez ekstrakcję, zestawianie i eksplorację dużych zbiorów danych historii medycznej (elektroniczna dokumentacja medyczna), danych opisujących jakość życia pacjentów, wszystkich opublikowanych badań klinicznych, RWD, danych z co raz bardziej popularnych inteligentnych urządzeń, aby zapewnić dowody nowej generacji. Narzędziem, które może sprawnie przeanalizować tak duże zbiory danych, umożliwiając jednocześnie wnioskowania jest właśnie sztuczna inteligencja [43].

Koalicja ds. opracowywania nowych leków

Obecnie przemysł farmaceutyczny jest głównym motorem rozwoju leków, a jego wydatki znacznie przekraczają inwestycje jakiejkolwiek agencji krajowych [33]. Istnieją dwa główne źródła protokołów badawczych – wspomniany przemysł farmaceutyczny oraz ośrodki akademickie realizujące niekomercyjne badania kliniczne. Badanie niekomercyjne bardzo często realizowane są przy ograniczonym budżecie oraz niepełnym know how. Ich przedmiotem bardzo rzadko jest ocena nowych, eksperymentalnych molekuł, a także praktycznie nigdy nie kończą się rejestracją nowego leku czy wskazania. Przykładem konieczności budowania kolacji pomiędzy firmami farmaceutycznymi, ośrodkami akademickimi oraz agencjami regulacyjnymi są choroby rzadkie, gdzie ryzyko inwestycji w ten obszar uważa się za dość wysokie. Dlatego też agencje regulacyjne opracowały programy zachęcające do opracowywania leków w obszarze chorób rzadkich [1]. Wiele instytucji akademickich zawiera z przemysłem farmaceutycznym strategiczne sojusze dotyczące podziału ryzyka, aby zacieśniać współpracę we wszystkich fazach rozwoju przedklinicznego i klinicznego przyszłego leku. Tego typu innowacyjne modele partnerstwa ustanowiły precedens

w przypadku chorób takich jak np. mukowiscydoza, szpiczak mnogi, cukrzyca typu 1 [1]. Ta współpraca skutecznie przyspieszyła innowacje na wszystkich etapach opracowywania leków i dostarczyła wartościowych dowodów do utrzymania i wspierania większej liczby tego typu przedsięwzięć.

Kluczowa rola mediów społecznościowych

Media społecznościowe (Twitter, Facebook itd.) mogą przyczynić się do poprawy budowania świadomości na temat badań klinicznych, a także w sposób pośredni sprzyjać rekrutacji pacjentów. Aktualnie ponad 4,48 miliarda ludzi korzysta z mediów społecznościowych na całym świecie, a przewiduje się, że liczba ta wzrośnie do prawie 6 miliardów w 2027 roku [44]. Niestety, jest to bardzo dobre źródło to szerzenia zarówno informacji, jak i dezinformacji. Pacjenci, zwłaszcza ciężko chorzy, na własną rękę podejmują się leczenia w oparciu o wiedzę zdobytą on-line. Dlatego też, internetowe społeczności pacjentów (fora, grupy dyskusyjne) mogą zapewnić dobre środowisko do dzielenia się rzetelnymi informacjami, a także stanowić cenne narzędzie do monitorowania stosowania leków. Korzystając z danych, którymi pacjenci dzielą się w Internecie, możliwe jest zaplanowanie badań obserwacyjnych, które stanowią będą kolejną „cegielek” do zbudowania pełnego RWD. Dobrym przykładem jest strona internetowa PatientsLikeMe, gdzie wykorzystano algorytm analizujący dane zgłaszane przez pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym, którzy stosowali leczenie węglanem litu [45]. Wnioski z przeprowadzonej analizy pokrywały się z wynikami RCT, sugerując, że tego typu baza danych może przyspieszyć opracowywanie leków i pomóc w ocenie efektywności dostępnych terapii.

Podsumowanie

Sukces przyszłych badań oceniających skuteczność i efektywność leków wymaga fundamentalnej zmiany w sposobie projektowania, prowadzenia,

monitorowania, raportowania, a także niezbędne są zmiany regulacyjne, aby możliwie najszybciej generować najwyższej jakości dowody. Rutynowa praktyka kliniczna i badania kliniczne są obecnie postrzegane jako dwa niezależne byty (być może ze względu na sposób finansowania), jednakże ich nadrzędnym celem dobro pacjenta. Pandemia COVID-19 pokazała, iż rutynowa opieka kliniczna

i badania kliniczne mogą działać synergistycznie w celu generowania dowodów. Świetnym przykładem i wzorem dla kolejnych tego typu inicjatyw powinno być badanie RECOVERY. Innowacje w obszarze badań powinny prowadzić do tego, aby każdy ośrodek kliniczny, stał się zarazem placówką badawczą. System opieki zdrowotnej powinien dążyć do pełnej integracji, generując wartościowe RWE, gdzie badania kliniczne i rutynowa praktyka kliniczna są jednością.

Wnioski z przedstawionej pracy wskazują na potrzebę dalszego rozwoju i doskonalenia metod oceny efektywności i skuteczności produktów leczniczych, z uwzględnieniem nowych trendów i innowacji, takich jak real-world evidence, sztuczna inteligencja i Big Data. Jednocześnie należy zwracać uwagę na wyzwania i kontrowersje związane z oceną efektywności i skuteczności produktów leczniczych, takie jak brak danych na temat długoterminowych skutków ubocznych oraz problemy związane z oceną jakości życia pacjentów. Wprowadzenie innowacyjnych podejść i technologii w połączeniu z wiedzą i doświadczeniem z dziedziny medycyny może finalnie przyczynić się do poprawy funkcjonowania systemu ochrony zdrowia.

Piśmiennictwo

1. Ramsey, B. W., Nepom, G. T. & Lonial, S. Academic, foundation, and industry collaboration in finding new therapies. *N. Engl. J. Med.* 376, 1762–1769 (2017).
2. Butler, D. Translational research: crossing the valley of death. *Nature* 453, 840–842 (2008).
3. DiMasi, J. A., Grabowski, H. G. & Hansen, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J. Health Econ.* 47, 20–33 (2016).
4. Wouters, O. J., McKee, M. & Luyten, J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009–2018. *JAMA* 323, 844–853 (2020).

5. Subbiah, V. A global effort to understand the riddles of COVID-19 and cancer. *Nat. Cancer* 1, 943–945 (2020).
6. Flaherty, K. T. et al. Rethinking cancer clinical trial conduct induced by COVID-19: an academic center, industry, government, and regulatory agency perspective. *Cancer Discov.* 11, 1881–1885 (2021).
7. Samimi, G. et al. Lessons learned from the impact of COVID-19 on NCI-sponsored cancer prevention clinical trials: moving toward participant-centric study designs. *Cancer Prev. Res.* 15, 279–284 (2022).
8. Menta, A. K., Subbiah, I. M. & Subbiah, V. Bringing wearable devices into oncology practice: fitting smart technology in the clinic. *Discov. Med.* 26, 261–270 (2018).
9. Wells KB. Treatment research at the crossroads: the scientific interface of clinical trials and effectiveness research. *Am J Psychiatry.* 1999;156(1):5–10.
10. Klein DF. Preventing hung juries about therapy studies. *J Consult Clin Psychol.* 1996;64(1):81–87.
11. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res.* 2021 Jul-Sep;12(3):171–174. doi: 10.4103/picr.picr_62_21. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34386383; PMCID: PMC8323556.
12. Krittanawong, C., Johnson, K. W. & Tang, W. W. How artificial intelligence could redefine clinical trials in cardiovascular medicine: lessons learned from oncology. *Per. Med.* 16, 83–88 (2019).
13. Subbiah, V. & Kurzrock, R. Challenging standard-of-care paradigms in the precision oncology era. *Trends Cancer* 4, 101–109 (2018).
14. Wong, D. R., Bhattacharya, S. & Butte, A. J. Prototype of running clinical trials in an untrustworthy environment using blockchain. *Nat. Commun.* 10, 917 (2019).
15. Brown, D. G., Wobst, H. J., Kapoor, A., Kenna, L. A. & Southall, N. Clinical development times for innovative drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 21, 793–794 (2021).
16. Anderson, A. S. A lightspeed approach to pandemic drug development. *Nat. Med.* 28, 1538 (2022).
17. Ncube, B. M., Dube, A. & Ward, K. Establishment of the African Medicines Agency: progress, challenges, and regulatory readiness. *J. Pharm. Policy Pract.* 14, 29 (2021).
18. Moyers, J. T. & Subbiah, V. Think globally, act locally: globalizing precision oncology. *Cancer Discov.* 12, 886–888 (2022).
19. Woodcock, J. & LaVange, L. M. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N. Engl. J. Med.* 377, 62–70 (2017).
20. Park, J. J. H. et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials* 20, 572 (2019).
21. Dickson, D. et al. The master observational trial: a new class of master protocol to advance precision medicine. *Cell* 180, 9–14 (2020).
22. Das, S. & Lo, A. W. Re-inventing drug development: a case study of the I-SPY 2 breast cancer clinical trials program. *Contemp. Clin. Trials* 62, 168–174 (2017).
23. Redman, M. W. et al. Biomarker-driven therapies for previously treated squamous non-small-cell lung cancer (Lung-MAP SWOG S1400): a biomarker-driven master protocol. *Lancet Oncol.* 21, 1589–1601 (2020).
24. Subbiah, V. et al. Pan-cancer efficacy of vemurafenib in BRAFV600-mutant non-melanoma cancers. *Cancer Discov.* 10, 657–663 (2020).
25. Subbiah, V. et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAFV600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 36, 7–13 (2018).
26. Subbiah, V. et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat. Med.* 28, 1640–1645 (2022).
27. Drilon, A. et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 383, 813–824 (2020).
28. Subbiah, V. et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 23, 1261–1273 (2022).
29. Normand, S.-L. T. The RECOVERY platform. *N. Engl. J. Med.* 384, 757–758 (2020).
30. Turner, N. C. et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasma-MATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. *Lancet Oncol.* 21, 1296–1308 (2020).
31. Gold, S. M. et al. Platform trials and the future of evaluating therapeutic behavioural interventions. *Nat. Rev. Psychol.* 1, 7–8 (2022).
32. Dickson, D. et al. Snapshot: trial types in precision medicine. *Cell* 181, 208 (2020).
33. Sherman, R. E., Davies, K. M., Robb, M. A., Hunter, N. L. & Califf, R. M. Accelerating development of scientific evidence for medical products within the existing US regulatory framework. *Nat. Rev. Drug Discov.* 16, 297–298 (2017).

34. Concato, J. & Corrigan-Curay, J. Real-world evidence—where are we now? *N. Engl. J. Med.* 386, 1680–1682 (2022).
35. Khozin S., Blumenthal G.M., Pazdur R. Real-world Data for Clinical Evidence Generation in Oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017;109:djx187.
36. Aymé S., Bellet B., Rath A. Rare diseases in ICD11: Making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015;10:35. doi: 10.1186/s13023-015-0251-8.
37. Rajpurkar, P., Chen, E., Banerjee, O. & Topol, E. J. AI in health and medicine. *Nat. Med.* 28, 31–38 (2022).
38. Weissler, E. H. et al. The role of machine learning in clinical research: transforming the future of evidence generation. *Trials* 22, 537 (2021).
39. Adashek, J. J., Subbiah, I. M. & Subbiah, V. Artificial intelligence systems assisting oncologists? Resist and desist or enlist and coexist. *Oncologist* 24, 1291–1293 (2019).
40. Liu, X. et al. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. *Nat. Med.* 26, 1364–1374 (2020).
41. Cruz Rivera, S. et al. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI extension. *Nat. Med.* 26, 1351–1363 (2020).
42. Kickingeder, P. et al. Automated quantitative tumour response assessment of MRI in neuro-oncology with artificial neural networks: a multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol.* 20, 728–740 (2019).
43. Jarow, J. P., LaVange, L. & Woodcock, J. Multidimensional evidence generation and FDA regulatory decision making: defining and using “real-world” data. *JAMA* 318, 703–704 (2017).
44. Dean, B. Social network usage & growth statistics: how many people use social media in 2022? Backlinko <https://backlinko.com/social-media-users> (2021).
45. Wicks, P., Vaughan, T. E., Massagli, M. P. & Heywood, J. Accelerated clinical discovery using self-reported patient data collected online and a patient-matching algorithm. *Nat. Biotechnol.* 29, 411–414 (2011).

FREE OF CHARGE international conference |
ACTIVE and **PASSIVE** participation | **HYBRID** event
online and stationary | **LANGUAGE** - English and Polish |
EDUCATIONAL CREDITS | certified **WORKSHOPS**



INTERNATIONAL CONFERENCE FOR YOUNG SCIENTISTS
"BIOMARKERS OF CIVILIZATION DISEASES"

26TH APRIL, 2024

BRANICKI PALACE, BIALYSTOK



www.umb.edu.pl/en/biomarkery

